

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie **Cardiología**

Vol. 18, Nº 6, abril 2013

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 1

Artículos distinguidos

- A - Tratamiento del Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST en el Anciano**
Gil Bonet, SIIC 2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Efectos del Bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona en la Evolución de la Insuficiencia Cardíaca y la Mortalidad en Pacientes con Regurgitación Aórtica: Estudio Poblacional en una Cohorte Numerosa**
Elder D, Wei L, Lang C y colaboradores
Journal of the American College of Cardiology 58(20):2084-2091, Nov 2011 8
- 2 - Betabloqueantes en la Insuficiencia Cardíaca: Beneficios de los Betabloqueantes según la Proporción Variable de Hombres en los Estudios**
He Y, Yang X, Li X y col.
Clinical Cardiology 35(8):505-511, Ago 2012 10
- 3 - Relación entre los Cambios de la Presión Arterial en el Accidente Cerebrovascular Agudo y el Riesgo de Eventos Adversos Precoces y Evolución Adversa**
Sandset E, Murray G, Berge E
Stroke 43(8):2108-2114, Ago 2012 12
- 4 - Perfil Clínico Diferenciado del Candesartán en Comparación con otros Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II**
Cernes R, Mashavi M, Zimlichman R
Vascular Health and Risk Management 7:749-759, 2011 14
- 5 - Rentabilidad del Fondaparinux en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST**
Pepe C, Machado M, Olimpio A, Ramos R
Arquivos Brasileiros de Cardiologia 99(1):613-622, Jul 2012 16
- 6 - Utilidad de Dabigatrán, Rivaroxabán o Apixabán Respecto de la Enoxaparina para la Profilaxis del Tromboembolismo Venoso después del Reemplazo Total de Cadera o de Rodilla: Revisión Sistemática, Metanálisis y Comparaciones Indirectas de los Tratamientos**
Gómez-Outes A, Terleira-Fernández A, Suárez-Gea M, Vargas-Castrillón E
BMJ 344:e3675, 2012 18

Novedades seleccionadas

- 7 - Demuestran Elevada Prevalencia de Deficiencia de Vitamina D en Personas con Infarto Agudo de Miocardio**
Lee J, Gadi R, O'Keefe J
American Journal of Cardiology 107(11):1636-1638, Mar 2011 21
- 8 - El Candesartán es Eficaz y Seguro en los Pacientes Sometidos a Trasplante Renal**
Ishii T, Yasuda M, Nishioka T
Transplantation Proceedings 44(3):638-641, Abr 2012 21
- 9 - Los Betabloqueantes son Seguros en los Pacientes con Diabetes Tipo 2 e Insuficiencia Cardíaca Sistólica**
Wai B, Kearney L, Srivastava P y col.
Cardiovascular Diabetology 11:14, Feb 2012 22
- 10 - El Candesartán Atenúa la Activación del Sistema Renina-Angiotensina en los Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica**
Aleksova A, Masson S, Sinagra G
Cardiovascular Drugs and Therapy Publicación electrónica previa a la edición impresa, Feb 2012 23

Contacto directo 26

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 27-28

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 Hospitalaria5
Atención Primaria2, 4, 9
Bioquímica8-10
Cirugía6
Cuidados IntensivosA, 3, 5, 7
Diabetología1, 4, 9
Diagnóstico por ImágenesA, 1, 6, 9
Diagnóstico por LaboratorioA, 7-10
EmergentologíaA
Endocrinología y Metabolismo1, 7-10
Epidemiología1-3, 6, 7, 9
Farmacología1-6, 8-10
GeriatríaA, 1-6, 9
Hematología5, 6
Inmunología8
Medicina Familiar4, 9, 10
Medicina Farmacéutica1-6, 8-10
Medicina InternaA, 1-10
Nefrología y Medio Interno4, 8-10
Neumonología6
Neurocirugía3
Neurología3, 10
Oftalmología4
Ortopedia y Traumatología6
Salud Pública2, 5
Trasplantes8





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, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure†, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, 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 (750-0026)
Director: Marcos Gastón Duffau Toro
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Nuñoa (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 Vintroy
Pl. 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 conceptos vertidos en esta publicación pertenecen a los autores y no necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones de Laboratorios Phoenix S.A.I.C. y F. Trabajos Distinguidos/Trabajos Destacados y Temas 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

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

Marcelo Trivi

Comité de expertos

(en actualización)

Harry Acquatella, Carlos Akel, Jorge Albertal, Ricardo Ananía, Moisés Apteacar, Juan Aranda Ramón Arcas Meca, Rafael Arcos, Sigumituzo Arie, Enrique Asín Cardiel, Fause Attie, José Azpitarte Almagro, Héctor Balbarrey, Aristóbulo Balestrini, Michel Batlouni, Antonio Bayés de Luna, Oscar Bazzini, Gustavo Berri, Alberto Binia, Bernardo Boskis, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Christian Cabrol, M. F. de Camargo, Maranhao Alain Carpentier, María Castillo Staab, Rodolfo Castro, Mario Cerqueira Gomes, Juan Carlos Chachques, Ignacio Chávez Rivera, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosín Aguilar, Philippe Coumel, Julio d'Oliveira, Alberto Demartini, Horacio Di Nunzio, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Roberto Estévez, Gilberto Estrada Espinosa, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Farre, Luis Foll, Luis de la Fuente, Juan Gagliardi, Enrique Garcilazo, Modesto García Moll, Mario García Palmieri, Florencio Garfalo, Luis Girotti, Carlos Gómez Duran Lafleur, Liliana Grinfeld, Jean-Lion Guernonprez, Armenio Guimaraes, Otto Hernández Pieretti, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithuralde, 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, Rubens Maciel Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Luis Martín Jadraque, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Héctor Mosso, Rodolfo Nireotti, Carlos Nijensohn, María Olivari, Raúl Oliveri, Fernando Otero, Gastao Pereira da Cunha, Albino Perosio, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel, Pileggi, Juan Plastino, Adolfo Poliche, Rubén Posse, Manuel Quero Jiménez, Gregorio Róbago Pardo, Daniel Rigou, Rubem Rodrigues, Alberto Rodríguez Coronel, Heber Rodríguez Silva, Edson Saad, Gustavo Sánchez Torres, Edgardo Schapachnik, Ketty Schwartz, Elsa Segura, Fernando de la Serna, César Serra, Kazunitsu Shinji, Jorge Soni Cassani, Abraham Sonis, Luis Suárez, Miguel Torner Soler, Bernardo Tovar Gómez, Jorge Trongé, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Villacis, Ernesto Weinschelbaum.

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 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 Vascular 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

Artículos distinguidos

<http://www.siiisalud.com/main/expinv.htm>

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 - Tratamiento del Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST en el Anciano



Gil Bonet

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Licenciado en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

Acceda a este artículo en siicSalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores, autoevaluación.

Abstract

The prevalence of ischemic heart disease increases with age. The atypical clinical presentation, comorbidity and reperfusion technique involve a delay in management of elderly patients. In the management of acute myocardial infarction in young patients, primary angioplasty has clearly demonstrated its benefits over fibrinolysis, but it is not so clear which treatment to follow in the elderly. Many elder patients are candidates for reperfusion therapy but have contraindications to fibrinolysis. This technique is not widely used in this subgroup of patients on a regular bases given the high incidence of complications. While there are indications that angioplasty can also be superior in this age range, the studies conducted so far (Zwolle, SENIOR PAMI and TRIANA) show mixed results. When performing a meta-analysis of the 3 studies, important evidence has been extracted to support that primary angioplasty is superior to fibrinolysis with a significant reduction of death, reinfarction and disabling stroke. Although primary angioplasty is the strategy of choice in elderly patients, fibrinolysis should be considered as an alternative when primary angioplasty is not available.

Resumen

La prevalencia de la cardiopatía isquémica aumenta con edad. La presentación clínica atípica, la comorbilidad y la técnica de reperfusión, si la hay, conllevan un retraso en el tratamiento del paciente anciano. La angioplastia primaria en el manejo del infarto agudo de miocardio ha demostrado claramente su beneficio sobre la fibrinólisis en pacientes jóvenes pero no está tan claro que abordaje seguir en los ancianos. Muchos son los pacientes mayores que son candidatos a un tratamiento de reperfusión, pero presentan contraindicaciones a la fibrinólisis. La alta incidencia de complicaciones de la fibrinólisis hace que, en la práctica diaria, no sea una técnica de reperfusión usada ampliamente en este subgrupo. Aunque hay indicios de que la angioplastia pueda ser también superior en esta franja etaria, los estudios realizados hasta el momento (Zwolle, SENIOR PAMI y TRIANA) muestran resultados dispares. Al realizar un metanálisis de los 3 estudios, se extrae información confiable de que la angioplastia primaria es superior a la fibrinólisis, con una reducción significativa de mortalidad, reinfarcto e ictus incapacitante. Aunque la angioplastia primaria es la estrategia de elección en el paciente anciano, la fibrinólisis debe considerarse como una alternativa cuando la angioplastia primaria no esté disponible.

Introducción

La cardiopatía isquémica es una enfermedad muy prevalente y el infarto agudo de miocardio (IAM) una de las principales causas de mortalidad en el mundo occidental. La incidencia del IAM se incrementa conforme aumenta la edad y dado que la esperanza de vida es cada vez mayor, en los próximos años se espera un ascenso en la incidencia de IAM, sobre todo a expensas de personas mayores de 75 años.¹ En diferentes ensayos clínicos, la mortalidad global en los pacientes menores de 55 años fue del 4%, mientras que en los mayores de 75 años fue del 24.8%.² Sin embargo, los registros epidemiológicos muestran que la mortalidad de los pacientes de entre 65 y 69 años que han sufrido un infarto es de casi el 20% y asciende hasta el 50% en pacientes mayores de 80 años.³

La presentación clínica del IAM en el anciano difiere algo de la de los más jóvenes. A medida que se envejece, se producen cambios estructurales y de la función mecánica del corazón. Esto condiciona alteraciones de la fisiología cardiovascular y menor tolerancia del miocardio senil a la isquemia. Además, la comorbilidad y la polimedicación son otros factores que condicionan otras complicaciones no cardíacas.

Algunas complicaciones del IAM son más frecuentes en la edad avanzada, como la insuficiencia cardíaca (en el 50%), el shock cardiogénico (en el 20%), los trastornos eléctricos (tanto basales por presentar con más frecuencia bloqueo de rama, como en el momento agudo por presentar bloqueo auriculoventricular), las complicaciones mecánicas (a partir de los 75 años se acerca al 10%) y las complicaciones no cardíacas (según algunos estudios las presentan uno de cada tres pacientes ingresados por IAM).⁴ Por todo esto, y por la presentación atípica, nos encontramos ante un subgrupo de pacientes de alto riesgo.

Participaron en la investigación: M. García-Bermúdez, A. Bardají, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

Tabla 1. Dosis del tratamiento antiagregante plaquetario en los pacientes mayores de 75 años.

Con angioplastia primaria	
Aspirina	Dosis oral de 150 a 325 mg o 250 a 500 mg IV si no es posible la vía oral. No se dará la carga si el paciente ya está bajo tratamiento con aspirina.
Clopidogrel	Carga de 300 mg o 600 mg
Con tratamiento fibrinolítico	
Aspirina	Dosis oral de 150 a 325 mg o 250 a 500 mg IV si no es posible la vía oral. No se dará la carga si el paciente ya está bajo tratamiento con aspirina.
Clopidogrel	No dar dosis de carga e iniciar con 75 mg/día
Sin tratamiento de reperfusión	
Aspirina	Dosis oral de 150 a 325 mg. No se dará la carga si el paciente ya está bajo tratamiento con aspirina.
Clopidogrel	Dosis oral de 75 mg

IV: intravenosa.

Tabla 2. Dosis del tratamiento anticoagulante en los pacientes mayores de 75 años.

Con angioplastia primaria	
Heparina	Bolo IV con dosis inicial de 100 U/kg, posteriormente mantener un TCA de 250 a 350 s. La infusión se interrumpirá al final del procedimiento.
Con tratamiento fibrinolítico	
Enoxaparina	No se administra bolo IV inicial, se comienza con una dosis SC de 0.75 mg, con un máximo de 75 mg en las primeras dos dosis.
Fondaparinux	Dosis SC de 2.5 mg/24 h
Heparina	Bolo IV de 60 U/kg con un máximo de 4 000 U, seguido de infusión IV de 12 U/kg con un máximo de 1 000 U/h durante 24 a 48 h. Objetivo para el TTPA 50 a 70 s monitorizado a las 3, 6, 12 y 24 h.
Sin tratamiento de reperfusión	
Enoxaparina	No se administra bolo IV inicial, se comienza con una dosis SC de 0.75 mg, con un máximo de 75 mg en las primeras dos dosis.
Fondaparinux	Dosis SC de 2.5 mg/24 h
Heparina	Bolo IV de 60 U/kg con un máximo de 4 000 U, seguido de infusión IV de 12 U/kg con un máximo de 1 000 U/h durante 24-48 h. Objetivo para el TTPA 50-70 s monitorizado a las 3, 6, 12 y 24 h.

IV: intravenoso; SC: subcutáneo.

La edad sigue siendo un factor que determina de forma importante el abordaje y el pronóstico de estos pacientes, y muchos registros constatan que la tasa de reperfusión disminuye conforme aumenta la edad.

Pese a que la población anciana con síndrome coronario agudo va en aumento, hay varios interrogantes sobre el tratamiento y pronóstico que aún no tienen respuesta. Por lo tanto, tiene una importancia capital conocer el manejo terapéutico que debe emplearse en este grupo.

Tratamiento farmacéutico del infarto de miocardio

El paciente anciano es frecuentemente una persona frágil y con múltiples comorbilidades, por lo que siempre se debe valorar individualmente la agresividad del tratamiento a instaurar. Una actitud conservadora se asocia con alta mortalidad precoz y con mayor morbilidad posterior. Sin embargo, existe poca información sobre la eficacia del tratamiento convencional del infarto en el paciente mayor, ya que la mayoría de los estudios realizados para valorar el tratamiento del infarto excluyen a los pacientes mayores de 75 años.

Medidas Generales

Las medidas generales son iguales en el anciano que en la población general. Es importante el tratamiento del dolor, porque se asocia con un aumento del tono simpático, que

causa vasoconstricción y aumenta el trabajo cardíaco. Está recomendado el uso de opioides intravenosos a dosis bajas para evitar el riesgo de depresión respiratoria. El oxígeno debe administrarse en los pacientes con dificultad respiratoria o con signos de insuficiencia cardíaca.⁵

Aspirina. La aspirina debe ser administrada lo antes posible a todos los pacientes con diagnóstico probable de infarto de miocardio (Tabla 1). Las contraindicaciones a la aspirina son pocas; no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida, sangrado gastrointestinal activo, alteraciones de la coagulación conocidas o enfermedad hepática grave. Se recomienda una dosis de carga de 150 a 325 mg en forma masticable. Otra alternativa, especialmente si la vía oral no es posible, es la administración de aspirina intravenosa en una dosis de 250 a 500 mg. No se dará la carga si el paciente ya está bajo tratamiento con aspirina.⁶

Clopidogrel. En el paciente anciano hay algunas consideraciones especiales con respecto al clopidogrel. Aquellos que son tratados con angioplastia primaria, deben recibir una dosis de carga de 300 a 600 mg, de manera similar que los más jóvenes. Con respecto al tratamiento fibrinolítico, hay alguna consideración ya que a los mayores de 75 años se recomienda no dar la carga de clopidogrel, e iniciar con la dosis de mantenimiento de 75 mg. Asimismo, en aquellos pacientes que no son reperfundidos, se recomienda iniciar con clopidogrel en dosis de 75 mg sin carga.⁵

Anticoagulación

Aquí también la edad avanzada tiene algunas connotaciones. En los pacientes que son tratados con angioplastia primaria se recomienda la anticoagulación con heparina con un bolo inicial de 100 U/kg y mantener un tiempo de coagulación activado de 250 a 350 s (Tabla 2).

En los pacientes en los que se realiza fibrinólisis con teneceptasa, el anticoagulante habitual es la enoxaparina, en una dosis inferior a la que se emplea en pacientes más jóvenes. Concretamente, se recomienda iniciar con enoxaparina 0.75 mg/kg subcutánea cada 12 horas, con un máximo de 75 mg en las dos primeras dosis y evitar el bolo intravenoso.⁷ Además, si el paciente tiene una depuración de creatinina inferior a 30 ml/min, la dosis se debe repetir cada 24 h. También puede recomendarse el fondaparinux 2.5 mg subcutáneo cada día, especialmente en los pacientes con alto riesgo de sangrado.⁸

No está comprobado el beneficio del uso de heparina sódica en los pacientes en los que se realiza fibrinólisis con estreptoquinasa; sin embargo, en las últimas normativas europeas sobre infarto de miocardio con elevación del segmento ST, se recomienda el uso de fondaparinux en bolo intravenoso, seguido de la dosis subcutánea, basado en el estudio OASIS 6.^{5,9}

En los pacientes en los que se decide tratamiento conservador, puede administrarse enoxaparina 0.75 mg/kg subcutánea cada 12 horas, o mejor aún fondaparinux 2.5 mg subcutáneo cada día, por menor riesgo de sangrado.

