



TRABAJOS DISTINGUIDOS

VOLUMEN 23 / NUMERO 3 / DICIEMBRE 2022

CARDIOLOGIA

Auspicio exclusivo



Baliarda

Serie **Cardiología**



Volumen 23, Número 3, Diciembre 2022

| | Página |
|--|--------|
| Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas | 4 |
| Informes seleccionados | |
| Reseñas seleccionadas | |
| 1 - Prevención Secundaria del Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Diabetes <i>Anderson S, Marrs J</i> Drugs in Context 11(2021-10-1):1-12, Jun 2022 | 5 |
| 2 - Resultados Cardiovasculares y Renales de la Finerenona, un Antagonista Selectivo del Receptor Mineralocorticoide <i>Palanisamy S, Funes Hernández M, Chang T, Mahaffey K</i> Cardiology and Therapy 11(3):337-354, Sep 2022..... | 7 |
| 3 - El Papel Emergente de la Deformación Auricular Evaluada por Resonancia Magnética Cardíaca en Diferentes Entornos Cardiovasculares: Revisión Actualizada <i>Cau R, Bassareo P, Saba L y col.</i> European Radiology 32(7):4384-4394, Jul 2022 | 8 |
| 4 - Terapia Combinada de Ezetimibe y Rosuvastatina para la Dislipidemia: Perspectivas Actuales <i>Chilbert M, VanDuyn D, Ma Q y col.</i> Drug Design, Development and Therapy 16:2177-2186, Jul 2022 | 10 |
| Novedades seleccionadas | |
| 5 - El Cociente Lipoproteínas de Baja Densidad/Lipoproteínas de Alta Densidad <i>Sun T, Chen M, Zhang J y col.</i> BMC Cardiovascular Disorders 22(1):273, Jun 2022 | 12 |

| | Página |
|--|--------|
| 6 - Fármacos Combinados en un Único Comprimido para la Dislipidemia <i>Schiele F, Pérez de Isla L, Arca M, Vlachopoulos</i> American Journal of Cardiovascular Drugs 22(3):239-249, May 2022 | 13 |
| 7 - Relación entre los Fármacos Cardíacos y la Ansiedad <i>Rotvig C, Vinggaard Christensen A, Kikkenborg Berg S y col.</i> BMC Cardiovascular Disorders 22(1):280, Jun 2022 | 15 |
| Contacto directo | 17 |
| Autoevaluaciones de lectura y Respuestas correctas..... | 18 |

Conexiones Temáticas

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

| Especialidades | Artículos, números |
|-------------------------------------|--------------------|
| Atención Primaria | 1, 2, 4, 6, 7 |
| Bioquímica | 5 |
| Diabetología | 1-3 |
| Diagnóstico por Imágenes..... | 3 |
| Endocrinología y Metabolismo | 1, 2, 4-7 |
| Farmacología..... | 1, 2, 4, 6, 7 |
| Geriatría..... | 4, 7 |
| Medicina Familiar | 4, 5, 7 |
| Medicina Farmacéutica | 4, 7 |
| Medicina Interna | 3-5, 7 |
| Nefrología y Medio Interno | 2 |
| Neurología | 7 |
| Psiquiatría Clínica de Adultos..... | 7 |
| Salud Mental..... | 7 |
| Salud Pública..... | 1, 3-5 |



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elias N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Levi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Olindo Martino¹, Jorge Máspero, Marcelo Melero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
www.siicsalud.com

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, Ñuñoa (777-0236)

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

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

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

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.
Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos
que en esta publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que han redactado
los artículos originales. En virtud de que este material
ha sido intelectualmente compuesto por sus autores
exclusivamente, los editores y patrocinantes no son
responsables por la exactitud, precisión y vigencia científica
de la información, opiniones y conclusiones expresadas en
su contenido. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados
y 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.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

Juan Gagliardi

Comité de expertos

Harry Acquatella, Carlos Akel, Ricardo Ananía, Juan Aranda, Ramón Arcas Meca, Rafael Arcos, Enrique Asín Cardiel, José Azpitarte Almagro, Héctor Balbarrey, Aristóbulo Balestrini, Michel Batlouni, Oscar Bazzini, Gustavo Berri, Daniel Bracco, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Maranhao Alain Carpentier, Rodolfo Castro, Juan Carlos Chachques, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosín Aguilar, Julio d'Oliveira, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Gilberto Estrada Espinosa, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Farre, Luis de la Fuente, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Modesto García Moll, Enrique Garcilazo, Jean-Lion Guermontprez, Armenio Guimarães, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Itthuralde, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lázzari, Eduardo Lecannelier, Rafael Leite Luna, José Luis López Sendón, Alberto Lorenzatti, Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Rodolfo Neirotti, Fernando Otero, Miguel Oscar Payaslian, Ricardo Pérez de la Hoz, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel Pileggi, Daniel Piskorz, Juan Plastino, Adolfo Poliche, Daniel Rigou, Gregorio Róbago Pardo, Alberto Rodríguez Coronel, Eduardo Alberto Sampó, Ricardo Sarmiento, Edgardo Schapachnik, Fernando de la Serna, César Serra, Kazunitsu Shinji, Jorge Soni Cassani, Bernardo Tovar Gómez, Ernesto Weinschelbaum, Ezequiel José Zaidel.

