

Bagó

en Cardiología y Metabolismo

Es una producción de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Vol. 7 N° 4, Agosto 2018

Resúmenes Destacados

Tratamiento con Clopidogrel y Riesgo de Eventos Isquémicos: Papel de los Polimorfismos del Gen P2Y12

Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing; Tianjin Eye Hospital, Tianjin; China y otros centros participantes. Pág. 7

Sarcopenia en los Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Aguda Descompensada

Niigata City General Hospital, Niigata, Japón. Pág. 10

Antioxidantes como Coadyuvantes en el Tratamiento de la Hipertensión

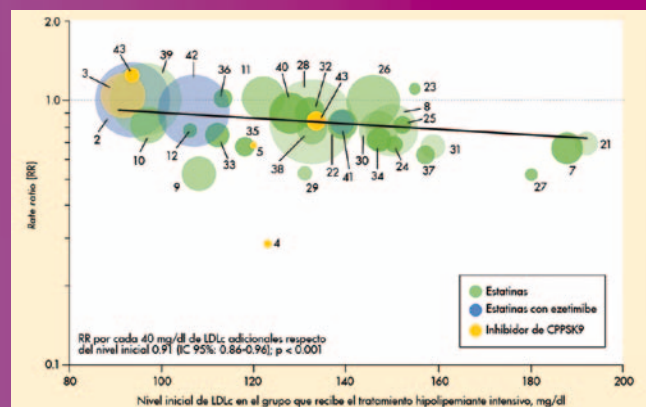
Università Federico II, Nápoles; Università degli Studi di Salerno, Baronissi, Italia. Pág. 13

Eficacia de las Estatinas en las Lesiones no Primarias en el Síndrome Coronario Agudo

Iwate Medical University, Morioka, Japón. Pág. 16

Resumen Especial

Asociación entre la Lipidemia y la Mortalidad



Si bien la asociación entre la reducción del riesgo cardiovascular y la intensidad de la terapia hipolipemiente está ampliamente comprobada, aún se desconoce la magnitud de este tratamiento sobre la mortalidad.

Inova Heart and Vascular Institute, Falls Church; University of Iowa, Iowa; EE.UU. y otros centros participantes. Pág. 3

Resumen Especial

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

Association between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality after LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-Analysis

de
Navarese EP, Robinson JG, Gurbel PA y colaboradores

integrantes de
Inova Heart and Vascular Institute, Falls Church; University of Iowa, Iowa, EE.UU. y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

American Journal of Cardiology
122(1):6-11, Jul 2018

Asociación entre la Lipidemia y la Mortalidad

Si bien la asociación entre la reducción del riesgo cardiovascular y la intensidad de la terapia hipolipemiente está ampliamente comprobada, aún se desconoce la magnitud de este tratamiento sobre la mortalidad.

Introducción

Se ha demostrado recientemente que los fármacos hipolipemiantes, en general, y las estatinas, en particular, reducen la tasa de aparición de eventos cardiovasculares. Además, se comprobó que el control adicional de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), logrado con el agregado de fármacos como ezetimibe o anticuerpos inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) como terapia adyuvante, intensifica esta reducción. Sin embargo, la información respecto de la magnitud de la disminución de la mortalidad total y cardiovascular individual es menos congruente y difiere entre ensayos clínicos. Si bien se observaron beneficios en estudios controlados con estatinas, no hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular a cinco años al evaluar distintas dosis de tratamientos con estatinas o el agregado de ezetimibe o evolocumab. Las diferencias en el tratamiento parecen influir al estimar los beneficios potenciales.

Los niveles iniciales de LDLc disminuyeron con el tiempo, desde 188 mg/dl hasta 92 mg/dl, en ensayos clínicos que evaluaron resultados cardiovasculares. También, la eficacia de las terapias empleadas en la reducción del LDLc tuvo una influencia significativa.

Por este motivo, el objetivo de esta revisión sistemática y metanálisis fue determinar si los niveles iniciales de LDLc o la magnitud de la disminución del LDLc con estatinas, ezetimibe y anticuerpos inhibidores de la PCSK9 se asocian con la reducción en la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular y con la disminución de las tasas de los eventos cardiovasculares fatales y no fatales.

Métodos

Se emplearon métodos recomendados por la *Cochrane Collaboration* para la elaboración de metanálisis. Se seleccionaron artículos de las bases de datos de información clínica más empleadas. Los criterios de inclusión de los trabajos fueron diseño aleatorizado con al menos 1000 sujetos sometidos a terapia hipolipemiente por al menos 48 semanas, basada o no en estatinas, que informaran resultados relacionados con la mortalidad total y cardiovascular. La estrategia farmacológica más potente para la disminución del LDLc se definió como la terapia más intensiva, en tanto que la terapia menos intensiva se estableció en el grupo control.

Los criterios principales de valoración fueron la mortalidad total y la mortalidad cardiovascular, mientras

que los criterios secundarios incluyeron los eventos como el infarto agudo de miocardio, los eventos cerebrovasculares, la revascularización y los eventos cardiovasculares graves.

Se calcularon los *rate ratio* (RR), con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), para conocer las diferencias potenciales en la duración del estudio y la exposición a los fármacos. Estos resultados se ajustaron por personas-años. Las diferencias absolutas de riesgo (DAR) se expresaron como eventos por cada 1000 personas-año. Para el ajuste de los datos se empleó un modelo de efectos aleatorios con metarregresión con el nivel de LDLc como modelo principal, con covarianzas posteriores. También se evaluó la heterogeneidad estadística y se calcularon los RR con un modelo de efectos aleatorios. Un valor de $p < 0.05$ se estableció como estadísticamente significativo.

Resultados

Se identificaron 11 756 estudios; 11 625 fueron excluidos por el contenido del resumen y 99, por no cumplir los criterios de inclusión. Cada análisis de un evento incorporó a 34 estudios, mientras que el análisis de los eventos cardiovasculares graves se realizó con 32 estudios; estos análisis incorporaron a 270 288 y 258 333 pacientes, respectivamente. Veintiséis estudios evaluaron las estatinas como monoterapia; en tres estudios los pacientes recibieron estatinas y ezetimibe, y en cinco trabajos se administraron estatinas y anticuerpos inhibidores de la PCSK9. Respecto de los niveles de prevención, 8 estudios fueron de prevención primaria, 16 de prevención secundaria y 10 involucraron ambos niveles. El seguimiento promedio más prolongado fue de 6.7 años (media ponderada: 3.9 años). Los niveles basales de LDLc se hallaron entre 92 mg/dl y 192 mg/dl, con un promedio de 122 mg/dl. El riesgo de sesgo de publicación no existió o fue moderado y no hubo diferencias significativas al respecto. Todos los estudios fueron multicéntricos y se condujeron de acuerdo con la intención de tratar. En 28 de los 34 trabajos, el personal y los participantes estuvieron a ciego, en tanto que, en 32 de 24 ensayos, la evaluación de los resultados fue a ciego.

Respecto de la mortalidad por todas las causas, el 7.08% de los pacientes que recibió terapia hipolipemiente más intensa y el 7.7% de los tratados de manera menos intensa fallecieron. En los análisis de metarregresión se determinó que, por cada reducción de 40 mg/dl en el LDLc al momento de iniciado el estudio, la terapia más o menos intensiva se asoció con un cambio de 0.91 en el RR para la mortalidad por todas las causas (IC 95%: 0.86 a 0.91; $p = 0.001$; DAR: -1.05 casos de incidencia por cada 1000 personas-años). Este valor no se alteró después de realizar ajustes multivariados. Al efectuar un análisis por subgrupos de los niveles basales del LDLc se determinó que el riesgo de

mortalidad por todas las causas se asoció con una reducción significativa únicamente en los pacientes con valores de 100 mg/dl o más ($p < 0.001$). El subgrupo con LDLc inicial con niveles mayores de 160 mg/dl tuvo la mayor reducción (RR: 0.72; $p < 0.001$; DAR: -4.37 casos de incidencia por 1000 personas-años). La heterogeneidad estadística calculada se debió a las diferencias en las terapias hipolipemiantes entre los estudios y se observó en los niveles de LDLc entre 100 y 129 mg/dl.

El segundo criterio principal de evaluación fue la mortalidad cardiovascular. En este caso, se observó que el 3.48% de los pacientes asignados al tratamiento hipolipemiente más intenso contra 4.07% de aquellos que recibieron la terapia menos intensiva fallecieron durante el seguimiento por causas cardiovasculares. En el análisis de metarregresión se observó que por cada 40 mg/dl de disminución en el comienzo del estudio, el tratamiento más intenso se asoció con un cambio de 0.86 en el RR de la mortalidad cardiovascular (IC 95%: 0.80 a 0.94; $p < 0.001$; DAR: -1.0 casos de incidencia por cada 1000 personas-años). La reducción del riesgo asociada con la terapia más o menos intensiva fue de 0.84 (IC 95%: 0.79 a 0.89), aunque varió con el nivel inicial de LDLc. En el análisis por subgrupos se observó que la mortalidad cardiovascular se asoció con una reducción en el riesgo únicamente en los ensayos en los que los niveles de LDLc fueron superiores a 100 mg/dl ($p < 0.001$), con una disminución aún mayor si el nivel de LDLc era superior a 160 mg/dl (RR: 0.65; $p < 0.001$; DAR: -4.3 casos de incidencia por cada 1000 personas-años). Se verificó heterogeneidad estadística en los ensayos con subgrupos con niveles basales de LDLc entre 100 mg/dl y 129 mg/dl, valores que no parecen estar relacionados en el agente hipolipemiente empleado, la población estudiada, el nivel de riesgo o la edad (Figuras 1 y 2).

