



# TRABAJOS DISTINGUIDOS

VOLUMEN 23 / NUMERO 5 / ABRIL 2023

## CARDIOLOGIA

Auspicio exclusivo



**Baliarda**

Serie **Cardiología**



Volumen 23, Número 5, Abril 2023

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas ..... 4

**Informes seleccionados**

**Reseñas seleccionadas**

**1 - Daño Orgánico Mediado por Hipertensión Subclínica en la Hipertensión: Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica y Puntaje de Calcio**  
*Rizzoni D, Agabiti-Rosei C, De Ciucei C, Boari G*  
**High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention** 30(1):17-27, Ene 2023 ..... 5

**2 - Evolución Clínica de Pacientes Diabéticos Tratados con Inhibidores de SGLT2 con Infarto Agudo de Miocardio Sometidos a ICP: Registro SGLT2-I AMI PROTECT**  
*Paolisso P, Bergamaschi L, Barbato E y col.*  
**Pharmacological Research** 187:1-36, Dic 2022 ..... 6

**3 - Insuficiencia Cardíaca: Una Actualización de los Últimos Años y una Mirada al Futuro Cercano**  
*Riccardi M, Sammartino A, Tomasoni D y col.*  
**ESC Heart Failure** 9(6):3667-3693, Dic 2022 ..... 8

**4 - Acciones Sinérgicas entre los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina y las Estatinas en la Aterosclerosis**  
*Borghesi C, Levy B*  
**Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases** 32(4):815-826, Abr 2022 ..... 10

**Novedades seleccionadas**

**5 - Intensidad de la Terapia con Estatinas y Progresión de la Calcificación Coronaria**  
*Vogel L, Dykun I, Mahabadi A y col.*  
**Journal of Clinical Medicine** 12(2):1-9, Ene 2023 ..... 12

Página

**6 - Uso de Estatinas luego de un Accidente Cerebrovascular Isquémico**  
*Castilla Guerra L, Fernández Moreno M, Colmenero Camacho M y col.*  
**Neurología (English Edition)** 38(1):15-20, Ene 2023 ..... 13

**7 - Efectos Proinflamatorios y Antiinflamatorios de las Terapias Hipolipemiantes sobre Células Endoteliales Vasculares**  
*Woźniak E, Broncel M, Gorzelak-Pabiś P y col.*  
**PLoS One** 18(2):1-13, Feb 2023 ..... 15

Contacto directo ..... 17

Autoevaluaciones de lectura y Respuestas correctas ..... 18

Página

**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
Atención Primaria	5-7
Bioquímica	5-7
Cirugía	2, 3
Cuidados Intensivos	2
Diabetología	2
Diagnóstico por Imágenes	1-3, 5, 6
Diagnóstico por Laboratorio	5-7
Educación Médica	6
Emergentología	2, 6
Endocrinología y Metabolismo	2, 4-7
Epidemiología	2, 6
Farmacología	2-7
Geriatría	2, 5-7
Medicina Familiar	5-7
Medicina Farmacéutica	2, 5-7
Medicina Interna	1-3, 5-7
Nefrología y Medio Interno	2
Neurología	6
Salud Pública	1, 4, 6



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, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), 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, 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:  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

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 Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionales 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](http://www.siic.salud.com)

Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://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, Daniel Bracco, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Maranhao Alain Carpentier, Rodolfo Castro, Juan Carlos Chachques, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosín Aguilar, Julio d'Oliveira, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Gilberto Estrada Espinosa, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Farre, Luis de la Fuente, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Modesto García Moll, Enrique Garcilazo, Jean-Lion Guermontprez, Armenio Guimaraes, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Itthuralde, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lázzari, Eduardo Lecannelier, Rafael Leite Luna, José Luis López Sendón, Alberto Lorenzatti, Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Rodolfo Neirotti, Fernando Otero, Miguel Oscar Payaslian, Ricardo Pérez de la Hoz, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel Pileggi, Daniel Piskorz, Juan Plastino, Adolfo Poliche, Daniel Rigou, Gregorio Róbago Pardo, Alberto Rodríguez Coronel, Eduardo Alberto Sampó, Ricardo Sarmiento, Edgardo Schapachnik, Fernando de la Serna, César Serra, Kazunitsu Shinji, Jorge Soni Cassani, Bernardo Tovar Gómez, Ernesto Weinschelbaum, Ezequiel José Zaidel.

### Fuentes científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review	Canadian Medical Association Journal (CMAJ)	Journal of Invasive Cardiology
Acta Cardiológica Sinica	Cardiology in Review	Journal of Nuclear Cardiology
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)	Cardiovascular Drug Reviews	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
American Heart Association (AHA)	Chest	Journal of Vascular Surgery
American Heart Journal	Circulation	Journal of the American College of Cardiology (JACC)
American Journal of Cardiology	Circulation Research	Journal of the American Medical Association (JAMA)
American Journal of Cardiology of Cardiovascular Drugs	Clinical Cardiology	Journal of the American Society of Echocardiography
American Journal of Hypertension	Clinical Drug Investigation	Journal of the Hong Kong College of Cardiology
American Journal of Medicine	Coronary Artery Disease	Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	Critical Care Medicine	Lipids
American Journal of the Medical Sciences	Current Journal Review	Mayo Clinical Proceedings Medicina (Buenos Aires)
American Society of Nuclear Cardiology Newsletter	Current Opinion in Cardiology	Medicina Clínica
Annals of Internal Medicine	Diabetes Research and Clinical Practice	Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology
Annals of Pharmacotherapy	Drugs	New England Journal of Medicine (NEJM)
Annals of Surgery	European Heart Journal	Polish Heart Journal
Annals of Thoracic Surgery	European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	Postgraduate Medical Journal
Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux	European Journal of Heart Failure	Progress in Cardiovascular Diseases
Archives of Internal Medicine	European Journal of Vascular and Endovascular Surgery	QJM: An International Journal of Medicine
Archives of Medical Research	Gaceta Médica de México	Revista Argentina de Cardiología
Archivos de Cardiología de México	Heart	Revista Chilena de Cardiología
Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Heart and Lung	Revista de la Federación Argentina de Cardiología
Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia	Hypertension	Revista Española de Cardiología
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	Hypertension Research	Salud(i)Ciencia
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	Indian Heart Journal	Stroke
Atherosclerosis	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	The Lancet
Atherosclerosis Supplements	International Journal of Cardiology	Thorax
BMC Cardiovascular Disorders	International Journal of Clinical Practice	Thrombosis Journal
British Heart Journal	Italian Heart Journal	Thrombosis Research
British Journal of Clinical Pharmacology	Japanese Heart Journal	Tohoku Journal of Experimental Medicine
British Journal of Hospital Medicine	Jornal Vascular Brasileiro	Trabajos Distinguidos Cirugía
British Medical Journal (BMJ)	Journal of Cardiac Surgery	Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Canadian Journal of Cardiology	Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance	Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology	Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics	Trabajos Distinguidos Pediatría
	Journal of Clinical Hypertension	
	Journal of Clinical Investigation	
	Journal of Endovascular Therapy	
	Journal of Human Hypertension	
	Journal of Hypertension	
	Journal of Internal Medicine	

Trabajos Distinguidos Cardiología 23 (2023) 5-11

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 - Daño Orgánico Mediado por Hipertensión Subclínica en la Hipertensión: Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica y Puntaje de Calcio

Rizzoni D, Agabiti-Rosei C, De Ciucei C, Boari G

University of Brescia; Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italia

[Subclinical Hypertension-Mediated Organ Damage (HMOD) in Hypertension: Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) and Calcium Score]

High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention 30(1):17-27, Ene 2023

*El puntaje de calcio en las arterias coronarias sirve para estratificar el riesgo cardiovascular en la prevención primaria en subpoblaciones específicas, pero su papel en el diagnóstico de la hipertensión es controvertido y no hay pruebas suficientes de que sea útil como método estándar para evaluar el daño orgánico mediado por hipertensión subclínica.*

La hipertensión es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, muerte e insuficiencia renal. El estrés físico que experimente el corazón y los vasos a causa de la presión arterial elevada se asocia con daño vascular y agravamiento y aceleración de la aterosclerosis. Esto provoca enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y otras complicaciones. Además, la hipertensión aumenta por sí misma la susceptibilidad de las arterias grandes a la aterosclerosis. Otras complicaciones importantes vinculadas con enfermedad vascular hipertensiva son la ruptura y la oclusión trombótica de los vasos sanguíneos, especialmente en el cerebro. La detección temprana del daño orgánico mediado por hipertensión (DOMH) sería clave para la estratificación del riesgo y el tratamiento apropiado y oportuno.

El objetivo de esta revisión fue analizar el papel del puntaje de calcio en las arterias coronarias (PCAC) en la detección temprana del DOMH.

### Aterosclerosis e hipertensión

La aterogénesis es un proceso complejo del que participa el metabolismo de los lípidos, la señalización inflamatoria y el sistema vascular. El proceso se puede dividir en cinco etapas: disfunción endotelial, formación de capa lipídica dentro de la íntima, migración de leucocitos y células musculares lisas en la pared del vaso, formación de células espumosas y degradación de la matriz extracelular. A su vez, las lesiones ateroscleróticas se clasifican en seis tipos histológicos característicos del progreso de la enfermedad.

La hipertensión provoca aumento del estrés, inflamación de bajo grado, estrés oxidativo, estado procoagulante e, incluso, activación de mecanismos inmunitarios. Todos estos procesos predisponen a aterosclerosis, particularmente de los vasos del cerebro y el corazón. En consecuencia, las directrices recomiendan la detección temprana del daño vascular aterosclerótico en pacientes

con hipertensión arterial, mediante la estimación del puntaje *Systematic Coronary Risk Evaluation*. Esto debe realizarse de forma obligatoria para estratificar el riesgo y guiar el tratamiento. Es importante destacar que el daño aterosclerótico provocado por la hipertensión es el principal responsable del DOMH y complicaciones cerebrales, cardíacas y vasculares.