Terapia adyuvante

La nitroglicerina intravenosa no está indicada en el paciente anciano de forma rutinaria, especialmente en el infarto inferior, ya que disminuye la precarga del ventrículo derecho y puede provocar hipotensión grave y una mayor disminución del gasto cardíaco. Es frecuente que se produzcan episodios de hipotensión grave tras la administración de nitroglicerina sublingual en estos pacientes. Su indicación más importante es en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.⁵

Está bien establecido el beneficio del tratamiento a largo plazo con betabloqueantes, a pesar de que la mayoría de los estudios se realizaron antes de la utilización de las nuevas terapias de reperfusión. Además, su administración rutinaria por vía intravenosa y de forma precoz está menos estudiada y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad, como fuera demostrado en el estudio COMMIT.¹⁰ El uso precoz de betabloqueantes está contraindicado en pacientes con signos de insuficiencia cardíaca e hipotensión, pero se ha observado un beneficio modesto en pacientes de bajo riesgo hemodinámicamente estables. En la mayoría de los pacientes es prudente esperar a su estabilización antes de iniciar el tratamiento con betabloqueantes y, de preferencia, utilizarlos por vía oral. Se recomienda el uso de betabloqueantes cardioselectivos, como atenolol o metoprolol; en pacientes con disfunción ventricular es preferible el uso de bisoprolol, carvedilol o nebivolol.⁵

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina han demostrado reducir la mortalidad y la incidencia de insuficiencia cardíaca. La eplerenona mejora la supervivencia en paciente con disfunción ventricular posinfarto, con insuficiencia cardíaca o diabetes mellitus. Estos fármacos se deben evitar en sujetos con insuficiencia renal e hiperpotasemia. El tratamiento con estatinas reduce la incidencia de eventos cardiovasculares en ancianos.^{11,12}

Tratamiento de reperfusión

Fibrinólisis

Es un poco desconcertante constatar que, si bien la población que presenta IAM y tiene más de 75 años equivale al 30% de todos los enfermos, su inclusión en los estudios de terapia de fibrinólisis no alcanza al 10%.²

Los resultados del estudio GUSTO-1 (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*) que incluyó 41 021 pacientes, indican que la mortalidad a los 30 días era 10 veces superior en los pacientes de más de 85 años en comparación con la de los menores de 65 (del 3% al 30.3%).¹³

De los 9 estudios aleatorizados y prospectivos incluidos en el metanálisis del *Fibrinolytic Therapy Trialists* (FTT), sólo tres (GISSI [mediante estreptoquinasa], ISIS-2 [mediante estreptoquinasa] e ISIS-3 tPA [mediante activador tisular de plasminógeno y estreptoquinasa]) incluyeron a pacientes mayores de 70 años, lo que representa sólo el 9.7%.²

En éste metanálisis se observó que los pacientes de más de 75 años tuvieron una reducción no significativa de la mortalidad a los 30 días con respecto a los no tratados (24.3% frente al 25.3%). Aun así, la reducción de la mortalidad absoluta en pacientes mayores de 75 años (11 vidas salvadas por cada 1 000 pacientes tratados) fue similar a la de los menores de 55 años (3.4% frente al 4.6%; $p < 0.05$).

Sin embargo, un reanálisis de los datos de 3 300 pacientes mayores de 75 años con menos de 12 horas de síntomas y supradesnivel del segmento ST o bloqueo de rama izquierda mostró que la fibrinólisis reducía la mortalidad significativamente, con un descenso del 29.4% al 26% ($p < 0.03$)² (comunicación personal del Secretariado FTT). Aunque la reducción relativa fue menos abrumadora en los pacientes ancianos que en los jóvenes, el beneficio absoluto en término de vidas salvadas fue 3 veces superior a lo informado previamente (34 vidas por cada 1 000 pacientes tratados frente a 11 vidas por cada 1 000 pacientes tratados jóvenes y extensible hasta pacientes con 85 años).

Los beneficios de la fibrinólisis fueron cuestionados con los datos obtenidos por Thiemann y Berger del *Cooperative Cardiovascular Project*.^{15,16} Se realizaron dos estudios observacionales. El primero comparó la administración de fibrinólisis (mediante estreptoquinasa o bien tPA) en pacientes con edades de 65 a 75 años *versus* 76 a 85 años.¹⁴ Comprobó un riesgo relativo de 0.88 (intervalo de confianza [IC] 95% 0.69 a 1.12) en el grupo de 65 a 75 años, que concuerda con los resultados obtenidos en estudios previos, y de 1.38 (IC 95% 1.12 a 1.71; $p = 0.003$) para los mayores de 75 años, con lo que se concluyó que los mayores de 75 años no se beneficiaban de esta terapia.

Del mismo registro, el segundo estudio realizado por Berger (también mediante estreptoquinasa o tPA), indicó que había un incremento de la supervivencia al año, tanto con la fibrinólisis como con la angioplastia primaria, pero que a los 30 días únicamente se verificaba con la angioplastia.¹⁵

El registro español PPRIMM75 (Pronóstico del PRimer Infarto de Miocardio en Mayores de 75 Años), realizado entre 1988 y 2000, alertó sobre el riesgo de rotura cardíaca en pacientes ancianos tratados con fibrinólisis.¹⁶ Este estudio demostró que la rotura cardíaca se presentaba en el 17.1% en los pacientes que recibieron fibrinólisis, en el 7.9% en los tratados de forma conservadora y el 4.95% en los sometidos a angioplastia primaria.

Al efectuar una comparación con diferentes fibrinolíticos se detectó una tendencia a presentar mayor incidencia de rotura en los pacientes tratados con estreptoquinasa o anistreplasa que aquellos que recibían t-PA (25% vs. 13.4%; $p = 0.066$).

De cualquier forma, el gran riesgo de la fibrinólisis es la hemorragia intracraneal, la cual está claramente asociada con la edad. No hay que olvidar que otro factor importante para la hemorragia intracraneal es el peso corporal. Los ancianos tienen menor peso corporal con mayor porcentaje de grasa, hecho que conlleva que los fármacos no liposolubles tengan un volumen de distribución menor que en los jóvenes y, por lo tanto, más efectos secundarios. En el paciente anciano hay que considerar una contraindicación relativa para la fibrinólisis la presencia de hipertensión arterial poco controlada, los antecedentes de accidente cerebrovascular, la demencia y la anticoagulación crónica.

Aun así, estos factores no son la principal causa de no aplicar la fibrinólisis en pacientes ancianos. En un análisis realizado en Canadá, se comprobó que las causas más frecuentes de no aplicar la fibrinólisis fueron la ausencia de criterios electrocardiográficos (50%), el retraso en la consulta (19.4%) y otras causas como alteraciones cognitivas o funcionales (19.1%), seguido de electrocardiograma no diagnóstico (10.6%), edad (5.6%) y contraindicaciones (6.9%).¹⁷ En el análisis realizado en pacientes de más de 80 años se encontró que el 22% de las contraindicaciones se atribuía a preferencias del paciente. Por lo tanto, síntomas o alteraciones electrocardiográficas poco claras en el momento de la presentación, comorbilidades geriátricas asociadas y las preferencias del paciente pueden contribuir a la elección del tratamiento por administrar.

Angioplastia primaria

La angioplastia primaria ha demostrado ser el tratamiento más adecuado para el IAM en la mayoría de los pacientes. Desde el punto de vista teórico, tiene muchas ventajas con respecto a la fibrinólisis, especialmente en el paciente anciano: mayor eficacia de reperfusión, baja incidencia de reoclusión y accidentes cerebrovasculares y reducción en la incidencia de complicaciones mecánicas.

Existen múltiples ensayos que compararon la angioplastia primaria con el tratamiento fibrinolítico. Keeley y col. realizaron un metanálisis con 23 ensayos que distribuían aleatoriamente pacientes con IAM con elevación del segmento ST para recibir tratamiento fibrinolítico o angioplastia primaria.¹⁸ Los resultados mostraron una mayor efectividad en la restauración de la permeabilidad coronaria, menos reoclusiones, una mejora de la función residual del ventrículo izquierdo y mejores resultados clínicos con la angioplastia primaria.

El primer estudio que comparó el pronóstico a corto y a largo plazo de la angioplastia primaria con la fibrinólisis en el anciano fue el estudio del grupo Zwolle.¹⁹ En esta investigación se distribuyeron aleatoriamente 87 pacientes mayores de 75 años con IAM a angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico con estreptoquinasa. Los resultados clínicos se cuantificaron mediante el criterio primario de valoración de mortalidad y el combinado de mortalidad, reinfarto e ictus. Al mes de seguimiento, el objetivo de mortalidad, reinfarto e ictus ocurrió en 4 (9%) pacientes en el grupo de angioplastia, en comparación con 12 (29%) en el grupo de fibrinólisis ($p = 0.01$; riesgo relativo: 4.3; IC 95% 1.2 a 20.0). Al año, los resultados correspondientes

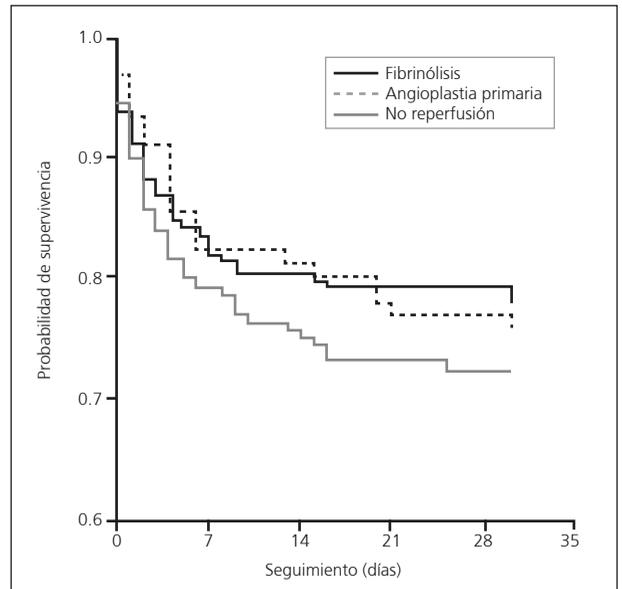


Figura 1. Curvas de supervivencia de los 410 pacientes ≥ 75 años de edad incluidos en los registros TRIANA 1 y TRIANA 2 de acuerdo con el tratamiento recibido: fibrinólisis, angioplastia primaria o sin tratamiento de reperfusión.

fueron 6 (13%) y 18 (44%), ($p = 0.001$; riesgo relativo: 5.2; IC 95% 1.7 a 18.1). En este estudio, la angioplastia primaria presentó un beneficio significativo en comparación con la fibrinólisis.

El estudio SENIOR PAMI fue diseñado para comparar la angioplastia primaria con el tratamiento fibrinolítico en pacientes mayores de 70 años con IAM, con síntomas de entre 30 minutos y 12 horas y que eran elegibles para fibrinólisis.²⁰

El estudio fue detenido con anticipación por problemas de reclutamiento. Los resultados mostraron que la angioplastia primaria no era estadísticamente superior al tratamiento fibrinolítico en esta población. La angioplastia primaria no redujo el criterio primario de valoración a los 30 días de mortalidad o ictus incapacitante, probablemente por el tamaño de muestra insuficiente. Sin embargo, la angioplastia primaria fue superior al tratamiento fibrinolítico al reducir el criterio secundario de valoración combinado de mortalidad, reinfarto e ictus incapacitante.

Con el resultado de estas investigaciones persistía la controversia en cuanto al tratamiento de reperfusión en el anciano. Las secciones de Cardiopatía Isquémica y de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología, conscientes de la necesidad de un estudio aleatorizado en el que se comparasen ambas opciones terapéuticas, consideraron apropiado conocer las características clínicas, el tratamiento y el pronóstico de los pacientes ancianos que ingresan por IAM en hospitales españoles con un programa activo de angioplastia primaria, con el objetivo último de estudiar la viabilidad de realizar un ensayo clínico nacional en el que se compararan la fibrinólisis y la angioplastia primaria en estos pacientes. Así, se diseñó el Registro TRIANA²¹ (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos). Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, en el que se invitó a participar a todos los centros españoles que realizasen un mínimo de 50 angioplastias primarias al año. Un total de 26 centros aceptaron la invitación. Se dividió en 2 subregistros: TRIANA 1, en el que se incluyó a todos los pacientes con

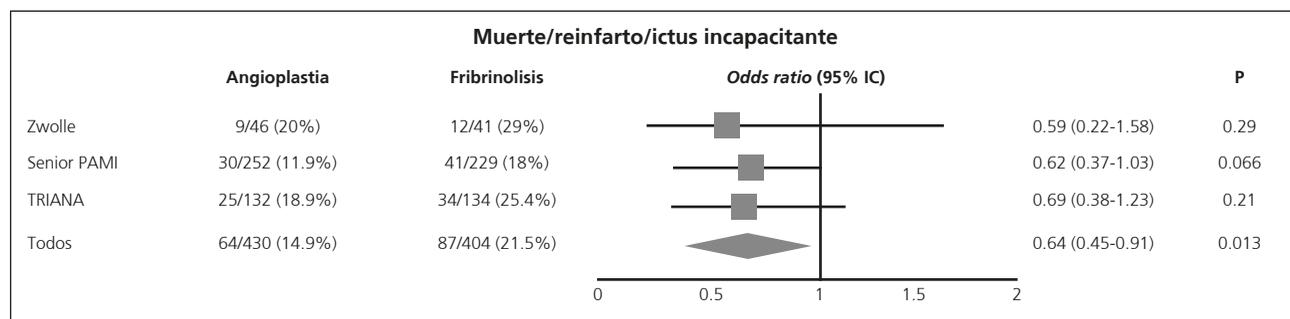


Figura 2. Odds ratio del criterio de valoración combinado de muerte, reinfarto e ictus incapacitante en los 3 estudios aleatorizados, que comparan angioplastia primaria con fibrinólisis. Basado en Bueno H, Betriu A, Heras M y col. On behalf of the TRIANA investigators. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. Eur Heart J. 2011;32:51-60.

IAM de cualquier edad que fueron tratados con angioplastia primaria o de rescate, y TRIANA 2, en el que se incluyó a todos los pacientes > 75 años de edad que no fueron tratados precozmente con angioplastia coronaria (primaria o de rescate).

Se estudiaron 306 pacientes incluidos en el TRIANA 2, más 104 pacientes \geq 75 años incluidos en el TRIANA 1, de los cuales un 22% recibieron angioplastia primaria, un 35% fibrinólisis y un 42%, tratamiento de reperfusión (Figura 1). Los pacientes que fueron sometidos a reperfusión tenían menor edad, menor frecuencia de mujeres y menor retraso desde el inicio de los síntomas clínicos hasta la llegada al hospital. La localización del infarto fue predominantemente anterior y más extensa, presentando aun así mejor situación hemodinámica aquellos pacientes sometidos a reperfusión. Fueron predictores independientes de mortalidad la edad, la presión arterial y la clase Killip > I, pero no mostró diferencias el uso de fibrinolíticos frente a angioplastia. Se registró una mortalidad a los 30 días del 24.9%.

Con los resultados del registro TRIANA y aun frente a la necesidad de un estudio aleatorizado, se diseñó el estudio TRIANA.²² Éste se realizó en 23 hospitales españoles entre marzo de 2005 y diciembre de 2007, y fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, diseñado para comparar la eficacia y la seguridad de la angioplastia primaria y de la fibrinólisis con tenecteplasa (TNK) en pacientes mayores de 75 años con IAM con elevación del segmento ST, elegibles para fibrinólisis.

El estudio fue detenido nuevamente por la dificultad en reclutar pacientes. Se reunieron 266 pacientes que fueron aleatorizados a angioplastia primaria y fibrinólisis, y se realizó un seguimiento de 12 meses. A los 30 días, la angioplastia primaria se mostró superior a la fibrinólisis respecto a la isquemia recurrente (odds ratio [OR]: 14.1; IC 95% 1.8 a 39; $p < 0.001$) y se mantuvo hasta los 12 meses. Se encontró una tendencia a favor de

la angioplastia primaria en el objetivo primario (reducción de la mortalidad, IAM e ictus incapacitante) pero sin ser estadísticamente significativa (18.9% vs. 25.4%; $p = 0.21$), sin presentar diferencias en la tasa de hemorragias graves. Se detectó una menor frecuencia en cuanto a la isquemia recurrente en los pacientes tratados con angioplastia primaria (0.8% vs. 9.7%; $p < 0.001$).

Al realizar un metanálisis de los 3 estudios prospectivos y aleatorizados efectuados en pacientes ancianos con IAM con elevación del segmento ST, se extrae información firme de que la angioplastia primaria es superior a la fibrinólisis, con una reducción significativa de los criterios de valoración combinados de mortalidad, reinfarto e ictus incapacitante (14.9% vs. 21.5%; OR: 0.64; IC 95% 0.45 a 0.91; $p = 0.013$). Por ello, aunque al analizar la muerte como objetivo aislado se detectó una tendencia a la reducción de ésta con la angioplastia primaria, pero sin significación estadística, se concluye que la angioplastia primaria es el tratamiento de reperfusión más ventajoso en la población anciana (Figura 2).

Conclusiones

El abordaje del IAM con elevación del segmento ST en los ancianos se ve complicado por la heterogeneidad de los pacientes, su presentación atípica y la limitación de estudios existentes realizados en este subgrupo de enfermos. Existe información de un beneficio asociado con la reperfusión, aunque deben considerarse las condiciones basales de cada paciente para optar por una estrategia invasiva o una conservadora. La decisión entre angioplastia primaria y fibrinólisis está determinada por el tiempo de presentación, la presencia de *shock* y de comorbilidades, que en la mayoría de los casos tienden a declinarse por la angioplastia primaria. Aunque la angioplastia primaria es la estrategia de elección en el paciente anciano, la fibrinólisis debe considerarse como una alternativa cuando dicha estrategia no esté disponible.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Krumholz HM. Cardiopatía isquémica en el anciano. Rev Esp Cardiol 54:819-826, 2001.
2. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute

- myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Lancet 343:311-22, 1994.
3. Tiefenbrun AJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Rogers WJ. Clinical experience with primary percutaneous

- transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction. (NRMII-2). J Am Coll Cardiol 31:1240-1245, 1998.

4. El anciano con cardiopatía. Manual para un abordaje integral del enfermo de edad avanzada con enfermedades cardiovasculares. Coordinador: M. Martínez Sellés. 2010. Sociedad española de cardiología. Ed. Acción Médica. ISBN 978-84-88336-94-1.
5. Van de Werf F, Bax G, Betriu A y col. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction, ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol* 62:293:e1-47, 2009.
6. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* ii:349-60, 1988.
7. Sinnaeve PR, Huang Y, Bogaerts K, y col. The ASSENT 3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT 3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 358:605-13, 2001.
8. Peters RJ, Joyner C, Bassand JP y col. for the OASIS-6 Investigators. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 29:324-31, 2008.
9. White HD, Barbash GI, Califf RM y col. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy: results from the GUSTO-I trial: Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries Trial. *Circulation* 94:1826-1833, 1996.
10. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, Gertenblith G, Oetgen WJ, Powe NR. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 101:2239-46, 2000.
11. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol* 36:366-374, 2000.
12. Bueno H, Martínez-Sellés M, Pérez-David E, López-Palop R. Effect of thrombolytic therapy on the risk of cardiac rupture and mortality in older patients with first acute myocardial infarction *European Heart Journal* 26:1705-1711, 2005.
13. Boucher JM, Racine J, Thanh TH y col. Quebec Acute Coronary Care Working Group. Age-related differences in in-hospital mortality and the use of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *CMAJ* 164:1285-1290, 2001.
14. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 361:13-20, 2003.
15. de Boer MJ, Ottervanger JP, Van't Hof AWJ y col. On behalf of the Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. A randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 39:1723-1728, 2002.
16. Bardají A, Bueno H, Fernández-Ortiz A y col. En representación de los investigadores del Registro TRIANA. Tratamiento y evolución a corto plazo de los ancianos con infarto agudo de miocardio ingresados en hospitales con disponibilidad de angioplastia primaria. El Registro TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos). *Rev Esp Cardiol* 58:351-358, 2005.
17. Bueno H, Betriu A, Heras M y col. On behalf of the TRIANA investigators. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J* 32:51-60, 2011.