En los grupos de tratamiento intenso, el porcentaje de mortalidad cardiovascular, respecto del total de fallecimientos, fue del 51% si el nivel de LDLc fue menor de 100 mg/dl, de 42.8% con una concentración de LDLc entre 100 y 129 mg/dl, de 50.0% cuando el nivel estuvo entre 130 y 159 mg/dl y de 66.2% si el nivel de LDLc superó los 160 mg/dl.

Respecto de los criterios secundarios de valoración, el tratamiento más intenso se asoció con reducciones superiores de riesgo para el infarto agudo de miocardio, los eventos cardiovasculares graves y la revascularización. Sin embargo, el riesgo cerebrovascular no se modificó.

El resultado de la mortalidad por todas las causas no se asoció con el nivel de LDLc alcanzado, en tanto que la diferencia en la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular y los eventos cardiovasculares graves se debió principalmente a los niveles basales de este parámetro bioquímico.

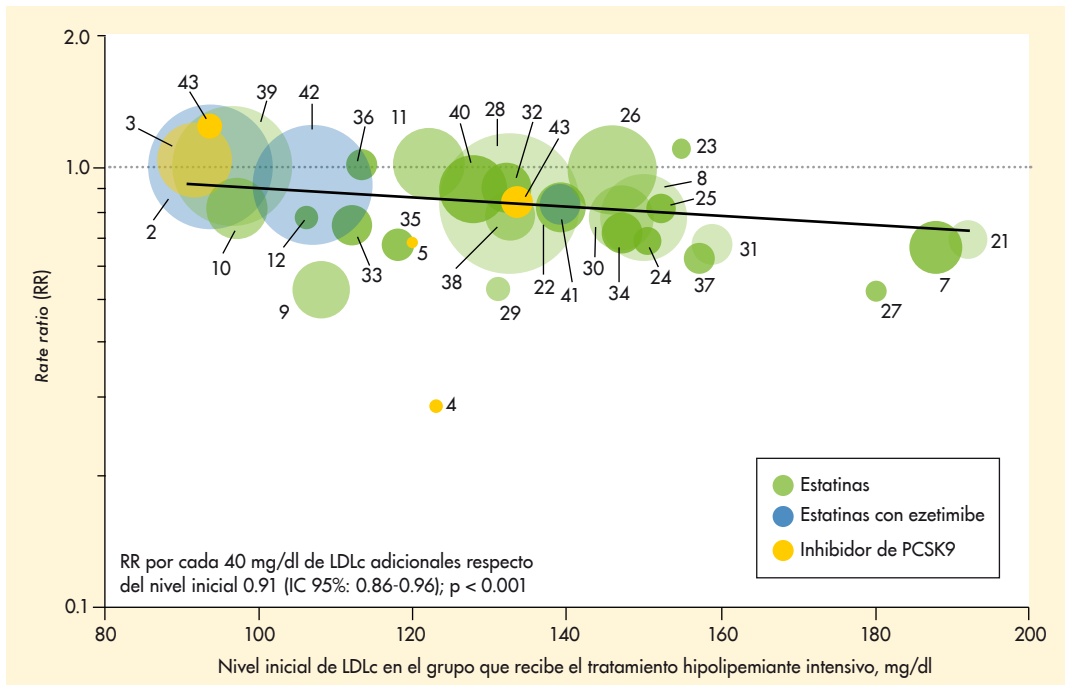


Figura 1. Análisis de la metarregresión de la mortalidad cardiovascular sobre la base del nivel inicial de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc); 34 ensayos.

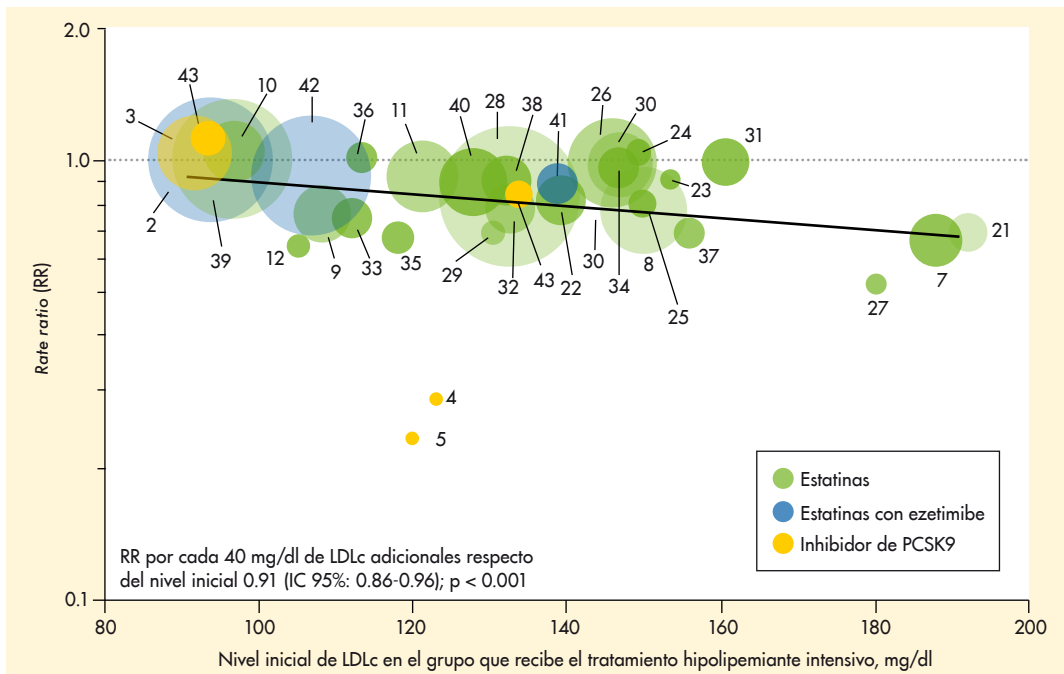


Figura 2. Análisis de la metarregresión de la mortalidad por todas las causas sobre la base del nivel inicial del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc); 34 ensayos.

Discusión y conclusión

En este trabajo se observó que el tratamiento de mayor intensidad que reduce el LDLc se asoció con una disminución de mayor magnitud en el riesgo de mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular en los ensayos con pacientes con niveles iniciales altos de LDLc. Estas asociaciones no se observaron cuando el nivel de este marcador fue menor de 100 mg/dl. La

disminución del LDLc dependió tanto del nivel basal como de la eficacia de las drogas empleadas; sin embargo, esta reducción no alteró la asociación entre el nivel de LDLc al momento de iniciado el estudio y la reducción del riesgo de mortalidad.

Los niveles altos de LDLc iniciales se relacionaron con la reducción del riesgo de infarto agudo de miocardio, los procedimientos de revascularización y los eventos

adversos cardiovasculares graves, aunque no se observaron beneficios en caso de niveles iniciales bajos de LDLc. Los hallazgos de este estudio parecen explicar, al menos parcialmente, la ausencia de reducción del riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas de algunos ensayos clínicos, aunque sí se demostró previamente que la disminución del LDLc se asoció con la reducción del riesgo de infarto agudo de miocardio, revascularización y eventos cardiovasculares graves; no obstante, no se verificó la disminución en el riesgo de eventos cerebrovasculares. Una explicación potencial señala que la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico contrarresta el aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico conforme disminuyen los valores del LDLc. Muy pocos ensayos informaron la incidencia de estos eventos cerebrovasculares para poder llegar a una conclusión. En los pacientes tratados con estatinas se recomienda la administración de fármacos hipolipemiantes que no pertenezcan a esta familia en el caso que sea necesario y que estos reduzcan el LDLc. Este trabajo sustenta la individualización de los estimados por paciente para obtener un beneficio potencial en el riesgo cardiovascular de una terapia que reduzca el LDLc de acuerdo con la

consideración, no solo del riesgo del paciente y su nivel de lipidemia, sino también de la reducción del riesgo basada en los resultados clínicos deseados.

Dentro de las limitaciones de este estudio, los autores mencionaron que los análisis se realizaron solamente con datos obtenidos de los estudios. El análisis de subgrupos proveyó datos sobre las fuentes de heterogeneidad para las asociaciones de tratamientos. Además, se emplearon valores de LDLc obtenidos al final del análisis, lo que pudo haber subestimado la magnitud de la disminución del LDLc durante el estudio. Finalmente, se observó heterogeneidad en algunos de los metanálisis de subgrupos para la mortalidad, los eventos coronarios y los eventos cardiovasculares graves. En conclusión, este trabajo demostró que la terapia más intensiva que disminuye el LDLc se asoció con mayor reducción en el riesgo de mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular en ensayos que evaluaron pacientes con niveles altos de LDLc. Esta asociación no estuvo presente en casos con niveles menores de 100 mg/dl, lo que sugiere que los pacientes con concentraciones altas de LDLc parecen obtener el mayor beneficio en los objetivos clínicos estudiados.