### Puntaje de calcio y aterosclerosis

El calcio tiene un papel clave en el desarrollo de la placa aterosclerótica. El calcio en la arteria coronaria (CAC) se puede cuantificar de forma no invasiva y sensible mediante tomografía computarizada. Se ha sugerido que este método simple, rápido, económico y reproducible permite identificar la presencia y progresión de la aterosclerosis antes de la aparición de estenosis o complicación productora de isquemia. El PCAC obtenido mediante tomografía computarizada cardíaca permite estratificar el riesgo de eventos ateroscleróticos adversos en sujetos asintomáticos. Además, se ha demostrado que se correlaciona con el riesgo a largo plazo de eventos cardíacos. Es importante destacar que el valor predictivo del PCAC es incremental al de los factores de riesgo tradicionales. En la actualidad, las directrices del *American College of Cardiology/American Heart Association* y la *European Society of Cardiology* sugieren el uso de este método para evaluar mejor el riesgo de ECVA en subpoblaciones específicas de individuos asintomáticos, particularmente en adultos con riesgo intermedio ( $\geq 7.5\%$  a  $< 20\%$  de riesgo de ECVA a 10 años) o adultos seleccionados con riesgo límite ( $5\%$  a  $< 7.5\%$  de riesgo de ECVA a 10 años), si las decisiones basadas en el riesgo para las intervenciones preventivas son inciertas. No se recomienda la medición rutinaria del CAC en pacientes con riesgo bajo ( $< 5\%$  de riesgo de ECVA a 10 años) o riesgo alto ( $\geq 20\%$  de riesgo de ECVA a 10 años), ni en sujetos reacios al tratamiento. No obstante, la *US Preventive Services Task Force* opina diferente e indica que el agregado de la prueba de PCAC a los factores de riesgo tradicionales mejora estadísticamente la estratificación del riesgo, pero no reduce la incidencia de cardiopatía cardíaca o la mortalidad después de la terapia con estatinas. Una de las principales preocupaciones sobre la utilidad clínica del PCAC es el valor poco claro de las evaluaciones seriadas, en particular en pacientes que están en terapia con estatinas, pero puede servir en aquellos que toman aspirina. En estos casos, un PCAC más alto se asocia con ECVA y eventos hemorrágicos. La aplicación clínica del PCAC debe tener en cuenta la probabilidad previa a la prueba de enfermedad coronaria, ya que la placa puede no estar calcificada.



+ Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

En consecuencia, las decisiones clínicas para pacientes sintomáticos no deben basarse únicamente en el PCAC, y no se recomienda en estos casos. En resumen, el PCAC tiene ventajas y desventajas. Los percentiles absolutos de PCAC y CAC pueden identificar diferentes grupos de pacientes, lo que genera confusión en la práctica clínica. Para superar esto se ha propuesto una regla general simple (varones < 50 años y mujeres < 60 años con cualquier PCAC, varones < 60 años y mujeres < 70 años con PCAC > 100) para identificar un sujeto que esté por encima del percentil 75 del PCAC. Este podría predecir el sistema de informes y datos de enfermedades de las arterias coronarias con una precisión del 80%. El PCAC podría sumarse a otras herramientas de predicción de riesgos para individualizar y mejorar la evaluación de riesgos.

Algunos estudios sugieren que los niveles elevados de colesterol se vinculan con mayor riesgo de progresión de CAC, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Sin embargo, han surgido preocupaciones metodológicas sobre la evaluación de la densidad de calcio coronario. Estudios recientes indican que la densidad de calcio puede estar inversamente asociada con la vulnerabilidad a la lesión y el riesgo de ECVA en cohortes basadas en la población, cuando se tiene en cuenta la edad y el área de placa. Según las directrices de 2021 de la *European Society of Cardiology*, el PCAC puede considerarse para mejorar la clasificación del riesgo en torno a los umbrales de decisión de tratamiento.

### Puntaje de calcio en la hipertensión

El calcio en la arteria renal es frecuente y se asocia de forma independiente con microalbuminuria e hipertensión después del ajuste por calcio vascular no renal. Además, la presencia de calcio de la válvula aórtica se vincula con el puntaje de calcio coronario en pacientes hipertensos de alto riesgo, lo que respalda la asociación significativa que existe entre el calcio de la válvula aórtica y el mayor riesgo de muerte por causas cardiovasculares. Se ha observado que la disfunción renal leve acelera las calcificaciones de la arteria coronaria, más allá de los factores de riesgo convencionales, en pacientes hipertensos de alto riesgo. La presencia de CAC evaluada por tomografía computarizada predice eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos asintomáticos de alto riesgo, al igual que en sujetos propensos a la aterosclerosis. Esto se ha confirmado en diversos estudios.

Un estudio poblacional informó que el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, tanto en la hipertensión como en la prehipertensión, depende del grado de CAC. Según los autores, este marcador de daño en órganos diana podría incluirse cuando se valore la modificación del estilo de vida y los efectos farmacoterapéuticos en individuos prehipertensos para evitar la exposición al riesgo y aumentar el beneficio. En paciente hipertensos tratados, la medición del PCAC proporciona información sobre el tratamiento. La nifedipina demuestra mayor efecto para inhibir la progresión de la calcificación coronaria en pacientes hipertensos que la coamilofidina. No obstante, también se ha comunicado que la nifedipina no fue eficaz para ralentizar la progresión del calcio en placas ateroscleróticas avanzadas en pacientes hipertensos.

El PCAC es una herramienta recomendada por las directrices más nuevas de la *European Society of Hypertension* y la *European Society of Cardiology* para identificar el DOMH, con valor predictivo cardiovascular calificado, disponibilidad, reproducibilidad y rentabilidad. Por su parte, las guías europeas de 2018, así como en las normativas actuales norteamericanas e internacionales no consideran esta herramienta entre los procedimientos sugeridos para evaluar el DOMH.

### Conclusiones

El calcio está involucrado en numerosos procesos dentro de la pared del vaso. La calcificación en las arterias coronarias se puede valorar de forma no invasiva mediante tomografía computarizada. Las guías actuales no recomiendan la prueba PCAC para el abordaje del paciente hipertenso, y no hay pruebas convincentes de que sirva como método estándar para detectar el DOMH de forma temprana. El uso de CAC como herramienta de diagnóstico sigue siendo controvertido y existen estudios que demuestran que puede mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular en la prevención primaria, en particular en pacientes seleccionados que tienen un riesgo intermedio o límite de ECVA.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/172869](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/172869)

## 2 - Evolución Clínica de Pacientes Diabéticos Tratados con Inhibidores de SGLT2 con Infarto Agudo de Miocardio Sometidos a ICP: Registro SGLT2-I AMI PROTECT

Paolisso P, Bergamaschi L, Barbato E y colaboradores

University Federico II, Nápoles; University of Bologna, Bolonia, Italia; Cardiovascular Center Aalst OLV Clinic, Aalst, Bélgica

[Outcomes in Diabetic Patients Treated with SGLT2-Inhibitors with Acute Myocardial Infarction Undergoing PCI: The SGLT2-I AMI PROTECT Registry]

Pharmacological Research 187:1-36, Dic 2022

*Se confirma el papel cardioprotector de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, internados por infarto agudo de miocardio y sometidos a intervención coronaria percutánea.*

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2, por su sigla en inglés) son fármacos ampliamente utilizados en pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2). En estudios aleatorizados a gran escala, los iSGLT2 mejoraron de manera significativa la evolución cardiovascular y renal; los beneficios también se observaron en pacientes sin diabetes con insuficiencia cardíaca (IC). De hecho, estos agentes atenúan el daño del miocardio por isquemia y reperfusión, reducen el tamaño de la zona infartada, aumentan la función ventricular y reducen el riesgo de arritmias. Si bien en un primer análisis del estudio EMMY no se encontraron diferencias en los niveles séricos de troponina entre los enfermos tratados o no con iSGLT2, en dicho trabajo se incluyeron pocos pacientes con diabetes y todos los participantes fueron asignados al

tratamiento en el momento de la internación por IAM. Por lo tanto, la eficacia y la seguridad del tratamiento crónico con iSGLT2 en pacientes con diabetes e IAM no se conocen con precisión.

Recientemente se demostró que los sujetos con DBT2, internados por IAM y tratados con iSGLT2, presentan carga inflamatoria y arritmica y tamaño del infarto significativamente inferiores, en comparación con los no tratados con iSGLT2, de manera independiente del control de la glucemia. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue analizar la evolución clínica a corto y largo plazo de pacientes con DBT2 e IAM, tratados con estos agentes antidiabéticos, respecto del uso de otros hipoglucemiantes.

## Pacientes y métodos

El estudio se realizó con datos de un registro multicéntrico internacional, el SGLT2-I AMI PROTECT. Se incluyeron pacientes con diabetes consecutivos internados por IAM, con elevación o sin elevación del segmento ST, sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) entre enero de 2018 y noviembre de 2021. En función del tratamiento antidiabético recibido, los pacientes se clasificaron como tratados crónicamente con iSGLT2 (de inicio al menos tres meses antes de la internación), y sin tratamiento con iSGLT2. Se excluyeron los enfermos que recibían insulina, como también los que fueron sometidos a revascularización coronaria con injerto, los sujetos con enfermedad valvular compleja, aquellos con válvulas protésicas y los que tenían anemia grave, entre otros. El criterio principal de valoración fue el parámetro integrado por la mortalidad por causas cardiovasculares, la recurrencia del IAM y la internación por IC (eventos cardiovasculares graves [MACE, por su sigla en inglés]). Los criterios secundarios intrahospitalarios de valoración fueron la duración de la internación, la mortalidad por causas cardiovasculares, la recurrencia del IAM, la aparición de arritmias graves y el daño renal inducido por medios de contraste. Los criterios secundarios de valoración a largo plazo fueron la mortalidad por causas cardiovasculares, la recurrencia del IAM, la revascularización coronaria y la internación por IC.

