

Serie **Cardiología**



Volumen 20, Número 6, Marzo 2018

	Página
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas	4
 Artículos distinguidos	
A - Estatinas de vanguardia: de la estructura química a la indicación clínica en la enfermedad cardiovascular <i>Luciana Thiago, SIIIC</i>	5

Informes seleccionados
Reseñas seleccionadas

1 - Implicaciones Pronósticas del Calcio Arterial Coronario en Ausencia de Estenosis Luminal de las Arterias Coronarias <i>Cho I, Gransar H, Min J y col.</i> <i>Atherosclerosis</i> 262:185-190, Jul 2017	11
2 - Duración del Tratamiento Antiagregante Plaquetario Dual en el Síndrome Coronario Agudo <i>Wilson S, Newby D, Berry C y col.</i> <i>Heart</i> 103(8):573-580, Abr 2017	12
3 - Uso de Diuréticos para el Tratamiento de los Pacientes Ancianos con Insuficiencia Cardíaca <i>Sica D, Gehr T, Frishman W</i> <i>Heart Failure Clinics</i> 13(3):503-512, Jul 2017	14
4 - Tratamiento Farmacológico para el Control de la Frecuencia y el Ritmo en Presencia de Fibrilación Auricular en 2017 <i>Kanagaratnam L, Kowey P, Whalley D</i> <i>Heart, Lung & Circulation</i> 26(9):926-933, Sep 2017	17

Novedades seleccionadas

5 - Tratamiento Anticoagulante tras la Hemorragia Intracerebral <i>Penniert J, Overholser R, Eriksson M y col.</i> <i>Stroke</i> 48(2):314-320, Feb 2017	20
---	----

	Página
6 - Riesgo de Hemorragia por Antiagregantes Plaquetarios en el Síndrome Coronario Agudo <i>Alfredsson J, Neely B, Roe M y col.</i> <i>Heart</i> 103(15):1168-1176, Ago 2017	22
7 - Ejercicio Físico y Troponina T en Individuos que no Presentan Cardiopatía Coronaria <i>Saad Y, Idris H, French J y col.</i> <i>Heart, Lung & Circulation</i> 26(7):660-666, Jul 2017	23
8 - Efecto de la Terapia con Desfibriladores Cardioversores Implantables sobre el Riesgo de Muerte Súbita Cardíaca, en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca <i>Adabag S, Patton K, Poole J y col.</i> <i>JAMA Cardiology</i> 2(7):767-774, Jul 2017	25
 Contacto directo	28
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas	29-30

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Cardiología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria	8
Bioquímica	A, 7
Cirugía	8
Cuidados Intensivos	2, 6, 8
Diagnóstico por Imágenes	1, 7, 8
Diagnóstico por Laboratorio	7
Educación Médica	7, 8
Endocrinología y Metabolismo	A
Epidemiología	2, 8
Farmacología	A, 2-6, 8
Geriatría	A, 3, 5, 8
Hematología	2, 5, 6
Medicina Familiar	1, 5
Medicina Interna	A, 1, 3-5, 8
Neurología	5



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaña, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Olindo Martiño†, Jorge Máspero, Marcelo Melero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siic.info

SIIC Brasil: Oficina Central,
Director: Dr. Nelson Bressan
Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP
Oficina Científica San Pablo,
Directora: Dra. Vera Koch Rua das Mangabeiras 91/81,
CEP 01233-010

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,
Directora: Dra. Perla David Galvéz
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0206)
Director: Marcos Gastón Duffau Toro
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

SIIC Cuba: Oficina Científica La Habana,
Directora: Dra. Maritza Puppo
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

SIIC EE.UU.: Oficina Científica Washington DC,
Director: Dr. Itzhak Brook
4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintó
Pi i Margall 19, 08024

SIIC Francia: Oficina Científica París,
Director: Dr. Juan Carlos Chachques
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital
Européen Georges Pompidou. 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. En virtud de que este material ha sido intelectualmente compuesto por sus autores exclusivamente, los editores y patrocinantes no son responsables por la exactitud, precisión y vigencia científica de la información, opiniones y conclusiones expresadas en su contenido. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temáticas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Información adicional en
www.siic.salud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

Juan Gagliardi

Comité de expertos

Harry Acquatella, Carlos Akel, Ricardo Ananía, Juan Aranda, Ramón Arcas Meca, Rafael Arcos, Enrique Asín Cardiel, José Azpitarte Almagro, Héctor Balbarrey, Aristóbulo Balestrini, Michel Batlouni, Oscar Bazzini, Gustavo Berri, Alberto Binia, Bernardo Boskis, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Christian Cabrol, M. F. de Camargo, Maranhao Alain Carpentier, Rodolfo Castro, Mario Cerqueira Gomes, Juan Carlos Chachques, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosín Aguilar, Fernando de la Serna, Horacio Di Nunzio, Julio d'Oliveira, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Gilberto Estrada Espinosa, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Fare, Luis de la Fuente, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Modesto García Moll, Mario García Palmieri, Enrique Garcilazo, Luis Girotti, Carlos Gómez Durán Lafleur, Liliana Grinfeld, Jean-Lion Guernonprez, Armenio Guimaraes, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithualde, Emilio Kabela González, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lázzari, Eduardo Lecannelier, Franzoy Rafael Leite Luna, Vicente López Meriño, José Luis López Sendón, Alberto Lorenzatti, Rubens Maciel, Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Rodolfo Neirotti, Carlos Nijensohn†, Fernando Otero, Ricardo Pérez de la Hoz, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel Pileggi, Daniel Piskorz, Juan Plastino, Adolfo Poliche, Daniel Rigou, Gregorio Róbago Pardo, Miguel Oscar Payaslián, Alberto Rodríguez Coronel, Eduardo Alberto Sampó, Ricardo Sarmiento, Edgardo Schapachnik, César Serra, Kazunitsu Shinji, Jorge Sóni Cassani, Bernardo Tovar Gómez, Ernesto Weinschelbaum, Ezequiel José Zaidel.

Fuentes científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review
Acta Cardiológica Sinica
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)
American Heart Association (AHA)
American Heart Journal
American Journal of Cardiology
American Journal of Cardiology of Cardiovascular Drugs
American Journal of Hypertension
American Journal of Medicine
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
American Journal of the Medical Sciences
American Society of Nuclear Cardiology Newsletter
Annals of Internal Medicine
Annals of Pharmacotherapy
Annals of Surgery
Annals of Thoracic Surgery
Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux
Archives of Internal Medicine
Archives of Medical Research
Archivos de Cardiología de México
Arquivos Brasileiros de Cardiologia
Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology
Atherosclerosis
Atherosclerosis Supplements
BMC Cardiovascular Disorders
British Heart Journal
British Journal of Clinical Pharmacology
British Journal of Hospital Medicine
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Cardiology
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology

Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Cardiology in Review
Cardiovascular Drug Reviews
Chest
Circulation
Circulation Research
Clinical Cardiology
Clinical Drug Investigation
Coronary Artery Disease
Critical Care Medicine
Current Journal Review
Current Opinion in Cardiology
Diabetes Research and Clinical Practice
Drugs
European Heart Journal
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery
European Journal of Heart Failure
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery
Gaceta Médica de México
Heart
Heart and Lung
Hypertension
Hypertension Research
Indian Heart Journal
Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery
International Journal of Cardiology
International Journal of Clinical Practice
Italian Heart Journal
Japanese Heart Journal
Jornal Vasculiar Brasileiro
Journal of Cardiac Surgery
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance
Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics
Journal of Clinical Hypertension
Journal of Clinical Investigation
Journal of Endovascular Therapy
Journal of Human Hypertension
Journal of Hypertension
Journal of Internal Medicine

Journal of Invasive Cardiology
Journal of Nuclear Cardiology
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
Journal of Vascular Surgery
Journal of the American College of Cardiology (JACC)
Journal of the American Medical Association (JAMA)
Journal of the American Society of Echocardiography
Journal of the Hong Kong College of Cardiology
Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
Lipids
Mayo Clinical Proceedings
Medicina (Buenos Aires)
Medicina Clínica
Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology
New England Journal of Medicine (NEJM)
Polish Heart Journal
Postgraduate Medical Journal
Progress in Cardiovascular Diseases
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Argentina de Cardiología
Revista Chilena de Cardiología
Revista de la Federación Argentina de Cardiología
Revista Española de Cardiología
Salud(i)Ciencia
Stroke
The Lancet
Thorax
Thrombosis Journal
Thrombosis Research
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Trabajos Distinguidos Cirugía
Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Trabajos Distinguidos Pediatría

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Estatinas de vanguardia: de la estructura química a la indicación clínica en la enfermedad cardiovascular

State-of-the-art statins: from chemical structure to clinical indication in cardiovascular disease

Luciana Thiago

Professora e Cardiologista, Faculdade de Medicina de Marília e Universidade de Marília, San Pablo, Brasil

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Primera edición, www.siicsalud.com: 22/1/2016
Enviar correspondencia a: Luciana Thiago,
17502000, San Pablo, Brasil
dralucianathiago@yahoo.com.br



+ Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales de la autora.

Abstract

Statins are lipid-lowering agents which inhibit hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, which plays a fundamental role in cholesterol synthesis. The chemical structure of statins is formed by two components, the pharmacophore containing the active ingredient of the molecule which is a dihydroxy-heptanoic acid segment, and the second component a ring system with different components. Statins are grouped into types I and II. Type I is composed of natural statins (lovastatin, simvastatin, pravastatin). Type II comprises synthetic statins (rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin and fluvastatin). Besides exercising the role of lipid-lowering agents, statins have pleiotropic properties. The pleiotropic effects include an improvement in endothelial dysfunction, an increase in the bioavailability of nitric oxide, an antioxidant effect, anti-inflammatory properties, and the stabilization of atherosclerotic plaque. The principal adverse effects of statins are myopathy and liver toxicity. Statins are among the most studied drugs in the prevention of cardiovascular disease. The use of statins in coronary artery disease reduces platelet aggregation and increases the expression of multiple genes involved in coagulation and fibrinolysis. Furthermore, statins inhibit low density lipoprotein (LDL) and the oxidative properties of macrophages. These effects of statins theoretically contribute to reduced foam cell formation, precursor of atherosclerotic plaque. The current recommendations for statins in the treatment of cardiovascular disease are based on cardiovascular risk stratification, taking into account factors such as the presence of diabetes mellitus, age, dyslipidemia and atherosclerotic disease.

Key words: hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, cholesterol, cardiovascular diseases, pharmacology, atherosclerosis

Resumen

Las estatinas son agentes hipolipemiantes que inhiben la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA), la cual desempeña un papel fundamental en la síntesis del colesterol. La estructura química de las estatinas está formada por dos componentes, el farmacóforo que contiene el principio activo de la molécula, el cual es un segmento de ácido dihidroxiheptanoico, y el segundo componente, un sistema de anillo con diferentes sustituyentes. Las estatinas se agrupan en tipo I y II. El tipo I está compuesto por estatinas naturales; el tipo II está constituido por las estatinas sintéticas. Las estatinas, además de ejercer su función como agentes hipolipemiantes, tienen propiedades pleiotrópicas. Los efectos pleiotrópicos incluyen la mejoría de la disfunción endotelial, el aumento de la biodisponibilidad de óxido nítrico, el efecto antioxidante, las propiedades antiinflamatorias y la estabilización de la placa aterosclerótica, entre otros. Los principales efectos adversos de las estatinas son a miopatía y la hepatotoxicidad. Las estatinas se encuentran entre los fármacos más estudiados en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. El uso de estas drogas en la enfermedad coronaria disminuye la agregación plaquetaria y aumenta la expresión de múltiples genes implicados en la coagulación y la fibrinólisis. Además, las estatinas inhiben la absorción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas, así como las propiedades oxidativas de los macrófagos. Estos efectos teóricamente contribuyen a la formación reducida de células espumosas, precursoras de la placa aterosclerótica. Las recomendaciones actuales para el uso de estatinas en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular se basan en la estratificación del riesgo cardiovascular, teniendo en cuenta la presencia de factores como la diabetes mellitus, la edad, la dislipidemia y la enfermedad aterosclerótica.

Palabras clave: inhibidores de hidroximetilglutaril CoA reductasa, colesterol, enfermedades cardiovasculares, farmacología, aterosclerosis

Introducción

Las estatinas son agentes hipolipemiantes que inhiben la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA), que desempeña un papel fundamental en la síntesis

del colesterol.¹ Hasta la fecha, la reducción de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por las estatinas sigue siendo la terapia más validada por estudios clínicos para reducir la incidencia de las enfermedades cardiovasculares.^{2,3}

Farmacología de las estatinas

Estructura química

La estructura química de las estatinas está formada por dos componentes, el farmacóforo, parte que contiene el principio activo de la molécula que es un segmento de ácido dihidroxihexanoico, y el segundo componente, un sistema de anillo con diferentes sustituyentes.⁴ La función del farmacóforo se basa en la inhibición de la HMG-CoA de manera competitiva, dependiente de la dosis y reversible.⁴

La porción del farmacóforo, de acuerdo con el sistema de anillo químico modificado y la naturaleza de sus sustituyentes, genera las diferentes estructuras o tipos de estatinas.⁵ El sistema de anillo es una estructura compleja hidrófoba, con enlace covalente al farmacóforo, que está implicado en la unión con la HMG-CoA.⁴

La estructura del anillo puede ser un naftaleno parcialmente reducido (lovastatina, simvastatina y pravastatina), un pirrol (atorvastatina), un indol (fluvastatina), una pirimidina (rosuvastatina), una piridina (cerivastatina) o una quinolina (pitavastatina). Los sustituyentes en los anillos definen la solubilidad de las estatinas, junto con sus propiedades farmacológicas.⁴

Las estatinas se agrupan en tipos I y II. El tipo I se compone de estatinas naturales (lovastatina, simvastatina, pravastatina). Las naturales se identificaron inicialmente como metabolitos secundarios de los hongos. La mevastatina fue la primera estatina natural identificada a partir del hongo *Penicillium citrinum*.^{5,6} El tipo II está constituido por las estatinas sintéticas (rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, y fluvastatina).⁴

Las estatinas sintéticas son conocidas por formar más interacciones con la HMG-CoA, debido a sus características estructurales. La atorvastatina y la rosuvastatina, por ejemplo, tienen hidrógeno adicional en sus enlaces. Además, la rosuvastatina también muestra una interacción polar entre el grupo de sulfonamida de metano y la enzima HMG-CoA. Estas propiedades estructurales hacen que esta estatina sea más eficaz respecto de la dosis, capaz de reducir en un 50% la actividad de la HMG-CoA.⁴

Mecanismo de acción

Las estatinas inhiben a la HMG-CoA y, al hacerlo bloquean la conversión de HMG-CoA en mevalonato, el primer paso en la biosíntesis de colesterol.⁷ Por lo tanto, la síntesis de las LDL se ve comprometida en los hepatocitos, lo que proporciona niveles reducidos de colesterol en la sangre. La degradación intracelular de colesterol estimula la liberación de factores transcripcionales y, en consecuencia, la síntesis y la expresión en la membrana celular de los receptores para captación del colesterol circulante, como los receptores de LDL.²

Por lo tanto, la acción de las estatinas puede influir potencialmente en todas las lipoproteínas circulantes que interactúan con los receptores de LDL, como LDL, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los restos de quilomicrones. Además, mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa, las estatinas reducen la formación de mevalonato y de radicales isoprenil, reduciendo la activación de las proteínas fundamentales a la respuesta inflamatoria y la biodisponibilidad de óxido nítrico.² Sumado a este efecto, las estatinas reducen los niveles de triglicéridos y aumentan los niveles de HDL en el plasma.⁷ La reducción de las LDL varía mucho entre las estatinas, y esa diferencia está fundamentalmente relacionada con la dosis inicial. Cada vez que se duplica la dosis de cualquier

de estas estatinas, la reducción media adicional de LDL es del 6% al 7%.²

Aunque todas las estatinas tienen el mismo mecanismo de acción, sus tipos difieren respecto de su farmacocinética.⁷ Todas las estatinas se absorben en el intestino cuando se administran por vía oral, a pesar de que tienen el primer paso a través del hígado, lo que reduce en un 5% a 30% su biodisponibilidad sistémica. Con la excepción de simvastatina y lovastatina, que son profármacos y requieren la activación hepática, otras estatinas se administran como ácidos beta hidroxil.⁷

Luego de su administración, las estatinas alcanzan el pico de concentración en el plasma en hasta 4 horas. En el plasma, las estatinas están vinculadas con la albúmina, lo que hace su vida media variable. La atorvastatina y la rosuvastatina son las estatinas con la vida media más larga (15 a 30 y 8 a 20 horas, respectivamente), mientras que la fluvastatina, la lovastatina, la pravastatina y la simvastatina tienen una vida media de alrededor de 0.5 a 3 horas.⁷

Todas las estatinas se metabolizan en el hígado por las isoformas 3A4 (atorvastatina, lovastatina y simvastatina) y 2C9 (fluvastatina y rosuvastatina) del sistema enzimático citocromo P450, mientras que la pravastatina sufre sulfatación. La principal vía de eliminación es la fecal y sólo una pequeña fracción de las estatinas se elimina por la orina.⁷

Efectos colaterales

Los principales efectos adversos de las estatinas son miopatía y hepatotoxicidad.⁷

Efectos musculares

Las molestias musculares constituyen el principal síntoma limitante al uso de las estatinas. Las características clínicas de la miopatía por el uso de estatinas incluyen síntomas como dolores musculares o mialgia, debilidad, rigidez, calambres y, raramente, rabdomiólisis. Estos efectos secundarios relacionados con el músculo esquelético pueden o no estar asociados con elevaciones de los valores de creatina quinasa en la sangre (CK, por su sigla en inglés).⁸ La mialgia se refiere a la molestia muscular que puede confundirse con síntomas gripales y, normalmente, implica la musculatura proximal, es decir, hombro y cintura pelviana.⁸

La mialgia más comúnmente se presenta hasta 6 meses después del inicio de la terapia con estatinas y su incidencia tiene lugar en el 1.5% al 5% de los casos.⁸ Generalmente, la mialgia desaparece luego de dos meses a partir de la interrupción del fármaco. Las molestias musculares relacionadas con las estatinas pueden exacerbar el dolor miofascial preexistente en los pacientes con fibromialgia y pueden desencadenar un síntoma similar a la polimialgia reumática.⁸ La rabdomiólisis es un evento raro y se caracteriza por el aumento de 10 veces el valor basal de CK, dolor muscular; asimismo, puede haber disfunción debida a la mioglobinuria.