Resumen Destacado

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

P2Y12 Polymorphisms and the Risk of Adverse Clinical Events in Patients Treated with Clopidogrel: A Meta-Analysis

de
Zhao K, Yang M, Zhao Z y colaboradores

integrantes de
Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing; Tianjin Eye Hospital, Tianjin; China y otros centros participantes

El artículo original fue editado por
Drug Res (Stuttg), May 2018

Tratamiento con Clopidogrel y Riesgo de Eventos Isquémicos: Papel de los Polimorfismos del Gen P2Y12

En la población caucásica, los polimorfismos del gen *P2Y12* no se asocian con eventos isquémicos durante el tratamiento con clopidogrel. Sin embargo, en la población china han, los polimorfismos T744C y C34T se relacionaron significativamente con el riesgo de nuevos eventos isquémicos.

Introducción

La terapia antiagregante plaquetaria dual con aspirina y clopidogrel (un inhibidor de la agregación plaquetaria inducida por el difosfato de adenosina [ADP]) está indicada para el tratamiento y la prevención de la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. El clopidogrel se utiliza con mucha frecuencia en los pacientes que presentan accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o síndrome coronario agudo (SCA), sobre todo en el contexto de la intervención coronaria percutánea (ICP). Sin embargo, y a pesar del tratamiento con clopidogrel, algunos pacientes vuelven a presentar eventos isquémicos y deben ser sometidos nuevamente a procedimientos de revascularización en el vaso involucrado o presentan episodios hemorrágicos.

Los polimorfismos genéticos desempeñan un papel decisivo en la variabilidad de la respuesta al clopidogrel. Este fármaco inhibe los receptores plaquetarios P2Y12; los polimorfismos en el gen de esos receptores, como T744C, G52T y C34T, parecen los más importantes en términos de la respuesta al clopidogrel y el riesgo de eventos clínicos. El objetivo del presente metanálisis fue determinar la asociación entre los polimorfismos del gen *P2Y12* y el ries-

go de eventos adversos clínicos, en pacientes tratados con clopidogrel.

Pacientes y métodos

Se evaluaron estudios publicados en inglés hasta 2018, de casos y controles, realizados en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, tratados con clopidogrel en dosis de mantenimiento de 75 mg por día y para quienes se dispuso de información clínica completa y estudio genético de *P2Y12*. Entre otras variables, se tuvieron en cuenta el país, la etnia de los pacientes, la población analizada, el protocolo de tratamiento, el tamaño de la muestra, el genotipo *P2Y12*, la duración del seguimiento y todos los eventos clínicos. La calidad metodológica de los trabajos se estableció con la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). La fortaleza de las asociaciones se determinó mediante la estimación de los *odds ratio* (OR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

En función de la heterogeneidad se aplicaron modelos de efectos fijos ($p > 0.1$; $I^2 < 50\%$) o modelos de efectos aleatorios. Se efectuaron análisis de sensibilidad con la exclusión secuencial de cada uno de los trabajos.

Resultados

Catorce estudios, con 8698 pacientes, reunieron los criterios de inclusión para el presente trabajo. Todos los pacientes evaluados recibían aspirina; todas las investigaciones tuvieron más de 5 puntos en la NOS.

Asociación entre el polimorfismo T744C del gen P2Y12 y los eventos isquémicos

Ocho de los 14 estudios analizaron la asociación entre este polimorfismo y los eventos clínicos adversos en los pacientes tratados con clopidogrel. En el modelo genético CC + CT, respecto del modelo TT, se incluyeron 4348 pacientes: 435 presentaron eventos isquémicos y 1329 eran portadores del alelo C. En otro modelo genético (CC respecto de TT + CT), 7 estudios analizaron 4012 pacientes. Se aplicaron modelos de efectos aleatorios para el modelo genético CC + CT respecto de TT ($p = 0.03$; $I^2 = 54\%$) y modelos de efectos fijos para el modelo CC respecto de TT + CT ($p = 0.42$; $I^2 = 1\%$).

En el análisis del modelo CC + CT, respecto del modelo genético TT, no se encontraron asociaciones significativas entre el polimorfismo T744C del gen P2Y12 y los eventos isquémicos en la etnia china han (OR: 1.59; IC 95%: 0.88 a 2.84; $p = 0.12$), ni en la población caucásica (OR: 0.99; IC 95%: 0.75 a 1.31; $p = 0.95$). Sin embargo, en el análisis del modelo CC respecto del modelo TT + CT, la correlación fue significativa en la población china (OR: 3.32; IC 95%: 1.62 a 6.82; $p = 0.001$), pero no en la población caucásica (OR: 1.42; IC 95%: 0.71 a 2.83; $p = 0.32$; Figura 1).

Asociación entre el polimorfismo G52T del gen P2Y12 y los eventos isquémicos

Cinco estudios (solo uno con sujetos caucásicos y el resto en pacientes chinos) refirieron asociaciones entre este polimorfismo y los eventos clínicos adversos. En total, se analizaron 3327 pacientes, 443 de los cuales presentaron eventos isquémicos; 865 eran portadores del alelo T en el modelo genético TT + TG respecto del modelo genético GG. Cuatro estudios se consideraron para

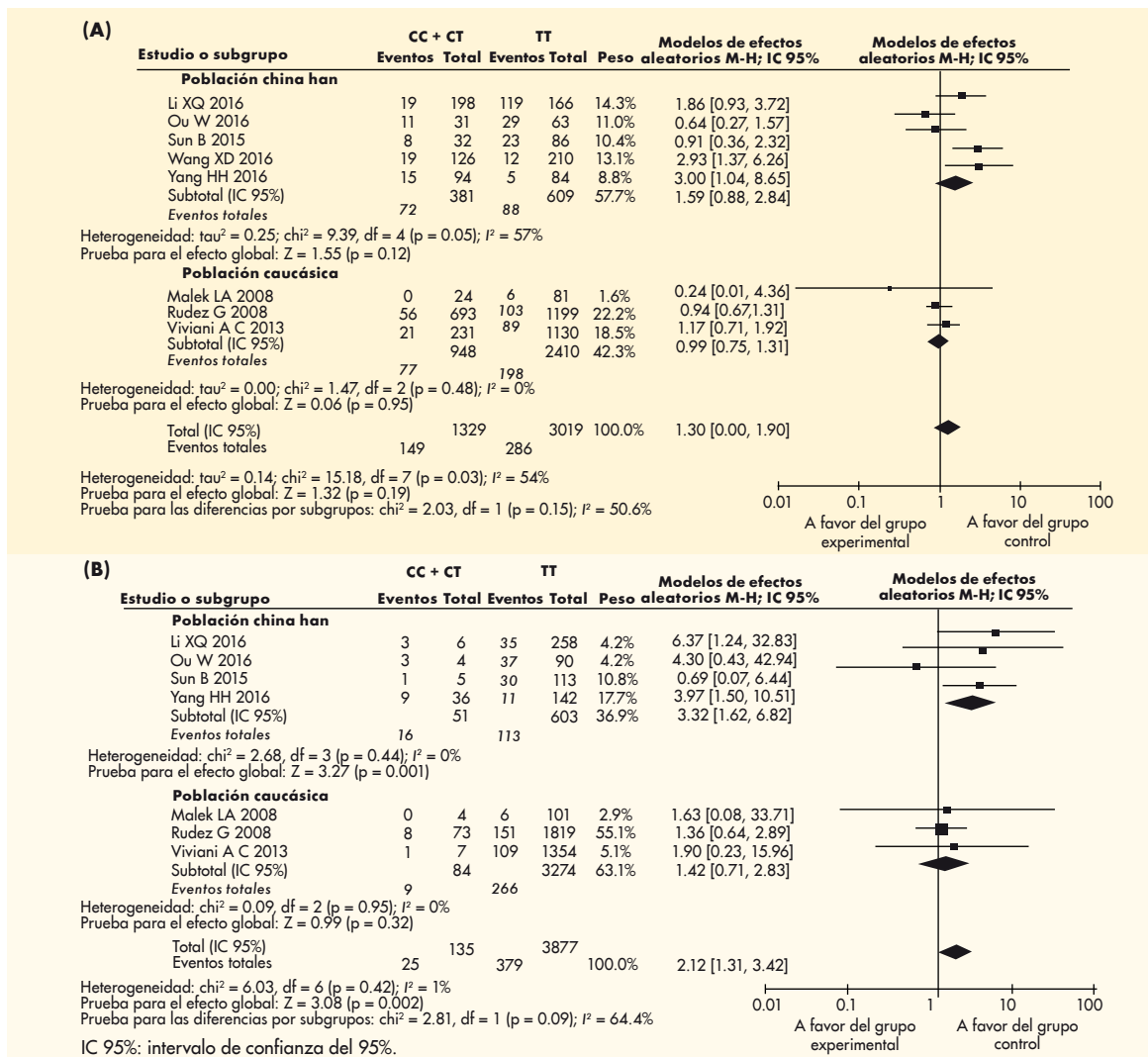


Figura 1. Metanálisis del polimorfismo T744C de P2Y12 y los eventos isquémicos en dos modelos genéticos de genotipo: (A) modelo CC + CT respecto de modelo TT; (B) modelo CC respecto de modelo TT + CT.

el análisis de otro modelo genético, con 2829 pacientes. En la población china, los modelos de efectos fijos no mostraron asociaciones entre los eventos isquémicos y el polimorfismo G52T (TT + TG respecto de GG; OR: 1.13, IC 95%: 0.76 a 1.68; $p = 0.56$; TT respecto de GG + TG, OR: 2.02, IC 95%: 0.65 a 6.28; $p = 0.22$).