Fuentes científicas (Cardiología y afines)

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

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

1 - Prevención Secundaria del Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Diabetes

Anderson S, Marrs J

Clinic Care Options, Reston; Billings Clinic, Billings, y otros centros participantes; EE.UU.

[Diabetes: How to Manage Cardiovascular Risk in Secondary Prevention Patients]

Drugs in Context 11(2021-10-1):1-12, Jun 2022

Los nuevos antihiperoglucemiantes agonistas del receptor GLP-1 e inhibidores SGLT-2 son agentes eficaces para el control glucémico y para la prevención cardiovascular en pacientes diabéticos con enfermedad aterosclerótica.

Los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), en comparación con individuos sin DBT2. La ECV es la causa de muerte en más de la mitad de las personas con DBT2, por lo que los expertos sostienen la necesidad de enfocarse en la prevención primaria y secundaria de la ECV en los pacientes diabéticos. La prevención primaria consiste en la reducción del riesgo de ECV aterosclerótica (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica). Los factores clave cuyo control disminuye las tasas de ECV aterosclerótica incluyen los eventos isquémicos, la hipertensión arterial (HTA), la hipercolesterolemia y los hábitos de vida poco saludables.

Los hipoglucemiantes no han sido un objetivo central en los estudios de reducción del riesgo cardiovascular. En la última década, sin embargo, estos agentes han sido objeto de mayor atención para las estrategias de prevención.

En esta revisión narrativa, los autores discuten las recomendaciones para disminuir el riesgo de ECV aterosclerótica en pacientes con DBT2, con un análisis específico del papel de los nuevos hipoglucemiantes.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática de publicaciones en idioma inglés en las bases de datos PubMed, Google Scholar y Cochrane Library, entre 1996 y 2021. Se seleccionaron para el análisis ensayos clínicos, estudios de observación, metanálisis, guías clínicas, revisiones y referencias cruzadas de artículos de relevancia.

Antiagregantes plaquetarios

La aspirina es eficaz para prevenir la morbilidad en pacientes con alto riesgo cardiovascular, pero el papel de los antiagregantes plaquetarios en la prevención primaria en pacientes con DBT2 es más débil. El estudio ASCEND comparó el beneficio de la aspirina (100 mg/día) con placebo en 15 840 pacientes

≥ 40 años con DBT2 y sin ECV aterosclerótica. Los resultados mostraron una reducción del 12% en el criterio principal de valoración (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) en los pacientes tratados con aspirina, frente al placebo (8.5% frente a 9.6%, $p = 0.01$), pero con un incremento significativo del riesgo de hemorragia en los sujetos tratados con aspirina (4.2% frente a 3.2%, $p = 0.003$). Actualmente, se recomienda la aspirina como prevención primaria en pacientes diabéticos ≥ 50 años, con aumento del riesgo cardiovascular y sin riesgo de hemorragia.

Antihipertensivos

La HTA es un factor de riesgo principal para la ECV aterosclerótica y para las complicaciones microvasculares. Muchos estudios clínicos han mostrado que los valores de presión arterial (PA) < 140/90 mm Hg reducen los eventos cardiovasculares. Además, múltiples metanálisis han concluido que en pacientes con DBT2 lograr valores de presión < 130/80 mm Hg reduce aún más el riesgo de ECV. La recomendación es iniciar el tratamiento antihipertensivo con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o con un bloqueante del receptor de angiotensina en pacientes con DBT2 y ECV aterosclerótica establecida.

Hipolipemiantes

Las estatinas son los agentes hipolipemiantes de primera elección en pacientes con ECV aterosclerótica, para prevenir un futuro evento cardiovascular. La información disponible para el paciente con DBT2 apoya estas conclusiones. Los expertos recomiendan un tratamiento de alta intensidad con estatinas en los pacientes con DBT2 y ECV aterosclerótica establecida, para lograr valores de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) menores de 70 mg/dl. La superioridad del tratamiento de alta intensidad sobre el de moderada intensidad se ha establecido en estudios clínicos. Está indicado el agregado de ezetimibe o de un inhibidor de la PCSK9 en los pacientes con intolerancia a las dosis máximas de estatinas.

Modificaciones en el estilo de vida

Existe información sustancial del beneficio de las modificaciones en el estilo de vida, en adición a los otros tratamientos. Las modificaciones incluyen medidas dietarias (reducción de la ingesta de sodio, aumento de la ingesta de potasio, reducción del consumo de

alcohol, aumento del consumo de ácidos grasos n-3, aumento de alimentos con alto contenido de fibra, aumento de consumo de vegetales ricos en estanoles y esteroides), aumento de la actividad física (150 minutos/semana de actividad física moderada) y reducción del peso en caso de sobrepeso u obesidad.