Se desconocen los mecanismos celulares que representan el efecto tóxico de las estatinas en el músculo esquelético.⁸ Se consideran algunas hipótesis, como la isoprenilación celular debido a la inhibición fisicoquímica de la enzima HMG-CoA. Esta reacción lleva a la interrupción de la función de la proteína G, por la reducción de intermediarios isoprenoides, lo que ejercería efectos pleiotrópicos en varias vías de señalización, lo que conduce a cambios en el manejo de las proteínas y la expresión génica.⁸

Otra hipótesis que se plantea es la presencia de polimorfismo de proteínas hepáticas transportadoras de estatinas que afectarían los niveles séricos de las estatinas y, por tanto, el riesgo de miopatía.⁸ Otros mecanismos relacionados con la miopatía también son aceptados, como una respuesta inflamatoria autoinmune y daños causados por las estatinas al metabolismo del calcio en el músculo esquelético.⁸

Efectos hepáticos

La enfermedad hepática significativa es poco frecuente con el uso de estatinas. En la práctica clínica, el fenómeno más comúnmente relacionado es la elevación de los niveles de transaminasas, sin cambios histopatológicos.⁸ Aunque el mecanismo no es claro, el aumento de los valores de transaminasas puede resultar de componentes lipídicos alterados dentro de la membrana de los hepatocitos, lo que proporcionaría un aumento de la permeabilidad y la posterior extravasación de enzimas hepáticas hacia la sangre.⁸ La incidencia de las transaminasas elevadas (es más que tres veces el límite de la normalidad) generalmente no excede el 3% de los casos tratados.⁸ La normalización de los niveles de transaminasas se produce sin la necesidad de interrumpir la administración de estatinas. Una revisión reciente sobre hepatotoxicidad por estatinas evaluó 1188 casos de lesiones causadas por drogas, registradas entre 2004 y 2012 en una base de datos prospectivos de la red de lesiones hepáticas en los Estados Unidos. Se encontraron sólo 22 casos de hepatotoxicidad relacionados con el uso de estatinas; la conclusión de esta revisión fue que la lesión hepática inducida por estatinas es poco común.⁹

Otros efectos adversos menos comunes también se relacionaron con el uso de estatinas,^{8,10,11} tales como: efectos renales, diabetes, efectos reumáticos, cataratas, demencia y cognición, cáncer, entre otros.

Efectos renales

Los efectos renales, como proteinuria y hematuria, son raros con el uso de estatinas. La asociación de estatina con proteinuria se considera una condición benigna. La inhibición de la HMG-CoA por las estatinas promueve la reducción de los niveles de mevalonato, lo que proporciona una reducción de albúmina incorporada en el túbulo renal proximal, que ocasiona la proteinuria.⁸ Por lo tanto, cuando hay presencia de proteinuria con el uso de estatinas, esta situación puede ser considerada una respuesta fisiológica y benigna relacionada con la reabsorción de proteína alterada, y no con una posible integridad disminuida de la membrana glomerular o por una clara toxicidad de las estatinas.⁸ La monitorización de rutina para proteinuria y disfunción renal no se justifica en pacientes que utilizan estatinas.⁸

Diabetes

Algunos estudios relacionaron el uso de estatinas con la aparición de diabetes mellitus. El estudio *Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein* (JUPITER) informó 216 pacientes en el grupo placebo (2.4%) y 270 (3.0%) en el grupo rosuvastatina con diabetes mellitus incidente ($p = 0.01$). Sin embargo, el análisis de las características de estos individuos que pasaron a ser diagnosticados con diabetes mostró una incidencia importante, en el inicio del estudio, de síndrome metabólico (aproximadamente el 40% en ambos grupos), así como un índice de masa corporal elevado. Estas características también pueden haber con-

tribuido a la aparición de diabetes mellitus. Por el momento, estos resultados no alteran las recomendaciones para el uso de estatinas en pacientes no diabéticos para la prevención de enfermedades cardiovasculares.⁸

Efectos reumáticos

La tendinitis, la artralgia, la artritis y la polimialgia reumática se asociaron con los usuarios de estatinas y se vincularon con la ruptura del tendón. La tendinitis por el uso de estatinas puede estar relacionada con la inhibición de la secreción de metaloproteinasas de la matriz extracelular. Sin embargo, las estatinas también están asociadas con la mejoría del cuadro clínico de algunas colagenosis, como el lupus eritematoso sistémico debido a sus propiedades antiinflamatorias.⁸

Cataratas

Recientemente, se relacionaron las estatinas con la incidencia de cataratas.^{10,11} Las estatinas reducen el estrés oxidativo, pero también pueden evitar la aparición de células epiteliales apropiadas en el cristalino, proporcionando así un mecanismo potencial para las cataratas. Otro mecanismo posible es que el cristalino es una estructura principalmente avascular que depende de la síntesis endógena para su demanda de colesterol.¹¹

Demencia y cognición

Se han propuesto mecanismos para explicar la asociación entre estatinas y la función cognitiva. La inhibición de la síntesis excesiva de colesterol puede perjudicar la integridad de las membranas celulares neuronales. Las estatinas lipófilas que atraviesan la barrera hematoencefálica (tales como simvastatina y atorvastatina) también pueden tener efectos nocivos directos sobre las neuronas.¹¹ Sin embargo, también ha sido sugerido el beneficio de las estatinas con respecto a la aparición de demencia, principalmente la de origen vascular, debido a su efecto antiinflamatorio y por evitar la disfunción endotelial.¹¹

Cáncer

La seguridad de las estatinas relacionada con la incidencia de cáncer también fue suficientemente determinada y con más observaciones significativas y seguimiento más prolongado en otros estudios. Un metanálisis de datos de 170 000 participantes en 26 estudios aleatorizados mostró que no se observaron efectos significativos sobre los fallecimientos debidos a cáncer u otras causas no vasculares (riesgo relativo [RR]: 0.97; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.92 a 1.03, $p = 0.3$) o sobre la incidencia de cáncer (RR: 1.00, IC 95%: 0.96 a 1.04, $p = 0.9$), aun en bajas concentraciones) de LDL.¹²

Otra revisión sistemática y metanálisis incluyó 38 estudios individuales (26 ensayos clínicos aleatorizados con 103 573 participantes y 12 estudios observacionales con 826 854 participantes) para evaluar la relación entre las estatinas y la incidencia de cáncer. El seguimiento promedio fue de 3.6 y 6.2 años para los ensayos y estudios observacionales, respectivamente.¹³

En este metanálisis de estudios aleatorizados, no hubo información de que la terapia con estatinas se asociara con la incidencia de todos los cánceres (26 ensayos, tasa de riesgo combinado = 1.00; IC 95%: 0.95 a 1.05; $P = 0\%$) o los siguientes cánceres específicos: mama (7 ensayos; tasa de riesgo = 1.01; IC 95%: 0.79 a 1.30; $P = 43\%$), próstata (4 estudios; tasa de riesgo = 1.00; IC 95%: 0.85 a 1.17; $P = 0\%$), colorrectal (9 trabajos; tasa de riesgo = 1.02; IC 95%: 0.89 a 1.16; $P = 0\%$), pulmón

(9 ensayos; tasa de riesgo = 0.96; IC 95%: 0.84 a 1.09; $P = 0\%$), genitourinario (5 estudios; tasa de riesgo = 0.95; IC 95%: 0.83 a 1.09; $P = 0\%$), melanoma (4 trabajos; tasa de riesgo = 0.86; IC 95%: 0.62 a 1.20; $P = 17\%$) o gástrico (un ensayo, tasa de riesgo = 1.00; IC 95%: 0.35 a 2.85). No hubo datos de efectos diferenciales por tiempo de seguimiento, tipo de estatina o potencia.¹³

Efectos pleiotrópicos

Las estatinas, además de ejercer el papel como agentes hipolipemiantes, presentan otras propiedades, conocidas como efectos pleiotrópicos.¹⁴ Estos incluyen la mejoría de la disfunción endotelial, el aumento de la biodisponibilidad del óxido nítrico, el efecto antioxidante, las propiedades antiinflamatorias y la estabilización de la placa aterosclerótica.¹⁴ Algunos efectos adicionales incluyen la capacidad para reclutar células progenitoras endoteliales, la actividad inmunosupresora y la inhibición de la hipertrofia cardíaca.¹⁴

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial ha sido reconocida como un predictor independiente de riesgo para la enfermedad cardiovascular.⁴ Todas las estatinas mejoraron significativamente la disfunción endotelial en pacientes con enfermedad coronaria, debido a la reducción de las LDL y por sus efectos pleiotrópicos, como el aumento de la producción de óxido nítrico y de la acción antioxidante y antiinflamatoria.⁴ La atorvastatina, por ejemplo, aumenta la disponibilidad de óxido nítrico, impide la producción de los radicales libres de oxígeno y reduce la expresión de la ciclooxigenasa.⁴ Las estatinas también ejercen un papel en el control de la apoptosis endotelial que contribuyó con la formación de la placa de aterosclerosis y el evento tromboembólico.⁴ El efecto benéfico de las estatinas en la función endotelial es mediado por el control transcripcional de múltiples genes, incluyendo el B4 integrina y la trombomodulina, que afecta célula por célula, y las interacciones entre la célula y la matriz extracelular, así como reduce el efecto de la trombina procoagulante.¹⁴

Inflamación e inmunomodulación

La inflamación desempeña un papel central en el proceso de aterosclerosis. Los niveles elevados de marcadores de inflamación, como la proteína C-reactiva (PCR), la interleuquina 6 (IL-6) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) se asocian con riesgo elevado de inflamación y de evento cardiovascular recurrente.¹⁴ Las estatinas ejercen efectos antiinflamatorios, como la reducción y activación de las células T, la disminución de la expresión de las citoquinas inflamatorias y la inhibición de la proliferación de células de músculo liso.¹⁴ Mediante la inhibición de la síntesis de mevalonato, las estatinas pueden modular las respuestas inflamatorias vasculares, reduciendo así la migración de leucocitos.¹⁴

Estrés oxidativo y efecto antioxidante

El estrés oxidativo desempeña un papel importante en la formación de la placa aterosclerótica y puede ser un fuerte indicador de enfermedad coronaria, por los mecanismos que involucran las lipoproteínas oxidadas que promueven la inflamación y la disfunción vascular.¹⁴ Los datos recientes sugieren que la activación de leucocitos por la apolipoproteína B rica en triglicéridos (ApoB) puede causar estrés oxidativo, la producción de citoquinas y, en última instancia, la disfunción endotelial aguda.¹⁴ Las estatinas, en este contexto, ejercen efectos antioxidantes

que se ponen de manifiesto por la expresión de los genes que inhiben la oxidación de LDL, al igual que dificultan la captación de LDL oxidadas por los macrófagos.¹⁴

Placa aterosclerótica

La trombosis asociada con placas inestables representa un grave riesgo para los individuos con enfermedad coronaria. El uso de estatinas en estos pacientes disminuye la activación y agregación plaquetaria y aumenta la expresión de múltiples genes involucrados con la coagulación y la fibrinólisis.¹⁴ Además, las estatinas inhiben la absorción de LDL oxidada, así como las propiedades oxidativas de los macrófagos. Estos efectos de las estatinas teóricamente contribuyen a la formación reducida de células espumosas, precursoras de la placa aterosclerótica.⁴

Recomendaciones actuales para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares con estatinas

Las enfermedades cardiovasculares debido a la aterosclerosis y a la trombosis son las principales causas de mortalidad e incapacidad física en Europa y Estados Unidos, y son cada vez más comunes en los países en desarrollo.¹⁵ La principal entidad clínica es la enfermedad coronaria. Las causas de enfermedad cardiovascular son multifactoriales. Algunas se relacionan con los factores de riesgo modificables, como el estilo de vida, el tabaquismo, el sedentarismo, la alimentación con exceso de grasa, la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus y la dislipidemia. Otros factores de riesgo no modificables relacionados con la aterosclerosis son la edad y el sexo masculino.¹⁵

La enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico está íntimamente vinculada con el metabolismo de los lípidos y con la aparición de dislipidemia. Los niveles elevados de LDL predisponen a la oxidación de estas lipoproteínas por los macrófagos y la formación de células

Tabla 1. Principales recomendaciones para el uso de estatinas en la reducción del colesterol y la enfermedad aterosclerótica.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Estatina en altas dosis para individuos > 75 años con enfermedad aterosclerótica documentada. Recomendación fuerte.	I	A
Estatina en dosis moderadas para individuos con enfermedad aterosclerótica documentada y contraindicación para altas dosis de estatinas (efectos adversos). Recomendación fuerte.	I	A
Estatina en altas dosis o dosis tolerada para individuos > 21 años y LDL > 190 mg/dl. Recomendación fuerte.	I	A
Estatina en dosis moderadas para individuos de entre 40 y 75 años con diabetes. Recomendación fuerte.	I	A
Estatina en dosis moderada a alta para individuos de entre 40 y 75 años con LDL entre 70 y 189 mg/dl, sin enfermedad aterosclerótica, con riesgo estimado por encima de 7.5% en diez años. Recomendación fuerte.	I	A

Fuente: Adaptado de Stone et al.³

Clase I: el beneficio del tratamiento es mayor que el riesgo y el fármaco debe ser utilizado. Nivel de evidencia A: los datos que apoyan la recomendación se originan de ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis. Nivel de evidencia B: los datos que apoyan la recomendación se originan de estudios simples aleatorizados o no. Dosis altas de estatinas: atorvastatina 20-40 mg y rosuvastatina 20-40 mg (reducción de más del 50% de los valores de LDLc). Dosis moderada de estatinas: atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, simvastatina 20-40 mg, pravastatina 40-80 mg, lovastatina 40 mg, fluvastatina XL 80 mg y pivatatina 2-4 mg (reducción del 30% al 50% de los valores de LDLc). LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

espumosas precursoras de la placa de aterosclerosis.¹⁵ El cambio del estilo vida con la dieta balanceada, la práctica de actividad física, el combate del estrés y el tratamiento con fármacos en casos seleccionados son eficaces en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico.¹⁵

Las estatinas se encuentran entre los fármacos más estudiados para la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Varios estudios y directrices se publicaron desde principios de la década de 1990, cuando las estatinas ganaron el mercado de la industria farmacéutica mostrando sus beneficios en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.^{2,3,15-18}

Se destaca en la literatura el ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado JUPITER.¹⁶ Éste fue el mayor estudio para evaluar las prevenciones primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares por las estatinas, con 17 802 pacientes aparentemente sanos.