Informes seleccionados

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.

Reseñas seleccionadas

1 - Efectos del Bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona en la Evolución de la Insuficiencia Cardíaca y la Mortalidad en Pacientes con Regurgitación Aórtica: Estudio Poblacional en una Cohorte Numerosa

Elder D, Wei L, Lang C y colaboradores

University of Dundee, Dundee, Reino Unido

[The Impact of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade on Heart Failure Outcomes and Mortality in Patients Identified to Have Aortic Regurgitation: A Large Population Cohort Study]

Journal of the American College of Cardiology 58(20): 2084-2091, Nov 2011

En el amplio estudio retrospectivo en enfermos con regurgitación aórtica moderada a grave, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con bloqueantes de los receptores de angiotensina redujo significativamente la mortalidad global y los eventos cardiovasculares y los relacionados con la valvulopatía.

La frecuencia estimada de la regurgitación aórtica (RA) crónica, una enfermedad valvular común, es de hasta 10% entre las personas de mediana edad y de edad avanzada, sometidas a ecocardiografía. La dilatación aórtica, la válvula bicuspídea congénita y la hipertensión arterial son las causas más frecuentes de la RA. La valvulopatía induce dilatación progresiva del ventrículo izquierdo (VI) pero los pacientes suelen permanecer asintomáticos durante largos períodos. Sin embargo, alrededor de 6% de los enfermos evoluciona cada año a disfunción sistólica del VI (DSVI) sintomática o a dilatación del VI; en presencia de DSVI, la mortalidad anual es de 10%. Inicialmente, el volumen minuto no se compromete porque el VI responde adecuadamente a la sobrecarga de volumen y presión mediante el aumento del volumen de fin de diástole, la adaptabilidad de la pared y la hipertrofia, sin incrementos de la presión de llenado. No obstante, en la medida que la RA progresa se genera mayor estrés de la pared ventricular durante la sístole; el aumento de la poscarga induce aun mayor hipertrofia del VI. En esta fase, los vasodilatadores podrían tener cierto efecto beneficioso. Diversos estudios a corto plazo demostraron que estos fármacos se asocian con reducción del volumen de la RA y con mejoría de los parámetros hemodinámicos. Empero, la evolución a largo plazo no se conoce con precisión ya que los resultados de los trabajos que evaluaron este tipo de intervención fueron contradictorios. Según las recomendaciones de 2006 del *American College of Cardiology* y de la *American Heart Association*, los vasodilatadores sólo estarían indicados

en los enfermos con hipertensión arterial y RA crónica e importante, con el objetivo de reducir la presión arterial. Más aun, las normativas no recomiendan el uso rutinario de vasodilatadores en ausencia de hipertensión sistólica o en los pacientes asintomáticos con función normal del VI. De hecho, ningún trabajo evaluó las consecuencias del tratamiento vasodilatador sobre la supervivencia de estos enfermos.

En un modelo de RA crónica con animales se comprobó activación anormal del sistema renina-angiotensina (SRA), de forma tal que el bloqueo de dicho sistema podría ser útil para evitar la dilatación, la hipertrofia y la pérdida de funcionalidad del VI. En un estudio, los inhibidores del SRA (captopril y losartán) fueron más beneficiosos que la nifedipina para retrasar el remodelamiento del VI y preservar la función ventricular. En el presente estudio retrospectivo, los autores analizaron el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de los bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) sobre la supervivencia de enfermos con RA moderada a grave en la ecocardiografía.

Pacientes y métodos

El estudio longitudinal de población abarcó todos los enfermos con diagnóstico reciente de RA, a partir de una base de datos clínica y ecocardiográfica del *Ninewells Hospital*, de Escocia. La información obtenida se conectó con la del registro *Medicines Monitoring Unit* de prescripciones, del *Health Informatics Centre* de la *Universidad de Dundee*, el cual abarca toda la población de Tayside desde 1993. A partir de otras bases de datos se obtuvo información clínica, de laboratorio y sobre la mortalidad.

Se identificaron todos los pacientes con RA al menos moderada, diagnosticada entre 1993 y 2008; el diagnóstico y la gravedad de la valvulopatía se establecieron según los criterios ecocardiográficos sugeridos por la *British Society of Echocardiography*. Se tuvieron en cuenta el intervalo hasta el reemplazo valvular, las internaciones por trastornos cardíacos y la muerte, entre otros parámetros. Los pacientes tratados con IECA o BRA se compararon con los enfermos que no recibieron dichos fármacos en ningún momento del seguimiento.

El criterio primario de valoración fue la mortalidad por cualquier causa; los eventos cardiovasculares (internación y muerte cardiovascular) y aquellos vinculados con la RA (internación y fallecimiento por insuficiencia cardíaca [IC] y el reemplazo valvular) fueron variables secundarias de análisis. Los diagnósticos de los eventos se registraron con el sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión (ICD-9) o Décima Revisión (ICD-10). La principal causa del fallecimiento se identificó a partir de la base de datos *General Registry Office*.

Los datos categóricos y continuos se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado y de la *U* de Mann-Whitney, respectivamente; se aplicaron curvas de Kaplan-Meier para conocer la evolución. Las diferencias en la supervivencia se determinaron con pruebas de orden logarítmico. Mediante modelos de regresión de Cox se identificaron los factores clínicos y ecocardiográficos predictivos de la evolución.



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

Resultados

La muestra de estudio abarcó 2 266 enfermos con una mediana de edad de 74 años (64 a 81). El 40% era de sexo masculino. El 39% de los pacientes estaba tratado con inhibidores del SRA. Los sujetos que recibían IECA o BRA eran más jóvenes (70 años respecto de 72 años; $p = 0.01$) y por lo general de sexo masculino. La DSVI, la diabetes, el antecedente de eventos cardiovasculares y la utilización de fármacos cardiovasculares también fueron más frecuentes en estos enfermos. No se registraron diferencias significativas en la presión arterial basal entre los dos grupos.

Durante los 4.4 años de seguimiento en promedio se produjeron 582 fallecimientos (26%), 1 069 eventos cardiovasculares (47%, muerte o internaciones por causa cardíaca) y 354 eventos relacionados con la RA (16%). El 2.7% de los participantes fue sometido a reemplazo de la válvula aórtica durante el seguimiento.

El 39%, 18% y 15% de los 876 pacientes tratados con inhibidores del SRA presentaron eventos cardiovasculares, eventos vinculados con la RA o fallecieron, respectivamente; los porcentajes correspondientes en los enfermos que no recibían tratamiento con dichos fármacos fueron de 53%, 14% y 33%. En los modelos de regresión, el uso de bloqueantes del SRA se asoció con reducciones significativas del riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad global (*hazard ratio* [HR] de 0.77; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.67 a 0.89; $p < 0.01$ y de 0.56; IC 95%: 0.46 a 0.68; $p < 0.001$, respectivamente). En los análisis dependientes del tiempo, los hallazgos fueron similares (HR = 0.45 y HR = 0.18, en el mismo orden). El HR de eventos asociados con la RA, en los sujetos tratados con IECA o BRA, fue de 0.68 (IC 95%: 0.54 a 0.87; $p < 0.01$) respecto de los sujetos que no recibían estos agentes.

En los análisis por subgrupos según las dimensiones del VI se comprobó que los enfermos con dimensiones diastólicas > 6 cm fueron los que más se beneficiaron a partir del tratamiento con inhibidores del SRA; en los pacientes con dimensiones < 6 cm, el HR de mortalidad global fue de 0.77 ($p < 0.01$), en tanto que en los individuos con valores > 6 cm, el HR fue de 0.52 ($p < 0.001$).

Al considerar la DSVI, el tratamiento con IECA o BRA se asoció con HR de mortalidad global de 0.56 en los sujetos con función normal del VI, de 0.28 en los enfermos con DSVI moderada y de 0.52 en los pacientes con DSVI grave ($p < 0.001$; $p = 0.01$ y $p = 0.04$, respectivamente).

Los efectos positivos de los inhibidores del SRA se observaron en los enfermos con RA moderada y grave; sin embargo, el beneficio en términos de la supervivencia fue mayor en los sujetos con RA grave (HR = 0.4; $p < 0.01$). En un paso posterior los autores aplicaron un índice de probabilidades para minimizar el sesgo asociado con la metodología aplicada para conocer las prescripciones; en la cohorte integrada por 1 702 enfermos (851 en cada grupo), el estadístico C para la separación de los grupos en el modelo de regresión fue de 0.62. Los HR en dicha población fueron de 0.57 para los eventos cardiovasculares, de 0.73 ($p < 0.01$) para los eventos asociados con la RA y de 0.39 ($p < 0.01$) para la mortalidad por cualquier etiología.

Discusión

Sólo unos pocos estudios con un número escaso de enfermos evaluaron los efectos de diferentes fármacos en pacientes con RA. En un trabajo con 143 enfermos asintomáticos con RA crónica y grave tratados con nifedipina o digoxina, el tratamiento durante 6 años con nifedipina se asoció con un índice significativamente más bajo de necesidad de reemplazo valvular, respecto de la terapia con digoxina. Por su parte, la fracción de eyección del VI luego de la cirugía

fue considerablemente mayor en los sujetos asignados a nifedipina, respecto de los enfermos tratados con digoxina. En cambio, en otro ensayo con 95 pacientes asintomáticos con RA grave, no se observaron diferencias entre los individuos asignados al tratamiento con 20 mg diarios de enalapril, 20 mg de nifedipina por día o ninguna terapia después de 7 años de seguimiento en promedio, en términos del tiempo hasta el reemplazo valvular, el volumen de la RA o la función del VI en la ecocardiografía. Sobre la base de estas discordancias, las guías de la *American Heart Association* y del *American College of Cardiology* no recomiendan el uso de ningún vasodilatador en los enfermos con RA crónica y función normal del VI. Cabe destacar, sin embargo, que en ninguna investigación se evaluaron los efectos de los fármacos que inhiben el SRA.

En el presente trabajo se estudiaron 2 266 enfermos con RA moderada a grave, seguidos en promedio durante 4.5 años. La prescripción de IECA o de BRA se asoció con una reducción significativa de la mortalidad global y de la frecuencia de eventos cardiovasculares y relacionados con la RA, en comparación con los pacientes que no recibieron este tipo de agentes. Además, los resultados fueron los mismos en los análisis por subgrupos basados en la presencia de DSVI, en la magnitud de la RA y en las dimensiones diastólicas del VI. El estudio, por lo tanto, representa la investigación a mayor escala realizada hasta la fecha en el ámbito de la medicina asistencial.

Los enfermos tratados con IECA o BRA tuvieron con mayor frecuencia otras enfermedades intercurrentes, entre ellas diabetes e hipertensión arterial, que pudieron motivar la indicación de IECA o BRA. Por su parte, los enfermos asignados a IECA recibían más fármacos cardiovasculares en general, una situación que podría indicar que los pacientes tratados presentaban un riesgo más alto de complicaciones. Aun así se comprobó que los pacientes que recibieron IECA o BRA tuvieron una evolución más favorable en todos los modelos de análisis.

En el estudio no fue posible determinar el efecto de los vasodilatadores que se utilizan en combinación con otros fármacos, tales como bloqueantes de los canales de calcio, hidralazina y nitratos. La elección del vasodilatador óptimo, en los pacientes con RA, ha sido no obstante tema de debate. En un estudio en un modelo animal de RA crónica se comprobó activación anormal del SRA, de forma tal que el bloqueo farmacológico del sistema podría ser sumamente beneficioso para prevenir la dilatación del VI, la hipertrofia y el deterioro funcional. En este contexto, en un estudio, el tratamiento con captopril o losartán –no así con nifedipina– normalizó la expresión del péptido natriurético cerebral. Además, los inhibidores del SRA disminuyen la expresión de diversas moléculas asociadas con fibrosis. Si bien las normativas vigentes consideran la terapia con inhibidores del SRA sólo en los enfermos con hipertensión arterial, en el presente estudio, los beneficios observados con los IECA y BRA en los pacientes con RA fueron independientes de la presencia de hipertensión arterial sistólica basal.

Aunque el estudio tuvo un diseño retrospectivo, refleja la población general con RA; el número importante de pacientes evaluados sin duda es una ventaja importante.

Conclusiones

En los pacientes con RA moderada o grave, la prescripción de IECA o BRA se asocia con menor mortalidad global y con mejor evolución cardiovascular y asociada con la valvulopatía. Los resultados, sin embargo, deberán confirmarse en estudios prospectivos futuros, señalan por último los autores.



2 - Betabloqueantes en la Insuficiencia Cardíaca: Beneficios de los Betabloqueantes según la Proporción Variable de Hombres en los Estudios

He Y, Yang X, Li X y colaboradores

First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, China

[Beta-Blockers in Heart Failure: Benefits of Beta-Blockers According to Varying Male Proportions of Study Patients]

Clinical Cardiology 35(8):505-511, Ago 2012

En los enfermos con insuficiencia cardíaca, el carvedilol, el metoprolol y el bisoprolol reducen significativamente la mortalidad; el metoprolol fue más eficaz que los otros dos fármacos en términos de la disminución de la muerte súbita. Sin embargo, los beneficios de los betabloqueantes se observaron en los estudios con mayores porcentajes de hombres.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), el tratamiento con betabloqueantes (BB) mejora la sintomatología y la función del ventrículo izquierdo y reduce el índice de internaciones. Según las recomendaciones de ACC/AHA de 2009, todos los enfermos con IC estable y reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deberían ser tratados con BB, a menos que presenten contraindicaciones. Entre 1998 y 2005 se realizaron numerosos metanálisis de muy buena calidad al respecto. Sin embargo, los autores consideran oportuno una nueva revisión para responder ciertos interrogantes. Por ejemplo, si bien las normativas establecen el uso de carvedilol, metoprolol o bisoprolol en la IC, los metanálisis o revisiones previas incluyeron estudios con otros BB, actualmente muy poco utilizados. Por ende, los resultados de los estudios anteriores podrían no reflejar el verdadero beneficio de los tres BB mencionados en la práctica médica actual. Además, añaden los expertos, en algunos metanálisis, la metodología estadística aplicada no fue la correcta y, por lo general, las mujeres no estuvieron correctamente representadas en las poblaciones evaluadas, de manera tal que se dispone de muy poca información precisa en relación con el papel de los BB en la evolución de las mujeres con IC. Por otra parte, muchas conclusiones derivaron de análisis *post hoc* y, en muchos casos, los resultados fueron contradictorios. Por estos motivos, aún se desconoce el papel de los BB sobre la mortalidad global, la mortalidad cardíaca, la muerte súbita y el riesgo de internación en las mujeres con IC. El presente metanálisis tuvo por finalidad responder estas interrogantes.

Pacientes y métodos

Los artículos correspondientes fueron identificados a partir de una búsqueda en Medline. Sólo se consideraron los trabajos aleatorizados que analizaron el efecto del carvedilol, del metoprolol o del bisoprolol respecto de placebo, y que evaluaron la mortalidad en la población con intención de tratar. Los estudios debían, además, tener una duración de tres meses como mínimo.

La muerte súbita fue la que se produjo en el transcurso de una hora, en pacientes sin agravamiento previo de los síntomas de IC; la muerte por causa cardíaca se estableció en

los enfermos con deterioro sintomático progresivo, edema agudo de pulmón o *shock* cardiogénico. A partir de los trabajos se recogieron los datos correspondientes a la edad, el sexo, la fracción de eyección promedio, la etiología de la IC (isquémica o no isquémica), la utilización concomitante de otros fármacos, el tiempo promedio de seguimiento, las internaciones, la mortalidad global, la mortalidad cardiovascular y la muerte súbita. El principal parámetro de evaluación fue la mortalidad total. Mediante modelos de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird se calcularon los riesgos relativos (RR). Las comparaciones de los RR se efectuaron con el método de Altman.

Resultados

En total, 28 estudios reunieron los criterios de inclusión para el metanálisis, con una población de 14 829 enfermos, 7 594 de ellos tratados con BB y 7 235 pacientes asignados a placebo. La mediana de la duración del tratamiento fue de 6 meses. En once estudios se utilizó metoprolol, en quince trabajos se evaluó el carvedilol y en dos investigaciones se empleó bisoprolol. Quince estudios con 6 452 enfermos evaluaron el carvedilol, un BB con propiedades vasodilatadoras; en los trece ensayos restantes se estudiaron BB sin efectos vasodilatadores ($n = 8\ 377$ pacientes tratados con metoprolol o bisoprolol). En tres investigaciones se incluyeron pacientes con IC por enfermedad cardíaca isquémica; en siete estudios fueron evaluados enfermos con IC idiopática y 16 trabajos abarcaron poblaciones mixtas de enfermos. Los dos estudios restantes no aportaron datos al respecto. En siete estudios, menos del 70% de los participantes era de sexo masculino; en 10 trabajos, el porcentaje de hombres fue de 70% a 80% y en 11 superó el 80%. Los gráficos en embudo no sugirieron sesgo de publicación; el fenómeno se confirmó con pruebas de Egger.

Mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardíaca y muerte súbita

En total, 1 677 enfermos fallecieron; 702 (9.24%) de los 7 594 sujetos tratados con BB y 974 (13.46%) de los 7 235 pacientes asignados a placebo (riesgo relativo [RR] = 0.71; intervalo de confianza del 95% [IC95]: 0.64 a 0.77). De este modo se calculó que por cada 24 enfermos tratados durante una mediana de 6 meses se evitó un fallecimiento (número necesario a tratar [NNT]). Si bien en 14 estudios, la mortalidad tendió a ser menor, la diferencia sólo fue significativa en cinco de ellos.