Las diferencias entre los grupos se analizaron con pruebas de la  $t$  o de la  $U$  de Mann-Whitney para las variables continuas, y con pruebas de chi al cuadrado o de Fisher para las variables categóricas. Los datos emparejados se compararon con pruebas de la  $t$  o de Wilcoxon. Mediante análisis univariados se identificaron las variables asociadas con la mortalidad por causas cardiovasculares, la internación y los MACE. Con análisis de regresión de Cox se determinaron las asociaciones independientes entre cada factor de riesgo y la evolución clínica. Se estimaron los *hazard ratio* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las incidencias acumuladas de eventos se compararon entre los grupos con análisis de Kaplan-Meier y prueba de orden logarítmico. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## Resultados

Los análisis finales abarcaron 646 pacientes con DBT2, internados por IAM y sometidos a ICP; 111 estaban tratados con iSGLT2, en tanto que 535 recibían otros agentes antidiabéticos.

La edad promedio de los enfermos fue de 70 años y más del 77% eran hombres. La diabetes tenía una duración similar en ambos grupos (6.9 años en promedio en el grupo de tratamiento con iSGLT2, y 7.1 años en promedio en el resto de los enfermos). En el momento de la internación, los pacientes que recibían iSGLT2 eran más jóvenes y tenían mejor función renal, en comparación con los tratados con otros agentes antidiabéticos. El tratamiento con iSGLT-2 llevaba una duración de 7.3 meses en promedio. El sexo, el índice de masa corporal, los principales factores de riesgo cardiovascular, el control de la glucemia y las comorbilidades fueron similares en los dos grupos. Los sujetos tratados con iSGLT2 recibían sulfonilureas con menor frecuencia que el resto de los enfermos. Las características clínicas en el momento de la internación (clase Killip, presencia de angina de pecho, fibrilación auricular y taquicardia y fibrilación ventricular) fueron similares en los dos grupos. La frecuencia de IAM con elevación del segmento ST fue semejante en todos los enfermos; las medianas de los intervalos desde el inicio de los síntomas hasta la angiografía coronaria diagnóstica no difirieron entre los pacientes con IAM con elevación del segmento ST y aquellos sin elevación del segmento ST.

Las principales características angiográficas también fueron similares en los dos grupos, aunque en los pacientes tratados con iSGLT2 se implantaron más *stents*. Los accesos vasculares y la dosis de medio de contraste no difirieron entre ambas cohortes. Tampoco se observaron diferencias entre los grupos en los índices de revascularizaciones completas, el procedimiento y la ICP compleja. En el momento de la internación y a las 24 horas, los pacientes que no recibían iSGLT2 tuvieron mayor carga inflamatoria, respecto del otro grupo. La hiperglucemia por estrés fue significativamente más baja entre los individuos tratados, respecto de los no tratados con iSGLT2, aunque los niveles de hemoglobina glucosilada fueron similares en ambos grupos. Debido a los índices más bajos de hiperglucemia por estrés, la terapia con insulina y los episodios de hipoglucemia fueron significativamente menos frecuentes entre los pacientes que recibían iSGLT2 ( $p < 0.01$  para todos los casos). Ningún enfermo debió interrumpir el tratamiento con iSGLT2-I por hipoglucemia.

## Consecuencias del tratamiento con iSGLT2 sobre la función del ventrículo izquierdo

Los niveles séricos de troponina fueron significativamente más bajos en los pacientes tratados con iSGLT2, respecto de los que recibían otros antidiabéticos ( $p \leq 0.003$ ). La resolución del segmento ST luego de la ICP se observó con mayor frecuencia en los pacientes con tratamiento con iSGLT2 ( $p = 0.001$ ). En el momento de la internación, el volumen del ventrículo izquierdo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y las anomalías regionales del movimiento de la pared (ARMP) fueron similares en los dos grupos. En ambas cohortes, la FEVI aumentó significativamente después de la revascularización, entre los valores al momento de la internación y el alta ( $p < 0.001$  en ambos grupos). Sin embargo, el incremento fue significativamente más pronunciado entre los pacientes que recibían iSGLT2, en comparación con los tratados con otros antidiabéticos ( $p < 0.001$ ). En el momento del alta,

las ARMP disminuyeron significativamente en los enfermos tratados con iSGLT2 (81.1%, en comparación con 62.2%,  $p = 0.003$ ), no así entre los sujetos no tratados con estos agentes (83.6% respecto de 79.8%,  $p = 0.133$ ).

En consecuencia, el índice de regurgitación mitral moderada a grave en el momento del alta fue más bajo en el grupo de sujetos tratados con iSGLT2, respecto de los otros enfermos y en comparación con la frecuencia en el momento de la internación.

### **Consecuencias del tratamiento con iSGLT2 sobre la evolución clínica intrahospitalaria**

En total, 19 pacientes fallecieron durante la internación por causas cardiovasculares. El índice de mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor entre los no tratados con iSGLT2 (3.6%, respecto de 0%,  $p = 0.041$ ). Los enfermos que recibían iSGLT2 tuvieron menor carga inflamatoria durante la internación, es decir menos arritmias ventriculares y fibrilación auricular, en comparación con los que no usaban iSGLT2 ( $p = 0.010$ ). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en términos de la asistencia circulatoria mecánica con balón intraaórtico de contrapulsación, la recurrencia del IAM y los días de internación. Los pacientes que recibían iSGLT2 presentaron con menor frecuencia nefropatía aguda por contraste ( $p = 0.022$ ).

### **Consecuencias del tratamiento con iSGLT2 sobre los criterios de evolución clínica durante el seguimiento**

La mediana de seguimiento después del alta fue de 24 meses; en el transcurso de este período se registraron 76 decesos (12.2%), 8.6% de los cuales obedecieron a causas cardiovasculares. Un total de 39 pacientes (6.2%) tuvieron recurrencia del IAM, 53 (8.5%) debieron ser sometidos a revascularizaciones, 104 (16.6%) fueron internados por IC y 160 (25.6%) reunieron el criterio integrado de valoración. La frecuencia de MACE fue más alta entre los pacientes no tratados con iSGLT2, en comparación con los tratados ( $p < 0.001$ ), sin diferencias en relación con el sexo en las dos cohortes. Los enfermos tratados con iSGLT2 tuvieron frecuencia reducida de mortalidad por causas cardiovasculares y de internación por IC, respecto del resto de los pacientes ( $p < 0.04$  para ambas comparaciones). Durante el seguimiento, el índice de recurrencia del IAM, de nuevas revascularizaciones coronarias y de implante de cardioversores desfibriladores fue similar en los dos grupos. En los análisis de Cox con ajuste, el uso de iSGLT2 fue un factor predictivo independiente de riesgo reducido de MACE (HR de 0.57; IC 95%: 0.33 a 0.99;  $p = 0.039$ ), de revascularización completa, de menor frecuencia de regurgitación mitral moderada a grave en el momento del alta y de niveles reducidos de creatinina. Asimismo, el tratamiento con iSGLT2 fue un factor predictivo independiente de riesgo reducido de internación por IC (HR = 0.46; IC 95%: 0.21 a 0.98;  $p = 0.041$ ) y de revascularización completa.

### **Conclusión**

Los resultados del presente estudio indican que en pacientes con DBT2 e IAM, el uso de iSGLT2 se asocia con riesgo reducido de MACE durante la internación índice,

como también en el largo plazo. Los hallazgos, por lo tanto, confirman los efectos cardioprotectores de estos fármacos en el contexto del IAM.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172288](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172288)

## **3 - Insuficiencia Cardíaca: Una Actualización de los Últimos Años y una Mirada al Futuro Cercano**

*Riccardi M, Sammartino A, Tomasoni D y colaboradores*

University of Brescia, Brescia, Italia

*[HeartFailure: An Update from the Last Years and a Look at the Near Future]*

**ESC Heart Failure** 9(6):3667-3693, Dic 2022

*En los últimos años se han logrado avances importantes en el campo de la insuficiencia cardíaca, que incluyen una definición universal, herramientas para el diagnóstico, identificación de biomarcadores y factores de riesgo, así como nuevas terapias.*

La insuficiencia cardíaca (IC) representa una carga para la salud y la economía mundial. Por ello, el objetivo de la presente revisión fue resumir los hallazgos y avances más recientes en el campo de la IC.

### **Definición universal de IC**

La IC se define como un síndrome clínico causado por una anomalía cardíaca estructural o funcional, que se presenta con niveles elevados de péptido natriurético (NP), signos objetivos de congestión pulmonar o sistémica, o ambos. Según la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI), esta se clasifica en: IC con FE reducida (ICFEr, FE  $\leq 40\%$ ), IC con FE levemente reducida (ICFElr, FE 41% a 49%), IC con FE preservada (ICFEp, FE  $\geq 50\%$ ), e IC con FE mejorada (ICFEm, FE basal  $\leq 40\%$ , un aumento  $\geq 10$  puntos en la FE y una segunda FE  $> 40\%$ ).

### **Epidemiología**

La IC afecta a 64.3 millones de personas en todo el mundo y tiene una carga de morbilidad y mortalidad importante. La prevalencia de esta enfermedad es del 1% al 2% de la población adulta en países desarrollados, aunque se cree que es mayor debido a los casos no detectados. El aumento de la IC en personas relativamente jóvenes y en países con bajo índice sociodemográfico, se asocia con el aumento de los factores de riesgo y la mejora en la detección. El riesgo de IC es mayor en mujeres que en varones, pero el pronóstico es más favorable en las primeras.

### **Diagnóstico y pronóstico**

La hipopotasemia y la hiperpotasemia se han vinculado con peor pronóstico de la IC. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la hiperpotasemia puede ser un marcador de riesgo para la interrupción del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en lugar de un factor de riesgo para peores resultados. Se ha observado que alrededor de la mitad de los pacientes

con IC también presentan hiperuricemia, un marcador de evaluación desfavorable en la ICFeR. Además, el ácido úrico se considera un predictor independiente de un resultado deficiente en la ICFeP. El péptido natriurético cerebral (BNP, por su sigla en inglés) y el pro-BNP N-terminal (NT-proBNP), al igual que la troponina cardíaca, son biomarcadores del pronóstico de la IC. La combinación de NT-proBNP y troponina cardíaca mejora la predicción del riesgo de IC en individuos con sobrepeso y obesidad.