Los criterios de inclusión en esta investigación fueron pacientes de ambos sexos, con niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) por debajo de 130 mg/dl y valores de PCR mayores de 2.0 mg/l. Los criterios principales de valoración fueron la muerte cardiovascular, el infarto agudo de miocardio no fatal, el accidente cerebrovascular no fatal, la angina inestable o la revascularización por angioplastia o quirúrgica. Los

resultados secundarios fueron cada componente aislado del desenlace primario y la mortalidad por todas las causas.¹⁶

El estudio JUPITER fue detenido tempranamente después de un promedio de seguimiento de 1.9 años. El uso de rosuvastatina redujo el nivel de LDLc en un 50% y los niveles de PCR en un 37%. Asimismo, este fármaco disminuyó el resultado primario en un 44% (IC 95%: 0.46 a 0.69, $p < 0.00001$) y logró una reducción de la mortalidad por todas las causas del 20% (IC 95%: 0.67 a 0.97; $p = 0.02$).¹⁶ Hubo un aumento inesperado de la incidencia de diabetes mellitus en el grupo tratado con rosuvastatina ($p = 0.01$), posiblemente porque incluyó entre sus criterios pacientes con sobrepeso. El estudio mostró que los individuos aparentemente sanos, con niveles normales de colesterol y de PCR elevados se benefician con el uso de 20 mg/día de rosuvastatina.¹⁶

Las recomendaciones actuales para las estatinas en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular se basan en la estratificación del riesgo de los pacientes evaluados, teniendo en cuenta la presencia de factores de riesgo como diabetes mellitus, edad, dislipidemia y enfermedad aterosclerótica documentada.^{2,3} Las principales recomendaciones para el uso de estatinas para la reducción de los valores de colesterol y la enfermedad aterosclerótica se presentan en la Tabla 1.

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

La autora no manifiesta conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

HMG-CoA, hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa; LDL, lipoproteínas de baja densidad; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; CK, creatina quinasa; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza; PCR, proteína C-reactiva, IL, interleuquina; ApoB, apolipoproteína B; JUPITER, *Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein*; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

Cómo citar este artículo

Thiago L. Estatinas de vanguardia: de la estructura química a la indicación clínica en la enfermedad cardiovascular. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 20(6):5-10, Mar 2018.

How to cite this article

Thiago L. State-of-the-art statins: from chemical structure to clinical indication in cardiovascular disease. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 20(6): 5-10, Mar 2018.

Autoevaluación del artículo

Las estatinas son agentes hipolipemiantes que desempeñan un papel clave en la reducción de la síntesis de colesterol. Se encuentran entre los fármacos más estudiados para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Además de reducir la síntesis de colesterol, las estatinas tienen efectos pleiotrópicos, tales como reducción de la disfunción endotelial, acción antiinflamatoria y, también, combaten el estrés oxidativo.

De acuerdo con las recomendaciones actuales sobre el uso de las estatinas para el control de la aterosclerosis, es correcto afirmar que:

A, Se utilizan estatinas cuando los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) son mayores de 150 mg/dl; B, Se utilizan estatinas cuando los niveles de LDL son mayores de 190 mg/dl; C, Se utilizan estatinas cuando los niveles de LDL son menores de 130 mg/dl; D, Se utilizan estatinas cuando los niveles de LDL son mayores de 130 mg/dl; E, Se utilizan estatinas cuando los niveles de LDL son menores de 150 mg/dl.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/147189

Bibliografia

1. Fonseca FAH. Farmacocinética das estatinas. *Arq Bras Cardiol* 85 (Suppl 5):S9-13, 2005.
2. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 101(4 Supl.1):S1-22, 2013.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CR, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 129 (Suppl 2):S1-45, 2014.
4. Gazzero P, Proto MC, Gangemi G, Malfitano AM, Ciaglia E, Pisanti S, et al. Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. *Pharmacol Rev* 64(1):102-146, 2012.
5. Nigovi B, Mornar A, Serti M. A Review of current trends and advances in analytical methods for determination of statins: chromatography and capillary electrophoresis, chromatography - the most versatile method of chemical analysis [text on the internet]. Intech: doi10.5772/48694 [update 2012; cited 2014 Aug 15]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/chromatography-the-most-versatile-method-of-chemical-analysis/a-review-of-current-trends-and-advances-in-analytical-methods-for-determination-of-statin-chromatog>.
6. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium citrinium*. *J Antibiot* 29(12):1346-1348, 1976.
7. Butterfield DA, Barone E, Mancuso C. Cholesterol-independent neuroprotective and neurotoxic activities of statins: perspectives for statin use in Alzheimer disease and other age-related neurodegenerative disorders. *Pharmacol Res* 64(3):180-186, 2011.
8. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin. Adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol* 27(5):635-662, 2011.
9. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, Fontana RJ, Barnhart H, Kleiner DE, et al. The spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug induced liver injury network. *Hepatology* 60(2):679-686, 2014.
10. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ* 349(g3743):1-10, 2014.
11. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 109 (23 Suppl I):III 39-43, 2004.
12. Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer* 120(4):833-843, 2007.
13. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376(9753):1670-1681, 2010.
14. Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. *Br J Clin Pharmacol* 73(4):518-535, 2011.
15. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 32(14):1769-1818, 2011.
16. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AMJ, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359(21):2195-2207, 2008.
17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376(9753):1670-1681, 2010.
18. Pedersen TR. Overview of clinical trials on calcific stenosis. *Eur Heart J* 10(Supplement E):E32-40, 2008.

Trabajos Distinguidos *Cardiología* 20 (2018) 11-19

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Implicaciones Pronósticas del Calcio Arterial Coronario en Ausencia de Estenosis Luminal de las Arterias Coronarias

Cho I, Gransar H, Min J y colaboradores

Weill Cornell Medical College, Nueva York, EE.UU.

[Prognostic Implications of Coronary Artery Calcium in the Absence of Coronary Artery Luminal Narrowing]

Atherosclerosis 262:185-190, Jul 2017

La presencia de calcio arterial coronario en los individuos sin estenosis de la luz coronaria se asocia con mayor mortalidad a los 5 años. En los pacientes con puntajes de calcio arterial coronario > 100 y sin estenosis coronaria las tasas de mortalidad fueron similares a las de los sujetos con enfermedad coronaria y estenosis no obstructiva.

El puntaje del calcio de las arterias coronarias (CAC) es un método útil para identificar la placa coronaria calcificada y parece ser un biomarcador de la carga general de placa en forma independiente de la presencia de estenosis; previamente se estableció la relación entre el CAC y peores resultados cardiovasculares. La angiografía coronaria por tomografía computarizada (ACTC) es una modalidad no invasiva con alta certeza diagnóstica para la estenosis luminal coronaria y la placa de aterosclerosis, y esta última puede estar presente en ausencia de la primera por remodelación arterial positiva. Como se desconocían las implicaciones del CAC en ausencia de estenosis luminal coronaria, se realizó el presente estudio multicéntrico prospectivo para evaluar el pronóstico y la prevalencia del CAC en pacientes sin enfermedad coronaria sintomática que no tuvieran estenosis luminal coronaria.

Métodos

Se tomaron datos del seguimiento a largo plazo (al menos durante 3 años) del estudio CONFIRM, un registro diseñado para evaluar la capacidad de los hallazgos de la ACTC para predecir la mortalidad y los eventos cardíacos importantes en pacientes con enfermedad coronaria crónica. En total, 17 181 individuos \geq 18 años fueron sometidos a ACTC en 17 instituciones de 9 países. Se excluyeron aquellos en quienes no hubiera información disponible sobre CAC (9626 sujetos), edad o sexo (12 individuos) o estenosis en la ACTC (214 personas), además de los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria (639 sujetos). Las ACTC fueron analizadas por especialistas en cardiología o en diagnóstico por imágenes. Se realizó la toma de datos, el procesamiento de las

imágenes y la interpretación de la información sobre la base de guías ya establecidas. Se determinaron los puntajes de CAC según el sistema propuesto por Agatston y en la ACTC se definió la presencia de aterosclerosis coronaria como la observación de estructuras tisulares $> 1 \text{ mm}^2$ en la luz de la arteria coronaria o adyacente a esta que pudiera ser distinguible de la grasa epicárdica adyacente, el tejido pericárdico o la luz arterial en sí misma. Se valoraron todas las lesiones identificadas por técnicas de reconstrucción de proyección de intensidad máxima y de planos múltiples en varios ejes longitudinales y en el transversal. Se usó el modelo modificado del árbol de arterias coronarias de 16 segmentos de la *American Heart Association* y se definió estenosis luminal de las arterias coronarias como la presencia de placas que provocaran cualquier grado de reducción del diámetro. Se consideró que había estenosis obstructiva ante placas de las arterias coronarias que generaran estenosis del diámetro luminal $\geq 50\%$; si la estenosis reducía el diámetro luminal entre 1% y 49% no se la consideraba obstructiva. Se registró la mortalidad por todas las causas y para el análisis estadístico se usaron la prueba de la *chi* al cuadrado, la de Fisher, las curvas de Kaplan-Meier, los modelos de regresión de Cox univariados y multivariados y el análisis de la variancia con corrección de Bonferroni.

Resultados

En 2166 de los 6656 pacientes incluidos se detectó que no había estenosis luminal mediante ACTC y tenían puntajes de CAC de 0, mientras que en 399 (6% del total) había ausencia de estenosis y puntajes de CAC > 0 . De estos últimos, 296 y 103 pacientes presentaban puntajes de CAC de entre 1 y 99 o bien ≥ 100 , respectivamente. Se detectó una tendencia a que la edad de los individuos sin estenosis luminal, pero con puntajes de CAC > 0 , fuera mayor y fueran predominantemente varones y más a menudo hipertensos, diabéticos y dislipidémicos, en comparación con los sujetos sin estenosis y con puntajes de CAC de 0 ($p < 0.001$ para todas las comparaciones). Los individuos sin estenosis y con puntajes de CAC > 0 eran más jóvenes, tenían menos a menudo hipertensión arterial o dislipidemia y, en general, no eran tabaquistas, en comparación con los pacientes con estenosis (obstructiva o no).

Tras una mediana de seguimiento de 5.1 años se identificaron 456 muertes y las tasas fueron significativamente mayores en los individuos sin estenosis luminal, pero con presencia de CAC, en comparación con aquellos sin estenosis y puntaje de

CAC de 0 ($p = 0.005$). Este riesgo mayor fue similar al asociado con la presencia de estenosis coronaria no obstructiva identificada en la ACTC ($p = 0.229$), pero menor que el relacionado con la estenosis coronaria obstructiva ($p < 0.001$). De los 2166 individuos sin estenosis ni CAC detectables, 61 murieron, por lo que la tasa acumulada de mortalidad a los 5 años fue del 2.9% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 2.2% a 3.8%) y en el grupo de 399 sujetos sin estenosis y con puntajes de CAC > 0 hubo 23 muertes, con una mortalidad acumulada en el mismo período del 6.2% (IC 95%: 4% a 9.6%). La incidencia de mortalidad para los 103 pacientes sin estenosis, pero con valores de CAC ≥ 100 , fue del 7.1% (IC 95%: 3.2% a 15%), similar a la de los sujetos con estenosis no obstructiva (8.1%, IC 95%: 7% a 9.4%). De todos los grupos, la mortalidad fue más alta en aquellos con estenosis coronaria obstructiva (11.6%; IC 95%: 10% a 13.4%). En el análisis de regresión univariada se halló que la presencia de CAC en pacientes sin estenosis luminal coronaria era un factor predictivo de mortalidad (*hazard ratio* [HR]: 2; IC 95%: 1.3 a 3.3; $p = 0.003$), en comparación con los sujetos sin estenosis ni identificación de CAC. En los individuos sin estenosis, pero con puntajes de CAC > 0 , el riesgo de mortalidad por todas las causas fue mayor a puntajes más altos en este último parámetro. Tras ajustar los resultados por los puntajes de riesgo de Framingham, hubo el doble de riesgo de muerte en los individuos con CAC a pesar de la ausencia de estenosis luminal (HR 1.8; IC 95%: 1.1 a 2.9; $p = 0.020$) en comparación con aquellos sin estenosis ni CAC, lo que fue similar a los riesgos de los pacientes con estenosis luminal no obstructiva (HR 2.2; IC 95%: 1.6 a 3).

Discusión y conclusiones

En el presente estudio multicéntrico se evaluó la prevalencia de CAC y su pronóstico en pacientes sin estenosis luminal coronaria identificada en la ACTC. Los autores consideran que, dado que hubo seguimiento a largo plazo y se incluyeron muchos individuos de distintas regiones geográficas, los resultados son altamente generalizables. Se detectó que la frecuencia de individuos sin estenosis, pero con presencia de calcio coronario, era considerable (1 de cada 17 participantes) y, en ellos, la edad era mayor, así como la prevalencia de factores de riesgo coronario tradicionales (hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes) y la proporción de varones era mayor en comparación con los sujetos sin estenosis ni CAC. En los primeros se detectó peor pronóstico en comparación con estos últimos, con 2 veces mayor riesgo de mortalidad a los 5 años de seguimiento. Se sugirió una relación entre la dosis y la respuesta para este fenómeno, con $> 7\%$ de riesgo de mortalidad en los individuos sin estenosis, pero con puntajes de CAC ≥ 100 (similar a la tasa del 8.1% en los sujetos con estenosis no obstructiva visualizada por ACTC). Previamente se había establecido que la presencia de estenosis no obstructiva se asocia con mayor mortalidad; el presente estudio sugiere que

la identificación de CAC es otra forma de enfermedad coronaria no obstructiva y no debe considerarse un hallazgo normal, incluso si no hay estenosis de la luz arterial. En este tipo de pacientes el tratamiento intensivo de los factores de riesgo coronarios podría ser adecuado. Existe información de que en las arterias coronarias se producen fenómenos de remodelación con el fin de acomodar la carga de placa de aterosclerosis como mecanismos compensatorios para preservar la integridad de la luz coronaria. La ACTC permite evaluar al mismo tiempo la luz y la pared de la arteria, por lo que se pueden identificar placas que no generan estenosis luminal. En las placas sometidas a remodelación positiva se observan tasas altas de isquemia y se asocian con un elevado riesgo de síndrome coronario agudo.

Algunas limitaciones del presente estudio son la interpretación local de las imágenes de ACTC en lugar de la centralización del análisis, el potencial sesgo de selección por la inclusión de sujetos con resultados de ACTC y CAC únicamente, las limitaciones metodológicas intrínsecas de estas técnicas y la falta de valoración de los resultados en sujetos con placas no calcificadas y sin estenosis luminal. Tampoco se analizaron en detalle otras características de las placas, como su volumen o la baja atenuación (marcador de contenido necrótico dentro de la placa).

Los autores concluyen que la presencia de CAC en los individuos sin estenosis de la luz coronaria se asocia con mayor mortalidad a los 5 años. En los pacientes con puntajes de CAC ≥ 100 y sin estenosis coronaria, las tasas de mortalidad fueron similares a las de los sujetos con enfermedad coronaria y estenosis no obstructiva.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156289

2 - Duración del Tratamiento Antiagregante Plaquetario Dual en el Síndrome Coronario Agudo

Wilson S, Newby D, Berry C y colaboradores

The Royal Infirmary of Edinburgh, Edimburgo; University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

[Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome]

Heart 103(8):573-580, Abr 2017

Los estudios clínicos han demostrado el beneficio del tratamiento antiagregante plaquetario dual luego de un síndrome coronario agudo, pero la duración óptima del tratamiento es un punto aún por dilucidar.

La principal causa del síndrome coronario agudo (SCA) es la ruptura y el desprendimiento de una placa aterosclerótica en el territorio vascular coronario. El período de mayor riesgo se corresponde con la fase temprana de inestabilidad de la placa y la tasa de recurrencia del evento es máxima en el primer mes. Después de 3 meses, la placa casi siempre se estabiliza

y cicatriza, por lo que la tasa de eventos se equipara nuevamente con la tasa del paciente con cardiopatía coronaria estable. Los eventos que ocurren después de los 3 meses suelen deberse a nuevas placas en sitios diferentes de la circulación coronaria. Los primeros 3 meses constituyen una ventana de oportunidad crítica para las intervenciones terapéuticas preventivas.