A partir de 18 trabajos se registraron 464 defunciones por enfermedad cardíaca entre los 6 106 enfermos tratados con BB en comparación con 647 fallecimientos entre los 5 808 sujetos que recibieron placebo (7.6% y 11.14%, respectivamente; RR = 0.71; IC95: 0.61 a 0.82; NNT = 29).

Un total de 21 estudios refirió la incidencia de muerte súbita: 232 de 6 364 pacientes asignados a BB en comparación con 448 entre 6 019 enfermos de los grupos control (3.65% y 7.44%, respectivamente; RR = 0.51; IC95: 0.43 a 0.59; NNT = 26).

Mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardíaca, muerte súbita y porcentaje de hombres

Los estudios evaluados se clasificaron en tres grupos según el porcentaje de hombres incluidos: hasta 70%; 70% a 80% y más de 80%. Los análisis en dichos subgrupos sugirieron efectos beneficiosos de los BB en relación con este factor; de hecho, la magnitud y la significación del tratamiento con BB sobre la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardíaca y la muerte súbita aumentaron en relación con el mayor porcentaje de hombres incluido en la investigación. En los trabajos con más de 80% y con 70% a 80% de varones,



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

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
de Cardiología



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

la magnitud del efecto beneficioso de los BB fue similar y significativa para los tres parámetros evolutivos. En los estudios con menos del 70% de hombres, el tratamiento tendió a reducir el índice de mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardíaca y muerte súbita. El RR de muerte súbita fue de 0.28 (IC95: 0.55 a 1.55); sin embargo, los intervalos de confianza fueron amplios y la diferencia no fue significativa ($p = 0.143$).

Mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardíaca, muerte súbita y BB con diferentes propiedades

Los tres BB analizados (carvedilol, metoprolol y bisoprolol) redujeron la mortalidad global (RR = 0.70; 0.70 y 0.71, respectivamente). Si bien los tres BB tendieron a disminuir la mortalidad cardíaca, la diferencia sólo fue significativa para el bisoprolol (RR = 0.72; IC95: 0.59 a 0.87).

Los tres BB se asociaron con una disminución significativa del riesgo de muerte súbita (RR = 0.66; 0.40 y 0.64 para el carvedilol, metoprolol y bisoprolol, respectivamente). Los RR indican que el beneficio fue mayor con el metoprolol, respecto del carvedilol (RR = 0.63) y del bisoprolol (RR = 0.61).

En cinco estudios se comunicaron las internaciones por cualquier causa: 1 226 en 3 747 pacientes tratados con BB y 1 388 en los 3 731 enfermos asignados a placebo (32.7% y 37.2%, respectivamente); los BB redujeron en 13.8% el riesgo de internaciones (RR = 0.86).

Catorce estudios aportaron información sobre la mortalidad cardiovascular; sin embargo, se comprobó heterogeneidad importante entre ellos ($I^2 = 49.2\%$). En los modelos destinados a conocer los motivos de la heterogeneidad, el porcentaje de hombres fue uno de los factores responsables ($p = 0.019$); cuando el porcentaje de población masculina se incorporó en la metarregresión, el valor de I^2 fue de 22.8%, un 26.4% más baja en comparación con los análisis primarios.

Discusión

Los estudios previos sobre IC incluyeron poblaciones predominantemente masculinas; en ninguno de ellos se analizaron en especial los efectos de los BB en las mujeres con IC. Coincidentemente, en el presente trabajo, el beneficio de los BB se comprobó en aquellos estudios que incluyeron > 80% de hombres o en los cuales la población masculina fue de 70% a 80%. En cambio, en aquellos en los cuales los hombres representaron menos del 70% no se encontró el mismo beneficio.

Una investigación anterior reveló índices más altos de reinternación por IC en las mujeres, respecto de los hombres. Si bien las mujeres recibieron prácticamente la misma atención que los varones, la evaluación de la función del VI, la terapia anticoagulante por fibrilación auricular y el implante de desfibriladores-cardioversores por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección < 35%) fueron menos frecuentes entre las mujeres. Posiblemente estas disparidades expliquen las diferencias entre los pacientes de ambos sexos tratados con BB, en términos de la mortalidad por cualquier causa, la muerte cardíaca, la muerte súbita y las internaciones por causas cardiovasculares.

Diversos metanálisis anteriores que abarcaron entre 2 986 y 10 480 pacientes sugirieron un papel protector de los BB sobre la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardíaca y la muerte súbita. El presente estudio, que incluyó 14 829 enfermos tratados únicamente con carvedilol, metoprolol y bisoprolol confirma dichos beneficios. Los tres BB evaluados redujeron la mortalidad global en un 29.6%, la mortalidad cardíaca en un 29.8%, la muerte súbita en 49.4% y las internaciones por cualquier causa en 13.8%.

Por su parte, a diferencia de investigaciones anteriores, el presente trabajo demostró que los BB vasodilatadores (carvedilol) son igual de eficaces que los BB no vasodilatadores

(metoprolol y bisoprolol), en términos de la disminución de la mortalidad global, de la mortalidad cardíaca y de la muerte súbita. Más aun, el primero no fue más eficaz que los otros para evitar la muerte súbita. En cambio, en el *Carvedilol or Metoprolol European Trial*, el carvedilol superó en eficacia al metoprolol en la reducción de la mortalidad global, la muerte cardíaca y la muerte súbita.

En el presente estudio, la mortalidad global se redujo en la misma magnitud en los enfermos tratados con carvedilol, metoprolol o bisoprolol; aunque los tres fármacos disminuyeron la mortalidad cardíaca, el efecto sólo fue significativo con el bisoprolol (RR = 0.72). Si bien los tres fármacos fueron eficaces para evitar la muerte súbita, el metoprolol fue el fármaco más útil en este contexto. El metoprolol superó en eficacia al carvedilol ($p = 0.008$) y al bisoprolol ($p = 0.034$).

Sin embargo, advierten los autores, los resultados deben ser interpretados con cautela como consecuencia del sesgo de publicación y de la duración de los estudios (12 meses o menos en la mayoría de los casos). Por ende, los efectos de los BB a largo plazo todavía no pueden establecerse con precisión.

Conclusión

Los BB reducen significativamente la mortalidad global, la mortalidad cardíaca, la muerte súbita y los índices de internación por cualquier motivo o por problemas cardiovasculares; los beneficios se observaron en los estudios con poblaciones con predominio masculino. Se requieren más investigaciones para determinar con precisión los beneficios de los BB en las mujeres con IC, señalan por último los autores.

 + Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/130373

3 - Relación entre los Cambios de la Presión Arterial en el Accidente Cerebrovascular Agudo y el Riesgo de Eventos Adversos Precoces y Evolución Adversa

Sandset E, Murray G, Berge E

Department of Hematology, Oslo University Hospital Ullevål, Oslo, Norway

[Relation between Change in Blood Pressure in Acute Stroke and Risk of Early Adverse Events and Poor Outcome]

Stroke 43(8):2108-2114, Ago 2012

Los hallazgos del presente estudio, en el contexto del Scandinavian Candestart Acute Stroke Trial, confirman que el descenso de la presión arterial en los primeros dos días que siguen al accidente cerebrovascular podría ser deletéreo y debería, en general, evitarse.

En el contexto del accidente cerebrovascular (ACV) agudo, el aumento de la presión arterial es una respuesta fisiológica; el descenso espontáneo por lo general se observa entre los 10 y 14 días posteriores al evento. En condiciones normales, señalan los autores, diversos mecanismos de autorregulación garantizan un flujo sanguíneo cerebral constante, a diferentes presiones arteriales; sin embargo, dicho control se compromete en el ACV de manera tal que la perfusión cerebral pasa a depender básicamente de la presión arterial sistémica. Tanto la hipotensión arterial como la hipertensión arterial se asocian con consecuencias desfavorables sobre la evolución neurológica mediante la extensión del infarto o por la transformación de un ACV isquémico en ACV hemorrágico, respectivamente.

Durante mucho tiempo, la disminución de la presión arterial en los pacientes con ACV agudo ha sido motivo de debate; diversos trabajos revelaron una relación entre la presión arterial sistólica (PAS) basal y la evolución a corto y largo plazo. Los trabajos experimentales, así como también un estudio clínico sugirieron efectos favorables con el tratamiento con candesartán, un antagonista de los receptores de la angiotensina. En cambio, en otras investigaciones, el descenso importante de la presión arterial en las 24 horas posteriores al ACV agravó la evolución.

El *Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial* (SCAST) tuvo por finalidad determinar los efectos del descenso de la presión arterial con candesartán, en pacientes con ACV agudo. El tratamiento indujo una disminución moderada de la presión arterial, respecto del placebo; sin embargo, no redujo la incidencia de eventos vasculares ni mejoró la evolución funcional en el transcurso de los seis meses que siguieron al ACV. Por el contrario, el candesartán aceleró la progresión del ACV y ocasionó otros efectos adversos, posiblemente como consecuencia de la menor perfusión cerebral regional, secundaria a la disminución de la presión arterial. En el presente análisis secundario, los autores evaluaron las consecuencias de la reducción de la PAS en los primeros dos días posteriores al ACV, en términos de los eventos adversos y de la evolución a corto y largo plazo. Mediante un modelo de predicción también se determinó si el efecto del candesartán depende de la disminución de la presión arterial.

Pacientes y métodos

En el SCAST, 2 029 pacientes fueron enrolados en el transcurso de las primeras 30 horas posteriores al ACV isquémico o hemorrágico; los enfermos debían tener una PAS \geq 140 mm Hg. Los participantes fueron asignados en forma aleatoria al tratamiento con candesartán o placebo durante 7 días; la dosis de candesartán se aumentó de 4 a 16 mg diarios en los primeros tres días; a criterio del profesional tratante, los enfermos pudieron recibir otros agentes antihipertensivos. Los controles se realizaron a los 7 días, a los 30 días y a los 6 meses. Antes de la asignación al tratamiento se realizaron dos determinaciones de la presión arterial, a intervalos de 10 minutos; en los análisis se utilizó el promedio de ambas. Durante el período de terapia se efectuaron controles diarios de la PAS y de la presión arterial diastólica (PAD); se calculó la presión arterial media (PAM) y se determinaron los cambios de la PAS (Δ PAS) en los primeros dos días de internación.

En el presente estudio, la variable primaria de evaluación fue la incidencia de eventos adversos en los primeros siete días; para ello se utilizó el parámetro combinado de análisis que incluyó la recidiva del ACV (deterioro clínico después de las primeras 72 horas), la progresión del ACV y la hipotensión sintomática. Sin embargo, destacan los expertos, debido a que en los primeros tres días posteriores al ACV es difícil diferenciar la recurrencia de la progresión del episodio índice, las recidivas sólo se diagnosticaron cuando se comprobó compromiso de otro territorio arterial. La progresión del ACV se definió en presencia de una reducción de dos puntos o más en la *Scandinavian Stroke Scale* (SSS). La hipotensión sintomática fue el deterioro clínico súbito en combinación con un descenso de la presión arterial $>$ 30%, respecto de los valores iniciales.

El estado neurológico al séptimo día, la diferencia clínica entre los días primero y séptimo y la evolución funcional al sexto mes fueron parámetros secundarios de evaluación. El estado neurológico se valoró con la SSS de 0 a 58 puntos (los valores más altos denotan mejor función neurológica). La evolución funcional se determinó con la escala de Rankin modificada.

Para los análisis estadísticos, los Δ PAS se agruparon en cuatro categorías. En el grupo 1 se incluyeron los enfermos sin cambios o con incrementos de la PAS; los pacientes con disminución de la PAS se dividieron en terciles. El grupo 2 abarcó los enfermos con reducción de la PAS de 0 a 14 mm Hg, en el grupo 3 se incluyeron los sujetos con disminución moderada de 14 a 28 mm Hg y el grupo 4 estuvo integrado por los pacientes con reducción de la PAS igual o mayor a 28 mm Hg. En todos los análisis, el segundo grupo representó el de referencia.

Las características basales se compararon entre los grupos con pruebas de *chi* al cuadrado y análisis de varianza. Mediante modelos de regresión logística se calcularon los riesgos de eventos adversos tempranos (*odds ratio* [OR]), en los enfermos tratados con candesartán o placebo y en relación con las cifras basales de PAS y con los Δ PAS. La evolución neurológica (puntaje de la SSS) al séptimo día y los cambios en la SSS entre el inicio y la semana se evaluaron con pruebas de Kruskal-Wallis. En la totalidad de la cohorte se identificaron los factores predictivos de los Δ PAS; a partir de los cuales se construyeron modelos de predicción de Δ PAS.

Resultados

Para 1 997 de los 2 029 pacientes reclutados se dispuso de valores de PAS al inicio y al segundo día de internación; la edad promedio de los enfermos fue de 71 años y el 44% era de sexo femenino. En 1 421 enfermos (71%), la PAS se redujo respecto de las cifras basales, en tanto que en 576 sujetos (29%), la PAS se mantuvo sin cambios o aumentó. La presión arterial promedio basal fue de 171/90 mm Hg; la diferencia promedio entre el inicio y el segundo día fue de -12.7 ± 21.9 mm Hg. Los pacientes con descensos más importantes de la PAS tuvieron PAS y PAD basales significativamente más altas, menor duración de los síntomas de ACV antes del reclutamiento y ACV menos graves en comparación con los otros grupos. Un mayor porcentaje de pacientes de este grupo recibió candesartán ($n = 257$; 54%; $p = 0.03$). Sustancialmente más enfermos con aumento de la PAS o sin cambios en la PAS recibieron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina al inicio y tratamiento trombolítico antes del estudio.

Los enfermos con descensos importantes de la PAS, con aumento de la PAS o sin cambios en la PAS presentaron un riesgo considerablemente mayor de eventos adversos tempranos, en comparación con los sujetos que presentaron descensos leves de la PAS (OR = 2.08; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.19 a 3.65 y OR = 1.96; IC 95%: 1.13 a 3.38, respectivamente). En los modelos que consideraron los tratamientos se observaron los mismos resultados. Igualmente, en el análisis de sensibilidad en el cual se excluyeron los sujetos con hipotensión sintomática, los hallazgos fueron los mismos (disminución importante respecto de la reducción leve, OR = 1.74; IC 95%: 0.98 a 3.09; descenso moderado respecto de la disminución leve, OR = 1.30; IC 95%: 0.72 a 2.35; aumento de la PAS o ausencia de cambios, OR = 1.82; IC 95%: 1.05 a 3.17; $p = 0.12$). El mayor descenso de la PAM desde el inicio hasta el segundo día se vinculó con un mayor riesgo de eventos adversos tempranos, sólo en el modelo sin ajuste.

Los pacientes que presentaron incremento o que no tuvieron cambios en la PAS presentaron una evolución neurológica mucho más desfavorable respecto de los grupos restantes ($p = 0.001$); el efecto no se observó en los enfermos con descensos sustanciales de la PAS. Los sujetos que



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

presentaron aumento de la PAS o que no presentaron cambios tuvieron menos mejoría en la SSS pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.08$). No se registraron diferencias en la escala de Rankin modificada a los seis meses.

Se identificó una asociación significativa entre el tercio más alto de PAS basal y los eventos adversos tempranos, con una probabilidad de 0.03. La PAD y la PAM basales no se vincularon con el riesgo de dichos eventos.

En los enfermos con los valores más bajos de PAS, la caída importante de la PAS aumentó sustancialmente el riesgo de eventos adversos tempranos (OR = 3.63; IC 95%: 1.09 a 12.11). No obstante, en términos generales, no se comprobaron diferencias importantes entre los grupos ($p = 0.20$). El mismo fenómeno se observó en los pacientes con los niveles más altos de PAS al inicio (OR = 2.25; IC 95%: 0.94 a 5.38). En cambio, en el grupo de enfermos con PAS moderadamente alta al inicio no se observaron diferencias.

El modelo de predicción incluyó 1 947 enfermos (96% de la cohorte original del SCAST). El breve intervalo hasta la aleatorización y el antecedente de hipertensión arterial predijeron una menor reducción de la PAS. En cambio, la PAS y PAD altas, el ACV isquémico y el puntaje SSS elevado al inicio anticiparon descensos más importantes de la PAS. Los enfermos con predicción más alta de presentar descensos marcados de la PAS tuvieron el mayor riesgo de eventos adversos. El tratamiento con candesartán incrementó en forma no significativa el riesgo de eventos adversos tempranos en todos los subgrupos; las consecuencias, no obstante, fueron casi significativas ($p = 0.06$) en los sujetos en quienes se predijo el mayor descenso de la PAS. No se encontró heterogeneidad importante entre los tres grupos (probabilidad para la interacción = 0.96).

Discusión

Los hallazgos de la presente investigación indican que el descenso marcado de la PAS, en los pacientes con ACV agudo, se asocia con mayor riesgo de eventos adversos, independientemente del tratamiento con candesartán o placebo. La asociación fue más manifiesta aun en los enfermos con la PAS más baja al inicio del estudio; además, los enfermos con predicción más alta de presentar amplias variaciones en la PAS fueron los que tuvieron con mayor frecuencia efectos adversos precoces. No se encontraron asociaciones entre la disminución sustancial de la PAS, la evolución neurológica a corto plazo y la evolución funcional a largo plazo.

Los pacientes con la PAS basal más alta presentaron el mayor riesgo de eventos adversos; coincidentemente, diversos trabajos anteriores demostraron una relación entre la PAS en la fase aguda del ACV, los eventos adversos tempranos y la evolución desfavorable a largo plazo. Más aun, un estudio reciente sugirió que la evolución óptima de los enfermos con ACV está determinada por los niveles iniciales de la presión arterial y por la magnitud de los cambios en este parámetro en las primeras 24 a 48 horas que siguen al ACV. Posiblemente, señalan los autores, el mayor riesgo de eventos adversos observado en los pacientes que tuvieron aumento de la PAS no se relacione con el cambio de la presión arterial en sí mismo, ya que el incremento de la presión arterial podría ser un marcador de otros trastornos subyacentes, del dolor o de infecciones. También cabe la posibilidad de que la persistencia de la PAS alta represente el fracaso de la recanalización espontánea o terapéutica o la aparición de complicaciones, por ejemplo edema o hemorragia intracranial.