Asociación entre el polimorfismo C34T del gen *P2Y12* y los eventos isquémicos

Siete estudios analizaron las asociaciones entre este polimorfismo y los eventos isquémicos. Se evaluaron 4176 pacientes para el modelo genético TT + TC respecto de CC, pero solo 4 estudios aportaron información completa para el modelo genético TT respecto del modelo CC + TC.

En la población china se encontró una asociación significativa entre el polimorfismo C34T del gen *P2Y12* y los eventos isquémicos en el modelo genético TT + TC respecto del modelo CC (OR: 1.7, IC 95%: 1.22 a 2.36; $p = 0.002$); en cambio, el efecto no se observó en la población caucásica (OR: 0.92, IC 95%: 0.73 a 1.16; $p = 0.46$). El polimorfismo no se vinculó con los eventos isquémicos en el modelo TT respecto del modelo CC + TC en ninguna de las dos poblaciones.

Asociación entre el polimorfismo T744C del gen *P2Y12* y los eventos hemorrágicos

Se consideraron 2 estudios para el modelo genético TT + TC respecto del modelo genético CC; el análisis de efectos aleatorios no reveló asociaciones significativas (OR: 1.07, IC 95%: 0.37 a 3.15; $p = 0.9$).

Análisis de sensibilidad

En el análisis de sensibilidad de la población china para el polimorfismo T744C, los valores globales de p se modificaron cuando se excluyó el estudio de Ou W, con el modelo genético CC + CT respecto del modelo genético TT, y con la exclusión del trabajo de Yang HH con el modelo genético CC respecto del modelo TT + CT. Ningún otro estudio afectó individualmente los valores globales de p . No se observó sesgo de publicación.

Discusión

En la presente investigación, en la población caucásica, los polimorfismos de *P2Y12* no se asociaron con los eventos clínicos en los pacientes tratados con clopidogrel; en cambio, en la población china han, los polimorfismos T744C y C34T se vincularon con los eventos trombóticos. El clopidogrel es una tienopiridina que inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP; el metabolito activo de la droga se une de manera irreversible y específica al receptor *P2Y12* en las plaquetas. Sin embargo, existe variabilidad considerable entre los individuos en la magnitud de la inhibición de la agregación plaquetaria en los sujetos tratados con clopidogrel. Los factores genéticos, la edad avanzada, un valor elevado del índice de masa corporal, la

hipertrigliceridemia y los niveles bajos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad son algunos de los factores que se asocian con respuesta escasa al clopidogrel. El gen *P2Y12*, ubicado en la región q25.1 en el cromosoma 3, pertenece a la familia de los receptores acoplados a la proteína G. La unión de la proteína *P2Y12* a la subunidad alfa de la proteína G inhibitoria suprime la producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc); en consecuencia, el contenido intracelular de AMPc disminuye. Además, el receptor *P2Y12* genera agregación de las plaquetas mediante la activación débil de la integrina GpIIb/IIIa, por vía de la fosfoinositol 3-quinasa.

La agregación plaquetaria inducida por ADP desempeña un papel decisivo en la homeostasia y la trombosis. Los estudios que analizaron la vinculación entre los polimorfismos del gen *P2Y12* y los eventos clínicos mostraron resultados heterogéneos, motivo por el cual se realizó el presente metanálisis.

El polimorfismo T744C en el modelo genético CC respecto de TT + CT se asoció con los eventos clínicos en la población china. Los pacientes portadores homocigotas de la mutación CC del genotipo T744C tuvieron riesgo más alto de recurrencia de eventos isquémicos en el transcurso del año de seguimiento. El 7.8% de los pacientes presentó este genotipo mutante y el 31.4% de ellos tuvo eventos isquémicos recurrentes.

Asimismo, en la población china, los eventos trombóticos se correlacionaron con el polimorfismo C34T del gen *P2Y12* en el modelo genético TT + TC respecto del modelo CC; los portadores del alelo mutante T tuvieron riesgo más alto de eventos isquémicos en el contexto del tratamiento con clopidogrel. El 38.1% de los pacientes analizados fue portador del alelo mutante T y el 12.6% de ellos presentó recidiva de isquemia, en comparación con el 8.9% de los individuos no portadores. Por el contrario, ninguno de los polimorfismos evaluados se asoció con la incidencia de eventos isquémicos en la población caucásica.

Conclusiones

Los polimorfismos T744C y C34T del gen *P2Y12* se asociaron con los eventos isquémicos en los pacientes de la etnia china han, mientras que el polimorfismo G52T no influyó significativamente sobre los eventos isquémicos. Los sujetos homocigotas para CC de T744C tuvieron riesgo más alto de eventos isquémicos recurrentes; asimismo, los portadores del alelo T mutante de C34T tuvieron más riesgo, respecto de los no portadores, de presentar eventos isquémicos. Por el contrario, la probabilidad de eventos isquémicos clínicos no se relacionó con ninguno de estos polimorfismos en la población caucásica. Los episodios de hemorragia no se asociaron con el genotipo en la población china, pero se requieren más estudios para establecer conclusiones definitivas al respecto.

Resumen Destacado

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

Significance of Sarcopenia Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure

de Tsuchida K, Fujihara Y, Oda H y colaboradores

integrantes de Niigata City General Hospital, Niigata, Japón

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por **International Heart Journal 59(1):143-148, Ene 2018**

Sarcopenia en los Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Aguda Descompensada

En la insuficiencia cardíaca aguda descompensada, la sarcopenia se correlaciona con la gravedad de la enfermedad; si bien el índice de masa de músculo esquelético valorado con densitometría supera en utilidad predictiva al índice de masa libre de grasa, este último parámetro también es clínicamente útil y fácil de medir.

Introducción

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) es complicado como consecuencia de la heterogeneidad de los pacientes y la comprensión solamente parcial de los mecanismos fisiopatogénicos participantes. La actividad excesiva del sistema nervioso simpático, la activación del sistema inmunitario y el aumento del catabolismo son las características principales de la insuficiencia cardíaca (IC), causa importante de mortalidad.

La sarcopenia es la pérdida, la atrofia y la disfunción del músculo esquelético; la pérdida de la masa y de la fuerza muscular se relaciona con la edad y es particularmente grave en los pacientes con IC debido a los mecanismos subyacentes involucrados en la enfermedad. Diversos estudios mostraron que, en los pacientes con IC crónica, la sarcopenia constituye un marcador de gravedad, de menor desempeño en la actividad física y de pronóstico desfavorable. Su incidencia estimada en estos pacientes se acerca al 20%, superior a la observada en la población general de edad similar. Sin embargo, la prevalencia y las consecuencias de la sarcopenia en los pacientes con ICAD todavía no se conocen con precisión. Los niveles elevados (> 500 pg/ml) de péptido natriurético tipo B (BNP) se asocian con ICAD grave y pronóstico muy desfavorable.

Si bien la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) es el método clásico para cuantificar la masa

muscular y la magnitud de la sarcopenia, no es útil en los pacientes con ICAD, porque estos no pueden permanecer en decúbito supino. El índice de masa libre de grasa (FFMI [*fat-free mass index*]) es un marcador no invasivo de la masa muscular que permite identificar la sarcopenia.

El objetivo del presente trabajo fue determinar las consecuencias de la sarcopenia sobre la gravedad de la ICAD y evaluar la utilidad del FFMI para su detección en estos pacientes.

Pacientes y métodos

Esta investigación prospectiva incluyó a 38 pacientes consecutivos internados por ICAD entre junio de 2015 y enero de 2016. La enfermedad se diagnosticó por la presencia de ritmo de galope S3, estertores en la auscultación pulmonar o edema alveolar o intersticial en la radiografía de tórax sobre la base de los criterios de Framingham.