Si bien hay abundantes datos sobre los beneficios del tratamiento con antiagregantes plaquetarios en pacientes con SCA, persisten las dudas acerca de la duración óptima del tratamiento. Los tratamientos más cortos evitan los eventos tromboembólicos sin aumentar el riesgo de hemorragia, que parece incrementar la mortalidad global en los tratamientos más prolongados. El objetivo de los autores de esta revisión fue analizar la información proveniente de los estudios que investigaron los resultados de tratamientos combinados de aspirina y de antagonistas del receptor P2Y₁₂, de diferente duración, en pacientes con cardiopatía coronaria.

Tratamiento con antiagregantes plaquetarios

En el SCA, la formación del trombo está impulsada principalmente por las plaquetas en condiciones de una alta deformación tangencial del endotelio. El predominio de la agregación plaquetaria durante la formación intracoronaria del trombo se refleja en el efecto que tienen los tratamientos antiagregantes plaquetarios en el pronóstico clínico. La aspirina fue el primer antiagregante plaquetario utilizado y redujo la tasa de eventos coronarios a la mitad. Sin embargo, se sabe que los mecanismos de activación plaquetaria son múltiples, por lo que se desarrollaron fármacos con mecanismos antiagregantes diferentes. La disyuntiva de la agregación plaquetaria es lograr un balance entre el efecto antitrombótico óptimo y la hemostasia para no aumentar el riesgo de hemorragias. Los antagonistas del receptor P2Y₁₂ han logrado la aceptación de los médicos y los pacientes por su capacidad de brindar protección antitrombótica adicional con escaso aumento del riesgo de hemorragias. Su utilización se asoció con una reducción del riesgo de recurrencia del infarto de miocardio y de la mortalidad global.

El beneficio del tratamiento antiagregante plaquetario dual (TAPD) con aspirina y clopidogrel fue informado por los estudios CURE, COMMIT/CCS-2 y CLARITY-TIMI 28, que mostraron una disminución del 20% en la incidencia a un año de eventos cardiovasculares en comparación con el tratamiento con aspirina sola. Los antagonistas del receptor P2Y₁₂ más potentes, como el prasugrel y el ticagrelor, demostraron ser superiores al clopidogrel en los estudios TRITON y PLATO.

La eficacia del TAPD en los pacientes con enfermedad coronaria estable es menos clara. En el estudio CHARISMA, el agregado de clopidogrel al tratamiento con aspirina en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con alto riesgo de enfermedad aterosclerótica no disminuyó la tasa de eventos cardiovasculares y se asoció con un incremento de las hemorragias graves. En el estudio

PEGASUS-TIMI 54, que comparó el tratamiento con aspirina sola frente al TAPD con aspirina y ticagrelor en pacientes con infarto de miocardio previo y factores de riesgo, el agregado de ticagrelor redujo la incidencia de muerte por causa cardiovascular, de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular (7.77% frente a 9.04%) a expensas de un incremento significativo de las hemorragias (2.30% frente a 1.06%) y con un efecto neutro sobre la mortalidad global.

Los autores de esta revisión concluyen que el TAPD confiere un pequeño beneficio antitrombótico a expensas de un aumento significativo del riesgo de hemorragia. Las normas europeas y norteamericanas no recomiendan el TAPD para los pacientes con enfermedad aterotrombótica estable, si bien puede ser una opción en determinados pacientes de alto riesgo.

Duración del tratamiento antiagregante plaquetario dual

Las normas actuales en Europa y en América del Norte recomiendan el TAPD por un año después de un SCA de acuerdo con estudios previos que mostraron un riesgo sostenido de complicaciones tromboembólicas más allá de los 6 meses, incluidas la trombosis de la endoprótesis y los eventos cardiovasculares espontáneos. Sin embargo, las mayores reducciones del riesgo de recurrencia con el TAPD se observan en los primeros 3 meses y los avances en la tecnología de las endoprótesis farmacoactivas han logrado una reducción sustancial de la trombosis tardía (> 30 días) y muy tardía (> 1 año). Los estudios recientes han mostrado que en los pacientes tratados con endoprótesis farmacoactivas de última generación, los tratamientos cortos con antiagregantes plaquetarios (3 meses a 6 meses) son equivalentes a los tratamientos más prolongados (12 meses a 24 meses). En el estudio DAPT (el estudio con doble enmascaramiento más extenso hasta la fecha), que comparó los resultados del TAPD por 30 meses frente a 12 meses, se halló una leve reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio y trombosis de la endoprótesis, pero con un incremento de las hemorragias moderadas o graves y una tendencia al aumento de la mortalidad global.

Estos resultados han sido confirmados por metanálisis y por revisiones sistemáticas, aunque muchos de los estudios incorporados incluían a pacientes con cardiopatía coronaria estable. En un metanálisis reciente, que incluyó solo a pacientes con SCA, el TAPD redujo el riesgo de muerte por causa cardiovascular (riesgo relativo [RR]: 0.85; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.74 a 0.98; $p = 0.03$), sin aumento del riesgo de muerte por causa no cardiovascular (RR: 1.03; IC 95%: 0.86 a 1.23; $p = 0.76$) ni de la mortalidad global (RR: 0.92; IC 95%: 0.83 a 1.03; $p = 0.13$).

Riesgo de trombosis frente a riesgo de hemorragias

Luego de un SCA, los factores predictivos de riesgo aterotrombótico incluyen la desviación ST, la diabetes

mellitus, el tabaquismo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el tipo y el número de endoprótesis y la complejidad de la cardiopatía coronaria. Los análisis de subgrupos, en relación con la duración del TAPD, mostraron que la diabetes y la edad < 67 años fueron factores de riesgo para la aparición de eventos cardiovasculares en TAPD cortos (6 meses) frente a TAPD largos (1 año). Los hombres fueron los más beneficiados por la reducción del riesgo más allá de los 12 meses y los pacientes que recibieron prasugrel mostraron mayor reducción del riesgo cardiovascular que los pacientes tratados con clopidogrel. Los autores piensan que los pacientes con SCA y con revascularización incompleta (enfermedad residual con ≥ 1 estenosis > 50% de gravedad) podrían beneficiarse con el TAPD prolongado, aunque esto permanece aún pendiente de investigación.

Los estudios extensos y los metanálisis mostraron que la hemorragia grave se asocia con un aumento de la mortalidad que puede llegar a contrarrestar los beneficios del TAPD en el SCA. Los riesgos de hemorragia no se limitan al período de internación inicial. Se propusieron diversos mecanismos para explicar la asociación entre la hemorragia y la mortalidad, entre ellos, la hipercoagulabilidad de rebote, la suspensión de los tratamientos antitrombóticos, la inflamación y la isquemia.

Prácticas de anticoagulación

Existen amplias variaciones regionales en las indicaciones para el TAPD que resultan confusas para los pacientes, para los médicos de cabecera y para los cardiólogos. Si bien las normas vigentes en Europa y en América del Norte lo recomiendan por 12 meses después de un SCA, se reconoce que duraciones más cortas y más largas podrían ser apropiadas. Estas decisiones tienen profundas implicaciones clínicas y económicas, especialmente en vista del desarrollo de nuevos fármacos más onerosos. Es indispensable la realización de nuevos estudios con un diseño metodológico adecuado que tengan en cuenta los avances tecnológicos recientes, como las nuevas endoprótesis farmacoactivas. La selección de la población es también un aspecto crucial, ya que muchos estudios incluyeron a pacientes con bajo riesgo de hemorragia y de muerte por causa no cardíaca.

Asimismo, el acortamiento de los TAPD puede incrementar el riesgo de trombosis en los pacientes con tratamiento clínico solo (los pacientes con endoprótesis por SCA tienen menor riesgo de eventos aterotrombóticos). Se comprobó que se produce un aumento de la trombina y mayor reactividad plaquetaria en los 2 años posteriores a un infarto de miocardio por ruptura de una placa aterosclerótica. Estos pacientes podrían beneficiarse con períodos más prolongados de TAPD. Los autores señalan también que el pasaje del tratamiento dual a la monoterapia (usualmente con aspirina) se asocia con un efecto protrombótico de rebote, con independencia del momento en que se realice esta modificación.

Los antagonistas del receptor P2Y₁₂ de nueva generación (ticagrelor, prasugrel) brindan una protección antitrombótica más eficaz, pero con aumento de los eventos hemorrágicos. Dado el costo elevado de estos nuevos fármacos, se ha propuesto el cambio a clopidogrel entre un mes y 6 meses después de iniciado el tratamiento, aunque los estudios no han confirmado aún la seguridad de esta práctica.

Una cuestión crítica para los médicos es la factibilidad de identificar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse con tratamientos más cortos o más largos. Los puntajes DAPT y PARIS se diseñaron para predecir el riesgo a mediano y largo plazo de la continuación o de la suspensión del TAPD. Si bien su validación puede, en el futuro, aportar una herramienta útil para las decisiones clínicas, los resultados son aún provisionarios.

Conclusiones

Los estudios clínicos demostraron el beneficio del TAPD luego de un SCA, pero la duración óptima del tratamiento es un punto por dilucidar. Se acepta que esa duración depende del balance entre la prevención de futuros eventos aterotrombóticos y el incremento del riesgo de hemorragia con la continuación del tratamiento. Los datos recientes sugieren que, con la nueva generación de endoprótesis farmacoactivas, el TAPD por un período de entre 3 y 6 meses es equivalente a 12 meses de tratamiento. Los tratamientos > 12 meses brindan una reducción modesta del riesgo de trombosis de la endoprótesis y del infarto de miocardio, pero al costo de incrementar el riesgo de hemorragia, sin beneficio neto en la mortalidad global. Los autores proponen la realización de estudios prospectivos que identifiquen los riesgos y los beneficios para subgrupos específicos de pacientes con cardiopatía coronaria.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156291

3 - Uso de Diuréticos para el Tratamiento de los Pacientes Ancianos con Insuficiencia Cardíaca

Sica D, Gehr T, Frishman W

Medical College of Virginia, Richmond; New York Medical College, Valhalla, EE.UU.

[Use of Diuretics in the Treatment of Heart Failure in Older Adults]

Heart Failure Clinics 13(3):503-512, Jul 2017

Los diuréticos son los fármacos más utilizados y constituyen el tratamiento más eficaz a corto plazo para los pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que alivian la retención de líquidos y disminuyen la tensión arterial y la morbimortalidad.

El tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) se basa en el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA),

bloqueantes de los receptores de angiotensina, bloqueantes beta-adrenérgicos y antagonistas de los receptores de aldosterona. Los diuréticos son los fármacos más utilizados y constituyen el tratamiento más eficaz a corto plazo, ya que alivian la retención de líquidos. Los efectos de este tipo de fármacos son heterogéneos y su administración debe combinarse con una dieta baja en sodio. El efecto depende de la elección de la dosis, la frecuencia de administración, el uso de otros fármacos, la presión arterial y la gravedad de la IC. En los pacientes con cuadros avanzados, la combinación de diuréticos es eficaz, pero estos pueden provocar efectos adversos, como los desequilibrios electrolíticos, que requieren una intervención oportuna.

La importancia terapéutica de los diuréticos reside en la eficacia para disminuir la presión arterial y, en consecuencia, la morbimortalidad asociada con la hipertensión arterial. Estos fármacos se consideran de primera línea para los pacientes hipertensos y constituyen uno de los componentes más importantes del tratamiento de los pacientes con IC. En este último caso, los diuréticos mejoran la congestión característica de los cuadros más avanzados.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el mecanismo de acción de los diferentes tipos de diuréticos y las adaptaciones fisiológicas resultantes de ese mecanismo en los pacientes ancianos con retención de líquidos. Además, se evaluaron sus efectos adversos más frecuentes.

Algoritmo terapéutico para el uso de diuréticos en los pacientes con IC

No es simple elaborar un algoritmo para el uso de diuréticos en los pacientes con IC, ya que no es posible considerar todas sus necesidades, en especial las de los ancianos, que pueden presentar efectos adversos relacionados con la diuresis excesiva y que influyen sobre el esquema terapéutico. Los diuréticos del asa suelen brindar un alivio sintomático a corto plazo, en tanto que a largo plazo pueden afectar la evolución debido a los efectos neurohumorales y electrolíticos. En consecuencia, se aconseja reducir la dosis o suspender el tratamiento a largo plazo. Dicha interrupción puede verse facilitada por una dieta baja en sodio, sobre todo en los pacientes que requieren dosis bajas de medicación.

Clases individuales de diuréticos

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

El único inhibidor de la anhidrasa carbónica con acción diurética clínicamente relevante es la acetazolamida, un fármaco que actúa a nivel tubular proximal. Su absorción y su eliminación renal se realizan principalmente mediante mecanismos de secreción tubular. En general, su administración se asocia con diuresis alcalina. La acción diurética de la acetazolamida es moderada y transitoria. Además, puede generar acidosis metabólica si se utiliza en forma prolongada. No obstante, el tratamiento con 250 a 500 mg diarios puede ser útil para corregir la alcalosis asociada con el uso de tiazidas o diuréticos del asa.

Diuréticos del asa

La furosemida, la bumetanida, el ácido etacrínico y la torasemida son diuréticos del asa. Estos actúan sobre la membrana apical del segmento ascendente grueso del asa de Henle mediante la unión al cotransportador de sodio, potasio y cloro ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$), donde compiten con el cloro. Como consecuencia, se inhibe la reabsorción de sodio y cloro. También inhiben la reabsorción de sodio en otros segmentos de la nefrona, disminuyen la excreción y absorción de agua libre ante una carga o deshidratación, aumentan la excreción de calcio y magnesio y disminuyen la excreción de ácido úrico.

El sitio de acción de los diuréticos del asa es la luz tubular, donde llegan mediante un mecanismo de secreción. Su índice de excreción coincide con la respuesta natriurética y se describe mediante una curva sigmoidea que puede modificarse en presencia de diferentes factores, como la depleción volumétrica, el uso de antiinflamatorios no esteroides o el síndrome nefrótico. Si bien la furosemida es el diurético del asa más utilizado, su administración a pacientes ancianos se ve limitada por su absorción errática y la biodisponibilidad variable, que oscila entre 12% y 112%. Además, la absorción varía según la formulación del fármaco. A diferencia de la furosemida, la absorción de la bumetanida y la torasemida es más predecible. En los ancianos, la administración de torasemida tiene la ventaja de que actúa durante más tiempo y es absorbida de manera más sistemática.

Diuréticos tiazídicos

Los diuréticos tiazídicos actúan principalmente en el túbulo contorneado distal, donde inhiben la reabsorción de sodio y cloro. Además, afectan la dilución de la orina, disminuyen la excreción de calcio y ácido úrico, y aumentan la excreción de magnesio, en especial si se utilizan fármacos de acción prolongada como la clortalidona. La hidroclorotiazida se utiliza especialmente por su acción hipotensora. En cambio, su uso es infrecuente en los pacientes con IC debido a su absorción variable, su acción breve y su potencia limitada. Por el contrario, otros diuréticos tiazídicos, como la clortalidona, tienen una duración de acción más prolongada y su uso en los pacientes con IC de inicio reciente es más seguro y eficaz. Además, la clortalidona es superior en comparación con los bloqueantes de los canales de calcio y los IECA para evitar la IC en los individuos hipertensos.

La metolazona es una quinazolina liposoluble que actúa a nivel del túbulo distal y, en menor medida, inhibe la reabsorción proximal de sodio. Debido a su volumen de distribución elevado, tiene una acción prolongada en los pacientes con insuficiencia renal o resistencia a los diuréticos. Sus beneficios se observan en combinación con un diurético del asa. Administrada por vía oral, su absorción es



+ Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

lenta e impredecible, lo que puede confundirse con resistencia terapéutica en los pacientes con IC y sobrecarga de volumen.

Diuréticos ahorradores de potasio de acción distal

Los diuréticos ahorradores de potasio pueden ser antagonistas competitivos de la aldosterona o actuar en forma independiente de esta última. En el primer grupo se incluyen la espironolactona y la eplerenona y, en el segundo grupo, la amilorida y el triamtereno.