En conclusión, los hallazgos del presente análisis avalan las observaciones del SCAST que sugirieron que el descenso de la presión arterial en los enfermos con ACV agudo podría ser deletéreo. Por lo tanto, las reducciones importantes de la presión arterial deben ser evitadas y el tratamiento antihipertensivo no debería indicarse en forma sistemática en la fase aguda del ACV. Los estudios futuros sin duda serán de ayuda para identificar aquellos subgrupos de enfermos en quienes la terapia, en este contexto, podría ser beneficiosa.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/131765

4 - Perfil Clínico Diferenciado del Candesartán en Comparación con otros Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II

Cernes R, Mashavi M, Zimlichman R

Wolfson Medical Center and Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

[Differential Clinical Profile of Candesartan Compared to other Angiotensin Receptor Blockers]

Vascular Health and Risk Management 7:749-759, 2011

El candesartán cilexetil se considera un antihipertensivo eficaz, con un perfil de tolerabilidad comparable al del placebo. Este fármaco, en función de los resultados de los ensayos clínicos, resulta tan o más eficaz que los restantes antagonistas de los receptores de angiotensina II, con una duración de acción prolongada.

La hipertensión arterial es un importante factor de riesgo de morbimortalidad, dados sus efectos sobre órganos blanco como el corazón, el cerebro y el riñón. Las terapias intensificadas para el control efectivo de la presión arterial (PA) se han asociado con una reducción significativa de las tasas de morbilidad y mortalidad. En este contexto, se señala que el sistema renina-angiotensina (SRA) constituye uno de los mecanismos de mayor importancia en términos de la regulación de la PA; el principal péptido del SRA es la angiotensina II, que actúa mediante su interacción con los receptores AT₁ y AT₂.

El candesartán cilexetil es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), que se metaboliza a su principio activo (candesartán) durante la absorción en el tubo digestivo. La utilización de candesartán se ha asociado con un menor riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca (IC), nefropatía diabética y retraso y prevención de la retinopatía secundaria a diabetes.

Diferencias entre candesartán y otros ARA-II

Los ARA-II inhiben la unión entre la angiotensina II y los receptores AT₁, los cuales se localizan en el músculo liso vascular y las glándulas suprarrenales. Los ARA-II impiden la mayor parte de los efectos biológicos de la angiotensina II (contracción del músculo liso vascular, respuestas vasopresoras, aumento del tono simpático, hipertrofia e hiperplasia celular, secreción de aldosterona y catecolaminas, entre otros). Estos fármacos no modifican la producción de bradiquininas, si bien incrementan la liberación de óxido nítrico.

Se advierte que los ARA-II difieren en su interacción con el receptor AT₁. En este sentido, el candesartán es un inhibidor irreversible de este receptor, por lo cual sus efectos no se reducen ante el incremento de los niveles circulantes de angiotensina II. Se agrega que el receptor AT₁ puede activarse

por mecanismos independientes de su interacción con esta hormona, ya que las fuerzas de estiramiento mecánico inducen la asociación del receptor con quinasas Jano tipo 2 y traslocación de proteínas G hacia el citoplasma. Estos procesos son inhibidos por algunos ARA-II (candesartán, olmesartán, valsartán) que provocan estabilización del receptor AT₁ con inducción de un estado inactivo, por lo cual actúan como agonistas inversos. Asimismo, algunos ARA-II podrían funcionar como agonistas parciales del activador del receptor de proliferación de los peroxisomas tipo gamma, si bien sólo el telmisartán se asocia con este efecto en dosis terapéuticas.

En relación con el receptor AT₂, se reconoce su participación en los procesos de inhibición del crecimiento tisular, el desarrollo de tejidos fetales, la regeneración neuronal y la diferenciación celular, entre otros. La selectividad de los ARA-II es más de diez mil veces superior para el receptor AT₁ en relación con el receptor AT₂; en este contexto, el candesartán cilexetil es uno de los ARA-II de mayor selectividad para el receptor AT₁.

Uso clínico de candesartán cilexetil

Insuficiencia cardíaca

En el estudio *Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM-Added) se investigó la eficacia de la incorporación de 32 mg de candesartán cilexetil o bien de placebo en 2 548 sujetos bajo tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) por IC crónica con fracción de eyección ventricular izquierda menor del 40%. Entre los pacientes que recibieron el fármaco, se comprobó reducción significativa de la tasa de mortalidad cardiovascular o de internaciones por IC, así como de la necesidad de internaciones reiteradas. Por otra parte, en el protocolo CHARM-Alternative se verificó que la terapia con 32 mg de candesartán cilexetil se asociaba con reducción significativa del riesgo relativo de mortalidad por causa cardiovascular o de internaciones por IC en sujetos con disfunción sistólica que no toleraban la terapia con IECA. En ese ensayo, se demostró además una disminución significativa de las hospitalizaciones vinculadas con empeoramiento de la IC. En coincidencia, en el estudio CHARM-*Preserved* se observó que la terapia con 32 mg de candesartán cilexetil en individuos con IC y fracción de eyección ventricular izquierda superior al 40% se asociaba con una reducción significativa de las tasas de hospitalización única o múltiple, entre otros beneficios.

Hipertensión

En otro orden, la utilidad del candesartán cilexetil para evitar la progresión de la prehipertensión se evaluó en el *Trial of Preventing Hypertension* (TROPHY). En ese protocolo, se comprobó una reducción significativa del riesgo relativo de progresión en los pacientes que recibieron tratamiento con candesartán cilexetil, en comparación con el placebo, en los controles efectuados a los 2 y 4 años de seguimiento.

De igual forma, en un análisis combinado de cinco ensayos aleatorizados de tratamiento de la hipertensión arterial con candesartán cilexetil, se verificó una disminución significativa de la PA sistólica y diastólica, así como de la presión del pulso; estos efectos fueron más acentuados en los participantes con diabetes. Asimismo, en un estudio comparativo en el cual se incluyeron 308 pacientes hipertensos y diabéticos, se indicó durante tres meses un tratamiento ya sea con 40 mg de telmisartán, 8 mg de candesartán cilexetil u 80 mg de valsartán. Los niveles de PA se redujeron de forma significativa y comparable en los tres subgrupos.

En este contexto, en un metanálisis en el que se incluyeron 14 artículos sobre tratamiento de la hipertensión o la IC, se comparó la terapia con candesartán cilexetil o losartán en el

enfoque de esas enfermedades. Sobre la base de un modelo de Markov extrapolado a 10 años, se estimó que el costo ganado por cada año de vida ajustado por la calidad era de más de 40 000 libras esterlinas para el candesartán cilexetil, en comparación con el losartán genérico. En ese análisis, el candesartán redujo la PA en mayor medida que el losartán, si bien esta diferencia no alcanzaba niveles de rentabilidad en función de los costos de ambos productos. Asimismo, no se comprobó una superioridad relevante del candesartán cilexetil sobre el losartán en la terapia de la IC.

Por otra parte, en el estudio *Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Trial II* (CALM II) participaron sujetos con hipertensión y diabetes tipo 1 o tipo 2. Se comparó la monoterapia con dosis elevadas de lisinopril (40 mg diarios) con la asociación de candesartán cilexetil (16 mg diarios) y lisinopril (20 mg al día) durante 12 meses. La terapia combinada se relacionó con una reducción significativa de la presión del pulso, sin diferencias entre ambos esquemas en términos de la PA sistólica o diastólica durante 24 horas.

Protección renal

En relación con la nefroprotección, se demostró en el *Study on Evaluation of Candesartan Cilexetil after Renal Transplantation* (SECRET) que la administración de candesartán cilexetil en dosis tituladas desde 4 a 16 mg diarios se asoció con una reducción significativa de la PA y de los componentes de un criterio combinado de valoración (mortalidad por todas las causas, morbilidad de origen cardiovascular, fracaso del injerto renal). En otro protocolo en el cual participaron individuos con hipertensión y nefropatía diabética, se verificó que la administración de 8, 16 o 32 mg de candesartán cilexetil se asociaba con reducción de la PA de similar magnitud, pero el uso de las dosis más elevadas se vinculó con una disminución significativamente mayor de la albuminuria, en comparación con la terapia con la menor dosis.

Sistema nervioso central

Se destaca que en el *Study of Cognition and Prognosis in the Elderly* (SCOPE) se investigó la repercusión de la terapia antihipertensiva con candesartán cilexetil en ancianos con hipertensión arterial leve a moderada, en términos de la reducción de eventos de ACV mortal y no mortal, eventos cardiovasculares, deterioro cognitivo y demencia. En este ensayo, se demostró una reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares graves y de la incidencia de ACV no letales, con una tendencia a la disminución de la probabilidad de los ACV en general. No se reconocieron diferencias con el grupo control en relación con la incidencia de infarto de miocardio, la mortalidad por causa cardiovascular y alteraciones cognitivas. En cambio, en el estudio *Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors* (ACCESS), en el cual participaron 500 enfermos con ACV reciente, se describió una reducción significativa de la cantidad de eventos cardiovasculares y de la mortalidad acumulativa a 12 meses entre los individuos que recibieron candesartán cilexetil. Por el contrario, en el ensayo *Candesartan for Treatment of Acute Stroke* (SCAST), diseñado para definir los beneficios de la terapia con candesartán cilexetil en individuos con ACV agudo y aumento de la presión arterial, no se identificaron diferencias en un criterio de valoración combinado de eventos vasculares a los seis meses de seguimiento. Se advirtió un incremento no significativo del riesgo de peor pronóstico funcional en los sujetos que recibieron candesartán cilexetil.

Retinopatía

En los estudios *Diabetic Retinopathy Candesartan Trials* (DIRECT-Prevent 1 y DIRECT-Protect 1) se evaluó el efecto

de la terapia con candesartán cilexetil sobre la prevención y progresión de la retinopatía en individuos con diabetes tipo 1, normotensos y con niveles normales de albuminuria. Se describió una tendencia a la reducción de la incidencia de esta complicación, sin diferencias en términos de la progresión. En modelos *post hoc* de estratificación en tres etapas, la incidencia de retinopatía fue significativamente menor en el marco de la terapia con candesartán cilexetil, a pesar del ajuste estadístico por las características iniciales de los participantes.

En el posterior estudio *DIRECT-Protect 2*, participaron sujetos con diabetes tipo 2 y retinopatía leve a moderada, normotensos o bajo tratamiento antihipertensivo y con albuminuria normal. Se indicó terapia con candesartán cilexetil o bien placebo, con el objetivo de valorar la progresión y la regresión de la retinopatía. Mientras que no se reconocieron diferencias en la progresión de esta complicación, se advirtió un incremento significativo de la tasa de regresión durante el tratamiento activo.

Otras acciones

En el estudio *Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J)*, de diseño prospectivo y aleatorizado, se compararon los efectos a largo plazo de la terapia con candesartán cilexetil o con amlodipina en relación con la incidencia de eventos cardiovasculares. Participaron 4 728 pacientes hipertensos de alto riesgo; ambos esquemas terapéuticos se asociaron con adecuado control de la presión arterial y no difirieron en términos de la tasa de morbimortalidad de causa cardiovascular. Sin embargo, el índice de mortalidad por todas las causas fue significativamente más elevado para la amlodipina en comparación con el candesartán cilexetil cuando se analizó a los pacientes con un índice de masa corporal ≥ 27.5 kg/m². Del mismo modo, se describió una reducción significativa del riesgo relativo de aparición de nuevos casos de diabetes entre los individuos tratados con candesartán cilexetil. Mientras que la mayor tasa de nuevos casos de diabetes dependía del índice de masa corporal entre los enfermos medicados con amlodipina, esta asociación no se reconoció entre los pacientes tratados con candesartán cilexetil.

Por otra parte, en una cohorte de sujetos con migraña, se demostró que el uso de candesartán cilexetil, en comparación con el placebo, se vinculaba con una reducción de la cantidad de días con cefalea y de la magnitud y nivel de discapacidad inducido por la migraña.

En otro orden, en el protocolo *Japanese Rhythm Management Trial II for Atrial Fibrillation (J-RHYTHM II)*, de diseño abierto y aleatorizado, se comparó la eficacia de la terapia con candesartán cilexetil o amlodipina en el tratamiento de la fibrilación auricular paroxística en sujetos con hipertensión. La frecuencia de eventos de la arritmia en comparación con los datos iniciales se redujo en ambos grupos, sin diferencias en las tasas de fibrilación auricular persistente, cambios en las dimensiones de la aurícula izquierda, incidencia de eventos cardiovasculares y modificaciones en la calidad de vida.

Seguridad y tolerabilidad

El candesartán cilexetil y los restantes ARA-II se caracterizan por una buena tolerabilidad; la incidencia de interrupción del tratamiento es similar a la informada para el placebo. El candesartán cilexetil no se asocia con tos y la incidencia de angioedema es reducida. En sujetos cuya PA depende en forma acentuada del SRA, el candesartán cilexetil puede inducir hipotensión, oliguria, insuficiencia renal e hiperpotasemia. La dosis del fármaco requiere ajustarse cuando se utiliza en tratamientos antihipertensivos

combinados, dado el riesgo de hipotensión. Se agrega que el candesartán cilexetil ha sido bien tolerado por niños y adolescentes hipertensos en los ensayos clínicos; la farmacocinética de este producto fue similar a la de los adultos.

Se advierte que los ARA-II provocan malformaciones fetales y alteraciones neonatales, lo que podría constituir una limitación para su indicación en mujeres en edad fértil. Las anomalías relacionadas con la inhibición del SRA en el segundo y tercer trimestre del embarazo incluyen alteraciones craneofaciales y acortamiento de las extremidades, como probable consecuencia de oligoamnios y falla en el desarrollo renal. Sin embargo, en un ensayo en el cual se evaluó la teratogenicidad del candesartán cilexetil en el primer trimestre con datos de los estudios *DIRECT-Prevent 1*, *DIRECT-Protect 1* y *DIRECT-Protect 2*, el uso del fármaco no pareció asociarse con una mayor incidencia de malformaciones fetales que el placebo en mujeres diabéticas tipo 1 sin hipertensión y con niveles normales de albuminuria.

Asimismo, en un metanálisis de 15 ensayos de pacientes tratados con distintos ARA-II (n = 138 679), no se demostró un aumento significativo de la incidencia de cáncer en comparación con los sujetos de control.

Conclusiones

El candesartán cilexetil se considera un antihipertensivo eficaz, con un perfil de tolerabilidad comparable al del placebo. Este fármaco, en función de los resultados de los ensayos clínicos, resulta tan o más eficaz que los restantes ARA-II, con una prolongada duración de acción. Dada la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda descrita en sujetos hipertensos tratados con candesartán cilexetil, se postula que este fármaco es una alternativa útil en pacientes con hipertensión e IC, así como en la prevención y progresión de la nefropatía, la retinopatía y los ACV.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resic.php/131758

5 - Rentabilidad del Fondaparinux en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST

Pepe C, Machado M, Olimpio A, Ramos R

MedInsight Evidências, San Pablo, Brasil

[Cost-Effectiveness of Fondaparinux in Patients with Acute Coronary Syndrome without ST-Segment Elevation]

Arquivos Brasileiros de Cardiologia 99(1):613-622, Jul 2012

La terapia con fondaparinux es al menos tan eficaz como el tratamiento con enoxaparina en pacientes con síndrome coronario agudo, pero se asocia con menores costos directos. Por lo tanto, esta alternativa tendría repercusiones financieras positivas para los sistemas de salud pública.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en Brasil. El síndrome coronario agudo (SCA) comprende tres formas de presentación, que incluyen la angina inestable y el infarto de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST o sin ella. La fisiopatología del SCA se atribuye a la ruptura de una placa ateromatosa inflamada, con formación de trombos intravasculares y oclusión parcial o total de la luz arterial. En este proceso interviene la activación de la cascada de la coagulación, en la cual el factor X activado transforma la protrombina en trombina, que convierte el

fibrinógeno en fibrina. Por lo tanto, la terapia antitrombótica es fundamental para el abordaje clínico del SCA. Los fármacos que interfieren con la formación de trombos, como la heparina no fraccionada (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, nadroparina) se vinculan con reducción de la mortalidad en los pacientes con SCA, pero también con mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. En los ensayos clínicos en los cuales se evaluaron sujetos con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST), tanto la dalteparina como la nadroparina se asociaron con resultados comparables a los descritos para la HNF. Sin embargo, en una revisión en la que se incluyeron datos de 22 000 pacientes, la enoxaparina fue más eficaz que la HNF para la prevención de la mortalidad y de los IAM no mortales.

Por otra parte, el fondaparinux es un pentasacárido sintético que inhibe de forma selectiva el factor X activado. Entre sus beneficios se destacan la administración de una única dosis diaria, ausencia de inducción de trombocitopenia causada por heparina y falta de necesidad de control de la coagulación. Asimismo, en un análisis comparativo con la enoxaparina, el fondaparinux se ha vinculado con una reducción significativa del riesgo de hemorragia grave y del costo de tratamiento en pacientes con SCASEST. En el presente análisis, se describe una comparación entre ambos fármacos en términos de la perspectiva económica del Ministerio de Salud de Brasil.

Métodos

Se aplicó un modelo matemático en el marco de un análisis de rentabilidad para comparar el tratamiento de pacientes con SCASEST ya sea con 2.5 mg de fondaparinux por vía subcutánea en una dosis diaria contra el uso de dos dosis diarias de 1 mg/kg de enoxaparina. Se adoptó la perspectiva económica del sistema unificado del Ministerio de Salud de Brasil. La población consistió en sujetos de al menos 60 años internados por un SCASEST (IAM sin elevación del segmento ST o angina inestable).

Para estimar la rentabilidad de ambas terapias, se diseñó un modelo por computadora en el cual se simuló el número esperado de eventos y los costos asociados con cada uno de estos tratamientos a los 9, 30 y 180 días posteriores al inicio de la terapia. Los criterios de valoración de interés incluían la mortalidad, el IAM, la isquemia refractaria y las hemorragias graves. El algoritmo de tratamiento elegido se fundamentó en las recomendaciones del *American College of Cardiology*. En consecuencia, los pacientes con SCASEST recibieron aspirina, clopidogrel y tratamiento anticoagulante con fondaparinux o enoxaparina, con la posibilidad de continuar con una estrategia invasiva temprana (angiografía coronaria) o una terapia farmacológica. Se consideró en ambos casos la inclusión de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. En ausencia de eventos con indicación de angiografía, se propuso una prueba funcional para la estratificación del riesgo. En el modelo se contemplaron además las probabilidades de transición entre las diferentes estrategias de tratamiento.