La ecocardiografía y la ecografía pulmonar tienen un papel bien establecido en el diagnóstico y tratamiento de la IC. La FEVI es un determinante importante del pronóstico. Los tiempos de eyección sistólica más largos se asocian de forma independiente con mejor resultado en la ICFeR, pero no en los pacientes con ICFeP. La "enfermedad auricular", también conocida como insuficiencia auricular o miopatía, es un marcador diagnóstico y pronóstico valioso, particularmente en pacientes con ICFeP.

Los procedimientos de aprendizaje automático han demostrado ser útiles para guiar el diagnóstico, las estrategias terapéuticas y el pronóstico, así como predecir el riesgo de mortalidad en la IC en todas las categorías de FEVI.

### Tratamiento de la ICFeR

La farmacoterapia es el pilar del tratamiento de la ICFeR, para el cual se usan medicamentos con diferentes mecanismos de acción. La implementación de las guías de tratamiento médico dirigido es subóptima en un porcentaje significativo de pacientes con ICFeR. Además, la interrupción de la terapia indicada es frecuente. El tratamiento de primera línea con sacubitril/valsartán en pacientes con IC es seguro, no se asocia con interrupción o reducción de la dosis de otros medicamentos, y promueve el uso sostenido de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM). Sin embargo, no logra mejorar la capacidad de ejercicio en comparación con el enalapril, ni reduce significativamente la tasa de mortalidad cardiovascular o IC incidente en pacientes con FEVI  $\leq$  40% o congestión pulmonar después del infarto agudo de miocardio, en comparación con el ramipril. Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (iSGLT2) tienen un papel clave en la prevención y el tratamiento de la IC, y se ha demostrado que reducen la mortalidad y la hospitalización por IC. No obstante, aún no está claro si mejoran la capacidad de ejercicio. Los estudios respaldan el inicio temprano de iSGLT2 en pacientes con IC aguda y crónica. El uso de agentes reductores de potasio en pacientes con ICFeR contrarresta la hiperpotasemia y facilita el uso de inhibidores del SRAA. El vericiguat disminuye el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC en pacientes con ICFeR. Además, reduce los marcadores relacionados con el estrés inflamatorio y oxidativo. El activador selectivo de miosina cardíaca omecantivmecarbil está indicado para mejorar los resultados de los pacientes con ICFeR. En la actualidad, se están investigando otras opciones farmacológicas.

Las intervenciones dietarias y el entrenamiento físico tienen numerosos efectos beneficiosos en pacientes con ICFeR. Las guías actuales aconsejan la colocación de un desfibrilador cardíaco implantable para la prevención de la

muerte súbita cardíaca en pacientes con una esperanza de vida  $>$  un año, aunque se necesita una mejor selección de los individuos. La terapia de resincronización cardíaca mejora la función cardíaca, alivia los síntomas y reduce la morbilidad y la mortalidad en pacientes con IC clase IV. La modulación de la contractilidad cardíaca puede mejorar la capacidad funcional y reducir las hospitalizaciones por IC. El tratamiento percutáneo de la regurgitación mitral se debe considerar en sujetos seleccionados con ICFeR con regurgitación mitral secundaria, no elegibles para cirugía. El tratamiento percutáneo de la regurgitación tricuspídea se recomienda en pacientes con regurgitación tricuspídea grave que requieren cirugía cardíaca del lado izquierdo. Este procedimiento se asocia con una mortalidad hospitalaria elevada. La reparación de la válvula tricúspide transcáteter para la regurgitación tricuspídea grave es segura y eficaz.

### ICFeP

La ICFeP es un síndrome heterogéneo con múltiples etiologías y fenotipos. La diabetes, la obesidad, la sarcopenia, la disfunción venosa, la disfunción microvascular independiente del endotelio y la inflamación subclínica se han involucrado en la patogénesis de la ICFeP. El diagnóstico sigue siendo difícil y la resonancia magnética cardíaca es fundamental para la detección y cuantificación de la fibrosis miocárdica y el tejido adiposo, dos determinantes principales del fenotipo y los resultados de los pacientes con ICFeP. El tratamiento con iSGLT2 reduce la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por IC en pacientes con ICFeP. Además, el nitrito inorgánico mejora los componentes periféricos y pulmonares del oxígeno durante el ejercicio. El uso de dispositivos capaces de crear derivaciones interauriculares para reducir la presión de la aurícula izquierda representa una opción terapéutica prometedora en pacientes con ICFeP. La modulación del nervio esplácnico también muestra resultados prometedores.

### ICFE supranormal

La ICFE supranormal (FEVI  $\geq$  65%) se asocia con mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos, en particular en sujetos con menor volumen sistólico.

### Comorbilidades

Las comorbilidades cardíacas y no cardíacas son frecuentes en individuos con ICFeR e ICFeP, las más frecuentes de las cuales son miocardiopatía isquémica, fibrilación auricular, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, anemia y fragilidad. Estas influyen de forma negativa en el tratamiento y pronóstico de la IC. En consecuencia, la suplementación de hierro, al igual que el control y tratamiento de las comorbilidades, son medidas fundamentales en pacientes con IC.

Los antecedentes de IC se vinculan con mayor riesgo de resultados adversos en individuos con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés). El uso de inhibidores del SRAA no aumenta el riesgo de hospitalización o muerte por COVID-19. Esta puede causar daño cardíaco directo o indirecto y favorecer la IC. Se ha planteado la hipótesis de que la COVID-19 podría inducir un síndrome similar a la ICFeP.

## IC avanzada

La IC avanzada se caracteriza por síntomas persistentes a pesar de la terapia máxima, y se asocia con mayor riesgo de mortalidad por todas las causas o primera hospitalización por IC. En estos casos, la terapia farmacológica no suele ser eficaz ni tolerable por lo que se requieren estrategias terapéuticas avanzadas, como implantación de soporte circulatorio mecánico, inotrópicos intermitentes y cuidados al final de la vida. El trasplante de corazón es una opción terapéutica limitada.

## IC aguda

La IC aguda es una afección potencialmente mortal. Los niveles más altos de NT-proBNP al momento del alta, o la disminución inadecuada de estos durante la hospitalización por IC, confieren mayor riesgo de readmisión y muerte dentro de los 180 días. El empeoramiento de la función renal dentro de los primeros días de la hospitalización por IC aguda aumenta el riesgo de muerte a corto plazo. La vía del paciente prehospitalario y la organización de la salud juegan un papel importante en el abordaje de la IC aguda. Se han probado diferentes enfoques terapéuticos en estos casos. La optimización del tratamiento antes o poco después del alta sigue siendo un objetivo importante para mejorar los resultados posteriores al alta en pacientes hospitalizados por IC aguda. El tratamiento intensivo basado en el aumento rápido de la terapia médica dirigida y el seguimiento de cerca después del ingreso por IC aguda reduce los síntomas, mejora la calidad de vida y disminuye el riesgo de mortalidad por todas las causas a los 180 días o reingreso por IC, en comparación con la atención habitual. El *shock* cardiogénico tiene un pronóstico extremadamente malo.

## Monitoreo remoto, telemedicina y rehabilitación

El monitoreo remoto y la telemedicina han demostrado reducir los síntomas de depresión y mejorar la calidad de vida en pacientes con IC crónica y depresión moderada. Los dispositivos implantables que pueden monitorear la presión de la arteria pulmonar son eficaces y seguros para reducir las tasas de hospitalización en individuos con IC.

La rehabilitación cardíaca disminuye las hospitalizaciones relacionadas con la IC y se asocia con mejoras significativas en la calidad de vida, la capacidad funcional y el rendimiento del ejercicio en pacientes con IC.

## Causas específicas de IC

Entre las causas específicas de IC se encuentran el cáncer y su tratamiento, las miocardiopatías, la amiloidosis cardíaca y la miocarditis aguda.

## Conclusiones

En los últimos años, ha habido grandes avances en el campo de la IC. Las directrices actuales recomiendan iniciar cuanto antes la terapia cuádruple en pacientes con ICFeR. Estudios recientes han comprobado que los iSGLT2 son capaces de mejorar el pronóstico en pacientes con ICFeR e ICFeR.

## 4 - Acciones Sinérgicas entre los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina y las Estatinas en la Aterosclerosis

Borghi C, Levy B

University of Bologna, Bolonia, Italia; PARCC, París, Francia

[*Synergistic Actions between Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors and Statins in Atherosclerosis*]

### Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases

32(4):815-826, Abr 2022

*La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es una principal causa de mortalidad en el mundo. El uso de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina junto con una estatina reduce la tasa de esta entidad en pacientes con hipertensión y trastornos lipídicos.*

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) es una de las principales causas de mortalidad en el mundo, con una carga de morbilidad significativa. En los últimos años, la prevalencia de ECVA aumentó y se espera que esta tendencia continúe debido al envejecimiento de la población y el incremento de los casos de obesidad, diabetes y síndrome metabólico. La disfunción endotelial tiene un papel clave en la fisiopatología de la ECVA y puede ser desencadenada por hipertensión arterial (HTA) e hipercolesterolemia. Estos factores de riesgo suelen estar presentes al mismo tiempo, lo que aumenta de forma significativa el riesgo de ECVA. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y las estatinas se utilizan para el tratamiento de la HTA y la hipercolesterolemia. La combinación de fármacos en una polipíldora para prevenir la ECVA tiene numerosas ventajas en términos de eficacia, seguridad y adhesión terapéutica, en comparación con el régimen de fármacos individuales.

El objetivo de esta revisión fue analizar los efectos sinérgicos de las estatinas y los IECA en la aterosclerosis y destacar los beneficios de la combinación de estos agentes en la prevención de la ECVA.