Los niveles de BNP > 500 pg/ml definieron la ICAD grave, situación que merece una estrategia terapéutica más intensiva. Las comorbilidades se valoraron con el índice de Charlson; los puntajes ≥ 3 reflejaron mayor comorbilidad. El diagnóstico de anemia se basó en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (hemoglobina < 13 g/dl en los hombres y < 12 g/dl en las mujeres). Mediante DXA se determinó el índice de masa de músculo esquelético (SMI [*skeletal muscle mass index*]) a partir de la masa de músculo esque-

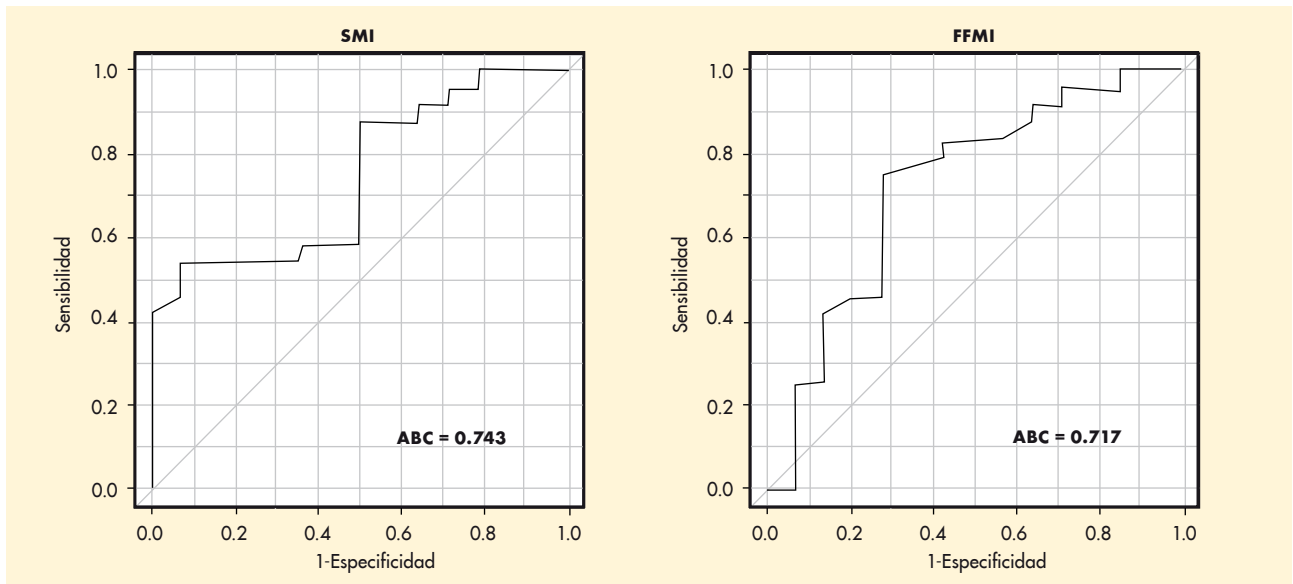


Figura 1. Curvas ROC (receiver operating characteristic) para comparar el rendimiento y la precisión predictiva del índice de masa de músculo esquelético (SMI; panel izquierdo) y del índice de masa libre de grasa (FFMI; panel derecho) para los valores ≥ 500 pg/ml de péptido natriurético tipo B (BNP) en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD). ABC, área bajo la curva.

lético y la talla al cuadrado, uno de los marcadores útiles para establecer el diagnóstico de sarcopenia. En el presente estudio, la sarcopenia se estableció en los pacientes con un SMI de 2 desviaciones estándares o más por debajo del promedio para los jóvenes sanos de Japón (< 6.87 kg/m² en los hombres y < 5.46 kg/m² en las mujeres). Los pacientes se clasificaron según presentaran o no sarcopenia. Se calculó la masa libre de grasa a partir de los niveles urinarios de creatinina y se estimó el FFMI.

Las comparaciones estadísticas entre los grupos se realizaron con pruebas de la *t*, de la *U* de Mann-Whitney, de *chi* al cuadrado o de Fisher, según el caso. Mediante modelos de regresión de variables múltiples se calcularon los *odds ratios* (OR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los valores del área bajo la curva (ABC) permitieron comparar el rendimiento y la precisión del SMI y el FFMI para predecir los niveles plasmáticos de BNP en el momento de la internación. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

Resultados

La edad promedio de los pacientes fue de 75 ± 11.4 años; 65.8% de ellos eran varones. Veinte de los 38 pacientes (52.6%) presentaron sarcopenia. La mediana del FFMI fue de 18.6 kg/m² (rango intercuartílico [RIC]: 16.3 a 19.9). El 34.2% de los pacientes presentaba un índice de Charlson ≥ 3 . No se registraron diferencias entre los grupos respecto del tratamiento farmacológico.

La sarcopenia se asoció con el índice de masa corporal (IMC; $r = -0.53$; $p = 0.001$), la presión arterial diastólica ($r = 0.35$; $p = 0.036$), los niveles séricos de albúmina ($r = -0.40$; $p = 0.015$) y los niveles séricos de BNP ($r = 0.53$; $p = 0.001$). La concentración plas-

mática de BNP fue significativamente más alta en los pacientes con ICAD y sarcopenia que en los pacientes con ICAD sin sarcopenia (1666 pg/ml, RIC: 611 a 1998 contra 429 pg/ml, RIC: 260 a 651 pg/ml; $p < 0.0001$).

Los valores del ABC para el SMI y el FFMI fueron de 0.743 y 0.717, respectivamente; el valor umbral óptimo del FFMI para la discriminación de la ICAD grave fue de 18.7 kg/m², asociado con sensibilidad/especificidad de 75%/71.4% (Figura 1).

En los análisis de variables únicas, la sarcopenia (OR: 2.69; IC 95%: 1.36 a 5.32; $p = 0.006$), la anemia (OR: 3; IC 95%: 1.06 a 8.46; $p = 0.029$) y la ausencia de fibrilación auricular (OR: 2.20; IC 95%: 1.06 a 4.6; $p = 0.047$) se asociaron con niveles séricos elevados de BNP. El FFMI < 18.7 kg/m² no se correlacionó con los niveles más altos de BNP (OR: 1.91; IC 95%: 1.03 a 3.52; $p = 0.091$). En los modelos de variables múltiples, la sarcopenia (OR: 18.4; IC 95%: 1.86 a 181.27; $p = 0.013$) y la anemia (OR: 12.2; IC 95%: 1.25 a 119.15; $p = 0.032$) fueron factores predictivos de niveles más altos de BNP (Tabla 1).

Discusión y conclusión

Los resultados del presente estudio indicaron que la sarcopenia es un trastorno frecuente en los pacientes con ICAD y se asocia con mayor gravedad de la enfermedad. Además, si bien el SMI supera en capacidad predictiva (de la gravedad de la ICAD) al FFMI, este último también es un indicador útil para ello.

Las alteraciones neurohormonales asociadas con la IC se vinculan con la gravedad y el pronóstico desfavorable de la enfermedad. En los pacientes con IC, la pérdida de masa muscular obedece a múltiples

Tabla 1. Modelo de regresión logística para identificar las variables asociadas con niveles más altos (≥ 500 pg/ml) de péptido natriurético tipo B.

	Análisis de variables únicas			Análisis de variables múltiples		
	Odds ratio	p	IC 95%	Odds ratio	p	IC 95%
Edad ≥ 75 años						
Sexo masculino	1.50	0.311	0.69-3.24	-	-	-
Insuficiencia cardíaca de inicio reciente	1.11	1.000	0.28-4.43	-	-	-
Isquemia	1.34	0.205	0.08-1.73	-	-	-
Miocardiópatía dilatada	0.86	0.717	0.36-2.00	-	-	-
Enfermedad valvular	0.28	0.171	0.38-2.13	-	-	-
Hipertensión arterial	0.85	0.846	0.18-4.09	-	-	-
Diabetes	1.07	0.761	0.69-1.65	-	-	-
Presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg	1.07	0.881	0.44-2.64	-	-	-
Frecuencia cardíaca ≥ 100 /minuto	3.00	0.179	0.76-11.81	-	-	-
Anemia	3.00	0.029	1.06-8.46	12.2	0.032	1.25-119.15
Escenario clínico 1	1.06	0.859	0.56-1.89	-	-	-
Fibrilación auricular	0.50	0.047	1.06-4.60	0.31	0.185	0.05-1.76
FEV1 $< 40\%$	1.51	0.108	0.93-2.47	-	-	-
CrCl < 30 ml/minuto	1.33	0.067	1.00-1.68	-	-	-
Sarcopenia	2.69	0.006	1.36-5.32	18.4	0.013	1.86-181.27
FFMI < 18.7 kg/m ²	4.17	0.050	1.00-17.30	-	-	-

factores, entre ellos, la hiperactividad simpática, la activación del sistema inmunitario y la inflamación. La sarcopenia aumenta aún más la gravedad de la ICAD. La información más reciente avala la presencia de cierta “comunicación” entre el corazón y el tejido adiposo por mecanismos que todavía no se conocen con exactitud. La IC parece inducir la síntesis de adiponectina y los efectos lipolíticos mediante el aumento de la síntesis de péptidos natriuréticos (péptido natriurético auricular y BNP). La miostatina soluble, liberada por el corazón con insuficiencia, también contribuiría en la aparición de la sarcopenia.

Se comprobó que la concentración plasmática de BNP se correlaciona de manera inversa con el IMC o la masa grasa; en coincidencia, en el presente estudio, los niveles de BNP fueron más elevados en los pacientes con sarcopenia en comparación con los sujetos que no la presentaron.

El SMI y el FFMI son marcadores predictivos independientes de la masa grasa y resultan útiles para conocer el significado del índice de masa de músculo esquelético en relación con la gravedad y el pronóstico de la ICAD. La miopatía esquelética en la IC parece un trastorno específico de la enfermedad. Aunque la

DXA es el método de elección para conocer la masa muscular, esta última también puede determinarse por resonancia magnética, tomografía computarizada o ecografía. Por su parte, el FFMI es un método sencillo y no invasivo para conocer la presencia de sarcopenia, incluso útil en los pacientes con ICAD que no pueden permanecer en decúbito supino. En el presente estudio, el FFMI y el SMI tuvieron la misma capacidad para predecir la gravedad de la ICAD.