El diseño matemático final se asemejó a los resultados informados para el estudio clínico aleatorizado OASIS-5, que consistió en un protocolo en el cual se demostró la no inferioridad de la terapia con fondaparinux en comparación con la enoxaparina en sujetos con SCASEST en términos de la mortalidad, el IAM y la isquemia refractaria.

En esta evaluación farmacoeconómica se incluyeron sólo los costos médicos directos (medicamentos, pruebas diagnósticas, eventos, internaciones), con el cálculo de los cocientes incrementales de rentabilidad (CIR). Se efectuaron además análisis univariados de sensibilidad para determinar la

repercusión de los niveles de incertidumbre de cada parámetro incorporado en el estudio. En los análisis de probabilidad se realizaron simulaciones de Monte Carlo simultáneas y aleatorias.

Resultados

De acuerdo con los expertos, en el análisis se demostró que el tratamiento de los pacientes con SCASEST con fondaparinux se asoció con menores costos que la terapia con enoxaparina. Alrededor del 80% de los costos totales se vincularon con los tratamientos invasivos (angioplastia, cirugía de revascularización miocárdica), mientras que el costo de los fármacos correspondía a alrededor del 10% del gasto. Para cada enfermo tratado con fondaparinux, se comprobó un ahorro promedio de 85 reales; el 77% de esa diferencia se vinculó con la terapia de las complicaciones hemorrágicas, mientras que la diferencia en los costos de los fármacos sólo justificaba el 16% de los costos totales. Estas diferencias en el costo de la terapia con fondaparinux o enoxaparina no se modificaban a los 30 y a los 180 días posteriores al diagnóstico de SCASEST. Además, la tasa combinada de eventos cardiovasculares y hemorragias graves (beneficio neto) fue de 7.3% para el fondaparinux y del 9.0% para la enoxaparina; estos resultados no se modificaron en la evaluación a los 30 y a los 180 días. De este modo, la terapia del SCASEST con fondaparinux resultó superior en términos del CIR, dado el menor costo con mayor beneficio definido por los eventos combinados de mortalidad, IAM, isquemia refractaria y hemorragias graves.

Con la modificación de cada parámetro en $\pm 20\%$ con respecto a los valores originales, no se comprobaron diferencias en los análisis de rentabilidad. En los modelos probabilísticos, se informó que en alrededor del 99.9% de las simulaciones se confirmó que el fondaparinux fue superior a la enoxaparina en relación con la rentabilidad incremental. La terapia con fondaparinux de los pacientes con SCASEST se asociaría con un ahorro anual de 16.7 millones de reales. En una estimación de reemplazo de los fármacos en una tasa constante del 20% anual, el ahorro después de cinco años podría estimarse en 85 millones de reales.

Discusión

Se llevaron a cabo los presentes análisis de rentabilidad y de la repercusión financiera para la comparación crítica entre la terapia con enoxaparina o fondaparinux en sujetos con SCASEST, en el marco de la no inferioridad para la reducción de las tasas de mortalidad, IAM e isquemia refractaria, por un lado, y la disminución de los índices de hemorragia grave, por el otro. El estudio OASIS-5, en el cual se fundamentó este modelo de rentabilidad, se caracterizó por su diseño multicéntrico y por la participación de más de 20 000 pacientes en el contexto de un seguimiento de 180 días.

Estos componentes permiten señalar que el estudio OASIS-5 presentaba adecuada validación interna y externa, con potencia estadística apropiada para la generalización y la aplicación de los resultados en el entorno del sistema unificado de salud de Brasil.

En este análisis, se verificó que la administración de fondaparinux representaba una herramienta atractiva, con menor costo y mayores beneficios en diferentes escenarios. El fondaparinux se asoció con una reducción del costo total del tratamiento atribuido a una menor proporción de hemorragias graves, así como a un menor costo de la terapia



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

antitrombótica en sí misma. La sustitución de la enoxaparina por fondaparinux en el tratamiento del SCASEST parece simple, segura y eficaz, con un ahorro de 85 millones de reales en un período de cinco años.

En concordancia con estos resultados, en ensayos previos en otros países se demostró que el fondaparinux se asoció con un mejor cociente de rentabilidad en comparación con la enoxaparina, en el marco del tratamiento de pacientes internados por un SCASEST. En el presente estudio, aun con la consideración de las posibles variaciones en los parámetros incluidos en el modelo matemático, la probabilidad de reducción de costos ante el uso de fondaparinux alcanzó casi el 100%, en el contexto de menores efectos adversos que el tratamiento con enoxaparina. En forma independiente de los descuentos gubernamentales para la venta de los fármacos, el costo del fondaparinux resultaba incluso menor que el de la terapia con enoxaparina. Se destaca que el promedio de los costos hospitalarios señalados por el sistema unificado de salud de Brasil para la angina inestable y el IAM fueron muy similares a los obtenidos en este modelo de simulación de SCASEST. Esta similitud permite reconocer la precisión y la calidad de los datos del presente modelo de análisis.

Si bien se admiten las limitaciones metodológicas y técnicas de este modelo matemático, los expertos concluyen que la terapia con fondaparinux es al menos tan eficaz como el tratamiento con enoxaparina, pero se asocia con menores costos directos. Por lo tanto, esta alternativa se asociaría con repercusiones financieras positivas para el sistema brasileño de salud pública.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/131770

6 - Utilidad de Dabigatrán, Rivaroxabán o Apixabán Respecto de la Enoxaparina para la Profilaxis del Tromboembolismo Venoso después del Reemplazo Total de Cadera o de Rodilla: Revisión Sistemática, Metanálisis y Comparaciones Indirectas de los Tratamientos

Gómez-Outes A, Terleira-Fernández A, Suárez-Gea M, Vargas-Castrillón E

Parque Empresarial Las Mercedes, Madrid, España

[Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Hip or Knee Replacement: Systematic Review, Meta-Analysis, and Indirect Treatment Comparisons]

BMJ 344:e3675, 2012

La mayor eficacia del rivaroxabán en comparación con la enoxaparina en la profilaxis del tromboembolismo venoso después del reemplazo total de cadera o de rodilla, por lo general se asocia con un mayor riesgo de hemorragia.

El tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) es la tercera causa de muerte cardiovascular, luego del infarto de miocardio y del accidente cerebrovascular. Más de medio millón de personas fallecen cada año en Europa como consecuencia de tromboembolismo venoso (TEV) y en más de un millón y medio de sujetos se diagnostica TEV sintomático no fatal. Las dos terceras partes

de los casos se producen en el ámbito intrahospitalario y especialmente entre los enfermos sometidos a cirugía ortopédica mayor.

Las heparinas de bajo peso molecular y el fondaparinux son algunas de las opciones farmacológicas para prevenir el TEV; si bien ambas son seguras y eficaces, deben administrarse por vía subcutánea en forma diaria, una situación que en muchos casos complica la terapia. El dabigatrán etexilato, el rivaroxabán y el apixabán son nuevos fármacos de uso oral, útiles para la profilaxis del TEV en los enfermos sometidos a reemplazo total de cadera o de rodilla. Los resultados, sin embargo, se comprobaron en estudios que aplicaron rutinariamente venografía de las extremidades inferiores, un procedimiento que no se efectúa en la práctica diaria. Además, añaden los autores, las definiciones de hemorragia difirieron de un trabajo a otro, de forma tal que el riesgo pudo haber sido subestimado. Por todos estos motivos, el verdadero papel de los nuevos anticoagulantes orales en la prevención del TEV en el contexto de la cirugía ortopédica mayor aún no se estableció. En la presente revisión sistemática y metanálisis los autores intentan esclarecer estos aspectos.

Métodos

A partir de una búsqueda en Medline, Central y en otras fuentes relevantes se identificaron los trabajos publicados hasta 2011 que compararon el uso de dabigatrán (220 o 150 mg/día), rivaroxabán (10 mg diarios) o apixabán (5 mg/día) con la enoxaparina en enfermos sometidos a reemplazo total de cadera o de rodilla. La enoxaparina se administró en dosis de 40 mg diarios (en los estudios europeos), desde 12 horas antes de la cirugía o en dosis de 30 mg dos veces por día (en los trabajos estadounidenses), desde 12 a 24 horas previas a la intervención.

Se tuvieron en cuenta, entre otros parámetros, las características de los enfermos (edad y sexo), el porcentaje de los pacientes apto para los análisis de eficacia y seguridad, las dosis de los fármacos, la duración del tratamiento y del seguimiento, los criterios de inclusión y exclusión, las definiciones de las variables evolutivas, los eventos clínicos y el tipo de cirugía. La calidad de los trabajos se valoró con la escala de Jadad. La variable primaria de análisis fue el TEV sintomático, en tanto que el parámetro primario de seguridad fue la hemorragia mayor o la hemorragia no mayor, clínicamente relevante.

Se realizaron comparaciones directas entre el dabigatrán, el rivaroxabán y el apixabán respecto de la enoxaparina y comparaciones indirectas entre las tres drogas, según las recomendaciones del *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Para el metanálisis se calcularon los riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza (IC) del 95% para cada estudio y para la totalidad de los trabajos, para cada anticoagulante. La heterogeneidad entre las investigaciones se valoró con la prueba Q de Cochran y con la prueba I^2 de Higgins; los valores < 0.10 y $> 50\%$, respectivamente, sugieren heterogeneidad importante. En el análisis principal se aplicaron modelos de efectos aleatorios de Der-Simonian y Laird; también se utilizaron modelos de efectos fijos de Mantel y Haenszel. Se crearon gráficos en embudo para conocer el sesgo de publicación.

Resultados

Inicialmente se identificaron 606 artículos, 16 de los cuales reunieron los criterios de inclusión. La población global analizada abarcó 38 747 pacientes; 4 trabajos compararon el dabigatrán, 8 el rivaroxabán, y otros 4 el apixabán con

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

la enoxaparina en la artroplastia total de cadera ($n = 8$) y en la artroplastia total de rodilla ($n = 8$). En total, 36 149 pacientes fueron asignados a las dosis recomendadas de los nuevos anticoagulantes ($n = 19\ 481$) o al tratamiento con enoxaparina ($n = 16\ 668$): población con intención de tratar. Once trabajos utilizaron el esquema europeo de enoxaparina, como comparación. Quince de los 16 estudios eran a doble ciego, con puntaje de 5 (máximo posible) en la escala de Jadad. El trabajo restante, de diseño abierto, con rivaroxabán, tuvo 3 puntos. Las características de los enfermos fueron homogéneas; con edades de 61 a 68 años y predominantemente mujeres.

Los índices de TEV sintomático en el grupo control con enoxaparina fueron bajos y semejantes entre los estudios, de manera tal que el metanálisis fue posible. Por el contrario, los datos de los estudios *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes* (RECORD) con rivaroxabán mostraron índices de hemorragia mayor 7 a 8 veces más bajos en comparación con la enoxaparina como consecuencia de la exclusión de la mayoría de las hemorragias de la herida de la definición de hemorragia mayor; por lo tanto, estos trabajos no se incluyeron en el análisis global de seguridad.

Variable primaria de eficacia

El rivaroxabán se asoció con una reducción significativa del riesgo de TEV sintomático en comparación con la enoxaparina (RR = 0.48; IC 95%: 0.31 a 0.75; $p = 0.001$). En cambio, respecto de la enoxaparina, el dabigatrán (RR = 0.71; CI 95%: 0.23 a 2.12; $p = 0.54$) y el apixabán (RR = 0.82; IC 95%: 0.41 a 1.64; $p = 0.57$) no redujeron el riesgo de TEV. No se encontraron indicios de heterogeneidad importante para el TEV entre los estudios que compararon el rivaroxabán o apixabán respecto de la enoxaparina; en cambio se constató heterogeneidad en los trabajos con dabigatrán ($p = 0.01$; $I^2 = 73\%$); las causas de dicha heterogeneidad no pudieron ser identificadas. El efecto del dabigatrán, respecto de la enoxaparina, fue similar al evaluar el esquema de 220 mg (RR = 0.70; IC 95%: 0.18 a 2.76; $p = 0.61$) y de 150 mg (RR = 0.86; IC 95%: 0.31 a 2.35; $p = 0.63$).

En los modelos que incluyeron los eventos de TEV sintomático que tuvieron lugar durante el seguimiento, los resultados fueron esencialmente los mismos para el rivaroxabán (RR = 0.53; IC 95%: 0.37 a 0.77; $p = 0.0008$), el dabigatrán (RR = 0.90; IC 95%: 0.45 a 1.80; $p = 0.76$) y el apixabán (RR = 0.69; IC 95%: 0.30 a 1.57; $p = 0.37$), respecto de la enoxaparina.

Variables secundarias de eficacia

El rivaroxabán se vinculó con un riesgo significativamente inferior de trombosis venosa profunda sintomática respecto de la enoxaparina (RR = 0.40; IC 95%: 0.22 a 0.72; $p = 0.002$); en cambio, al evaluar el embolismo pulmonar sintomático, la diferencia no fue significativa (RR = 0.89; IC 95%: 0.30 a 2.67; $p = 0.84$). El rivaroxabán también redujo el riesgo total de TEV y la mortalidad por cualquier causa (RR = 0.56; IC 95%: 0.39 a 0.80; $p = 0.002$) y los fallecimientos asociados con TEV mayor o con TEV (RR = 0.42; IC 95%: 0.21 a 0.86; $p = 0.02$).

Respecto de la enoxaparina, el dabigatrán no disminuyó el riesgo de trombosis venosa profunda (RR = 0.82; $p = 0.81$) ni de embolismo pulmonar (RR = 0.69; $p = 0.36$). En cambio, tendió a aumentar el riesgo de TEV o de mortalidad global, respecto de la enoxaparina (RR = 1.08; $p = 0.31$); el riesgo de TEV mayor y de muerte relacionada con el TEV fue similar (RR = 0.89; $p = 0.49$). El riesgo de TEV y de mortalidad global fue similar con el dabigatrán en dosis de 220 mg y con la enoxaparina (RR = 1.0; $p = 0.98$) pero mayor con el dabigatrán

en dosis de 150 mg (RR = 1.21; $p = 0.009$). Los índices de TEV mayor y de mortalidad relacionada con el TEV no difirieron entre el dabigatrán en dosis de 220 mg diarios y la enoxaparina (RR = 0.80; $p = 0.24$) ni entre el dabigatrán en dosis de 150 mg/día y la enoxaparina (RR = 1.12; $p = 0.49$).

El apixabán disminuyó el riesgo de trombosis venosa profunda sintomática respecto de la enoxaparina (RR = 0.41; $p = 0.04$) pero se asoció con un mayor número de casos de embolismo pulmonar (RR = 1.25; $p = 0.72$), con heterogeneidad marginal ($p = 0.11$; $I^2 = 51\%$). En cambio, los resultados para la embolia pulmonar fueron homogéneos en los dos estudios en pacientes con reemplazo total de rodilla ($p = 0.37$; $I^2 = 0\%$). En ellos, el apixabán se asoció con un incremento significativo de embolismo pulmonar sintomático en comparación con la enoxaparina (RR = 2.56; $p = 0.03$). Por el contrario, el apixabán redujo el riesgo total de TEV y la mortalidad por cualquier causa (RR = 0.63; $p = 0.03$) y tendió a disminuir el riesgo de TEV mayor y de muerte relacionada con el TEV (RR = 0.61; $p = 0.12$) en comparación con la enoxaparina.

Variable primaria de seguridad

El rivaroxabán se asoció con un incremento significativo del riesgo de hemorragia clínicamente relevante (RR = 1.25; IC 95%: 1.05 a 1.49; $p = 0.001$). El dabigatrán no se diferenció significativamente de la enoxaparina (RR = 1.12; IC 95%: 0.94 a 1.35; $p = 0.21$). El riesgo fue similar con ambas dosis de dabigatrán (220 mg, RR = 1.12; $p = 0.26$ y 150 mg, RR = 1.12; $p = 0.34$). En cambio, el apixabán se acompañó de un riesgo sustancialmente inferior de hemorragia clínicamente relevante respecto de la enoxaparina (RR = 0.82; IC 95%: 0.69 a 0.98; $p = 0.03$). No se encontró heterogeneidad entre los estudios que compararon los anticoagulantes orales con la enoxaparina.

Variables secundarias de seguridad

El rivaroxabán se asoció con un aumento no significativo del riesgo de hemorragia mayor (RR = 1.29; $p = 0.07$) y de hemorragia clínicamente relevante (RR = 1.21; $p = 0.07$). Respecto de la enoxaparina, el dabigatrán se asoció con un riesgo similar de hemorragia mayor (RR = 0.94; $p = 0.79$) y con incremento no significativo del riesgo de hemorragia clínicamente relevante (RR = 1.19; $p = 0.11$). El apixabán tendió a reducir la incidencia de hemorragia mayor (RR = 0.81; $p = 0.46$) y de la hemorragia clínicamente relevante (RR = 0.83; $p = 0.05$).

No se registraron diferencias significativas en la variable clínica neta (TEV sintomático, hemorragia mayor y mortalidad) en relación con el tipo de cirugía; sin embargo, globalmente el beneficio clínico de los nuevos anticoagulantes tendió a ser mayor en los pacientes sometidos a artroplastia total de cadera. En las comparaciones indirectas, el rivaroxabán tendió a asociarse con el riesgo más bajo de TEV sintomático, en tanto que el apixabán se acompañó del riesgo más bajo de hemorragia clínicamente relevante. El número absoluto de eventos clínicos evitados, por cada mil pacientes tratados con rivaroxabán, respecto de enoxaparina, dabigatrán o apixabán fue, en general, similar a la cantidad adicional de eventos hemorrágicos. No se registraron diferencias absolutas significativas en la evolución clínica neta. Los hallazgos de los análisis de sensibilidad fueron similares a los de los modelos primarios.

En los modelos de efectos fijos, los IC fueron menos amplios, un fenómeno que sugiere un riesgo más bajo de TEV sintomático en asociación con el rivaroxabán respecto del dabigatrán (RR = 0.53) o del apixabán (RR = 0.51). No se encontraron indicios de sesgo de publicación.