La espironolactona es un fármaco liposoluble, con un nivel elevado de unión proteica, que se absorbe en forma adecuada y tiene una vida media aproximada de 20 horas. Su inicio de acción es lento y se asocia con un pico a las 48 horas de su administración. Tiene actividad mineralocorticoidea vinculada principalmente con la acción de sus metabolitos. La respuesta diurética a la espironolactona es significativa en los pacientes con IC, en especial si se combina con otros diuréticos. Además, su acción no se afecta por la disminución de la función renal. La eplerenona es un fármaco con un nivel elevado de selectividad por los receptores de aldosterona y tiene un perfil más favorable de efectos adversos endocrinos, en comparación con la espironolactona. Como su vida media es breve y no tiene metabolitos activos, el efecto diurético es leve.

Los antagonistas de la aldosterona se emplean en los pacientes con IC, incluso en ancianos, debido a su acción diurética para prevenir la pérdida de potasio o magnesio generada por otros diuréticos y mejorar la morbimortalidad. Debe considerarse que tanto la espironolactona como la eplerenona pueden ocasionar hiperpotasemia, lo que constituye una limitación en los ancianos con IC o enfermedad renal crónica. Ambos fármacos mejoran la morbimortalidad asociada con la IC tanto en pacientes con una disminución de la fracción de eyección ventricular como en aquellos con fracción de eyección normal.

Consideraciones especiales

La respuesta a los diuréticos puede verse afectada por variables independientes de la edad, como la ingesta de sodio, la presión arterial y la absorción de los fármacos. Dichos factores deben tenerse en cuenta para no malinterpretar el cuadro como resistente a los diuréticos. El reposo en cama es útil en los pacientes que reciben diuréticos, en especial los ancianos, ya que los cambios ortostáticos de la presión arterial y la activación neurohumoral postural pueden afectar la respuesta a los fármacos. Otra causa de resistencia aparente a los diuréticos y de exacerbación de la IC es la falta de cumplimiento de las indicaciones relacionadas con la ingesta de sodio y de líquidos. La presión arterial debe ser adecuada para que los diuréticos actúen en forma correcta, con valores de presión sistólica mayores de 100 a 110 mm Hg. Puede ser necesario mantener una presión mayor en los pacientes con aterosclerosis.

Para lograr un efecto terapéutico satisfactorio, es importante que el índice de administración sea apropiado. En ciertos casos, por ejemplo, la IC, puede

observarse una disminución de la absorción y de la secreción urinaria de los fármacos que influye sobre la acción terapéutica. Esto es muy notorio con el uso de diuréticos como la furosemida, que tienen un índice errático de absorción. De acuerdo con lo antedicho, es fundamental elegir un fármaco compatible con los requerimientos de cada paciente. El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos puede ocasionar una resistencia aparente a los diuréticos y aumentar el riesgo de internación en los pacientes con IC.

Respuestas neurohumorales y efectos adversos


La administración de diuréticos genera una activación neurohumoral que debe considerarse en los pacientes con IC. Los diuréticos del asa estimulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona si se administran por vía intravenosa y esto puede disminuir su eficacia. Además, pueden aumentar la producción de prostaglandinas, con la consiguiente disminución de la precarga y la presión de llenado ventricular. La eliminación del exceso de volumen puede activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona y favorecer la absorción renal de sodio.

Los diuréticos pueden provocar alteraciones metabólicas y electrolíticas e interacciones farmacológicas. Los cuadros asociados con la administración de diuréticos incluyen la hiponatremia, es especial con la administración de tiazidas. Los cambios del equilibrio ácido-base también son frecuentes con el uso de tiazidas e incluyen la alcalosis metabólica generada por la contracción del espacio extracelular. En los pacientes con insuficiencia cardíaca puede observarse hiperuricemia debido al aumento de la actividad de la xantina oxidoreductasa. Los que reciben diuréticos del asa pueden presentar hipopotasemia, especialmente en presencia de hipertrofia ventricular o isquemia miocárdica. La probabilidad de hiperpotasemia es mayor en quienes reciben diuréticos ahorradores de potasio y presentan una disminución del índice de filtración glomerular, sobre todo, los ancianos. Las tiazidas y los diuréticos del asa aumentan la excreción de magnesio, en tanto que los diuréticos ahorradores de potasio disminuyen la pérdida de magnesio. La hipomagnesemia se observa con mayor frecuencia en los ancianos y en los pacientes tratados en forma continua con dosis altas de diuréticos, como los que presentan IC.

Conclusión

El uso de diuréticos es un pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes con IC. En caso de sobrecarga de volumen, logran una mejoría sintomática y de la calidad de vida. No obstante, aún se discuten las consecuencias del tratamiento en cuanto a la mortalidad, la función cardíaca y la progresión de la enfermedad. Se recomienda ser criterioso con el uso de los diuréticos en los pacientes con IC. Esto incluye la administración de una dosis eficaz mínima, la evaluación periódica del equilibrio electrolítico y la continuidad del tratamiento solo en los casos necesarios. A diferencia

de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos del asa, los antagonistas de los receptores de aldosterona son útiles en los pacientes con IC sistólica avanzada y en los individuos con antecedente de infarto de miocardio, síntomas de IC y fracción de eyección izquierda inadecuada. Los antagonistas de los receptores de aldosterona pueden emplearse para el tratamiento de los pacientes con IC diastólica que presentan una fracción de eyección normal.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156293

4 - Tratamiento Farmacológico para el Control de la Frecuencia y el Ritmo en Presencia de Fibrilación Auricular en 2017

Kanagaratnam L, Kowey P, Whalley D

University of Sydney, Sidney, Australia; Jefferson Medical College, Filadelfia, EE.UU.

[Pharmacological Therapy for Rate and Rhythm Control for Atrial Fibrillation in 2017]

Heart, Lung & Circulation 26(9):926-933, Sep 2017

La mayoría de los pacientes con fibrilación auricular requieren tratamiento farmacológico. El abordaje inicial incluye la consideración de los beneficios y la probabilidad de lograr un ritmo sinusal. En la mayoría de los casos, el control de la frecuencia cardíaca no resulta inferior en comparación con el control del ritmo cardíaco.

Una de las arritmias más frecuentes en adultos es la fibrilación auricular (FA), cuadro que genera aumento de la morbilidad y la mortalidad y deterioro de la calidad de vida, cuya prevalencia e incidencia aumentan con la edad. A la hora de tratar a los pacientes con FA es importante evaluar el riesgo de tromboembolismo y la necesidad de administrar anticoagulantes. Dichas decisiones pueden tomarse con la ayuda de herramientas como el instrumento CHA₂DS₂-VASc o la escala HAS-BLED. Luego, los profesionales deberán evaluar si el tipo de tratamiento a aplicar tendrá el fin de controlar el ritmo o la frecuencia cardíaca. De todos modos, todos los pacientes requerirán el control de ambos parámetros en algún momento del tratamiento. Es decir, aun los pacientes que requieren la obtención del ritmo sinusal también necesitarán, en un principio, el control de la frecuencia cardíaca. En esta instancia, la toma de decisiones terapéuticas debe tener lugar sobre la base de diferentes factores, principalmente las circunstancias clínicas de los pacientes. En este sentido, debe tenerse en cuenta el tipo de síntomas y de FA, la probabilidad de mantener el ritmo sinusal, la edad, las comorbilidades y la magnitud de la aurícula izquierda, entre otras cuestiones.

El presente estudio de revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información clínica disponible sobre la aplicación de un abordaje terapéutico y las características de los pacientes que obtendrán beneficios ante la aplicación del tratamiento. Se prestó

especial atención al tratamiento farmacológico. No obstante, existen estrategias no farmacológicas que también permiten lograr un control adecuado del ritmo y la frecuencia cardíaca.

Reevaluación del tratamiento clásico

El tratamiento clásico de los pacientes con FA se dirigía, en primer lugar, al control del ritmo cardíaco y, ante el fracaso de éste, se aplicaba una estrategia para controlar la frecuencia cardíaca. No obstante, dicho abordaje fue reconsiderado frente los resultados obtenidos en diferentes estudios como el *AF Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM)* y el *Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE)*.

En el estudio AFFIRM se evaluaron 4060 pacientes de una media de 69.7 años de edad, con riesgo de FA recurrente. La evaluación tuvo lugar durante un período medio de seguimiento de 3.5 años. El control del ritmo cardíaco fue abordado mediante el uso de amiodarona o sotalol, en tanto que el control de la frecuencia cardíaca tuvo lugar mediante el uso de un betabloqueante, un bloqueante de los canales de calcio o digoxina. De acuerdo con los resultados obtenidos luego de 1, 3 y 5 años de seguimiento en el grupo que fue tratado con el fin de controlar el ritmo, la prevalencia de ritmo sinusal fue 82.4%, 73.3% y 62.6%, respectivamente. La aplicación de una estrategia destinada a controlar el ritmo no fue ventajosa en comparación con la aplicación de una estrategia para controlar la frecuencia, en términos de supervivencia.

En el estudio RACE se evaluaron 522 pacientes con FA persistente. Todos los participantes recibieron anticoagulantes y fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir un abordaje destinado al control del ritmo o de la frecuencia cardíaca luego de la cardioversión. El control del ritmo incluyó la aplicación de cardioversión y fármacos antiarrítmicos. El ritmo sinusal fue logrado en el 39% y 10% de los pacientes que fueron abordados con el fin de lograr el control de ritmo y de la frecuencia cardíaca, respectivamente. Los grupos no difirieron en términos de fallecimiento, insuficiencia cardíaca y tromboembolismo.

Los resultados obtenidos en dichos estudios indicaron que la aplicación de una estrategia para el control de la frecuencia cardíaca no resulta inferior a la aplicación de una estrategia para el control del ritmo cardíaco. Puede indicarse, entonces, que los fármacos antiarrítmicos disponibles tienen una eficacia moderada para mantener el ritmo sinusal. Además, los beneficios de las drogas se ven influenciados por los efectos adversos. En la actualidad se llevan a cabo estudios adicionales que permitirán obtener información sobre los beneficios del abordaje no farmacológico para los pacientes que requieren un control del ritmo cardíaco, en términos de mortalidad y riesgo de accidente cerebrovascular.



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Control de la frecuencia cardíaca

A la hora de tratar a los pacientes con FA, es importante definir cómo debe aplicarse una estrategia para el control de la frecuencia cardíaca con el fin de disminuir la frecuencia ventricular. Entre los síntomas asociados con la taquicardia ventricular se incluyen las palpitaciones, la fatiga, el malestar torácico y la disnea. Además, puede observarse una disminución de la fracción de eyección que mejora ante el control del ritmo o la frecuencia cardíaca.

De acuerdo con los resultados del estudio RACE II, la aplicación de una estrategia más o menos intensa de control de la frecuencia cardíaca en pacientes con FA no difirió en términos de fallecimiento, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca. Los grupos no difirieron significativamente en términos de frecuencia cardíaca, aunque la aplicación de una estrategia más intensiva requirió una cantidad y una dosis mayor de fármacos, con lo cual la incidencia de efectos adversos también fue más elevada. En un análisis posterior se hallaron mejores resultados en pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo menor de 100, en comparación con los sujetos con frecuencias mayores. La evolución a largo plazo de los individuos que recibieron un tratamiento destinado al control de la frecuencia o del ritmo cardíaco no difirió significativamente, aun al considerar la mortalidad.

En la actualidad se recomienda lograr una frecuencia cardíaca en reposo menor de 110 y, ante la permanencia de los síntomas, ajustar el esquema terapéutico. Es importante evitar la bradicardia excesiva, aunque la obtención de una frecuencia cardíaca en reposo de 80 a 90 es razonable.

Las drogas utilizadas con el fin de controlar la frecuencia cardíaca incluyen los betabloqueantes, los bloqueantes de los canales de calcio no dihidropiridínicos y la digoxina. El fármaco a administrar se escogerá de acuerdo con las comorbilidades, los síntomas, la fracción de eyección, el estilo de vida y la frecuencia cardíaca deseada.

Los betabloqueantes más utilizados son el metoprolol y el atenolol, en tanto que el carvedilol y el bisoprolol se emplean con menor frecuencia. Los beneficios de estas drogas también se observan en pacientes hipertensos y con isquemia o insuficiencia cardíaca. No obstante, pueden observarse efectos adversos como fatiga, disfunción sexual, broncoespasmos y trastornos del estado de ánimo.

Los bloqueantes de los canales de calcio no dihidropiridínicos se emplean para controlar la frecuencia cardíaca. No obstante, pueden tener un efecto inotrópico negativo y no se recomiendan en pacientes con disfunción sistólica. Además, pueden provocar vasodilatación, edemas, cefaleas y constipación.

No se cuenta con estudios clínicos suficientes que indiquen la eficacia de la digoxina. No obstante, la droga se utiliza hace mucho tiempo en pacientes con FA ya que puede controlar la frecuencia cardíaca. Su eficacia disminuye en pacientes con un aumento del

tono simpático, en tanto que actualmente se discute la seguridad de su empleo. Según los resultados del estudio *The Retrospective Evaluation and Assessment of Therapies in AF* (TREAT-AF), el tratamiento de los pacientes con FA de inicio reciente se asocia con aumento de la mortalidad. También se informó que el uso de digoxina se correlaciona con un incremento de la mortalidad, aunque la consideración de la presencia de insuficiencia cardíaca basal anuló dicho hallazgo. Otros autores informaron que la digoxina mejora la morbilidad, sin afectar la mortalidad.

La dosis de mantenimiento de digoxina debe definirse según la función renal, el empleo de otras drogas y los niveles séricos de digoxina, de manera tal de evitar la toxicidad.

Control del ritmo cardíaco

Una vez controlada la frecuencia cardíaca y la coagulación en pacientes con FA, debe iniciarse tratamiento antiarrítmico con el fin de controlar el ritmo cardíaco. El tratamiento farmacológico debe aliviar los síntomas sin generar efectos adversos significativos. Es ideal lograr la eliminación de la FA, aunque resulta más realista y posible la disminución significativa de la carga sintomática. También debe considerarse el papel sinérgico de la eliminación de factores perjudiciales como la obesidad, la hipertensión arterial y la apnea del sueño.

El efecto de los antiarrítmicos tiene lugar mediante el bloqueo de canales iónicos y la modulación de receptores adrenérgicos. Las drogas antiarrítmicas disponibles en la actualidad incluyen la flecainida, la amiodarona, el sotalol, la propafenona, la dofetilida, la dronedarona y la procainamida.

Si bien la amiodarona es el fármaco más eficaz para mantener el ritmo sinusal, su empleo se asocia con un potencial elevado de toxicidad. El mecanismo de acción de la amiodarona incluye el bloqueo de los canales de sodio, de calcio y potasio y de los receptores alfa y beta adrenérgicos. Además, la amiodarona inhibe la ATPasa de sodio y potasio (Na-K) y modifica el metabolismo tiroideo. El uso de amiodarona por vía intravenosa resulta eficaz, aunque los efectos dependen del tiempo y de la dosis administrada. En consecuencia, su utilidad en pacientes con cuadros agudos es limitada. Entre los efectos adversos de la amiodarona se destacan los temblores, los trastornos del sueño, los sofocos, la fotosensibilidad, la disfunción tiroidea o hepática y la toxicidad pulmonar. A nivel cardíaco puede provocar bradicardia y prolongación del segmento QT.

La amiodarona es la droga de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda debido a que no tiene efectos adversos sobre la contractilidad cardíaca.

La dronedarona es un derivado de la amiodarona que posee un nivel menor de eficacia y se contraindica en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva.

El sotalol es un bloqueante de los receptores beta adrenérgicos y de los canales de potasio. Su eficacia

para mantener el ritmo sinusal es similar a la de la flecaïnida. La droga se elimina por vía renal, con lo cual se recomienda precaución al administrarla a pacientes con insuficiencia renal o ancianos. Sus efectos adversos incluyen síntomas gastrointestinales, fatiga, disminución de la libido y trastornos relacionados con la capacidad de ejercitación. No se recomienda el uso de sotalol en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada.

La flecaïnida es de utilidad en pacientes con FA de inicio reciente y para mantener el ritmo sinusal luego de la cardioversión. No obstante, se contraindica su uso en sujetos con antecedente de infarto de miocardio, cardiopatías estructurales o disfunción ventricular izquierda ya que puede provocar taquiarritmias. La disopiramida tiene utilidad limitada en pacientes con FA de origen vagal y puede aumentar la mortalidad, con lo cual su uso debe ser cauteloso.