## Efectos aditivos de los factores de riesgo de ECVA

La hipercolesterolemia y la HTA alteran la homeostasis cardiovascular y provocan disfunción endotelial. El proceso de aterosclerosis comienza en la edad adulta joven o incluso antes, y en este momento los factores de riesgo aún son modificables. En consecuencia, el tratamiento adecuado puede atenuar o revertir el proceso de aterosclerosis, y esto es la base de la prevención primaria y secundaria de la ECVA. Tanto la gravedad como la duración de la exposición a la hipercolesterolemia y la HTA influyen en el riesgo de ECVA. La presencia de HTA se asocia con la tasa y duración de la enfermedad cardiovascular. Además, se ha observado que existe una relación causal, continua y dependiente de la dosis entre el colesterol y el riesgo de por vida de ECVA. El término años de colesterol hace referencia a la exposición acumulada al colesterol a lo largo de la vida, y se considera un determinante clave del riesgo futuro de ECVA. Cuanto mayor es la exposición acumulada al colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), incluso a niveles levemente elevados a edad temprana, mayor es el riesgo de ECVA. Esto destaca la importancia de mantener niveles óptimos de LDLc a temprana edad.

## Estatinas y enfermedad aterosclerótica

Las estatinas disminuyen los niveles plasmáticos de LDLc y otras lipoproteínas. Esto minimiza la tasa de progresión de la placa aterosclerótica. Además, algunos estudios demuestran que tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, así como otros efectos pleiotrópicos, que previenen la ECVA. Se ha comprobado que pueden interferir con las vías proinflamatorias en todas las etapas de la aterosclerosis, aumentar de forma directa e indirecta la síntesis de sustancias antioxidantes, modular la actividad procoagulante de la lesión y la función plaquetaria, y promover la actividad fibrinolítica. El efecto acumulativo de las estatinas se asocia con regresión significativa de la enfermedad aterosclerótica. El control de la presión arterial potencia de forma significativa el efecto preventivo de las estatinas.

## Pruebas de los ensayos con estatinas

Diversos estudios indican que las estatinas son eficaces para la prevención primaria y secundaria de ECVA, y esto es independiente del sexo, la edad, los niveles iniciales de lípidos, la diabetes, el síndrome metabólico o la HTA, la cardiopatía coronaria, la angina inestable, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular previo. Se ha comprobado que reducen el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Los resultados de las investigaciones apoyan el uso continuo de estatinas como terapia de primera línea para disminuir el LDLc y reducir el riesgo de eventos de ECVA. El papel antiinflamatorio de las estatinas está apoyado por la reducción de la proteína C-reactiva de alta sensibilidad. No obstante, se ha informado que la terapia con estatinas puede promover la inflamación del tejido adiposo y aumentar el riesgo de diabetes.

Los efectos de los IECA sobre la sensibilidad a la insulina y el control glucémico son contradictorios.

## Sistema renina-angiotensina-aldosterona como objetivo terapéutico en el tratamiento de la aterosclerosis

La angiotensina II (Ang II), producto clave del sistema renina-angiotensina-aldosterona, contribuye a la disfunción endotelial y está involucrada en la fisiopatología de la aterosclerosis. Esta sustancia tiene propiedades proinflamatorias, efectos profibróticos y protrombóticos, y produce estrés oxidativo. Además, se vincula con crecimiento y remodelación cardiovascular.

Los IECA previenen la acción de la Ang II al evitar la conversión de Ang I a Ang II y, principalmente, al aumentar la disponibilidad y prevenir la degradación de la bradiquinina. Esto último es característico y explica la diferencia con los bloqueantes de los receptores de angiotensina sobre la función endotelial, la aterogénesis y la fibrinólisis. Se ha comprobado que los IECA, y en particular el perindopril, pero no los bloqueantes de los receptores de angiotensina, reducen la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas, en comparación con el placebo, en una amplia gama de pacientes hipertensos. Dentro de la clase de los IECA, el perindopril tiene mayor efecto para prevenir la mortalidad

cardiovascular. Existen estudios que sugieren que las placas ateroscleróticas no calcificadas pueden ser susceptibles de regresión con el tratamiento con IECA. El perindopril demostró que, además de reducir la presión arterial, es el único antihipertensivo capaz de aumentar la dilatación mediada por el flujo en sujetos con HTA. También, ha demostrado efectos pleiotrópicos para prevenir la ECVA. Estos efectos se vinculan con la afinidad elevada por la ECA tisular.

## Sinergia entre estatinas e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

La prevalencia de hipercolesterolemia junto con HTA es frecuente, y esto aumenta significativamente el riesgo cardiovascular. Esta asociación implica la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El LDLc y la Ang II tienen una correlación positiva y se influyen mutuamente. Las vías por las cuales la hipercolesterolemia y la HTA, HTA predisponen a ECVA se superponen. La administración de estatinas junto con IECA tiene un efecto sinérgico sobre el estrés oxidativo y los marcadores inflamatorios, independientemente de la presión arterial o los efectos relacionados con el colesterol, y es mayor que los efectos observados con cualquiera de los agentes solos. En consecuencia, es más beneficioso para la prevención de la aterosclerosis.

## Beneficio de la combinación de estatinas e IECA

Diversos ensayos clínicos indican que la combinación de estatinas e IECA tiene un efecto más significativo y beneficioso sobre la mortalidad y otros resultados relacionados con la salud, en comparación con cualquiera de los agentes solos, en pacientes con HTA, enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y diabetes. El tratamiento concomitante con antihipertensivos y estatinas se asocia con reducción de la presión arterial que no podría explicarse únicamente por el efecto hipolipemiante de la estatina o el efecto de la medicación antihipertensiva en pacientes hipertensos. Por lo tanto, el tratamiento de la dislipidemia puede tener efectos beneficiosos sobre la presión arterial, particularmente en pacientes con diabetes o en aquellos con presión arterial más alta al inicio del estudio. En sujetos con diabetes tipo 2, la combinación de simvastatina/ramipril mejora de forma eficaz la función vascular, sin efectos metabólicos adversos.

## Conclusión

En la aterosclerosis está implicada la disfunción endotelial, la cual está estrechamente relacionada con la gravedad y la duración de la exposición a los factores de riesgo ateroscleróticos, como la hiperlipidemia y la HTA. La coexistencia de estos factores de riesgo es frecuente y tiene efecto aditivo en el riesgo de ECVA. Los IECA y las estatinas tienen efectos pleiotrópicos beneficiosos, y cuando se combinan pueden reducir de forma más eficaz los eventos de ECVA que cualquiera de los dos agentes solos. En consecuencia, pueden considerarse como primera elección para el tratamiento de la ECVA.

## 5 - Intensidad de la Terapia con Estatinas y Progresión de la Calcificación Coronaria

Vogel L, Dykun I, Mahabadi A y colaboradores

*Journal of Clinical Medicine* 12(2):1-9, Ene 2023

Se sabe que existe una relación entre los niveles séricos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y el riesgo de eventos cardiovasculares, y que la terapia con dosis altas de estatinas (DAE) retrasa la progresión de las placas de ateroma en las arterias coronarias. En al menos dos estudios controlados y aleatorizados se confirmó la reducción de la carga de la placa en arterias coronarias por medio de ultrasonido intravascular. Además, de manera independiente de estos efectos sobre las lesiones ateroscleróticas, la administración de estatinas induce calcificación de las placas de ateroma.

El índice de calcificación de las arterias coronarias (CAC) medido por tomografía computarizada (TC) como puntaje de Agatston, se utiliza con mucha frecuencia como marcador de la carga aterosclerótica en las arterias coronarias, ya que se vincula con el riesgo de eventos cardiovasculares. Se demostró que tanto en el corto como en el largo plazo, el uso de estatinas aumenta el puntaje CAC (PCAC) en la TC cardíaca sin contraste. Por lo tanto, las estatinas inducirían estabilización de las placas de ateroma, a juzgar por el mayor PCAC. Sin embargo, diversos estudios que analizaron los cambios coronarios en asociación con el tratamiento con DAE o con dosis bajas a intermedias de estatinas durante un año, no refirieron efectos diferenciales en el índice de progresión del puntaje de Agatston y del puntaje de volumen de CAC.

Las placas coronarias de baja densidad que presentan calcificaciones podrían representar estadios precoces de la aterosclerosis. En el *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), la densidad de la CAC se asoció de manera inversa con el riesgo de enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, el objetivo de este metanálisis agrupado con datos individuales, fue determinar si la terapia con estatinas de alta intensidad, respecto de la terapia con estatinas de baja intensidad (TEAI y TEBI, respectivamente), podría modificar la densidad de la CAC al año.

Para el presente metanálisis se incluyeron los datos de los estudios prospectivos, aleatorizados y a doble ciego BELLES y EBEAT, ambos diseñados para determinar los posibles efectos del tratamiento con estatinas durante 1 año sobre los cambios en el CAC.

En el estudio BELLES se incluyeron mujeres posmenopáusicas, en su mayoría de raza blanca, con hipercolesterolemia; el reclutamiento se realizó en 96 centros de los Estados Unidos. Las participantes fueron asignadas a tratamiento con pravastatina, en dosis de 40 mg, o con atorvastatina, en dosis de 80 mg.

En el estudio EBEAT se incluyeron sobre todo varones (75%) asignados a tratamiento con atorvastatina, en dosis de 10 o de 80 mg. Las dos investigaciones tuvieron por objetivo evaluar los efectos de la TEAU sobre los cambios

en el índice de volumen de CAC. Se utilizaron los datos individuales de los pacientes, según el tipo de tratamiento con estatinas, según las recomendaciones de la AHA/ACC, de modo que se analizó un grupo de participantes que recibieron TEAU, es decir atorvastatina en dosis de 80 mg por día, y un grupo de individuos asignados a TEBI, o sea al tratamiento con pravastatina (40 mg) o atorvastatina (10 mg). Para todos los pacientes se dispuso de valoración basal y durante el seguimiento del PCAC, calculado con TC, y del volumen de las lesiones, del puntaje de Agatston y del número de lesiones. Se excluyeron los pacientes que al inicio no presentaron lesiones (n = 4) o que tuvieron densidad promedio de las lesiones por debajo de 130 UH (TC basal, n = 12; TC de seguimiento, n = 5). Para los análisis por subgrupos se excluyeron los individuos para quienes no se dispuso de información acerca de los niveles séricos de triglicéridos o de colesterol.