Discusión

Los resultados de la presente revisión sistemática y metanálisis sugieren que la mayor eficacia asociada con los nuevos anticoagulantes por lo general se acompaña de un riesgo más elevado de hemorragia mayor. Al considerar conjuntamente la eficacia (TEV sintomático) y la seguridad (hemorragia mayor y mortalidad) no se comprobaron diferencias significativas entre los distintos anticoagulantes. Por ejemplo, el rivaroxabán sería más eficaz que la enoxaparina para prevenir episodios sintomáticos de TEV pero a expensas de un mayor riesgo de hemorragia clínicamente relevante. El dabigatrán, por su parte, sería al menos igual de eficaz que la enoxaparina en términos del riesgo de TEV sintomático; sin embargo se comprobó heterogeneidad importante entre los estudios. Los datos venográficos sobre los episodios de TEV mayor y de TEV en total indican que la dosis más alta no es inferior a la enoxaparina; la dosis más baja de dabigatrán estaría especialmente indicada en los enfermos de más de 75 años y en los pacientes con insuficiencia renal moderada. En el metanálisis, el riesgo de hemorragia clínicamente relevante no difirió entre el dabigatrán y la enoxaparina; los resultados, sin embargo, no pueden considerarse definitivos.

El apixabán se acompañó de una menor incidencia de hemorragia respecto de la enoxaparina; sin embargo, se vinculó con un mayor riesgo de embolismo pulmonar, especialmente en los estudios con pacientes sometidos a artroplastia de rodilla. Los hallazgos podrían estar relacionados con el momento en el cual se indicó la primera dosis del fármaco. Además, la definición de hemorragia ejerció una influencia considerable en la seguridad de los distintos agentes.

La inclusión de un número significativo de enfermos (más de 30 000) de 16 estudios clínicos aleatorizados y la falta de sesgos de publicación son ventajas indudables del presente estudio. Por el contrario, la variable primaria de eficacia (TEV sintomático) fue un parámetro secundario de evolución en todos los estudios.

Cabe destacar que en la práctica diaria es esperable un mayor riesgo de TEV sintomático y de hemorragia en comparación con los trabajos clínicos, en los cuales se aplican criterios estrictos de inclusión y exclusión. Por ejemplo, en los sujetos de edad avanzada y en otras situaciones especiales, el incremento del riesgo de hemorragia supera al del TEV, de forma tal que el riesgo de hemorragia, en asociación con los nuevos anticoagulantes, debe ser especialmente contemplado en la práctica diaria.

Conclusiones

La mayor eficacia asociada con los nuevos anticoagulantes en general tiene lugar a expensas de un mayor riesgo de hemorragia, una situación que merece atención particular en el abordaje rutinario de los enfermos. Al considerar conjuntamente la eficacia (TEV sintomático) y la seguridad (hemorragia mayor y mortalidad) no se comprobaron diferencias significativas entre los distintos anticoagulantes.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/131771

Novedades seleccionadas

7 - Demuestran Elevada Prevalencia de Deficiencia de Vitamina D en Personas con Infarto Agudo de Miocardio

Lee J, Gadi R, O'Keefe J

American Journal of Cardiology 107(11):1636-1638, Mar 2011

De acuerdo con la información científica disponible, se describe una asociación entre la enfermedad cardiovascular y la deficiencia de vitamina D. De todos modos, no se han definido las tasas de prevalencia o las características de esta alteración en individuos con infarto agudo de miocardio. Se advierte que la deficiencia de vitamina D es una problemática de tratamiento simple, por lo cual el diagnóstico de esta afección en sujetos con infarto de miocardio permitirá reconocer, tratar y finalmente optimizar el pronóstico de estos enfermos.

En el presente análisis, los autores informan los resultados de un subestudio del ensayo *Translational Research Investigating Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status* (TRIUMPH). En el estudio original, de diseño multicéntrico, participaron individuos no menores de 18 años, con biomarcadores séricos de lesión miocárdica (incremento de troponinas o de la fracción MB de la creatina fosfoquinasa) y signos electrocardiográficos de infarto de miocardio de menos de 24 horas de evolución. En los últimos 239 pacientes incluidos de modo consecutivo en este registro, se efectuó una determinación de los niveles circulantes de 25-hidroxi-vitamina D (25[OH]D), además de la investigación de datos demográficos y de antecedentes clínicos familiares y personales, así como de otras variables bioquímicas. Se definió como normal un nivel de 25(OH) D \geq 30 ng/ml, mientras que las concentraciones de entre 20 y 30 ng/ml o menores de 20 ng/ml se consideraron respectivamente como insuficiencia o deficiencia de vitamina D. Si bien no se reconocieron heterogeneidades significativas en relación con los subgrupos definidos por edad o por sexo, la deficiencia de vitamina D fue más frecuente en los sujetos que no eran de raza blanca, así como en los individuos con menor nivel socioeconómico, sin seguro médico, con diabetes o con menores niveles de actividad. Asimismo, los pacientes con deficiencia de vitamina D tenían una probabilidad estadísticamente más elevada de tener un mayor índice de masa corporal y un mayor nivel de parathormona circulante. Según manifiestan los investigadores, el 75% de los participantes se caracterizaban por concentraciones deficientes de vitamina D; sin embargo, al incluir a los individuos con insuficiencia, la proporción de pacientes con infarto de miocardio y niveles subóptimos de vitamina D alcanzó el 96%.

Se advierte que la deficiencia de vitamina D se ha asociado en forma destacada con los factores de riesgo vascular, la inflamación y el pronóstico de la enfermedad cardiovascular. No obstante, no se dispone de ensayos aleatorizados en los cuales se haya demostrado que la normalización de los niveles de esta hormona se asocia con una optimización de la salud cardiovascular. Sin embargo, se asegura que la deficiencia de vitamina D se vincula con diversas alteraciones, con especial énfasis en la función inmunitaria y musculoesquelética. Por consiguiente, se postula que la pesquisa de los niveles de vitamina D en las personas con infarto de miocardio, con corrección de los casos de deficiencia de acuerdo con las normativas recomendadas, podría asociarse con una optimización de la salud en general.

De este modo, los investigadores destacan que la deficiencia de la vitamina D se encontraba presente en casi la totalidad de una cohorte de origen multicéntrico de pacientes estadounidenses con infarto de miocardio. Se hace énfasis en la necesidad de estudios prospectivos para definir los posibles beneficios de la pesquisa y el tratamiento de esta alteración de elevada prevalencia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/126458

8 - El Candesartán es Eficaz y Seguro en los Pacientes Sometidos a Trasplante Renal

Ishii T, Yasuda M, Nishioka T

Transplantation Proceedings 44(3):638-641, Abr 2012

En los pacientes sometidos a trasplante renal, la prevención del daño renal no inmunológico vinculado con la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la edad de los injertos es fundamental para prolongar la supervivencia del trasplante a largo plazo. En este contexto, añaden los autores, la prevención y el tratamiento de la hipertensión arterial tienen un papel decisivo, ya que las enfermedades cardiovasculares se asocian con un pronóstico muy desfavorable en estos pacientes. De hecho, las enfermedades coronarias y cerebrovasculares son la causa de alrededor de una tercera parte de las defunciones, en todos los enfermos de Japón sometidos a trasplante.

Algunos estudios experimentales y clínicos a pequeña escala sugirieron que los bloqueantes de los receptores tipo 1 de angiotensina II (BRA) se asocian con efectos protectores renales, semejantes a los que se han descrito con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Más aun, un trabajo de 2001 confirmó que la protección renal asociada con los BRA es independiente de la acción hipotensora. Los autores señalan que sobre la base de estos hallazgos, los enfermos de Japón sometidos a trasplante renal son tratados sistemáticamente con BRA. En el presente estudio refieren los cambios en la presión arterial, en la función del injerto y en la excreción urinaria de proteínas en pacientes sometidos a trasplante renal, tratados con BRA.

En la investigación fueron incluidos 41 enfermos (31 hombres y 10 mujeres) con trasplante renal y proteinuria (\geq 15 mg/dl) o hipertensión arterial (\geq 130/80 mm Hg), tratados con candesartán cilexetil por vía oral durante \geq 12 meses (duración promedio del tratamiento de 4.8 años). Seis pacientes recibieron terapia con candesartán durante 9 años. En cada control se efectuaron dos registros de la presión arterial y se consideró el promedio de ambas determinaciones. La medición cualitativa de las proteínas en la parte media de chorro miccional se realizó con tiras reactivas. El índice de filtrado glomerular (IFG) se estimó con la ecuación japonesa que considera la concentración de la creatinina y la edad. Los pacientes tratados con terapia antihipertensiva combinada

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

(34.1% de los casos) sólo recibieron antagonistas de los canales de calcio; el esquema inmunosupresor consistió básicamente en dos o tres fármacos, con un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus [53.7%] o ciclosporina [43.9% de los casos]). El 82.9% de los enfermos recibieron corticoides.

Los niveles séricos de la creatinina al inicio del tratamiento fueron de 1.51 ± 0.53 mg/dl y de 1.79 ± 1.13 mg/dl al final de la evaluación, sin aumentos significativos en el curso del estudio.

El IFG estimado fue de 45.05 ± 17.89 ml/min/1.73 m² al inicio y de 39.43 ± 14.56 ml/min/1.73 m² al final de la investigación; no se observaron descensos importantes en este parámetro en el período de seguimiento.

El porcentaje de pacientes sin proteinuria o con niveles mínimos de proteínas en orina aumentó significativamente de 41.4% al inicio a 63.4% al final del estudio ($p < 0.01$). Ocho enfermos recibieron candesartán en ausencia de proteinuria, con el objetivo de disminuir las cifras de presión arterial.

Los valores basales de la presión arterial sistólica y diastólica fueron de 134.7 ± 20.6 mm Hg y de 80.8 ± 14.2 mm Hg, respectivamente. En el mismo orden, al final del estudio, las cifras fueron de 124.9 ± 13.7 mm Hg y de 72.9 ± 11.1 mm Hg. En ningún enfermo se comprobó un descenso excesivo de la presión arterial.

El 56.1% (23 de 41) y 68.3% (28 de 41) de los enfermos alcanzó los valores deseados de presión arterial sistólica y diastólica en la enfermedad renal crónica, respectivamente. El tratamiento se consideró insuficiente en términos de la reducción esperada de la presión arterial sistólica.

El efecto protector renal del candesartán se valoró a partir de las modificaciones en el IFG (reducción a la mitad o < 30 ml/min/1.73 m²). En los análisis de variables múltiples, la edad y el tratamiento con micofenolato mofetil ejercieron efectos favorables sobre la funcionalidad renal.

Diversos estudios con animales y con pacientes con nefropatía diabética sugirieron que los BRA se asocian con protección renal. Probablemente, añaden los autores, este beneficio esté relacionado con la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). De hecho, se sabe que la angiotensina II y la aldosterona se asocian con estrés oxidativo en el tejido renal; como consecuencia de lo cual se produce fibrosis intersticial y daño tubular y endotelial.

Los estudios clínicos a gran escala demostraron que los BRA reducen la albuminuria en los pacientes con enfermedad renal crónica; además, podrían retrasar el deterioro de la funcionalidad renal a nefropatía franca o incluso a diálisis. La información en conjunto sugiere que la terapia con BRA mejora el pronóstico de los sujetos con enfermedad renal crónica.

Luego del trasplante renal se comprueba activación del SRAA, de forma tal que el uso de BRA podría ser particularmente útil para evitar la disfunción del injerto y para mejorar la supervivencia del injerto y del enfermo. La dosis recomendada de BRA en este contexto es superior a la que se indica para disminuir la presión arterial. Sin embargo, las dosis más altas de BRA no se asocian necesariamente con reducciones mayores de la presión arterial.

Los BRA pueden inducir hiperpotasemia y reducir la función renal, motivos por los cuales, la dosis de inicio debe ser baja. Aun así, en el presente estudio no se encontró una disminución exagerada de la presión arterial; el fenómeno

opuesto, en cambio, fue habitual. En este contexto, los BRA deberían utilizarse en combinación con otros agentes antihipertensivos, por ejemplo, antagonistas de los canales de calcio, fármacos que los autores consideran de primera línea para lograr las cifras deseadas de presión arterial de 130/80 mm Hg.

Los hallazgos del presente estudio confirman que los inhibidores del SRAA son útiles para controlar la proteinuria en los enfermos con trasplante renal, con el propósito de proteger la función del injerto y para evitar enfermedades cardiovasculares. Los estudios futuros serán de gran utilidad para establecer con certeza el papel de los fármacos más nuevos, tales como antagonistas de los receptores de la aldosterona e inhibidores directos de la renina, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130369

9 - Los Betabloqueantes son Seguros en los Pacientes con Diabetes Tipo 2 e Insuficiencia Cardíaca Sistólica

Wai B, Kearney L, Srivastava P y colaboradores

Cardiovascular Diabetology 11:14, Feb 2012

Los betabloqueantes (BB) son beneficiosos para los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica (ICS). A pesar de que entre los pacientes con diabetes la prevalencia de ICS y de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es elevada, alrededor del 12% y entre 6% y 25%, respectivamente, estos sujetos no suelen recibir el tratamiento adecuado con BB. En un estudio con personas hipertensas y diabetes tipo 2 sin ICS, el carvedilol, respecto del metoprolol, modificó favorablemente el control de la glucemia. En la presente investigación, los autores evalúan la acción de los BB sobre el control metabólico, la función renal, la albuminuria y el perfil de lípidos en pacientes con diabetes tipo 2 e ICS y comparan los efectos de los BB no selectivos (carvedilol) con los de los BB beta 1 selectivos (bisoprolol).

Fueron evaluados enfermos consecutivos con diabetes tipo 2, que habían estado internados por descompensación de la ICS en un hospital académico de alta complejidad. Los participantes, seguidos prospectivamente, recibieron carvedilol o bisoprolol con aumento progresivo de la dosis hasta la máxima tolerada (10 mg de bisoprolol o 50 mg de carvedilol por día); la elección del fármaco estuvo a cargo del profesional. Los enfermos recibieron los restantes agentes indicados para la ICS, según lo establecen las recomendaciones vigentes. Ninguno de los pacientes había recibido BB antes de la internación índice. La cantidad de fármacos anti-diabéticos no se modificó durante el seguimiento.

La ICS se diagnosticó sobre la base de los signos y síntomas y en presencia de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50%. En la primera visita se registró la clase funcional según la *New York Heart Association*. Se obtuvieron muestras de sangre y orina antes de iniciar el tratamiento con BB y en el transcurso de los tres meses posteriores a la administración de la dosis máxima tolerada. El control de la glucemia se valoró mediante los niveles de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), en tanto que la función renal se estimó con el índice de filtrado glomerular (IFG) y con la albuminuria (cociente urinario de albúmina y creatinina [CAC]). La microalbuminuria se definió con un CAC



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

mayor de 30 mg/g pero menor de 300 mg/g. Se valoraron los niveles del colesterol total, del colesterol asociado con las lipoproteínas de alta y baja densidad y de los triglicéridos. Las modificaciones en el tiempo en las variables evolutivas se conocieron con pruebas de la *t*; las variables categóricas se analizaron con pruebas de Fisher.

La muestra de análisis abarcó 125 pacientes con ICS y diabetes tipo 2; 80 de ellos recibieron carvedilol y 45 fueron tratados con bisoprolol. La duración promedio del tratamiento con carvedilol y bisoprolol fue de 1.9 años y 1.4 años, respectivamente (diferencia no significativa). La dosis máxima promedio del carvedilol y bisoprolol fue de 26.5 ± 21.1 mg/d y de 5.8 ± 3 mg/d, respectivamente. La mayoría de los pacientes de ambos grupos era de sexo masculino; la clase funcional, los restantes fármacos cardiológicos y los agentes antidiabéticos fueron semejantes en los dos grupos.

El control de la glucemia mejoró en los pacientes que recibieron carvedilol: la concentración de la HbA_{1c} se redujo de $7.8\% \pm 0.21\%$ a $7.3\% \pm 0.17\%$; $p = 0.02$) pero no se modificó en forma significativa en los enfermos tratados con bisoprolol ($7.0\% \pm 0.2\%$ a $6.9\% \pm 0.23\%$; $p = 0.92$). Sin embargo, no se registraron diferencias significativas en los cambios en la HbA_{1c} entre ambos grupos, entre el inicio y el momento en el que se alcanzó la dosis máxima de BB ($-0.5 \pm 1.4\%$ en el grupo de carvedilol en comparación con $0.2 \pm 1.3\%$ en el grupo de bisoprolol; $p = 0.09$). En todos los pacientes se registraron reducciones significativas del IFG; no obstante, no se observaron diferencias sustanciales en este parámetro en relación con el BB. El porcentaje de pacientes con microalbuminuria se mantuvo estable en ambos grupos; el perfil de lípidos tampoco se modificó considerablemente en ningún enfermo.

Los hallazgos de la presente investigación indican que en los enfermos con diabetes tipo 2 e ICS, los BB no comprometen el control de la glucemia, el perfil de lípidos ni el estado de la albuminuria; por lo tanto, añaden los autores, los BB no deberían interrumpirse en estos pacientes.

En un estudio previo (GEMINI) en sujetos con diabetes tipo 2 e hipertensión, los enfermos tratados con carvedilol (BB no selectivo) no presentaron cambios importantes en la HbA_{1c} mientras que los niveles aumentaron considerablemente entre los pacientes que recibieron tartrato de metoprolol (BB beta 1 selectivo). Un subanálisis del mismo estudio también reveló un incremento de la resistencia a la insulina en el modelo de la homeostasis, entre los sujetos tratados con metoprolol. En otra investigación en pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con metoprolol se asoció con un deterioro sustancial de la función del endotelio asociada con la insulina; la funcionalidad en cambio se mantuvo preservada en los enfermos que recibieron carvedilol. Algunos investigadores sostienen que las diferencias obedecerían a que los BB beta 1 selectivos –como atenolol y metoprolol– ocasionan vasoconstricción, reducción del flujo arterial periférico y, tal vez, exacerbación de la resistencia a la insulina. Por el contrario, el bloqueo alfa adrenérgico asociado con el carvedilol permitiría un mayor flujo sanguíneo y una mejor utilización de la glucosa.