La realización del estudio en un único centro, la muestra reducida de pacientes y la inclusión de algunos sujetos con una exacerbación aguda de la IC crónica (con niveles persistentemente altos de BNP, de manera independiente del tratamiento y en quienes el marcador no tendría significado pronóstico) fueron sus limitaciones más importantes.

En conclusión, los resultados del presente estudio confirmaron la utilidad predictiva de la evaluación de la sarcopenia en los pacientes con ICAD de alto riesgo. Si bien la DXA se considera el método de elección, la valoración del FFMI es sencilla y aplicable aun en los pacientes con ICAD. En los estudios futuros se debe determinar la utilidad de la corrección de la sarcopenia para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **The Antioxidant Therapy: New Insights in the Treatment of Hypertension**

de **Sorriento D, De Luca N, Trimarco B, Iaccarino G**

integrantes de **Università Federico II, Nápoles; Università degli Studi di Salerno, Baronissi; Italia**

El artículo original fue editado por **Frontiers in Psychology 9(258), Mar 2018**

Antioxidantes como Coadyuvantes en el Tratamiento de la Hipertensión

Los radicales libres desempeñan un papel fisiológico en la regulación de la vasculatura, aunque su desequilibrio puede provocar daño celular y tisular asociado con numerosas enfermedades.

Introducción

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) se originan por la reducción del oxígeno mediante varios pasos secuenciales que involucran al anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Las ERO se producen en los orgánulos celulares, la membrana plasmática y el citosol, por la acción de las enzimas involucradas en el metabolismo celular, como la óxido nítrico sintasa, las isoformas de la NADPH oxidasa (NOX), la xantina oxidasa, las peroxidasas, las lipoxigenasas y las ciclooxigenasas, la mieloperoxidasa y la glucosa oxidasa. Además, la contaminación aérea, el tabaquismo, la radiación, los agentes químicos presentes en los alimentos y los fármacos, los metales pesados, los solventes y los pesticidas también pueden generar ERO.

El O_2^- es la ERO más común. Se genera por la cadena de transporte de electrones y, a su vez, provoca H_2O_2 por dismutación. En presencia de cationes metálicos y de O_2^- , este anión genera el radical hidroxilo ($HO\cdot$), muy reactivo y con gran capacidad de generar daño intracelular.

Las especies reactivas de nitrógeno (ERN) se generan a partir del óxido nítrico (NO). A su vez, esta sustancia se produce a partir de la arginina por la NO sintasa. El NO desempeña un papel importante en la homeostasis como vasodilatador y neurotransmisor. Si bien es un radical libre, no es reactivo a menos que actúe con O_2^- ; en este caso, se forma el radical peroxinitri-

to ($ONOO\cdot$), que genera $HO\cdot$. En la mitocondria, el NO compete con el oxígeno por el centro binuclear del citocromo C y aumenta la producción de radicales libres en general.

Tanto las ERO como las ERN cumplen un papel como mensajeras en los procesos fisiológicos, con un equilibrio entre los antioxidantes y las sustancias oxidantes. Cuando la sobreproducción de ERO y ERN altera este equilibrio se produce estrés oxidativo y nitrosativo, con el consiguiente daño a las estructuras celulares y subcelulares.

Papel de las ERO/ERN en la etiología de la hipertensión

La hipertensión arterial es una enfermedad multifactorial y, por esta razón, es compleja la determinación de su causa principal. Involucra factores como el tabaquismo, la dieta, la genética, los antecedentes familiares y las enfermedades preexistentes. El estrés oxidativo y nitrosativo es una característica frecuente en los pacientes con trastornos hipertensivos, aunque no existe consenso respecto de si son su causa o la consecuencia. La información experimental obtenida *in vitro* e *in vivo* sugirió que las ERO/ERN activan mecanismos moleculares que, a su vez, aumentan la presión arterial.

En estudios *in vitro* se documentó que diversos tipos celulares del sistema vascular producen ERO, como las células endoteliales, las células musculares lisas,

Tabla 1. Antioxidantes conocidos y potenciales.

Vitaminas	Mitocondriales	Enzimáticos	Otros antioxidantes potenciales	Fármacos antihipertensivos
Vitamina A	Coenzima Q10	Glutatión peroxidasa	Vitamina D	Propranolol
Vitamina C	Acetil-L-carnitina	Catalasa	Glutamato	Nebivolol
Vitamina E	Ácido alfa lipoico	Superóxido dismutasa	N-acetilcisteína	Carvedilol
L-arginina			Celiprolol	Amlodipina
Flavonoides				Enalapril

los fibroblastos y los adipocitos perivasculares. La fuente principal de ERO es la NOX, que altera la función mitocondrial y provoca estrés oxidativo. Además, la angiotensina II activa a esta enzima. Asimismo, el estrés oxidativo reduce la producción de NO y la actividad de la NO sintasa, lo que provoca disfunción endotelial, en tanto que la peroxidación lipídica agrava esta situación. Las ERO también afectan diversos procesos fisiológicos del endotelio y provocan apoptosis, angiogénesis e inflamación. En este último proceso, la producción de factores proinflamatorios y proateroscleróticos causa apoptosis debido al aumento de la permeabilidad mitocondrial y la liberación de citocromo C al citosol. Los antioxidantes previenen esta situación. Asimismo, el aumento de la expresión de los factores de adhesión endotelial depende de las ERO, lo que genera la adhesión de las células inflamatorias. La angiogénesis dependiente de las ERO está asociada con la expresión del VEGF que, a su vez, se relaciona con el aumento del H₂O₂ en las células musculares lisas y las células endoteliales. Se identificaron mecanismos novedosos de angiogénesis independientes de VEGF y dependiente de las ERO. Respecto de la información obtenida *in vivo*, se emplearon modelos animales de hipertensión espontánea, con infusión de angiotensina II, hipertensión renovascular y relacionada con la obesidad, entre otros. Estos trabajos asociaron al estrés oxidativo con mecanismos de hipertensión y daño vascular y a órganos. También, confirmaron que el aumento de la ERO endotelial es revertido por la superóxido dismutasa. Existe información experimental obtenida en pacientes del papel que desempeñan las ERO. El tratamiento con angiotensina II produce ERO en las células musculares lisas obtenidas de pacientes hipertensos. Además, en esta población se verifica una asociación entre la presión arterial y los marcadores de estrés oxidativo, como el malondialdehído, los isoprostanos F₂, la reducción del glutatión y la 8-oxo.7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina.

Hipertensión y terapia antioxidante

Dada la función de las ERO y las ERN en esta enfermedad, el tratamiento con antioxidantes parece ser una estrategia viable contra el estrés oxidativo en pacientes hipertensos; de hecho, su uso mostró buenos resultados en modelos animales de hipertensión. La administración de lazaroid, un atrapador de ERO, en

ratas espontáneamente hipertensas aumentó la vida media del NO y disminuyó la presión arterial. La N-acetilcisteína y el alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa, también arrojaron resultados similares. Además, se obtuvieron resultados promisorios con los péptidos que reducen la resistencia vascular, aumentan el efecto antioxidante y disminuyen la presión arterial, como la proteína gp91ds. Este péptido inhibe el ensamblaje de la NOX y reduce la producción de superóxido. Además, se observó el aumento en la biodisponibilidad del NO. Sin embargo, el tratamiento con antioxidantes no tuvo la eficacia esperada en la práctica clínica y la bibliografía al respecto informó resultados discordantes.

Dado que la hipertensión es una enfermedad compleja, de etiologías muy diferentes, el papel del estrés oxidativo y las ERO/ERN parece distinto en cada paciente. Además, la eficacia de los antioxidantes parece verse alterada debido a la interacción farmacológica. Por ejemplo, la vitamina C disminuye la presión arterial sistólica y diastólica mediante la desregulación de la NOX y el aumento en la expresión de la NO sintasa. Sin embargo, al administrarla con polifenoles aumenta la presión arterial y, al emplearla con otros antioxidantes, como el zinc, el beta caroteno y la vitamina E, produce un descenso modesto de la presión. Esta revisión se enfocó en la vitamina D, dado que se observó que su deficiencia se asocia con hipertensión. Los autores también describieron la actividad antioxidante de algunos antihipertensivos.

Vitamina D

La actividad antihipertensiva de la vitamina D ha atraído la atención de la comunidad médica. Este nutriente es sintetizado por la piel en presencia de luz ultravioleta a partir del 7-dehidrocolesterol, para ser metabolizado a 25-hidroxitamina D, su intermediario, primero por el hígado y después por la 1-alfa hidroxilasa, para generar 1,25-dihidroxitamina D₃, su forma activa. Los niveles plasmáticos de esta sustancia son regulados mediante la homeostasis del calcio y la hormona paratiroidea (PTH). Gran parte de la población presenta deficiencia o insuficiencia de vitamina D, condición que se asocia con riesgo cardiovascular. La deficiencia puede deberse tanto a una baja exposición solar, para la prevención de los melanomas, como a la ingesta reducida de alimentos que contienen este nutriente.