De acuerdo con los resultados de diferentes estudios, el control del ritmo cardíaco se asocia con disminución de la mortalidad de los pacientes menores de 65 años. También se informó que tanto el control del ritmo como de la frecuencia cardíaca mejora la calidad de vida, y dicho beneficio es algo superior ante el control del ritmo cardíaco. Además, el mantenimiento del ritmo sinusal se asoció con una calidad de vida superior, sin importar el tratamiento aplicado. Se recomienda implementar una estrategia oportuna para el control del ritmo cardíaco en pacientes sintomáticos, jóvenes, con FA de inicio reciente, que no presentan cardiopatías estructurales.

FA e insuficiencia cardíaca

La FA aumenta la morbimortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca, sin importar la afectación o preservación de la fracción de eyección. Concretamente, estos pacientes presentan una disminución de la capacidad para realizar ejercicio físico y una exacerbación potencial de la insuficiencia cardíaca debido al llenado ventricular irregular y a la falta de contracción auricular eficaz.

No obstante, la alteración de la función ventricular izquierda puede aumentar el riesgo de toxicidad de las drogas, con lo cual debe evaluarse si es más útil aplicar una estrategia de control del ritmo o de la frecuencia cardíaca. Hasta el momento no se cuenta con información concluyente al respecto.


Por ejemplo, en un estudio no se obtuvieron resultados satisfactorios ante la aplicación de una estrategia de control del ritmo cardíaco.

En cambio, en el *US Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy* (CHF-STAT) se observaron beneficios ante el mantenimiento del ritmo sinusal. Este hallazgo coincide con lo informado por otros autores. En pacientes jóvenes o mayores con FA de inicio reciente se recomienda aplicar un abordaje inicial destinado a controlar el ritmo cardíaco.

Conclusión

La mayoría de los pacientes con FA auricular requieren tratamiento farmacológico. El abordaje inicial incluye la consideración de los beneficios y la probabilidad de lograr un ritmo sinusal. En la mayoría de los casos, el control de la frecuencia cardíaca no resulta inferior en comparación con el control del ritmo cardíaco. En ausencia de sintomatología, se recomienda aplicar un abordaje destinado a controlar la frecuencia cardíaca. El control del ritmo cardíaco también es posible y, a largo plazo, mejora la calidad de vida de los pacientes, aunque debe considerarse la toxicidad potencial de algunas drogas antiarrítmicas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156296

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

5 - Tratamiento Anticoagulante tras la Hemorragia Intracerebral

Penniart J, Overholser R, Eriksson M y colaboradores

Stroke 48(2):314-320, Feb 2017

En los últimos años, la prevalencia de fibrilación auricular y del tratamiento con anticoagulantes orales luego de episodios de hemorragia intracerebral aumentó en gran medida, pero numerosos pacientes no reciben esta última terapia ya que aún muchos médicos la consideran controvertida. Ha surgido información sobre los beneficios potenciales de la terapia con anticoagulantes en este tipo de pacientes, dado que el riesgo de aparición de isquemia podría superar el de recidiva de las hemorragias intracerebrales, y estas últimas podrían ser un factor predictivo independiente de eventos tromboembólicos en los pacientes con fibrilación auricular. En 2 estudios observacionales daneses recientes se sugirió que la reintroducción de los anticoagulantes orales se asociaba con reducción significativa de la mortalidad por todas las causas y del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. En las guías internacionales sobre el tema se destaca la falta de pruebas sobre el momento ideal para reanudar el tratamiento anticoagulante tras una hemorragia intracerebral. En el estudio retrospectivo más grande publicado hasta el momento se incluyeron 3 centros terciarios y 234 pacientes con hemorragia intracerebral asociada con el consumo de warfarina. En 59 casos se reinició el anticoagulante y se concluyó que se debía retrasar el tratamiento entre 10 y 30 semanas para evitar los altos riesgos de recidiva del período inmediatamente posterior a la hemorragia. En una revisión sistemática de 492 individuos se indicó que en aquellos con alto riesgo la terapia debía reiniciarse 3 días después de la hemorragia. En el presente estudio se usaron datos de un registro sueco de accidente cerebrovascular (ACV) para evaluar la relación entre el momento del reinicio de la terapia anticoagulante y los riesgos de eventos tromboembólicos o hemorrágicos y la muerte por distintas causas en pacientes con fibrilación auricular que sobrevivieron a una hemorragia intracerebral.

Se incluyeron todos pacientes con un primer episodio de hemorragia intracerebral (se excluyeron las causas traumáticas, los hematomas subdurales y las hemorragias subaracnoideas) con diagnóstico concomitante de fibrilación auricular que hubieran sido dados de alta de la internación hospitalaria por el primer evento. Se combinó la información de distintos registros nacionales suecos para evaluar las características de los pacientes en el momento de la hemorragia, la prescripción de antitrombóticos luego de esta y la aparición de eventos clínicos posteriores a esa indicación. Se considera que la base de datos de ACV usada registra más del 94% de los casos del país,

mientras que la cobertura del registro de pacientes internados supera el 99% (la certeza diagnóstica del método es del 85% al 95%) y desde 2005 se registran en forma centralizada todas las prescripciones de fármacos. Se tomó información socioeconómica de bases de datos del sistema de seguridad social y de la causa de muerte de una base de datos específica. Se evaluaron las tasas de ACV isquémicos (mortales o no) y todas las causas de mortalidad relacionadas en forma directa o indirecta con eventos tromboembólicos, incluso infarto de miocardio o tromboembolia arterial sistémica. Se analizaron, además, las tasas de eventos hemorrágicos definidos como la recidiva de la hemorragia (mortal o no) o cualquier episodio de sangrado que provocara la muerte directa o indirectamente. En el registro de ACV no se consideran los eventos de recurrencia en los 28 días posteriores al primer evento, por lo que se inició el seguimiento después de ese momento. Se registró el inicio del tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios después del alta del hospital y se analizaron los resultados según la intención de tratar, excepto que se modificaran los tipos de antitrombóticos utilizados o se realizara tratamiento dual con antiagregantes y anticoagulantes. Además de la fibrilación auricular se registró la presencia de hipertensión arterial o de otras comorbilidades. Se definieron 2 subgrupos de riesgo sobre la base de ciertas características de los pacientes: se consideró que el prototipo de paciente con bajo riesgo era aquel de 69 años que hubiera estado internado 14 días luego de la hemorragia intracerebral y que no presentara otros factores de riesgo anteriores a la fibrilación auricular ni hubiera recibido previamente antitrombóticos, mientras que el prototipo de riesgo alto fue el de un paciente de 80 años internado durante 28 días, con antecedentes de ACV isquémico, hipertensión arterial y diabetes mellitus, que recibía anticoagulantes antes del episodio de hemorragia intracerebral. Para valorar el riesgo de ACV isquémico en los pacientes con fibrilación auricular se usa el puntaje CHA₂DS₂-VASc, que pondera la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, enfermedad vascular, diabetes mellitus, ACV o accidente isquémico transitorio, edad y sexo. Para el análisis estadístico se estimaron funciones de incidencia acumulativa (probabilidad de observar eventos antes de momentos específicos) y se usaron modelos de riesgos proporcionales de Cox, prueba de *chi* al cuadrado y prueba de la *t* de Student.

Se identificaron 2777 pacientes en el registro que sobrevivieron al alta hospitalaria luego de una hemorragia intracerebral y que presentaban, además, fibrilación auricular. Se excluyó uno de ellos por un error en el registro y se sacaron del análisis 103 sujetos con eventos en los 28 días posteriores al alta y 11 que recibían antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes

en el momento del alta. Finalmente, se analizó la información de 2662 pacientes (1568 varones), con una media de edad de 78 años. El análisis de funciones de incidencia acumulada se realizó en 2619 pacientes y se informaron las características del tratamiento de los pacientes 8 semanas después de la hemorragia intracerebral. Para el análisis se consideraron los datos de 5759 personas por año desde el ACV hasta su eliminación del registro o la aparición de eventos nuevos; la mediana de seguimiento fue de 1.7 años. El tiempo total de seguimiento fue de 581 personas por año para los anticoagulantes y de 3001 personas por año para los antiagregantes plaquetarios. De los 232 sujetos expuestos a los primeros fármacos, el 59.5% recibió prescripciones en los primeros 3 meses luego del inicio de la hemorragia intracerebral, en comparación con el 58.9% de los 1136 tratados con antiagregantes plaquetarios.

Durante el seguimiento se identificaron 379 eventos graves de trombosis, de los cuales 302 fueron ACV isquémicos. De los 115 eventos graves de hemorragia, 96 fueron recidivas de la hemorragia intracerebral. La tasa de mortalidad a los 28 días tras el ACV isquémico fue del 17.5%, en comparación con el 37.5% luego de la recidiva del ACV hemorrágico ($p < 0.001$). Después de 3 años, la incidencia acumulada de eventos trombóticos fue del 14.5% y la de eventos hemorrágicos graves, del 4.4%. En los pacientes tratados con anticoagulantes se halló una reducción del riesgo de eventos trombóticos tras 4 a 16 semanas, tanto en sujetos con alto riesgo como en aquellos con riesgo bajo, en comparación con los no tratados. El inicio del tratamiento con anticoagulantes no se asoció con significativamente mayores riesgos de eventos hemorrágicos, pero no se puede excluir que el inicio muy temprano de esta terapia pueda aumentar el riesgo de hemorragia en comparación con la falta de tratamiento. En el análisis de las funciones de incidencia acumulada se observó menor riesgo de muerte de causa vascular o ACV no mortal en los individuos que iniciaron tratamiento anticoagulante tras 7 a 8 semanas de la hemorragia intracerebral índice. En las mujeres con alto riesgo, la probabilidad de estos eventos en 3 años fue del 17% cuando se iniciaba la terapia con anticoagulantes 8 semanas después de la hemorragia intracerebral, en comparación con el 28.9% en las no expuestas a tratamiento antitrombótico de cualquier tipo (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] para la diferencia: 1.4% a 21.8%). En los hombres con riesgo alto, estos índices fueron del 14.3% y 23.6%, respectivamente (IC 95% de la diferencia: 0.4% a 18.2%), en las mujeres con bajo riesgo, del 8.2% y 12.6%, en ese orden (IC 95% de la diferencia: -2.1% a 10.8%) y en los hombres con bajo riesgo, de 7.3% y 10.7% (IC 95% de la diferencia: -2.7% a 9.4%). La consideración de los pacientes tratados antes con anticoagulantes o con hipertensión arterial o diabetes mellitus no modificó significativamente los resultados ni el momento determinado como ideal para iniciar la terapia con antitrombóticos.

La terapia con antiagregantes plaquetarios no se asoció con menor riesgo de eventos en ninguno de los momentos observados y, en general, se relacionó con mayores riesgos en comparación con la falta de tratamiento. Las incidencias acumuladas de eventos trombóticos a los 3 años del ACV fueron del 6.3% en quienes iniciaron el tratamiento con anticoagulantes en las 8 semanas posteriores a la hemorragia intracerebral, del 18.8% en los que iniciaron la terapia con antiagregantes plaquetarios en las primeras 8 semanas y del 13.8% en quienes no iniciaron ninguno de estos tratamientos en las primeras 8 semanas. Las incidencias acumuladas de eventos hemorrágicos en esos 3 grupos fueron del 6.9%, 3.9% y 4.4%, en ese orden. El inicio de tratamiento con anticoagulantes en las primeras 8 semanas se asoció con una reducción de las tasas de eventos trombóticos (IC 95% para la diferencia: -13.9% a -1%), sin tasas significativamente mayores de eventos hemorrágicos (IC 95% para la diferencia: -3.7% a 8.7%), en comparación con los sujetos no tratados con antitrombóticos en esas 8 semanas.

El principal hallazgo del presente estudio fue que el tratamiento con anticoagulantes se asoció con una reducción significativa del riesgo de sufrir eventos trombóticos a los 3 años y no se relacionó con un aumento significativo del riesgo de eventos hemorrágicos en los pacientes con fibrilación auricular que presentaron hemorragia intracerebral. Este resultado fue corroborado en hombres y mujeres. En los individuos con riesgo alto la terapia redujo, además, el riesgo combinado de muerte vascular y ACV no mortal. El momento ideal para iniciar la terapia con anticoagulantes en los pacientes con fibrilación auricular parece ser alrededor de las 7 a 8 semanas después de la hemorragia intracerebral; antes de ese momento podría haber un riesgo alto de hemorragias graves. La valoración de distintas características de los pacientes no modificó significativamente el momento ideal de inicio del tratamiento. Los resultados de este estudio son similares a los hallados en investigaciones observacionales previas y sugieren que los hallazgos serían generalizables. Los autores consideran que, incluso, podría haber beneficios si el tratamiento comienza después de 16 semanas de la hemorragia intracerebral, pero no se debería prolongar el tiempo transcurrido para mejorar la prevención secundaria de eventos trombóticos. Las tasas de pacientes con fibrilación auricular que sobrevivieron a la hemorragia intracerebral y recibieron posteriormente anticoagulantes fueron bajas, tal vez porque las pruebas sobre la seguridad de esa intervención en estos casos son insuficientes (por ahora no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema). Existe gran variación sobre el uso de estos fármacos, incluso luego de ACV isquémicos, posiblemente por las tradiciones de cada hospital y las actitudes individuales de los médicos.

Algunas limitaciones del presente estudio fueron la falta de acceso a imágenes del cerebro para distinguir los tipos de hemorragia intracerebral, el posible sobrediagnóstico de ACV agudo, la falta de

consideración de anticoagulantes nuevos por vía oral, la ausencia de información sobre los resultados funcionales de la recidiva del ACV, la falta de datos sobre los tratamientos antitrombóticos administrados en la internación y el desconocimiento sobre la adhesión terapéutica.

Los autores concluyen señalando que, en los pacientes con fibrilación auricular que sobreviven a una hemorragia intracerebral, el momento ideal para iniciar la terapia con anticoagulantes es entre las 7 y las 8 semanas luego del evento. En los sujetos con riesgo alto esta estrategia se asoció no solo con una reducción de la tasa de eventos tromboticos, sin mayor riesgo de hemorragia, sino también con la del riesgo combinado de muerte cardiovascular y ACV no mortal.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/156290

6 - Riesgo de Hemorragia por Antiagregantes Plaquetarios en el Síndrome Coronario Agudo

Alfredsson J, Neely B, Roe M y colaboradores

Heart 103(15):1168-1176, Ago 2017

Las normas actuales de prácticas clínicas recomiendan la utilización del tratamiento antiagregante plaquetario dual (TAPD) durante 12 meses después de un síndrome coronario agudo (SCA), con independencia del tratamiento recibido durante la internación (conservador o invasivo). El TAPD habitualmente se realiza con aspirina y con un antagonista del receptor P2Y12 y ha demostrado que reduce el riesgo de eventos isquémicos, con un incremento concomitante del riesgo de hemorragia. Las recomendaciones actuales indican la opción de reducir la duración del TAPD a un período < 12 meses en los pacientes con alto riesgo de hemorragias, así como la de considerar el TAPD más allá de los 12 meses en pacientes seleccionados.

Se ha diseñado diversos sistemas de puntajes para predecir el riesgo de hemorragia a corto plazo en los pacientes con SCA, pero no se han informado puntajes equivalentes del riesgo a largo plazo en los pacientes con TAPD. Una estimación precisa del aumento del riesgo de hemorragia es necesaria para ayudar a los médicos y a los pacientes individuales a tomar una decisión informada.

En esta investigación, los autores analizaron la base de datos del estudio *Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes* (TRILOGY-ACS) para identificar factores predictivos basales de riesgo de hemorragia a largo plazo en pacientes con angina inestable o con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), tratados médicamente, sin procedimientos de revascularización coronaria, y que recibieron TAPD por un lapso (mediana) de 14.8 meses. Los autores buscaron, además, diseñar modelos de predicción del

riesgo de hemorragia y de validar externamente los modelos desarrollados.

El estudio TRILOGY ACS, un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y con doble simulación, llevado a cabo en 966 centros en 52 países, incorporó a pacientes con angina inestable o con IAMSEST, dentro de los 10 días de producido un SCA, que iban a ser tratados con un abordaje médico no quirúrgico. Se excluyeron los pacientes con ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, anemia, insuficiencia renal o en tratamiento con anticoagulantes orales.