El tamaño de la muestra se calculó de modo de poder detectar con poder del 80% una diferencia de la densidad de la CAC entre los dos grupos de  $\geq 2.5$  UH. Para las comparaciones de los niveles de lípidos y el PCAC se utilizaron pruebas de la *t* o de la *U* de Mann-Whitney (para las variables sin distribución normal). La correlación entre la densidad de la CAC al inicio y durante el seguimiento se analizó con coeficientes de Pearson. Se realizó análisis por subgrupos según un puntaje basal de Agatston  $< 100$  respecto de  $\geq 100$ . El criterio principal de valoración para este metanálisis se analizó en la población con intención de tratamiento de los dos estudios; también se incluyó análisis por subgrupos según la reducción de los niveles de LDLc.

Se analizaron 852 pacientes en total. La cohorte del BELLES (n = 476) solo abarcó mujeres de 65.1 años en promedio, mientras que en el EBEAT se incluyeron 376 pacientes de 61.5 años en promedio (25% de sexo femenino). Los niveles de colesterol total y de LDLc fueron más bajos en el grupo de TEAU, en comparación con el grupo de TEBI.

En la totalidad de la cohorte, todos los parámetros de CAC fueron más altos después de un año de tratamiento (densidad de CAC: 228.8 respecto de 232.6;  $p < 0.0001$ ; puntaje de Agatston: 170.9, en comparación con 214.8; pruebas no paramétricas [NP],  $p < 0.0001^{NP}$ ; puntaje de volumen: 135.6 respecto de 168.4;  $p < 0.0001^{NP}$ ; número de lesiones: 6 en comparación con 7;  $p < 0.0001^{NP}$ , en los registros basales y en los obtenidos durante el seguimiento, respectivamente).

No se registraron diferencias importantes en términos del cambio del PCAC al inicio y al año de seguimiento entre los grupos de TEAU y TEBI; asimismo, se confirmó que la correlación elevada entre la densidad de las placas, en las mediciones seriadas, no difirió entre los grupos de TEAU y TEBI ( $r^2 = 0.74$ ).

En el análisis realizado en función de la reducción relativa de los niveles séricos de LDLc ( $<$  respecto de  $\geq$  mediana [-62 mg/dl]), nuevamente no se observaron diferencias significativas en el cambio, respecto de los valores basales. En un paso posterior se efectuaron diferentes análisis por subgrupos. Para la comparación entre la CAC en estadios

precoces y avanzados, la cohorte se dividió en función del puntaje de Agatston basal,  $< 100$  respecto de  $\geq 100$ . Al considerar los pacientes asignados a TEAI, en comparación con los sujetos que recibieron TEBI, no se observaron diferencias relevantes en la densidad de la CAC en ningún grupo. En el análisis en el cual solo se incluyeron los pacientes con número idéntico de lesiones al inicio y al final del seguimiento, se confirmó la falta de diferencias en la densidad de la CAC y en otras mediciones de CAC entre los grupos de TEAI y TEBI, al año de tratamiento.

En la práctica diaria, el PCAC se utiliza para la identificación de pacientes con riesgo elevado de presentar eventos cardiovasculares. El PCAC, en combinación con los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, permite identificar aquellos individuos que requieren intervenciones más intensas para la corrección de estos factores de riesgo, por ejemplo terapia con estatinas. Además, en prevención primaria, solo los pacientes con CAC son pasibles de beneficiarse a partir del tratamiento con estatinas. En la actualidad, la eficacia de la terapia con estatinas se determina en función de las mediciones seriadas de las variables lipídicas, mientras que los estudios por imágenes se usan mucho menos. Para el PCAC, la progresión en relación con la edad y el sexo tiene un patrón predecible. La progresión más rápida de las lesiones, por encima del espectro esperado de progresión de la CAC, se asocia con índice aumentado de eventos cardiovasculares.

Se sabe que la terapia con estatinas induce la progresión de la CAC. En estudios previos controlados y aleatorizados no se encontraron diferencias relevantes entre los pacientes asignados a TEAI o TEBI, en términos del puntaje de Agatston y el volumen de la CAC. Con estos antecedentes, el objetivo de la presente investigación fue determinar si la TEAI modifica de manera diferente la densidad de la CAC al año, en comparación con la TEBI, para lo cual se utilizaron los datos individuales de los pacientes de dos estudios clínicos controlados y aleatorizados. Se confirmó que el esquema de TEAI, respecto de la TEBI, se vincula con reducción más importante de la concentración de colesterol, aunque este efecto no se refleja en diferencias relevantes en el cambio de densidad de la CAC, valorada con TC, al año de seguimiento. Sin embargo, la duración del seguimiento, de solo 12 meses, fue una limitación importante del estudio para tener en cuenta y, en este sentido, se requieren trabajos con mayor período de observación para conocer los efectos a largo plazo de la terapia hipolipemiente sobre la densidad de la CAC. También se necesitan estudios de comparación de terapia de estatinas, respecto de placebo, ya que en el presente metanálisis se compararon pacientes asignados a dos esquemas de tratamiento con esta clase de fármacos. Otra limitación del estudio tuvo que ver con la posible presencia de factores residuales de confusión, potencialmente vinculados con sesgo de los hallazgos. De hecho, en el BELLES solo se incluyeron mujeres, mientras que en el estudio EBEAT se analizaron predominantemente hombres. Incluso así, los resultados obtenidos se confirmaron en diversos análisis de sensibilidad y análisis por subgrupos.

## 6 - Uso de Estatinas luego de un Accidente Cerebrovascular Isquémico

Castilla Guerra L, Fernández Moreno M, Colmenero Camacho M y colaboradores

Neurología (English Edition) 38(1):15-20, Ene 2023

Las estatinas son fármacos que inhiben la síntesis de colesterol y, como tal, se consideran el avance más importante en términos de la prevención del accidente cerebrovascular (ACV), desde la introducción de la aspirina y de los agentes antihipertensivos. Según los resultados de un metanálisis de estatinas con 165 792 pacientes, cada disminución en 1 mmol/l (39 mg/dl) en los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) se asocia con reducción del 21.1% en el riesgo relativo de ACV (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 6.3 a 33.5;  $p = 0.009$ ). Las estatinas para la prevención del ACV comenzaron a indicarse a partir de las observaciones inesperadas de dos ensayos con pacientes con enfermedad coronaria establecida. Desde ese momento, numerosos estudios confirmaron los beneficios de las estatinas para la prevención de enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, el estudio *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL), publicado en 2006 en *New England Journal of Medicine*, fue determinante en este sentido; en dicha investigación, el uso de estatinas en dosis altas (atorvastatina, en dosis de 80 mg) se asoció con reducción significativa del riesgo de ACV en pacientes con antecedente de enfermedad cerebrovascular, pero sin antecedente de enfermedad coronaria. Estos beneficios se reflejaron en las guías de práctica clínica para la prevención del ACV isquémico. De hecho, en la actualización de 2008 de las guías de la *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) se recomienda la terapia con estatinas de alta intensidad en pacientes con ACV isquémico aterosclerótico, o con accidente isquémico transitorio (recomendación de clase I, nivel B de evidencia), sobre la base de los hallazgos del estudio SPARCL. Estas directrices modificaron considerablemente las decisiones en la práctica clínica neurológica, ya que las estatinas pasaron a ser fármacos sistemáticamente indicados en pacientes con ACV isquémico.

Si bien las estatinas constituyen un componente fundamental en prevención secundaria del ACV isquémico, solo unos pocos trabajos analizaron las tendencias en los patrones de prescripción, los factores involucrados en la prescripción de estos fármacos y las dosis utilizadas en pacientes con ACV isquémico. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue analizar los cambios en los patrones de indicación de tratamiento con estatinas, en una muestra amplia de pacientes con antecedente reciente de ACV isquémico. Asimismo, se identificaron los factores predictivos de la prescripción de estatinas y de estatinas de alta intensidad.

Para este estudio retrospectivo de observación se analizaron pacientes con diagnóstico de ACV isquémico, dados de alta de tres hospitales universitarios de Sevilla, España: Hospital Virgen Macarena, Hospital Virgen del Rocío y Hospital de Valme. Se recogieron datos para pacientes en dos períodos: antes de la publicación del

estudio SPARCL (grupo pre-SPARCL: 1999, 2000 y 2001) y una década después de la publicación de dicha investigación (grupo pos-SPARCL: 2014, 2015 y 2016). Se seleccionó de manera aleatoria una muestra representativa de pacientes consecutivos para cada período. Los pacientes debían tener diagnóstico de ACV isquémico en el momento del alta. El ACV se definió en presencia de déficit neurológico focal de inicio súbito, de más de 24 horas de duración, documentado por tomografía computarizada o resonancia magnética. Se tuvieron en cuenta las características demográficas y clínicas, el tipo de estatina y la dosis indicada en el momento del alta. La terapia con estatinas de intensidad alta se definió según los criterios propuestos en las guías de la *AHA/American College of Cardiology (AHA/ACC)*, es decir, utilización de estatinas en dosis suficiente para lograr una reducción de más del 50% en los niveles séricos de LDLc; estos esquemas consisten en la utilización de rosuvastatina en dosis de entre 20 y 40 mg por día, y de atorvastatina en dosis de entre 40 y 80 mg por día.

Se analizaron las asociaciones entre las características de los pacientes y el uso de estatinas y de terapia con estatinas de alta intensidad. Las variables continuas y categóricas se compararon con pruebas de la *t* y de chi al cuadrado, respectivamente; aquellas que resultaron significativas en los modelos de variables únicas se incorporaron en los modelos de regresión logística de variables múltiples. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

Se analizaron 1575 pacientes de 69 años en promedio; el 42% de la muestra ( $n = 661$ ) eran mujeres. Se compararon 993 individuos en el grupo pre-SPARCL y 582 pacientes en el grupo pos-SPARCL.