Tabla 2. Niveles fisiológicos y patológicos de las especies reactivas de oxígeno (ERO). En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre oxidantes y antioxidantes que permite que las células desarrollen sus funciones fisiológicas y mejoren los mecanismos sistémicos de defensa al inducir una respuesta adaptativa. En estas condiciones, la producción de ERO es fisiológica y no implica peligro. Sin embargo, cuando el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes se altera y la producción de ERO supera el umbral fisiológico, estos niveles excesivos disparan la aparición de condiciones patológicas.

Niveles de radicales libres	
Niveles fisiológicos	Niveles patológicos
Diferenciación	Inflamación crónica
Proliferación	Deterioro del sensorio
Crecimiento	Enfermedad cardiovascular
Apoptosis	Cáncer
Regulación del citoesqueleto	Resistencia a la insulina
Migración	Trastornos neurológicos
Contracción	Obesidad

Se observó una asociación entre los niveles séricos bajos de vitamina D y la hipertensión. Los ratones con deficiencia de la enzima 1-alfa hidroxilasa tienen presión arterial alta e hipertrofia ventricular izquierda. Los mecanismos mediante los cuales la vitamina D actúa sobre la presión arterial son diversos, pero se observó que disminuye la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, modula la función endotelial y regula el estrés oxidativo vascular. En estudios clínicos se demostró una relación dosis-respuesta inversa entre la concentración sérica de vitamina D₃ y la presión arterial o la actividad de la renina, tanto en pacientes hipertensos como en personas con presión arterial normal. Por este motivo, se considera que el empleo de suplementos puede ejercer un efecto beneficioso en los pacientes hipertensos; además, se demostró que su administración mejora la hipertrofia ventricular derecha en ratas con hipertensión pulmonar, en tanto que algunos estudios clínicos señalaron que disminuye la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial y reduce el riesgo de hipertensión gestacional en embarazadas. Sin embargo, otros estudios no pudieron comprobar la eficacia de la vitamina D en esta enfermedad. Esto se debe a las variables de la población relacionadas con los niveles de deficiencia, presión arterial y PTH y sexo y edad; en particular, se hallaron diferencias entre etnias y sexos. Dado que la vitamina D se correlaciona con el aumento de la PTH, este marcador parece útil para seleccionar pacientes sensibles al tratamiento con esta vitamina y, así, identificar la población óptima para realizar ensayos clínicos.

Antihipertensivos con propiedades antioxidantes

Los beta bloqueantes, como el propranolol, el nebivolol, el carvedilol y el celiprolol, tienen propiedades reductoras del estrés oxidativo y, además, inhiben la activación de los receptores beta adrenérgicos. El propranolol inhibe el estrés oxidativo y reduce la peroxidación lipídica tisular. El carvedilol reduce la pe-

roxidación lipídica en pacientes con insuficiencia cardíaca porque atrapa las ERO. El celiprolol reduce la generación de anión superóxido y mejora la función endotelial en pacientes hipertensos. Sin embargo, no todos los beta bloqueantes ejercen este efecto; así, el atenolol no tiene actividad antioxidante en las células endoteliales.

A nivel molecular, el bloqueo de los receptores beta adrenérgicos reduce la producción de ERO en el miocardio, aunque algunos fármacos ejercen una acción antioxidante directa; por ejemplo, el nebivolol aumenta los niveles de NO y la expresión de la NO sintasa y reduce la de la NOX. El carvedilol inhibe la sobrecarga de calcio intracelular producida por los productos de peroxidación lipídica, en tanto que el celiprolol reduce significativamente la presión arterial y mejora la remodelación del ventrículo izquierdo inducida por hipoxia en ratones.

La amlodipina es un bloqueante de los canales de calcio con propiedades antioxidantes demostradas. El enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, disminuye la expresión de los marcadores del estrés oxidativo en ratas espontáneamente hipertensas y diabéticas. También se documentaron mejoras similares en pacientes hipertensos tratados con enalapril por tres meses.

Conclusiones

Si bien la investigación básica y los ensayos en animales sugirieron que la terapia antioxidante parece eficaz en el tratamiento de la hipertensión, en estudios clínicos se obtuvieron resultados discutibles; esto se debe a la complejidad de la señalización de las ERO/ERN en pacientes con comorbilidades, la vida media de los agentes antioxidantes estudiados, las interacciones farmacológicas y la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los estudios. Hasta el momento, las únicas drogas con mecanismo antioxidante de acción y eficacia clínica son los beta bloqueantes, excepto el atenolol. La vitamina D parece una alternativa promisoriosa, aunque deben tenerse en cuenta otros factores adicionales al nivel sérico al momento de evaluar pacientes.

Resumen Destacado

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

Impact of Water- and Lipid-Soluble Statins on Nonculprit Lesions in Patients with Acute Coronary Syndrome

de
Ishikawa Y, Itoh T, Morino Y y colaboradores

integrantes de
Iwate Medical University, Morioka, Japón

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **International Heart Journal 59(1):27-34, Ene 2018**

Eficacia de las Estatinas en las Lesiones no Primarias en el Síndrome Coronario Agudo

En el presente estudio realizado en Japón se evaluó la influencia de la atorvastatina y la rosuvastatina en la conformación de lesiones coronarias en pacientes con síndrome coronario agudo. La eficacia de ambos fármacos fue similar.

Introducción

En varios estudios se evaluó la eficacia de las estatinas para la reducción del volumen de la placa de ateroma, evaluada mediante ecografía intravascular seriada (EIS). El empleo de la ecografía intravascular seriada con retrodispersión (EISR) permite la clasificación de las características tisulares de la placa coronaria. En un estudio previo se evaluó con EIS la eficacia de las estatinas hidrosolubles y liposolubles en pacientes con angina de pecho estable. El presente estudio buscó demostrar las diferencias entre las estatinas hidrosolubles y las liposolubles sobre las lesiones ateroscleróticas no primarias y sobre la composición de la placa en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA).

Métodos

El estudio se realizó en Japón y en un único centro. Tuvo un diseño prospectivo, aleatorizado y de grupos paralelos. Comparó la eficacia de la atorvastatina y la rosuvastatina en pacientes con diagnóstico de SCA, sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), con seguimiento mediante EIS y análisis tisular con EISR. Los criterios de inclusión fueron edad mayor de 20 años y niveles séricos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) mayores de 100 mg/dl sin tratamiento. Fueron excluidos los pacientes con shock cardiogénico, hiperlipidemia familiar, trastor-

no hepático grave, trastornos tiroideos, enfermedad maligna o calcificación grave de las coronarias. El diagnóstico de SCA se estableció ante la presencia de síntomas y signos isquémicos, isquemia coronaria verificada por electrocardiograma, elevación de la creatina fosfoquinasa sérica o prueba de troponina T con resultado positivo.

Se realizó seguimiento mediante EIS y angiografía coronaria luego de 6 y 12 meses de la ICP. Los criterios de valoración fueron el cambio porcentual en el perfil lipídico, el cambio porcentual en el volumen de la placa coronaria verificado por EIS, los cambios tisulares en la placa luego de la evaluación con EISR, los fallecimientos y la hospitalización por causa cardiovascular. Los participantes fueron divididos en dos grupos: el primero recibió atorvastatina en dosis de 10 mg/día y el segundo, 2.5 mg/día de rosuvastatina, 48 horas luego de la ICP. Los autores aclaran que la atorvastatina se seleccionó porque es liposoluble y se prescribe más frecuentemente en Japón, en tanto que la rosuvastatina se seleccionó porque es hidrosoluble y similar a la atorvastatina, según otros estudios, en el efecto sobre los valores del LDLc. En el inicio del estudio y durante las visitas de seguimiento se realizó EIS. Luego de que los pacientes recibieran un *stent* en la lesión primaria e inmediatamente después de la administración de nitroglicerina se realizó la EIS. Luego y en forma enmascarada, un médico y un técnico efectuaron análisis.

En función de excluir la influencia de la ICP, se tomaron márgenes de 3 mm desde el límite del *stent*.

Resultados

En este estudio se seleccionaron 67 pacientes entre diciembre de 2008 y agosto de 2011; 37 fueron asignados aleatoriamente a recibir atorvastatina y los 30 restantes, a rosuvastatina. Once pacientes del grupo de atorvastatina no tuvieron imágenes analizables por EIS, 7 abandonaron el estudio y un sujeto presentó disfunción hepática inducida por fármacos. Finalmente, 18 pacientes del grupo de atorvastatina completaron el estudio. Treinta pacientes conformaron el grupo de rosuvastatina; 7 no tuvieron imágenes analizables por EIS, 5 abandonaron el estudio y uno perdió contacto durante las visitas de seguimiento. Diecisiete pacientes de este grupo completaron el estudio. La media de seguimiento fue de 7.3 ± 1.6 meses para el grupo de atorvastatina y de 7.8 ± 2.3 meses para los pacientes asignados a rosuvastatina. No hubo di-

ferencias significativas en relación con el sexo, los factores de riesgo coronario, el estado de la enfermedad coronaria y la fracción de eyección, entre otras. En relación con el perfil lipídico, la media del LDLc disminuyó de 138.1 ± 32.9 mg/dl en la visita de inicio a 80.8 ± 23.1 mg/dl en la visita de seguimiento para el grupo de atorvastatina. En el grupo de rosuvastatina, la media del LDLc fue de 136.3 ± 34.1 mg/dl en la visita de inicio y disminuyó a 82.0 ± 25.8 mg/dl en el seguimiento. No hubo diferencias significativas para los dos grupos en el porcentaje de cambio de los niveles de LDLc desde la visita inicial hasta la visita de seguimiento.