Los participantes fueron asignados en forma aleatorizada para recibir TAPD con aspirina (hasta 100 mg/día) más clopidogrel (75 mg/día) o prasugrel (10 mg/día, o 5 mg/día para mayores de 75 años o para < 60 kg de peso corporal). Los tratamientos fueron administrados por un mínimo de 6 meses y por un máximo de 30 meses (mediana: 14.8 meses; rango intercuartílico: 8.2 a 23.6 meses). Todos los eventos hemorrágicos no relacionados con cirugías de revascularización coronaria fueron analizados y clasificados según las definiciones de las normas GUSTO (*Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries*) y TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) por un equipo de evaluadores independientes.

Se compararon las características clínicas basales de los participantes que presentaron hemorragias y de los que no lo hicieron. Los valores de p fueron derivados de un modelo univariado de riesgo instantáneo proporcional de Cox. Las variables continuas se informan como medianas y como rangos intercuartílicos (RIC). Las variables categóricas se presentan como valores numéricos y proporciones.

La variable principal de resultado fue el tiempo hasta la aparición del primer episodio de hemorragia (gravedad definida por los criterios GUSTO y TIMI). Se utilizó el método de Kaplan-Meier para analizar los eventos hemorrágicos durante el seguimiento por hasta 900 días (30 meses). De acuerdo con una revisión exhaustiva de la bibliografía, se incorporaron al modelo 12 factores de riesgo predictivos de hemorragia: edad, sexo, peso corporal, diagnóstico inicial (angina inestable o IAMSEST), antecedentes de úlcera péptica, arteriopatía periférica, valor de creatinina plasmática, presión arterial sistólica basal, grado de insuficiencia cardíaca (clasificación de Killip), hemoglobina basal, tratamiento con bloqueantes beta y angiografía previa a la aleatorización. La exactitud predictiva del modelo fue evaluada con la estadística de la C de Thernau. La calibración del modelo se hizo con el método de Steyerberg. El desempeño del modelo fue validado externamente con una población de pacientes tratados con aspirina y con un placebo en el estudio *Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome* (TRACER).

A lo largo de 30 meses de seguimiento, se detectó la ocurrencia de hemorragias graves o moderadas (según los criterios GUSTO), no relacionadas con procedimientos de revascularización coronaria, en

158 pacientes (3%); 48 de estos eventos fueron considerados graves o potencialmente mortales. Con los criterios TIMI, se detectaron episodios de hemorragia en 174 pacientes (3.3%), de los cuales 105 fueron eventos graves. El sitio más común de hemorragia fue el gastrointestinal, seguido del hematoma subdural.

En comparación con los pacientes sin hemorragias durante el seguimiento, los participantes que presentaron hemorragias tenían mayor edad, menor peso corporal, mayores concentraciones de creatinina y menores valores de hemoglobina; también presentaban mayores porcentajes de IAMSEST, úlcera péptica, arteriopatía periférica y angiografía previa a la aleatorización.

El modelo encontró 10 variables predictivas de hemorragia con los criterios GUSTO (edad, sexo, peso corporal, diagnóstico inicial, antecedentes de úlcera péptica, valor de creatinina basal, presión arterial sistólica basal, hemoglobina basal, tratamiento con bloqueantes beta y angiografía previa a la aleatorización) y 5 variables predictivas con los criterios TIMI (edad, sexo, creatinina basal, hemoglobina basal y angiografía previa a la aleatorización). La discriminación del modelo fue mayor para los criterios GUSTO que para los criterios TIMI. En la validación externa, el modelo tuvo menor capacidad de discriminación cuando se aplicó a la población del estudio TRACER.

Varios estudios han mostrado un empeoramiento en el pronóstico de los pacientes con SCA debido a complicaciones hemorrágicas. Las normas vigentes en distintos países recomiendan 12 meses de TAPD después de un evento coronario, aunque advierten que deben considerarse tratamientos más cortos en los pacientes con mayor riesgo de hemorragias. Sin embargo, no se dispone aún de un puntaje de riesgo de hemorragia a largo plazo para su utilización clínica en estos pacientes.

Los autores manifiestan que este estudio demuestra que el riesgo de hemorragia durante el TAPD, después de un episodio de SCA, puede ser anticipado por un modelo simple de predicción que utiliza las definiciones de hemorragia de los criterios GUSTO o de los criterios TIMI. Las complicaciones hemorrágicas después de un SCA se asocian con mal pronóstico a corto plazo y largo plazo, por lo que una predicción exacta del riesgo de hemorragia para un paciente individual es necesaria para guiar las decisiones terapéuticas, especialmente las relacionadas con la duración del tratamiento antiagregante plaquetario. Existen varios puntajes de riesgo hemorrágico para los pacientes con SCA, pero ninguno de ellos fue diseñado para el largo plazo y para el TAPD, situaciones ambas en las que es importante el equilibrio entre el beneficio de prevención de eventos isquémicos recurrentes y el riesgo de eventos adversos. El modelo de predicción descrito en este estudio se enfoca específicamente en un período crítico de tiempo en el momento posterior a un SCA, cuando las normas vigentes recomiendan el TAPD durante al menos los primeros 12 meses, pero sin una evaluación individualizada de los riesgos y de los beneficios del tratamiento.

El modelo desarrollado en este estudio mostró una habilidad discriminativa entre moderada y buena, tanto con los criterios GUSTO como con los criterios TIMI. El modelo con los criterios GUSTO tuvo mejor discriminación que otros modelos publicados antes, especialmente para el TAPD utilizado por períodos prolongados.

Los autores mencionan algunas de las limitaciones del estudio. En primer lugar, la validación externa realizada para este modelo de predicción no fue óptima, ya que se utilizó una base de datos (estudio TRACER) que no contenía algunas de las variables relevantes. En segundo lugar, los procesos de inclusión, de exclusión y de aleatorización pueden haber introducido un sesgo de selección, que provoca que los resultados no reflejen la población asistida habitualmente por el médico clínico. En tercer lugar, los pacientes incorporados al estudio fueron tratados médicamente, sin intervenciones de revascularización coronaria, por lo que los resultados no pueden ser aplicados a una población amplia de pacientes con SCA. En cuarto lugar, los investigadores no pudieron evaluar el riesgo de hemorragia en los pacientes con IAMSEST, ya que estos no fueron incluidos en el protocolo. En quinto lugar, no se incluyó el tipo de antagonista del P2Y12 (clopidogrel o prasugrel) como variable en el modelo y no se incluyeron pacientes tratados con ticagrelor. Finalmente, no se incluyeron pacientes con anticoagulantes orales, por lo que los resultados no son extrapolables a esta población.

En conclusión, el riesgo a largo plazo de hemorragia durante el TAPD prolongado puede ser predicho en forma confiable por ciertas características basales seleccionadas utilizando el modelo de predicción del riesgo hemorrágico desarrollado a partir de los datos del estudio TRILOGY ACS. La evaluación precisa, exacta y dinámica del riesgo de hemorragia, en distintos puntos de la evaluación clínica durante el seguimiento, constituye una importante herramienta para ayudar en la toma de decisiones por parte del médico y del paciente. La meta es lograr un equilibrio entre la prevención de nuevos eventos coronarios y el riesgo de complicaciones hemorrágicas potencialmente graves.

 Información adicional en www.siicalud.com/dato/resiic.php/156292

7 - Ejercicio Físico y Troponina T en Individuos que no Presentan Cardiopatía Coronaria

Saad Y, Idris H, French J y colaboradores

Heart, Lung & Circulation 26(7):660-666, Jul 2017

En los cuadros no evidentes y estables de cardiopatía coronaria (CC), la determinación de la concentración de troponina T e I de alta sensibilidad (HsTnT y HsTnI) es útil como estrategia diagnóstica para establecer la propensión del paciente a sufrir afecciones cardíacas. La HsTnT puede encontrarse en niveles de 6.8 ng/l a

15.6 ng/l (límite de detección 5 ng/l) en personas jóvenes que no presentan infarto agudo de miocardio (IAM) o estenosis coronaria, pero que tienen taquicardia supraventricular o fueron sometidas a una estimulación auricular; también después de un ejercicio físico de alta intensidad. Solo el 11% de los individuos con CC presentó niveles superiores de HsTnT en los controles, en personas que no experimentaban problemas cardíacos, es decir, que los niveles elevados de troponina pueden no ser indicativos de haber sufrido un IAM como consecuencia de la rotura de placas coronarias blandas. Un cambio en los niveles de HsTnT < 3 ng/l, si el nivel previo a presentar un dolor agudo en el pecho fue < 12 ng/l, determina que el síntoma no responde a un IAM. Por otra parte, hay ciertas condiciones en las que se alcanza la frecuencia cardíaca máxima, como en la prueba de esfuerzo con ejercicio, en la que se desconoce si en ausencia de alteraciones en el electrocardiograma (ECG), como la depresión del segmento ST o de diversos marcadores de isquemia, se produce un aumento de los niveles de HsTnT.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar, en personas sin CC evidente, los cambios en los niveles de HsTnT luego de efectuar una prueba de esfuerzo con ejercicio.

La población en estudio incluyó a individuos sin CC evidente ($n = 106$; 74 hombres y 32 mujeres, edad promedio 37 años) que carecían de afecciones que le impidieran efectuar la prueba de esfuerzo con ejercicio y alcanzar cerca del 100% de su tasa cardíaca máxima. Asimismo, se determinó si presentaban factores de riesgo de CC. Los individuos seleccionados participaron en la prueba de esfuerzo con ejercicio efectuada de acuerdo con el protocolo de Bruce, el cual determina múltiples fases con una inclinación y velocidad crecientes a partir de los valores respectivos del 10% y de 2.7 km/h (duración de cada fase: 3 minutos). La prueba era superada si alcanzaba cerca del 85% de la frecuencia cardíaca estimada mediante la fórmula $220 - \text{edad del individuo expresada en años}$. Si el individuo excedía su capacidad física o manifestaba sintomatología indicativa de síndrome coronario agudo (SCA): disnea, cambios en el ECG por isquemia, presión sistólica y presión diastólica elevadas (cerca de 200 mm Hg y 100 mm Hg, respectivamente) o arritmia ventricular sostenida, se interrumpía la prueba. Antes de la prueba de esfuerzo se registraron la presión arterial, la frecuencia cardíaca, 12 derivaciones del ECG y la presencia de síntomas de importancia clínica, mediciones que se repitieron en el segundo minuto del intervalo de cada fase del protocolo de la prueba de esfuerzo y en el período de recuperación posterior (en el primer minuto de este se determinó el porcentaje de disminución de la frecuencia cardíaca). Se establecieron la duración total de la prueba de esfuerzo con ejercicio, los equivalentes metabólicos (MET) y la frecuencia cardíaca máxima. Se determinó la presencia de isquemia de acuerdo con el criterio de pendiente horizontal o descendente de 1 mm de la depresión o elevación del segmento ST o mediciones a 60-80 ms del punto J.

Con respecto a la detección de la HsTnT, se obtuvo una muestra de sangre venosa antes de realizar la prueba y a los 30 minutos de su finalización. Se recogieron 4 muestras adicionales (una por cada hora en el intervalo de 4 horas) y se estableció, en el conjunto de las muestras extraídas, si se producía un aumento en los niveles iniciales de HsTnT (incrementos ≥ 5 ng/l). Se efectuó el seguimiento de los pacientes durante un tiempo promedio de 13.2 meses.

En el análisis estadístico se utilizaron las pruebas exacta de Fisher, de la t de Student, de la U de Mann-Whitney, de Kaplan-Meier y de χ^2 al cuadrado de Pearson.

En la población estudiada se registró un aumento $\geq 50\%$ de la HsTnT inicial en el 27% de los individuos ($n = 28$), los cuales alcanzaron, durante la prueba de esfuerzo con ejercicio, $\geq 95\%$ de la frecuencia cardíaca estimada. Los participantes de este grupo se encontraban en una franja etaria de mayor edad y alcanzaron un porcentaje superior de su frecuencia cardíaca máxima respecto de aquellos en los que no se detectaron niveles elevados de HsTnT ($n = 77$). Un subgrupo de individuos (el 12% de un total de 105) presentaron niveles elevados de HsTnT (> 14 ng/l [límite superior de referencia]) después de 3 horas de terminado el ejercicio, respecto de los participantes que no superaron dicho límite de referencia ($n = 92$) y se registraron mayores niveles iniciales de HsTnT. Este subgrupo debió finalizar la prueba de esfuerzo debido a una fatiga significativa. Este síntoma determinó, en mayor porcentaje, el cese de la prueba, a excepción de un paciente que presentó disnea asmática y de 3 que tenían presión sistólica o diastólica elevada (≥ 200 mm Hg y ≥ 100 mm Hg, respectivamente). En general, los participantes registraron un aumento promedio en la presión sistólica y diastólica máxima de 160 mm Hg (140-170) y 80 mm Hg (70-80), respectivamente.

Los niveles de HsTnT < 5 ng/l se detectaron con mayor frecuencia en las mujeres respecto de los hombres (en forma respectiva: 97% y 70%). En los minutos siguientes a la finalización de la prueba de esfuerzo con ejercicio, cuya duración promedio fue de 12 minutos, no se registraron anomalías cardíacas y, antes de esta, no se detectaron alteraciones isquémicas en el ECG. Al evaluar el efecto del ejercicio físico en el registro electrocardiográfico, se observaron alteraciones indicativas de isquemia en solo 2 pacientes. Los participantes mostraron una condición física aceptable, ya que lograron reducir un $16\% \pm 5\%$, en el primer minuto del período de recuperación, la frecuencia cardíaca máxima promedio de 184 latidos por minuto (169-190 latidos por minuto, alcanzaron el 100% de su frecuencia cardíaca máxima [95%-104%]). El MET promedio del ejercicio efectuado fue de 14 (12 a 16).

Los individuos que presentaron niveles superiores a 14 ng/l (hasta alcanzar 30 ng/l en un caso) no sufrieron, en los meses de seguimiento médico, accidente cerebrovascular (ACV), angina estable o afecciones características de los SCA (IAM con elevación o sin elevación del segmento ST). Asimismo, los individuos

(n = 2) en quienes se registró una depresión horizontal de 2-3 mm en las derivaciones inferolaterales o de 1-2 mm en las derivaciones anteriores durante el esfuerzo máximo no presentaron cuadros cardíacos en el período de seguimiento.

En el presente trabajo se pudo comprobar que la prueba de esfuerzo con ejercicio en personas que no presentan CC evidente induce un aumento $\geq 50\%$ de los niveles iniciales de HsTnT determinados en el intervalo posterior a la finalización de la prueba. Los incrementos en la concentración de esta troponina que superaron los 14 ng/l se observaron ≥ 3 horas de terminado el ejercicio, con mayor frecuencia en las personas de mayor edad, varones, con mayores niveles iniciales de HsTnT y que habían alcanzado mayor porcentaje de su frecuencia cardíaca máxima.

Se plantearon diversas hipótesis respecto de las causas del aumento de los niveles de HsTnT luego del ejercicio físico. Entre ellas, la presencia de isquemia miocárdica reversible, necrosis de miocitos, recambio alterado de cardiomiocitos, aumento en la apoptosis o en la permeabilidad de la membrana plasmática del miocito, liberación de los productos de degradación de la troponina y de vesículas celulares. En concordancia con la multiplicidad de mecanismos propuestos, diferentes de la isquemia cardíaca, se encuentra el estudio ACE1, en el cual los pacientes con isquemia miocárdica (determinada mediante imágenes de perfusión miocárdica [IPM]) presentaron menores niveles de HsTnT y HsTnl que los individuos sin dicho cuadro clínico después de 4.5 horas de finalizada la prueba de esfuerzo con ejercicio. No obstante, los niveles iniciales de ambas troponinas antes del ejercicio se encontraron elevados en los pacientes con isquemia miocárdica respecto de aquellos sin esta alteración. En cambio, en el presente estudio los mayores niveles de HsTnT iniciales y posteriores al ejercicio, registrados en individuos que superaban la concentración de 14 ng/l luego de la prueba de esfuerzo, se debieron a condiciones fisiológicas, sin haberse determinado a largo plazo la incidencia de afecciones cardíacas, como IAM u otras condiciones potencialmente mortales. En el presente estudio no se pudo discriminar el aumento en los niveles de HsTnT respecto de la intensidad y la duración del ejercicio, ya que todos los participantes efectuaron una actividad física de intensidad moderada (prueba de esfuerzo con ejercicio en la cinta caminadora) durante el mismo período. Algunos estudios señalan que tanto la intensidad como la duración del ejercicio físico incidirían en el incremento de los niveles de esa troponina observados en el intervalo posterior a la finalización de esta actividad. Es fundamental efectuar estudios adicionales con un mayor tamaño de población y utilización de técnicas como IPM, ya que en el presente análisis el tamaño fue escaso y, por ende, la valoración de la salud cardíaca a largo plazo, respecto de los niveles de HsTnT registrados luego de la prueba de esfuerzo, puede arrojar resultados con menor significación estadística y es difícil inferir el impacto de los cambios

en el estado de salud general del individuo. Otras mediciones importantes en este tipo de análisis serían la determinación de los niveles de HsTnl (al igual que HsTnT es un marcador de necrosis de cardiomiocitos) y de creatinina.