En el grupo pos-SPARCL se incluyeron sujetos de más edad (68 años, respecto de 71 años en promedio en el grupo pre-SPARCL;  $p = 0.0001$ ) y mayor porcentaje de mujeres (46.9% y 39.1%, respectivamente;  $p = 0.003$ ). En relación con los factores de riesgo vascular, en el grupo pos-SPARCL se constató mayor prevalencia de dislipidemias (48.9%, en comparación con 32.5% en el grupo pre-SPARCL;  $p = 0.001$ ), hipertensión arterial (73.8%, respecto de 67.3%;  $p = 0.008$ ) y diabetes (43.6%, en comparación con 36.8%, en el mismo orden;  $p = 0.008$ ). Aunque no se observaron diferencias significativas entre las cohortes en el antecedente de enfermedad cardiovascular, el porcentaje de pacientes con fibrilación auricular (FA) fue más elevado en el segundo período (24.9%, en comparación con 20.5%, en ese orden;  $p = 0.044$ ), probablemente en relación con la mayor edad de los individuos de este grupo.

Se prescribieron estatinas en el momento del alta en el 18.7% de los pacientes del grupo pre-SPARCL, en comparación con 86.9% de aquellos del grupo pos-SPARCL ( $p = 0.0001$ ); no obstante, se comprobó una tendencia en alta para el uso de estatinas en las dos cohortes (15.2% en 1999, 15.5% en 2000 y 24.6% en 2001; y 81.6% en 2014, 88.2% en 2015 y 89% en 2016). En ambos grupos, la estatina indicada con mayor

frecuencia en el momento del alta fue la atorvastatina (11.1% en el grupo pre-SPARCL en comparación con 53.8% en el grupo pos-SPARCL); le siguieron en frecuencia la simvastatina (5.8% y 25.4%), la pravastatina (1.6% y 0.8%) y la fluvastatina (0% y 1.4%, respectivamente).

En el período pre-SPARCL, la rosuvastatina y la pitavastatina aún no se comercializaban; fueron indicadas en el 2.6% y en el 3.3% de los pacientes del grupo pos-SPARCL, respectivamente. Las diferencias en los patrones de prescripción de estatinas entre los grupos fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.0001$ ).

Se indicó terapia con estatinas de alta intensidad en el 11.1% del grupo pre-SPARCL y en el 54.4% de los pacientes del grupo pos-SPARCL ( $p = 0.0001$ ); sin embargo, el porcentaje de pacientes que recibió terapia de alta intensidad fue similar en los dos grupos (58.7%, en comparación con 62.6%;  $p > 0.05$ ).

En el grupo pre-SPARCL, el análisis de variables únicas mostró que la prescripción de estatinas se correlacionó de manera positiva con el antecedente de hipercolesterolemia y de enfermedad cardíaca isquémica, y negativamente con la edad y el antecedente de FA. No obstante, solo la hipercolesterolemia (correlación positiva) y la edad (correlación negativa) fueron factores predictivos de la prescripción de estatinas en el momento del alta, en el análisis de variables múltiples. En el grupo pre-SPARCL se observaron los mismos resultados para la utilización de estatinas de alta intensidad en el modelo de variables únicas y múltiples, ya que solo un número reducido de pacientes recibió estatinas y que más de la mitad obtuvo terapia de alta intensidad.

En el grupo pos-SPARCL, las estatinas se indicaron con mayor frecuencia en pacientes con hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia o antecedente de tabaquismo o de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, solo la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia se mantuvieron correlacionadas de manera significativa con la prescripción de estatinas en el momento del alta, en el análisis de variables múltiples. Los factores que anticiparon la prescripción de terapia con estatinas de alta intensidad fueron la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia (correlación positiva), y la edad, con correlación negativa. No obstante, en el análisis multivariado este tipo de tratamiento se vinculó de manera positiva con el antecedente de enfermedad cardíaca isquémica, y de manera negativa con la edad.

Los resultados de este estudio demuestran claramente cómo se ha modificado el patrón de uso de las estatinas en la práctica diaria, en pacientes con antecedente reciente de ACV isquémico. La proporción de individuos con estas características, tratados con estatinas, aumentó en más de 4 veces, con un índice de casi 90% en el momento del alta.

En el grupo pre-SPARCL, las estatinas se indicaron, casi con exclusividad, en pacientes con hipercolesterolemia; estos fármacos se prescribieron menos en sujetos con FA, posiblemente porque esta arritmia se asocia más con el ACV cardioembólico, en el cual la hipercolesterolemia tendría menos importancia fisiopatológica.

Según las recomendaciones de la AHA/ASA de 1999, los pacientes con ACV isquémico deberían implementar

cambios en la dieta, bajar de peso y realizar actividad física; en caso de persistencia de los niveles de LDLc superiores a 130 mg/dl se recomendaba el tratamiento farmacológico, esencialmente con estatinas. Esta indicación también podría considerarse en los pacientes con niveles de LDLc de entre 100 y 130 mg/dl. En un estudio reciente del Reino Unido se observaron cambios similares a los referidos en la presente investigación. De hecho, en ese trabajo –en el cual participaron más de 670 profesionales en el entorno de atención primaria– la proporción de pacientes con ACV isquémico tratados con estatinas en los 2 años posteriores al evento aumentó de 25% en 2000 a 70% en 2006, y se mantuvo en alrededor de 75% hasta 2014.

En este estudio se pone de manifiesto que las dosis de estatinas utilizadas siguen siendo insuficientes. Las estatinas de alta intensidad se usaron en un porcentaje similar de pacientes, en ambos períodos. Si bien en las guías de la AHA/ASA de 1999 no se recomendaba de forma específica el uso de estatinas de alta intensidad, las directrices de la AHA/ASA de 2014 para la prevención secundaria del ACV recomiendan el uso de estatinas de alta intensidad (recomendación de clase I, nivel de evidencia B). De hecho, cada vez se dispone de más evidencia que avala el uso de dosis elevadas de estatinas en la prevención secundaria del ACV; se ha demostrado una relación directa entre la incidencia de eventos cardiovasculares y de mortalidad y el nivel de LDLc, en sujetos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida. En un subanálisis del estudio SPARCL, los niveles séricos de LDLc por debajo de 70 mg/dl se relacionaron con una reducción del 28% en el riesgo de ACV, sin que se incrementara significativamente el riesgo de ACV hemorrágico.

Con estos antecedentes, las nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (ESC/EAS) para el abordaje de la dislipidemia, hacen hincapié en la importancia de la reducción máxima posible del LDLc; “cuanto más bajo, mejor”. El diseño retrospectivo de la investigación fue una limitación del estudio para tener en cuenta. En cambio, la realización en los tres hospitales principales de Sevilla, el registro exhaustivo del tipo y de la dosis de estatina y el elevado número de pacientes incluidos son fortalezas indudables de la investigación.

En conclusión, los resultados de este estudio reflejan claramente un cambio muy relevante en la práctica clínica diaria, en términos de la prescripción de estatinas en pacientes que han presentado un ACV isquémico. Estas modificaciones serían esencialmente atribuibles a los hallazgos del estudio SPARCL, publicado en 2006, en el cual se sugirió por primera vez que el tratamiento con dosis altas de estatinas podría reducir de forma significativa la recurrencia del ACV, en pacientes sin indicios francos de enfermedad cardiovascular. En consecuencia, las estatinas se han convertido en una medicación fundamental en la terapia del ACV. Se destaca también que, aún hoy, un porcentaje considerable de pacientes que sufren un ACV no reciben tratamiento óptimo, en términos de la indicación de estatinas, en las dosis necesarias.

## 7 - Efectos Proinflamatorios y Antiinflamatorios de las Terapias Hipolipemiantes sobre Células Endoteliales Vasculares

Woźniak E, Broncel M, Gorzelak-Pabiś P y colaboradores

PLoS One 18(2):1-13, Feb 2023

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los países con recursos altos; la aterosclerosis cumple un papel fundamental en la aparición de enfermedad cardiovascular. La aterosclerosis obedece a la inflamación crónica de las paredes de los vasos, con formación de placas de ateroma y obstrucción vascular. Los niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox) en las células endoteliales vasculares constituyen un factor decisivo para la inflamación vascular, asociada con aumento de la permeabilidad endotelial y con migración de monocitos y de células de músculo liso vascular a la íntima, factores involucrados en la aparición de las placas de ateroma.

Uno de los derivados del colesterol que participa en el proceso de la aterosclerosis es el 25-hidroxicolesterol (25-OHC), una LDLox que participa en la inflamación crónica, la proliferación vascular y el proceso aterogénico. Luego de la ingesta de comidas ricas en grasas, como también en los pacientes con hipercolesterolemia, se observan niveles séricos elevados de 25-OHC, un producto que ejerce efectos proinflamatorios sobre la pared vascular, con disfunción del endotelio, aumento del estrés oxidativo y producción de citoquinas proinflamatorias. Se ha referido que el bloqueo de la síntesis de 25-OHC podría inhibir el proceso de aterosclerosis al suprimir la formación de macrófagos espumosos. En este contexto, los efectos del 25-OHC sobre la pared vascular deben conocerse con precisión.

Las estatinas son fármacos que reducen la síntesis de colesterol al inhibir la actividad de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa. Estos fármacos se administran con frecuencia para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Según las recomendaciones de la *European Society of Cardiology* (ESC) y de la *European Atherosclerosis Society* (EAS) de 2019 se sugiere el tratamiento de alta intensidad con estatinas (atorvastatina en dosis de entre 40 y 80 mg, o rosuvastatina, en dosis de entre 20 y 40 mg) en los pacientes con riesgo alto o muy alto de eventos cardiovasculares. En los sujetos con intolerancia a las estatinas o cuando los efectos de estos fármacos no son suficientes, se recomienda el uso de ezetimibe, ya sea en monoterapia o en terapia combinada.