No obstante, los efectos distintivos de los BB observados en pacientes con diabetes e hipertensión podrían no ser aplicables a los enfermos diabéticos con ICS ya que estos últimos presentan mayor tono simpático. En el presente estudio se comprobó una mejoría significativa del control de la glucemia en el intervalo hasta que se llegó a la dosis máxima tolerada del carvedilol, un fenómeno que no se produjo en los pacientes tratados con bisoprolol. La falta de diferencia significativa en este contexto, sin embargo,

podría obedecer al sesgo asociado con los niveles basales de la HbA_{1c}; por ende, añaden los autores, los resultados no pueden considerarse definitivos.

En el estudio GEMINI, los pacientes tratados con carvedilol presentaron una mayor reducción de la microalbuminuria en comparación con los enfermos asignados a metoprolol, diferencia que no se observó en la presente investigación tal vez como consecuencia de que la incidencia de microalbuminuria es mayor en los enfermos con ICS. De hecho, la mitad de los participantes del presente estudio presentó microalbuminuria en el curso del estudio, una frecuencia significativamente más alta que la correspondiente a la población general de pacientes con diabetes tipo 2. Por ejemplo, en la *National Health and Nutrition Examination Survey*, la prevalencia de microalbuminuria entre los enfermos con diabetes fue de 29%. En opinión de los autores, el mayor porcentaje de personas con microalbuminuria tendría que ver con la disfunción endotelial. En efecto, en un trabajo previo en pacientes afroamericanos con diabetes tipo 2 e hipertensión, la función endotelial y la albuminuria mejoraron con el tratamiento con carvedilol, en tanto que la última variable no se modificó con el metoprolol. Por el contrario, en otra investigación reciente con pacientes con insuficiencia cardíaca leve, 16% de ellos diabéticos, el cambio de carvedilol por succinato o tartrato de metoprolol no se asoció con cambios en la vasodilatación dependiente del endotelio. En el presente estudio no se encontraron modificaciones importantes en la albuminuria en ninguno de los grupos. El perfil de lípidos tampoco se comprometió.

Clásicamente se considera que los BB deben utilizarse con precaución en los enfermos diabéticos por el riesgo de que generen deterioro del control de la glucemia y del metabolismo de los lípidos. Sin embargo, el pronóstico de los enfermos con ICS es adverso y mejora considerablemente con los BB; los resultados de un metanálisis demuestran que los BB también son beneficiosos en los pacientes con ICS y diabetes. Debido a que el control adecuado de la glucemia es fundamental en los enfermos diabéticos, la observación de que los BB no comprometen el metabolismo es un hallazgo con consecuencias clínicas importantes.

Los BB no parecen afectar el control de la glucemia, el perfil de lípidos ni la albuminuria en los enfermos con diabetes tipo 2 e ICS. Más aun, si bien el carvedilol mejoró sustancialmente los niveles de la HbA_{1c}, las diferencias observadas entre ambos grupos no fueron significativas.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/130379

10 - El Candesartán Atenúa la Activación del Sistema Renina-Angiotensina en los Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica

Aleksova A, Masson S, Sinagra G

Cardiovascular Drugs and Therapy Publicación electrónica previa a la edición impresa, Feb 2012

La disfunción del ventrículo izquierdo (VI) asociada con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (IC) sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad a pesar de los avances terapéuticos recientes. El síndrome mencionado se caracteriza por la activación de los sistemas neurohormonales, cuya consecuencia es el incremento de la concentración plasmática de aldosterona y de péptidos natriuréticos.

Al menos dos trabajos demostraron que la aldosterona tiene un papel esencial en el remodelamiento estructural del corazón; los niveles séricos de la aldosterona se han asociado con la mortalidad global y cardiovascular, no sólo en los enfermos con IC crónica.

El péptido natriurético tipo B (BNP), recuerdan los autores, es una hormona cardíaca sintetizada por el miocardio auricular y ventricular, en respuesta al estrés de la pared asociado a la sobrecarga de volumen o presión. En diversos estudios, los niveles altos de BNP fueron un marcador sensible y específico de la disfunción del VI y un factor predictivo de la evolución.

En una investigación anterior, el tratamiento de la IC con inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) y betabloqueantes (BB) se asoció con mejoría del remodelado del VI y con menor activación neurohormonal. El agregado de antagonistas de los receptores de angiotensina a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se asocia con beneficios menos importantes. Por ejemplo, en el Val-HeFT, el agregado de valsartán a la terapia óptima de la IC indujo una mayor reducción del parámetro combinado de morbilidad y mortalidad pero no de la mortalidad evaluada en forma separada; además, redujo los niveles del BNP y de la aldosterona. Igualmente, en el CHARM, el candesartán se asoció con una disminución de la mortalidad y morbilidad, especialmente en los enfermos con reducción de la función del VI. Sin embargo, en el estudio no se comunicaron los efectos del tratamiento sobre los niveles plasmáticos del BNP o de la aldosterona.

El objetivo de la presente investigación fue determinar los cambios en estos parámetros asociados con el agregado de candesartán en dosis altas a la terapia estándar, en pacientes con IC y función ventricular preservada (fracción de eyección del VI [FEVI] igual o superior a 40%) o reducida (FEVI < 40%).

El *Effects of Candesartan Cilexetil vs. Standard Therapy on Serum Levels of Brain Natriuretic Peptide in Patients Suffering from Chronic Heart Failure with Depressed and Preserved Systolic Function* (CandHeart) fue un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado y de grupos paralelos de 48 semanas de duración, en pacientes con IC congestiva. Se incluyeron sujetos de 18 años o más de ambos sexos, con IC y clase funcional NYHA II a IV. Los enfermos con FEVI > 40% debían haber estado internados en el año previo por eventos cardiovasculares.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria al agregado de candesartán a la terapia de base (grupo 1) o a continuar con el tratamiento estándar para la IC (grupo 2). En el primer grupo, el candesartán se administró en dosis iniciales de 4 mg una vez por día; la dosis se duplicó progresivamente según la tolerancia, hasta la dosis máxima de 32 mg (en dos tomas diarias) después de 6 semanas de terapia.

Al inicio y en las semanas 12 y 48 se tomaron muestras de sangre para la determinación del BNP; la concentración plasmática de la aldosterona y el cociente urinario de albúmina y creatinina (CUAC) se valoraron al inicio y en la semana 48.

Al comienzo del estudio y en las semanas 12 y 48 se realizó ecocardiografía; se midieron la FEVI, el diámetro diastólico interno del VI y las dimensiones de la aurícula izquierda y derecha. Mediante estudio Doppler se estimó la velocidad

máxima de las ondas E y A y el tiempo de desaceleración de la onda E, entre otras variables.

El objetivo primario del estudio fue conocer los efectos del tratamiento durante tres meses con la dosis máxima tolerada de candesartán, en combinación con el tratamiento estándar de la IC, sobre los niveles del BNP. Las modificaciones a las 48 semanas de terapia y los cambios en la concentración de la aldosterona, en los parámetros ecocardiográficos, en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca y la calidad de vida, valorada con el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) fueron parámetros secundarios de análisis. Las comparaciones entre los grupos se efectuaron con pruebas de Mann-Whitney, de Wilcoxon o de Kruskal-Wallis, según el caso.

Entre 2005 y 2008, el CandHeart abarcó 514 pacientes en 70 centros de Italia. El estudio se interrumpió prematuramente por el número necesario de enfermos que se debían reclutar para detectar cambios significativos en los niveles del BNP, a los tres meses de terapia. Para 498 enfermos se dispuso de datos sobre el BNP, al inicio y en el seguimiento.

Los pacientes tenían 66 años en promedio y el 76.1% de la cohorte fue de sexo masculino. El 39.5% tenía más de 70 años. La FEVI promedio fue de $36.2 \pm 9.7\%$ y el 24.9% de los enfermos tenía FEVI igual o superior al 40%. La mayoría de los participantes presentaba síntomas leves de IC (el 73.3% tenía clase funcional II). Independientemente de la fracción de eyección, la causa más común de la IC fue la enfermedad cardíaca isquémica. El 58% de los enfermos había sido internado por eventos cardiovasculares en los 12 meses previos al reclutamiento. El 50.9% y 25.9% de los pacientes tenía antecedentes de hipertensión arterial y diabetes, respectivamente. El 91.8% de los enfermos recibía IECA y el 85.4% estaba tratado con BB. Las dosis diarias promedio de enalapril, lisinopril y ramipril (los tres IECA más utilizados) fueron de 16 mg, 14 mg y 6.3 mg, respectivamente. Alrededor de la mitad de los enfermos utilizaba la dosis recomendada. El 35.2% de los pacientes estaba tratado con antagonistas de la aldosterona. Las características basales de los sujetos de los grupos 1 y 2 fueron similares.

El 62% de los pacientes toleró la dosis máxima de candesartán durante los primeros tres meses del estudio (25 mg diarios en promedio). Globalmente, la exposición al candesartán por paciente fue de 262 ± 126 días (mediana de 336 días) en el curso de las 48 semanas de seguimiento.

Al tercer mes de terapia no se observaron diferencias significativas en los cambios de la presión arterial sistólica (PAS) entre ambos grupos. Sin embargo, hacia la semana 48, la PAS disminuyó en promedio en 1.5 mm Hg en el grupo 1 y aumentó en 2 mm Hg en promedio en el grupo 2 ($p = 0.02$). Las diferencias en la presión arterial diastólica entre los grupos no fueron significativas en ningún momento de evaluación.

En la totalidad de la cohorte, la concentración promedio basal del BNP fue de 147 pg/ml, sin diferencias importantes entre los grupos. Los niveles del BNP fueron significativamente más altos en los enfermos con FEVI < 40% en comparación con los sujetos FEVI $\geq 40\%$ ($p = 0.033$). Los niveles del BNP disminuyeron en ambos grupos a las 12 y 48 semanas, sin diferencias sustanciales entre ambos. La mediana de la reducción absoluta en las primeras 12 semanas (variable primaria de análisis) fue de -18 pg/ml en el grupo 1 ($n = 194$) y de -11 pg/ml en el grupo 2 ($n = 210$; $p = 0.35$). A las 48 semanas, los valores fueron de -17 y -24 pg/ml ($p = 0.98$), en el mismo orden.



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

El análisis en la población por protocolo que abarcó los pacientes que durante los primeros tres meses consumieron la medicación al menos durante el 80% del tiempo, reveló hallazgos similares, incluso al considerar la FEVI: reducción absoluta a las 12 semanas de -18 pg/ml en el grupo 1 y de -8 pg/ml en el grupo 2 (n = 170 y 191, respectivamente; p = 0.58).

La mediana de la concentración basal de aldosterona fue de 143 pg/ml, similar en los dos grupos y en todos los enfermos, independientemente de la FEVI. El tratamiento con candesartán se asoció con una reducción importante de los niveles de la aldosterona a las 48 semanas (-13 pg/ml en el grupo 1 y +4 pg/ml en el grupo 2; p = 0.009).

El CUAC basal fue de 10.2 mg/g, similar en ambos grupos y en todos los enfermos, al comparar aquellos con FEVI \geq 40% o < 40%. No se registraron diferencias en los cambios de este parámetro a las 48 semanas, entre los grupos 1 y 2.

Las variables ecocardiográficas basales fueron similares en todos los enfermos; se constató una fuerte asociación entre los niveles iniciales del BNP (en tercios) y la FEVI, el índice del diámetro interno diastólico del ventrículo izquierdo, el área de la aurícula izquierda y la excursión sistólica en el plano del anillo tricuspídeo, aunque no así con los indicadores de la función diastólica del VI. Por el contrario, la concentración de la aldosterona no se correlacionó con ninguna variable ecocardiográfica. La FEVI aumentó más en el grupo 1 que en el grupo 2 a las 12 semanas (p = 0.09) y a las 48 semanas (p = 0.01). El incremento de la FEVI asociado con el candesartán se observó casi exclusivamente en los enfermos con FEVI basal < 40% (p < 0.01). El diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo disminuyó hacia la semana 12 en 16% en el grupo 1 y en 0% en el grupo 2 (p = 0.05). El área de la aurícula izquierda se redujo en los enfermos asignados al candesartán en 2.1% y 3.3% a las 12 y 48 semanas, respectivamente (p = 0.11 y p = 0.04 en ese orden, en comparación con el grupo 2).

Al momento de la aleatorización, todos los pacientes tenían clase funcional NYHA II a IV al inicio. Aunque después de 12 semanas, el número de pacientes con mejoría fue mayor entre los asignados a candesartán, la diferencia no fue estadísticamente significativa. A las 48 semanas, 60 y 45 enfermos de los grupos 1 y 2, respectivamente, presentaron mejoría de la clase funcional (p = 0.09). Los pacientes de los dos grupos de tratamiento presentaron mejoría de la calidad de vida; sin embargo, el beneficio fue más importante entre los sujetos que recibieron candesartán. El 57% y 49% de los pacientes de los grupos 1 y 2, respectivamente, mejoraron más de 5 puntos en el KCCQ (p = 0.17).

El 10.5% de los sujetos tratados con candesartán interrumpieron prematuramente el protocolo, esencialmente como consecuencia de efectos adversos (6.6% de los casos: hipotensión, hiperpotasemia, astenia, reacciones alérgicas, edema pulmonar, insuficiencia renal aguda con hiperpotasemia y anemia en combinación con aumento de los niveles de aspartato aminotransferasa). No se observaron diferencias entre los grupos en la mortalidad o en el índice de internaciones.

En el CandHeart, el tratamiento con candesartán durante tres meses no modificó los niveles de BNP; sin embargo, el agregado de candesartán a la terapia convencional se asoció con disminuciones importantes de los niveles de la aldosterona y con un aumento de la FEVI. Este último beneficio fue aun más importante a las 48 semanas, un hallazgo compatible con el efecto lento de los bloqueantes de los receptores de angiotensina sobre el remodelado ventricular. Los pacientes tratados con candesartán también mejoraron clínicamente y en términos de la calidad de vida.

En la IC crónica, señalan los autores, la activación excesiva del SRA motiva una mayor producción de aldosterona, con agravamiento de las respuestas hemodinámicas por la retención excesiva de sodio y por la expansión del volumen extracelular. Además, la aldosterona contribuye en la progresión de la IC mediante la fibrosis intersticial del miocardio. En el *Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD)* también se comprobaron efectos favorables del candesartán, agregado al tratamiento convencional, sobre el remodelado del VI.

El candesartán se asoció con un buen perfil de tolerabilidad, en los enfermos con IC, independientemente de la función del VI y de la edad. En opinión de los autores, las diferencias en el BNP observadas en el CandHeart y en diversos trabajos previos tendrían que ver con la gravedad basal de los enfermos evaluados y con el tratamiento.

En conclusión, los resultados del CandHeart indican que en pacientes con IC, el agregado de candesartán al tratamiento médico estándar se tolera bien y se asocia con una supresión importante de la activación del SRA, a juzgar por el descenso de los niveles de la aldosterona. El candesartán también mejoró la función del VI. Sin embargo, no fue superior al tratamiento estándar en términos de la reducción de la concentración del BNP.

 Información adicional en www.sicialud.com/dato/resiic.php/131761

Autoevaluaciones de lectura

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 efectos ejercen los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en los enfermos con regurgitación aórtica?	A) Reducen la mortalidad de cualquier etiología. B) Reducen la frecuencia de eventos cardiovasculares. C) Reducen la frecuencia de eventos vinculados con la valvulopatía. D) Todos ellos.
2	¿Cuál de los siguientes betabloqueantes (BB) es más eficaz en términos de la reducción del riesgo de muerte súbita, en pacientes con insuficiencia cardíaca?	A) El carvedilol. B) El metoprolol. C) El bisoprolol. D) Todos son igualmente eficaces.
3	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en relación con la disminución de la presión arterial, en los primeros días posteriores a un accidente cerebrovascular (ACV)?	A) Los pacientes con disminuciones importantes de la presión arterial tienen mayor riesgo de eventos adversos tempranos. B) Los pacientes con aumento de la presión arterial tienen mayor riesgo de eventos adversos tempranos. C) Los pacientes sin cambios en la presión arterial tienen mayor riesgo de eventos adversos tempranos. D) Todos estos enunciados son ciertos.
4	¿Cuál de estos beneficios se describe en los pacientes hipertensos tratados con candesartán, un antagonista de los receptores de la angiotensina II?	A) Menor riesgo de insuficiencia cardíaca. B) Menor riesgo de accidente cerebrovascular. C) Menor riesgo de nefropatía diabética. D) Todas son correctas.
5	¿Cuál de estos beneficios se asocia con el uso de fondaparinux en sujetos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST?	A) Se requiere una sola dosis diaria. B) No induce trombocitopenia de causa farmacológica. C) Se asocia con menor riesgo de hemorragia grave. D) Todas son correctas.
6	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en relación con los nuevos anticoagulantes, respecto de la enoxaparina, en la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor?	A) El rivaroxabán se asocia con menor riesgo de TEV a expensas de un mayor riesgo de hemorragia clínicamente relevante. B) Los nuevos anticoagulantes no difieren significativamente entre sí al considerar conjuntamente los riesgos y los beneficios. C) Ambos enunciados son correctos. D) Depende del tipo de cirugía.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todos ellos.	Un amplio estudio retrospectivo reveló todos estos beneficios.	D
2	El metoprolol.	Aunque los tres fármacos se asocian con una disminución significativa del riesgo de muerte súbita, el beneficio es mayor con el metoprolol, respecto del carvedilol y del bisoprolol.	B
3	Todos estos enunciados son ciertos.	En comparación con los enfermos que presentan cambios leves de la presión arterial, todos estos grupos tienen mayor riesgo de sufrir eventos adversos en las primeras 72 horas posteriores al ACV.	D
4	Todas son correctas.	La utilización de candesartán se ha asociado con un menor riesgo de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética y retraso y prevención de la retinopatía secundaria a diabetes.	D
5	Todas son correctas.	Entre sus beneficios se destacan la administración de una única dosis diaria, ausencia de inducción de trombocitopenia causada por heparina y falta de necesidad de control de la coagulación. Asimismo, en un análisis comparativo con la enoxaparina, el fondaparinux se ha vinculado con una reducción significativa del riesgo de hemorragia grave y del costo de tratamiento.	D
6	Ambos enunciados son correctos.	Una revisión sistemática y metanálisis de 16 estudios confirmó estas observaciones.	C