Con respecto a los resultados de la EIS en escala de grises, la diferencia no fue significativa entre los grupos en la placa evaluada durante el inicio, la luz del vaso de sangre y su volumen. El volumen de la placa se redujo de manera considerable en el grupo de atorvastatina, con una media de 82.0 ± 46.2 mm³ a 74.9 ± 41.3 mm³. En el grupo de rosuvastatina, esta diferencia fue de 74.7 ± 35.3 mm³ a 67.7 ± 27.0 mm³. No hubo diferencias significativas en este aspecto (Figura 1).

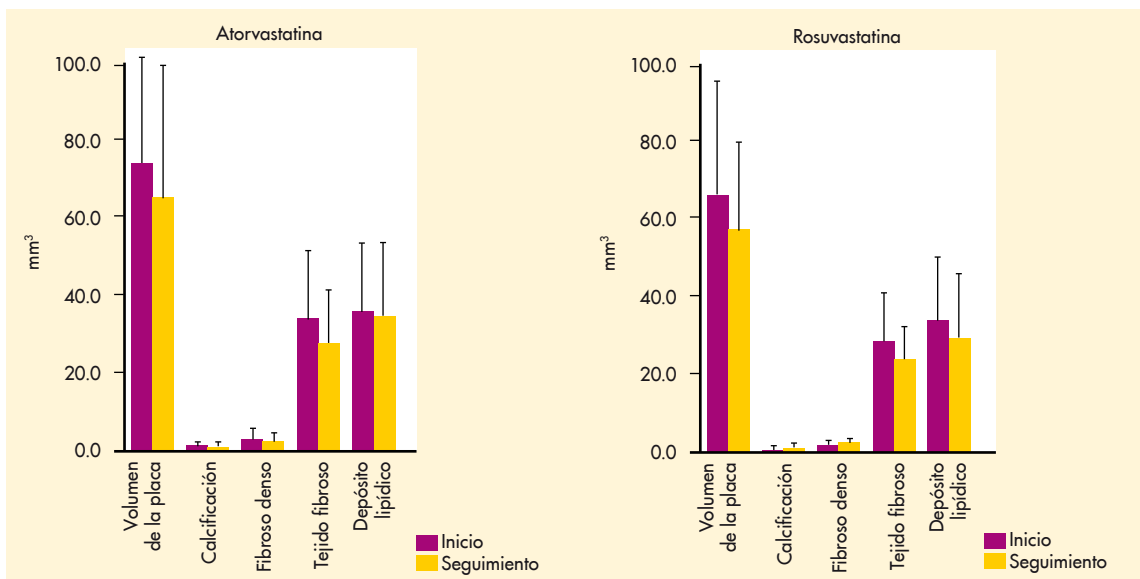


Figura 1. Cambios en los componentes de la placa de inicio y seguimiento.

Atorvastatina: $p = 0.005$ para el volumen de la placa; $p = 0.03$ para la calcificación; $p = 0.005$ para fibroso denso; $p = 0.004$ para tejido fibroso y $p = 0.04$ para depósito lipídico.

Rosuvastatina: $p = 0.007$ para el volumen de la placa; $p = 0.63$ para calcificación; $p = 0.92$ para fibroso denso; $p = 0.04$ para tejido fibroso y $p = 0.08$ para depósito lipídico.

El volumen del vaso sanguíneo disminuyó de 175.9 ± 75.0 mm³ a 171.2 ± 65.6 mm³ en el grupo de atorvastatina y de 164.8 ± 70.1 mm³ a 158.0 ± 67.2 mm³ en el de rosuvastatina. No hubo diferencias significativas entre los grupos en relación con la diferencia en el volumen del vaso sanguíneo, como tampoco diferencias en cuanto a su luz. Los resultados de la EISR no revelaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en relación con los volúmenes del depósito lipídico, el tejido fibroso, el tejido fibroso denso y la calcificación en las visitas de inicio (Tabla 1).

El volumen de la placa reveló una diferencia significativa desde la visita de inicio hasta el seguimiento con una reducción de 74.9 ± 37.3 mm³ a 65.2 ± 37.8 mm³ para el grupo de atorvastatina y de 67.6 ± 30.8 mm³ a 58.3 ± 22.1 mm³ para el grupo de rosuvastatina. No hubo diferencias significativas en relación con el depósito lipídico. Se observó una reducción significativa del volumen del tejido fibroso durante las visitas de seguimiento en ambos grupos (33.8 ± 22.0 mm³ a 27.5 ± 14.9 mm³ para atorvastatina y de 29.6 ± 13.6 mm³ a 24.8 ± 7.6 mm³ para rosuvastatina).

Tabla 1. Cambios en el porcentaje de cada componente de la placa.

	Inicio			Seguimiento				
	Atorvastatina	Rosuvastatina	Valor de p entre los grupos	Atorvastatina	Valor de p en comparación con el inicio	Rosuvastatina	Valor de p en comparación con el inicio	Valor de p entre los grupos
Calcificación (%)	1.5 ± 2.0	1.4 ± 1.4	0.82	1.7 ± 2.7	0.61	1.8 ± 2.0	0.15	0.27
Tejido fibroso denso (%)	4.4 ± 4.1	3.8 ± 3.0	0.64	4.3 ± 4.4	0.87	4.7 ± 4.1	0.07	0.38
Tejido fibroso (%)	44.5 ± 8.7	44.7 ± 11.1	0.96	43.1 ± 8.5	0.54	44.1 ± 6.7	0.81	0.57
Depósito lipídico (%)	49.6 ± 13.4	50.1 ± 14.2	0.91	51.0 ± 13.7	0.62	49.4 ± 11.4	0.79	0.64

No se demostró una correlación significativa entre los cambios en los niveles de LDLc con respecto al volumen de la placa ni en cuanto al porcentaje de depósito lipídico. Durante el estudio no se produjeron fallecimientos ni hospitalizaciones por causa cardiovascular hasta las visitas de seguimiento.

Discusión y conclusión

En el estudio se evaluó de manera comparativa el efecto de las estatinas de distinta solubilidad en las características de la placa coronaria en pacientes con SCA. Para esto se realizó EISR.

Durante la investigación no se observaron diferencias significativas en la reducción del volumen de la placa en los pacientes tratados con estatinas hidrosolubles y liposolubles. La disminución del volumen de la placa se consideró un efecto de la disminución de los elementos fibróticos que la componen.

Respecto de las dosis, los 10 mg de atorvastatina fueron similares a los 2.5 mg de rosuvastatina en cuanto al efecto en la disminución del LDLc y el volumen de la placa. El estudio demostró que la atorvastatina y la rosuvastatina disminuyeron los valores séricos de LDLc en un 41.2% y 38.8%, respectivamente. Se administraron dosis bajas, pero con efectos de eficacia similar que las dosis más altas. El volumen de la placa disminuyó 8.0% y 6.9% para los grupos de atorvastatina y rosuvastatina, respectivamente, con resultados más bajos de regresión que en otros estudios y posiblemente atribuibles a las dosis inferiores administradas en este ensayo. Es posible que la regresión de la placa guarde relación con las dosis empleadas de las estatinas; según

consideran los autores, esto pudo influir otros factores. En este estudio se observó que el tratamiento con estatinas generó una reducción de los componentes fibróticos que conforman la placa. Los investigadores consideran que el hallazgo de la reducción significativa del depósito lipídico debe estudiarse en el futuro con mayor profundidad.

Las estatinas se clasificaron según su solubilidad y, teóricamente, las liposolubles se consideran superiores en efecto por su mayor permeabilidad en relación con la membrana celular. Algunos estudios evaluaron la eficacia de las estatinas hidrosolubles y concluyeron que fueron superiores y más eficaces que las liposolubles. Otros estudios señalaron que las estatinas liposolubles inducirían factores metabólicos de protección, mientras que las estatinas hidrosolubles causan mayor cantidad de eventos cardiovasculares. En el presente estudio no hubo diferencias significativas entre estos dos grupos en relación con la disminución del volumen de la placa ni de sus componentes.

Las limitaciones de este estudio fue la muestra poblacional pequeña, la incapacidad de realizar el análisis mediante EIS en varios pacientes y la disminución significativa del área de calcificación durante el período de seguimiento, entre otras. Los investigadores concluyeron que el efecto de las estatinas hidrosolubles y liposolubles puede ser similar en los cambios en el volumen de la placa coronaria y en su composición; también, consideran que los estudios futuros deben aclarar los efectos de las distintas estatinas sobre la composición de la placa coronaria.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siic.salud.com



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
comunicaciones@siic.salud.com
www.siic.info

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 N° 11723.