La eficacia del tratamiento contra la aterosclerosis determina la magnitud de la prevención de eventos cardiovasculares. En este escenario, el objetivo del presente estudio fue comparar los efectos antiinflamatorios de dos estatinas que se utilizan en la práctica clínica (atorvastatina y rosuvastatina), del ezetimibe y del tratamiento combinado con ezetimibe y estatinas sobre las células vasculares endoteliales de seres humanos (*human vascular endothelial cells* [HUVEC]) en cultivo, dañadas o no con colesterol oxidado.

Se analizó la expresión de ARN mensajero (ARNm) para citoquinas proinflamatorias, entre ellas interleuquina (IL)-1 $\beta$ , IL-18 e IL-23, y de citoquinas antiinflamatorias, como la IL-35 (subunidades de IL-12A y de EB13), el factor transformante de crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), la IL-10 y la IL-37. También se determinaron los niveles de IL-35 en el sobrenadante de los cultivos. Los estudios con HUVEC se realizaron antes y después de la estimulación de estas células con 25-OHC. Las HUVEC fueron estimuladas con atorvastatina (5  $\mu$ M), rosuvastatina (10  $\mu$ M), ezetimibe (1.22  $\mu$ M), atorvastatina-ezetimibe (5  $\mu$ M + 1.22  $\mu$ M) o rosuvastatina-ezetimibe (10  $\mu$ M + 1.22  $\mu$ M), con preincubación o no con 10  $\mu$ g/ml de 25-OHC. La expresión de ARNm se determinó por medio de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, en tanto que los niveles de IL-35 se determinaron con ensayo inmunoenzimático (ELISA).

Los análisis estadísticos se realizaron con modelos de varianza (ANOVA), con procedimiento *post hoc* de Tukey para comparaciones múltiples. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

La administración de 25-OHC se asoció con aumento de la expresión de ARNm para IL-1 $\beta$  ( $p < 0.001$ ). Dicha expresión se redujo en el contexto de la estimulación de los cultivos con atorvastatina ( $p < 0.01$ ), rosuvastatina ( $p < 0.001$ ), ezetimibe ( $p < 0.001$ ), el tratamiento combinado con atorvastatina más ezetimibe ( $p < 0.001$ ) o la aplicación combinada de rosuvastatina y ezetimibe ( $p < 0.05$ ).

La administración de 25-OHC se asoció con aumento de la expresión de ARNm para IL-18 ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, los niveles disminuyeron luego del tratamiento con atorvastatina ( $p < 0.001$ ), rosuvastatina ( $p < 0.05$ ), atorvastatina más ezetimibe ( $p < 0.01$ ) o rosuvastatina más ezetimibe ( $p < 0.001$ ). En cambio, el tratamiento exclusivo con ezetimibe no fue eficaz para revertir los efectos del 25-OHC ( $p > 0.05$ ).

La administración de 25-OHC se asoció con aumento de la expresión de ARNm para IL-23 ( $p < 0.01$ ). Este efecto se redujo con el uso de atorvastatina ( $p < 0.001$ ) o rosuvastatina ( $p < 0.001$ ). En cambio, los tratamientos con ezetimibe, atorvastatina más ezetimibe o rosuvastatina más ezetimibe fueron incapaces de revertir el efecto de 25-OHC ( $p > 0.05$ ).

El 25-OHC disminuyó de manera significativa la expresión de ARNm para IL-10 e IL-37 en HUVEC, después de 24 horas de cultivo, en comparación con los controles no estimulados ( $p < 0.05$ ). El tratamiento con atorvastatina y rosuvastatina aumentó estos niveles, mientras que no se observaron efectos significativos con ezetimibe, ezetimibe más atorvastatina o ezetimibe más rosuvastatina ( $p > 0.05$ ).

El 25-OHC aumentó de manera significativa la expresión de ARNm para TGF- $\beta$  en HUVEC, luego de 24 horas de cultivo, en comparación con las células no estimuladas ( $p < 0.001$ ). La expresión se redujo exitosamente con el tratamiento con atorvastatina ( $p < 0.001$ ), rosuvastatina ( $p < 0.001$ ), atorvastatina más ezetimibe ( $p < 0.001$ ) o rosuvastatina más ezetimibe ( $p < 0.001$ ), aunque no se observaron cambios en las células tratadas solo con ezetimibe ( $p < 0.05$ ).

El 25-OHC aumentó la expresión de ARNm para EB13 ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, este efecto se redujo luego de la exposición a rosuvastatina ( $p < 0.001$ ) y a ezetimibe

más rosuvastatina ( $p < 0.01$ ). No se observaron efectos significativos para ezetimibe, atorvastatina o ezetimibe más atorvastatina ( $p > 0.05$ ).

El 25-OHC aumentó la expresión de ARNm para IL-12A ( $p < 0.001$ ); el efecto se anuló con el tratamiento con atorvastatina ( $p < 0.001$ ) y con rosuvastatina ( $p < 0.001$ ). Asimismo, la exposición a ezetimibe más atorvastatina y a ezetimibe más rosuvastatina disminuyó la expresión del gen de IL-12A, aunque el efecto fue más débil ( $p < 0.05$ ). No se observaron efectos significativos con ezetimibe ( $p > 0.05$ ).

El 25-OHC aumentó los niveles de IL-35 ( $p < 0.001$ ). El efecto se suprimió con rosuvastatina ( $p < 0.01$ ) y con ezetimibe más rosuvastatina ( $p < 0.001$ ), pero no con atorvastatina, ezetimibe o ezetimibe más atorvastatina ( $p > 0.05$ ).

Las estatinas, como monoterapia o en combinación con ezetimibe, son eficaces para el tratamiento de la aterosclerosis y la prevención de eventos cardiovasculares. La inflamación crónica, la proliferación vascular y la aparición de aterosclerosis están determinadas, en parte, por el contenido de esteroides oxidados en sangre. En este estudio se compararon los efectos pleiotrópicos directos de la atorvastatina y la rosuvastatina, el ezetimibe, y sus combinaciones, sobre la expresión de ARN para citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-18 e IL-23) y para citoquinas antiinflamatorias (TGF- $\beta$ , IL-35, IL-10 e IL-37) en células endoteliales dañadas con 25-OHC. También se determinaron los niveles de IL-35.

En las células HUVEC previamente dañadas con 25-OHC, la exposición a atorvastatina y a rosuvastatina disminuyó la expresión de ARNm para citoquinas proinflamatorias y aumentó la expresión de ARNm para citoquinas antiinflamatorias. Solo la incubación con rosuvastatina y con rosuvastatina más ezetimibe disminuyó los niveles de IL-35, a nivel de ARNm y de proteína. La exposición a ezetimibe redujo la expresión de IL-1 $\beta$ , mientras que el tratamiento con rosuvastatina más ezetimibe y con atorvastatina más ezetimibe revirtió los efectos del 25-OHC sobre el ARNm para IL-1 $\beta$ , IL-18 e IL-35.

En conclusión, los resultados de este estudio indican que la rosuvastatina es el fármaco que se asocia con los efectos antiinflamatorios más intensos, y el mejor en términos de reducción de los efectos de los esteroides oxidados. Las dos estatinas analizadas se produjeron efectos antiinflamatorios más pronunciados respecto de ezetimibe; más aún, los efectos favorables que se observaron en el contexto de la exposición a los tratamientos combinados obedecerían a los efectos favorables de las estatinas. Sin embargo, se destaca la limitación relacionada con el hecho de que los hallazgos *in vitro* no pueden extrapolarse a lo que ocurre *in vivo* en el proceso de la aterosclerosis. Aunque los resultados sugieren que en condiciones experimentales específicas la terapia combinada con ezetimibe más estatinas no disminuye aún más la expresión de citoquinas proinflamatorias, respecto del uso exclusivo de estatinas, este hallazgo no significa que estas combinaciones no se asocien con beneficios adicionales en otros tejidos o células que participan en el proceso aterosclerótico *in vivo*.



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 23 (2023) 18

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cinco 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	¿Con que se asocia el estrés físico que experimenta el corazón y los vasos a causa de la presión arterial elevada?	A) Daño vascular. B) Agravamiento de la aterosclerosis. C) Aceleración de la aterosclerosis. D) Todas las respuestas anteriores son correctas. E) Ninguna es correcta.
2	¿Cuáles son los efectos del tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa en pacientes con diabetes e infarto agudo de miocardio?	A) Reducción del remodelado negativo del ventrículo izquierdo. B) Reducción del riesgo de mortalidad. C) Reducción del riesgo de arritmias. D) Todos ellos. E) Ningún beneficio.
3	¿Cuáles son las comorbilidades más frecuentes en sujetos con insuficiencia cardíaca (IC)?	A) Miocardiopatía isquémica y fibrilación auricular. B) Hipertensión e hiperlipidemia. C) Diabetes mellitus y enfermedad renal crónica. D) Anemia y fragilidad. E) Todas las respuestas anteriores son correctas.
4	¿Qué tratamiento puede considerarse como terapia de primera elección para el abordaje de la aterosclerosis?	A) La combinación de perindopril y estatinas. B) Las estatinas solas. C) El perindopril solo. D) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta. E) La combinación de perindopril y aspirina.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas las respuestas anteriores son correctas.	El estrés físico que experimenta el corazón y los vasos a causa de la presión arterial elevada se asocia con daño vascular y agravamiento y aceleración de la aterosclerosis.	D
2	Todos ellos.	Los pacientes con estas características tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa desde 3 meses antes, como mínimo, tienen mejor evolución clínica a corto y largo plazo.	D
3	Todas las respuestas anteriores son correctas.	Las comorbilidades más frecuentes en sujetos con IC son miocardiopatía isquémica, fibrilación auricular, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, anemia y fragilidad.	E
4	La combinación de perindopril y estatinas.	Se ha propuesto la combinación de perindopril y estatinas como terapia de primera elección para el tratamiento de la aterosclerosis.	A