En el presente estudio no puede desestimarse la isquemia miocárdica reversible como causante del aumento de los niveles de HsTnT luego de la prueba de esfuerzo con ejercicio, ya que no se efectuaron ciertos procedimientos diagnósticos directos que permitirían determinar su presencia (IPM, resonancia magnética y ecocardiografía de esfuerzo). Tampoco se evaluaron los cambios en los niveles de HsTnT de las personas con alteraciones en el registro electrocardiográfico o con isquemia miocárdica detectada mediante estudios por imágenes.

En individuos sin CC evidente se registra un aumento en los niveles de HsTnT en el período posterior a la realización de la prueba de esfuerzo con ejercicio. Mediante otros estudios (con mayor tamaño de población y utilización de técnicas) se podrá determinar la importancia clínica de las modificaciones en esas concentraciones a corto y largo plazo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156294

8 - Efecto de la Terapia con Desfibriladores Cardioversores Implantables sobre el Riesgo de Muerte Súbita Cardíaca, en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Adabag S, Patton K, Poole J y colaboradores

JAMA Cardiology 2(7):767-774, Jul 2017

La selección de los enfermos aptos para la colocación de desfibriladores cardioversores implantables (DCI) con la finalidad de prevenir la muerte súbita cardíaca (MSC) se basa en la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI). De hecho, en los pacientes con $FE \leq 35\%$, la terapia con DCI, en combinación con el tratamiento médico óptimo, mejora la supervivencia. Estos criterios se basan en los hallazgos del *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial* (SCD-HeFT), en el cual sólo se incluyeron enfermos con $FE \leq 35\%$. En este contexto, se recomienda el uso de DCI en los enfermos con síntomas persistentes de insuficiencia cardíaca (IC) y $FE \leq 35\%$, a pesar del tratamiento farmacológico óptimo durante 3 meses. Sin embargo, el riesgo de MSC y la eficacia de los DCI, en términos de la prevención primaria de MSC, en pacientes con mejora de la FE a $> 35\%$, no se conocen.

Los pacientes con IC y mejoría o recuperación de la FE representan un grupo especial de enfermos, en quienes el efecto obedece, en parte, al remodelado inverso del VI. Los estudios previos revelaron que la FE mejora en alrededor del 20% al 25% de los pacientes con miocardiopatía isquémica, y en el 40% al 50% de los enfermos con miocardiopatía no isquémica.

Diversos trabajos mostraron que estos enfermos tienen un riesgo más bajo, pero aún importante, de recibir disparos apropiados del DCI, luego de la mejora de la FE, en comparación con los enfermos que persisten con $FE \leq 35\%$. Incluso así, los estudios previos no fueron aptos para conocer con precisión si la terapia con DCI disminuye la mortalidad por cualquier causa en los enfermos con mejora de la FE a $> 35\%$, ya que en ninguno de ellos se incluyó un grupo de enfermos sin tratamiento con DCI.

El SCD-HeFT fue un estudio clínico aleatorizado realizado en pacientes con clase funcional 2 o 3 de la *New York Heart Association* (NYHA) y $FE \leq 35\%$, asignados a DCI, amiodarona o placebo para la prevención primaria de MSC. Luego de una mediana de 45.5 meses de seguimiento, los índices de mortalidad fueron del 22% en los enfermos tratados con DCI, en comparación con el 29% en los pacientes del grupo placebo. Para el 75.4% de la totalidad de los participantes (1902 de 2521) se dispuso de mediciones repetidas de la FE en el transcurso del seguimiento. En el presente análisis secundario del SCD-HeFT, los autores tuvieron por finalidad evaluar la eficacia de la colocación de DCI para la reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa y de MSC en los enfermos con $FE > 35\%$ durante el seguimiento, en comparación con los pacientes que persistieron con $FE \leq 35\%$.

Entre 1997 y 2001, los 2521 pacientes que participaron en el SCD-HeFT fueron aleatoriamente asignados a placebo ($n = 847$), amiodarona ($n = 845$) o DCI ($n = 829$). Los enfermos debían tener 18 años o más, clase 2 o 3 de la NYHA y FEVI $\leq 35\%$, atribuible a causas isquémicas o no isquémicas. Los pacientes debían referir síntomas de IC desde 3 meses antes, como mínimo, y debían estar tratados con agentes vasodilatadores.

Durante el seguimiento, 1902 enfermos (75.4%) fueron sometidos a una nueva valoración de la FE, a los 13.5 meses en promedio luego del reclutamiento, como parte del abordaje integral. Se excluyeron los 27 pacientes en quienes la primera repetición tuvo lugar después del trasplante de corazón. Los restantes 1875 enfermos recibieron placebo ($n = 649$), amiodarona ($n = 602$) o DCI ($n = 624$). En el presente análisis *post hoc* se comparó la evolución de los 649 pacientes asignados a placebo y los 624 sujetos con DCI; el 77.3% y 76.9% de estos enfermos, respectivamente, tuvieron otra medición de la FE. Para los pacientes con más de una determinación de la FE durante el seguimiento, se utilizaron los datos de la primera valoración posterior al reclutamiento, con el objetivo de maximizar el tiempo de observación.

Los DCI se programaron de manera uniforme para un índice de detección de 188 o más latidos por minuto; el número de intervalos para detectar arritmia ventricular fue de 18/24. Se programó el tratamiento de la bradicardia sólo cuando la frecuencia cardíaca disminuyó a menos de 34 latidos por minuto.

El criterio principal de valoración para el presente estudio fue la mortalidad por cualquier causa, posterior

a la primera determinación repetida de la FE; la MSC en el mismo período fue un criterio secundario de valoración. En el SCD-HeFT, todos los fallecimientos fueron adjudicados por un comité independiente que aplicó el sistema de Hinkle-Thaler.

La primera medición repetida de la FE se utilizó para agrupar a los enfermos: $FE > 35\%$ y $FE \leq 35\%$. El análisis se realizó en la población con intención de tratamiento. La mortalidad se expresó como cocientes de incidencia por cada 100 persona/años (PA) de seguimiento. El efecto de los DCI sobre la mortalidad por cualquier causa se estimó con modelos proporcionales de Cox, según el tipo de tratamiento (placebo o DCI) y la FE ($> 35\%$ y $\leq 35\%$). En los modelos de variables múltiples se efectuó el ajuste según aquellas variables que representaron factores predictivos independientes de la mortalidad por cualquier causa en el estudio original.

En 186 de los 624 pacientes (29.8%) del grupo de DCI se comprobó $FE > 35\%$. En este grupo, la FE promedio aumentó de 26% a 46%. Asimismo, 185 de los 649 (28.5%) enfermos del grupo placebo tuvieron una $FE > 35\%$; entre estos 185 pacientes, la FE promedio aumentó de 27% a 45%. Entre los restantes participantes asignados a DCI ($n = 438$) y placebo ($n = 464$), la FE no se modificó de manera importante, respecto de los valores basales.

La similitud de las características basales de los enfermos en ambos grupos persistió en el grupo de participantes con FE de seguimiento $\leq 35\%$, pero se mantuvo menos en el pequeño grupo de enfermos con FE en el seguimiento $> 35\%$.

En los dos grupos en conjunto, 248 de 1273 (19.5%) pacientes fallecieron en el transcurso de una mediana de seguimiento de 30 meses después de la determinación repetida de la FE. En ambas categorías de FE, el índice de mortalidad fue más bajo entre los enfermos asignados a DCI, en comparación con los sujetos del grupo placebo. El *hazard ratio* (HR) sin ajuste para el efecto de la terapia con DCI sobre la mortalidad por cualquier causa fue de 0.72 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.55 a 0.95) en el subgrupo con $FE \leq 35\%$, y de 0.58 (IC 95%: 0.29 a 1.17) en el subgrupo con $FE > 35\%$. El HR para el efecto de la terapia con DCI en los pacientes con $FE > 35\%$, respecto de los enfermos con $FE \leq 35\%$, fue de 0.80 (IC 95%: 0.38 a 1.70) y no difirió significativamente del valor de 1.0 (p para la interacción = 0.56).

En los modelos con ajuste según las variables predictivas de la mortalidad en el SCD-HeFT y con el agregado de aquellas que presentaron una diferencia estandarizada $> 10\%$, el efecto estimado para la terapia con DCI fue de 0.64 (IC 95%: 0.48 a 0.85) en los enfermos con $FE \leq 35\%$, y de 0.62 (IC 95%: 0.29 a 1.3) para los pacientes con $FE > 35\%$. La interacción ajustada no fue significativa (p para la interacción = 0.98), un fenómeno que sugiere que el efecto del tratamiento con DCI sobre el riesgo de mortalidad no dependió de la mejora de la FE a $> 35\%$. En los análisis de sensibilidad con los cambios en la FE como variable continua tampoco se observó interacción (HR = 1.0;

IC 95%: 0.97 a 1.03; $p = 0.88$) en el modelo completo con ajuste, incluida la FE basal como covariable.

La colocación de DCI se asoció con una reducción absoluta de 3 muertes por cada 100 PA de seguimiento entre los enfermos con FE durante el período de observación $\leq 35\%$, y de 1.9 fallecimientos por cada 100 PA en los enfermos con FE $> 35\%$. Al asumir un índice constante de mortalidad en el transcurso de 5 años, 10.6 pacientes con FE $\leq 35\%$, respecto de 12.6 enfermos con FE en el seguimiento $> 35\%$, debieron ser tratados para evitar un deceso.

El 27% de las muertes de ambos grupos (67 de 248) se consideró MSC. El cociente de incidencia de MSC tendió a ser más bajo en el grupo de DCI, en comparación con el grupo placebo, en cada categoría de FE. El beneficio estimado con ajuste de la terapia con DCI sobre la MSC en los enfermos con FE $\leq 35\%$ fue significativo (HR = 0.30; IC 95%: 0.16 a 0.57). Aunque también se observó un beneficio, de menor magnitud, en relación con la terapia con DCI en el grupo de pacientes con FE $> 35\%$ (HR = 0.74), los IC 95% fueron amplios (0.19 a 2.93). No se encontraron indicios que sugirieran algún efecto de la terapia con DCI sobre el riesgo de MSC, en relación con la FE (p para la interacción = 0.20).

Según los hallazgos del presente trabajo, entre los enfermos con IC y FE reducida, aquellos que logran mejoría de la FE a $> 35\%$ tienen una reducción similar de la mortalidad en asociación con la terapia con DCI, en comparación con los pacientes que persisten con FE $\leq 35\%$. Con el objetivo de salvar una vida en el transcurso de 5 años, 10.6 enfermos con FE $\leq 35\%$, respecto de 12.6 pacientes con mejora de la FE a $> 35\%$, necesitarían terapia con DCI. De confirmarse en estudios futuros prospectivos, los resultados tienen relevancia clínica sustancial para la categorización del riesgo de MSC, en los enfermos con mejoras de la FE a $> 35\%$, antes de la terapia con DCI y después de esta.

La MSC entre los enfermos con FE $> 35\%$ constituye un importante problema de salud pública; en amplios estudios de población, con enfermos con paro cardíaco y muerte súbita, entre el 65% y el 75% presentaron FE $> 35\%$ en el ecocardiograma previo, motivo por el cual no se los consideró aptos para la terapia con DCI. Sin embargo, advierten los autores, hasta ahora no se ha realizado ningún estudio clínico aleatorizado de prevención primaria con DCI, en pacientes con FE $> 35\%$. Incluso así, los hallazgos del presente trabajo sugieren que los beneficios de los DCI no sólo se observarían en los enfermos con FE persistentemente baja, sino también entre los pacientes que presentan mejora de la FE $> 35\%$. La extrapolación de los resultados a los sujetos con FE de entre 35% y 50% (sin antecedentes de FE $\leq 35\%$), sin embargo, debe realizarse con mucho cuidado, ya que estos pacientes representarían un grupo particular de enfermos, diferente del estudiado en la presente ocasión.

Los pacientes en quienes la FE mejora difieren de aquellos en los que la FE se reduce o se mantiene sin

cambios, en términos fisiopatológicos y de los factores de riesgo. Diversos trabajos mostraron que los enfermos con mejoras de la FE son más jóvenes y tienen, con menor frecuencia, comorbilidades y enfermedad coronaria, en comparación con el resto de los pacientes. Los resultados del presente estudio avalan hallazgos previos al mostrar que la terapia con DCI reduce la mortalidad, respecto del placebo, en los enfermos con mejora de la FE a menos del 35%. En cualquier caso, el riesgo de aparición de arritmias fatales debe analizarse en el contexto de los posibles efectos adversos y los costos asociados con la terapia con DCI.

Entre los pacientes del SCD-HeFT con mediciones repetidas de la FE durante el seguimiento, los beneficios asociados con la colocación de DCI sobre la reducción de la mortalidad fueron similares en los pacientes con mejoras de la FE $> 35\%$ y en los enfermos con FE que persistió $\leq 35\%$. Esta observación debería motivar replanteos en términos del tratamiento óptimo de la IC, en presencia de mejoras de la FE en respuesta al tratamiento farmacológico. Se requiere un estudio prospectivo aleatorizado para conocer con precisión la eficacia de la terapia con DCI, en términos de la prevención primaria de MSC en los pacientes con mejora de la FE a menos del 35%.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156298



+ Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 20 (2018) 29-30

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Qué técnica no invasiva permite valorar adecuadamente la luz coronaria y la placa de aterosclerosis?	A) La resonancia magnética cardíaca. B) La angiografía coronaria por tomografía computarizada. C) Las radiografías de tórax. D) La ecografía transtorácica en dos dimensiones.
2	¿Cuál de los siguientes no constituye un riesgo reconocido para la aparición de un nuevo episodio aterotrombótico?	A) Diabetes mellitus. B) Aparición de onda Q en el electrocardiograma. C) Tabaquismo. D) Tipo de <i>stent</i> .
3	¿Qué precauciones deben tenerse en cuenta en los pacientes con insuficiencia cardíaca que recibirán diuréticos?	A) Usar una dosis eficaz mínima. B) Evaluar el equilibrio electrolítico. C) Continuar el tratamiento sólo en los casos necesarios. D) Todas las opciones son correctas.
4	Señale la opción correcta sobre el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular:	A) Sólo se requiere el control del ritmo cardíaco. B) Sólo es importante el control de la frecuencia cardíaca. C) Todos los pacientes requieren el control del ritmo o la frecuencia cardíaca en algún momento. D) Siempre debe controlarse el ritmo y la frecuencia cardíaca en forma simultánea.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La angiografía coronaria por tomografía computarizada.	La angiografía coronaria por tomografía computarizada es una modalidad no invasiva, con alta certeza diagnóstica para la estenosis luminal coronaria y la placa de aterosclerosis; esta última puede estar presente en ausencia de la primera por remodelación arterial positiva.	B
2	Aparición de onda Q en el electrocardiograma.	Luego de un síndrome coronario agudo, los factores predictivos de riesgo aterotrombótico incluyen la desviación ST, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el tipo y el número de <i>stents</i> y la complejidad de la cardiopatía coronaria.	B
3	Todas las opciones son correctas.	Al administrar diuréticos a un paciente con insuficiencia cardíaca se recomienda el uso de una dosis eficaz mínima, la evaluación periódica del equilibrio electrolítico y la continuidad del tratamiento solo en los casos necesarios.	D
4	Todos los pacientes requieren el control del ritmo o la frecuencia cardíaca en algún momento.	A la hora de tratar a los pacientes con fibrilación auricular se deberá evaluar si el tipo de tratamiento a aplicar tendrá el fin de controlar el ritmo o la frecuencia cardíaca. De todos modos, todos los enfermos requerirán el control de ambos parámetros en algún momento del tratamiento.	C