Hipoglucemiantes

En los estudios de riesgo cardiovascular, la reducción de la hemoglobina glucosilada y el descenso del peso son de magnitud modesta, por lo que los expertos consideran que el beneficio de los hipoglucemiantes es independiente del control glucémico y de la pérdida de peso. Más bien, los efectos cardiovasculares de protección de los hipoglucemiantes parecen ser específicos de cada clase farmacológica.

Metformina

Los posibles mecanismos de la metformina para la reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos son múltiples, e incluyen reducción de la inflamación, efectos beneficiosos sobre los lípidos, efectos antitrombóticos y antiateroscleróticos, mejoría de la microbiota intestinal, alteración del metabolismo cardíaco y normalización de la función endotelial.

Tiazolidindionas

La rosiglitazona y la pioglitazona tienen diferentes efectos en pacientes con DBT2 y ECV aterosclerótica. Aunque se ha informado que la rosiglitazona aumenta el riesgo de infarto de miocardio en estos pacientes, la pioglitazona tiene efectos favorables. El beneficio de este último fármaco parece provenir de la mejoría del perfil metabólico, de las propiedades antiinflamatorias y de los efectos vasculares beneficiosos.

Insulina

A pesar del amplio uso de la insulina en pacientes con DBT1 y DBT2, los mecanismos de reducción del riesgo cardiovascular son, en gran medida, desconocidos, y el efecto cardiovascular de protección en sí no ha sido inequívocamente probado. Los datos experimentales sugieren efectos antitrombóticos y antiateroscleróticos.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) tienen efectos beneficiosos sobre los parámetros metabólicos en el paciente con DBT2 (descenso de peso, reducción de lípidos, normalización de la PA), así como efectos de reducción de la inflamación y del estrés oxidativo, y mejoría de la función endotelial. Sin embargo, la mayoría de los estudios controlados de los inhibidores de la DPP-4 no han podido demostrar una reducción de eventos cardiovasculares graves, incluida la mortalidad. La saxagliptina, incluso, se ha asociado con aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca.

Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón

Los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) ejercen diversos efectos beneficiosos cardiovasculares y renales. Producen liberación del péptido natriurético auricular, lo que promueve la diuresis y tiene efectos cardiovasculares positivos. Además de natriuresis, los agonistas GLP-1 mejoran la función endotelial, producen descenso del peso corporal, reducen la PA y disminuyen la inflamación. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el uso de los agonistas GLP-1 dulaglutida, liraglutida y semaglutida (estos dos últimos por vía subcutánea) para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos con ECV aterosclerótica.

Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2

Los efectos cardiovasculares beneficiosos de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT-2) se deben a sus acciones hemodinámicas, similares a las de los agonistas GLP-1, e incluyen natriuresis, reducción de la precarga (diuresis), reducción de la poscarga (disminución de la rigidez arterial) y mejoría energética de los miocitos cardíacos (inhibición de los intercambiadores sodio/hidrógeno, aumento del calcio intramitocondrial). Los inhibidores SGLT-2 también reducen el ácido úrico, aumentan la oxidación de los ácidos grasos libres y favorecen la utilización metabólica de las cetonas. La FDA ha aprobado tres inhibidores SGLT-2 (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina) para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con DBT2 y ECV aterosclerótica.

Recomendaciones actuales

La *American Diabetes Association* y otras sociedades científicas estadounidenses y europeas recomiendan la indicación de un inhibidor SGLT-2 o de un agonista GLP-1 en pacientes con DBT2 y ECV aterosclerótica establecida. La selección de un agente específico debe hacerse tomando en consideración las características clínicas del paciente. Varios estudios clínicos en curso analizan los efectos del uso combinado de ambas clases de fármacos.

Conclusiones

Los pacientes con DBT2 y ECV aterosclerótica establecida tienen mayor riesgo de morbimortalidad por nuevos eventos cardiovasculares. Los tratamientos para la reducción del riesgo incluyen agentes no dirigidos al control de la glucemia (antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes, antihipertensivos) y agentes hipoglucemiantes, entre ellos, los fármacos más recientes (agonistas GLP-1 e inhibidores SGLT-2), que además de su efecto estabilizador de la glucemia, ejercen la protección cardiovascular. Los fármacos con acciones beneficiosas sobre la función renal tienen una relación directa con el efecto protector cardiovascular.

2 - Resultados Cardiovasculares y Renales de la Finerenona, un Antagonista Selectivo del Receptor Mineralocorticoide

Palanisamy S, Funes Hernández M, Chang T, Mahaffey K

Stanford University School of Medicine, Stanford, EE.UU.

[Cardiovascular and Renal Outcomes with Finerenone, a Selective Mineralocorticoid Receptor Antagonist]

Cardiology and Therapy 11(3):337-354, Sep 2022

La finerenona, un nuevo antagonista no esteroide del receptor mineralocorticoide, es eficaz para el tratamiento de los pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal crónica.

La aldosterona es una hormona suprarrenal con funciones fisiológicas claves para mantener la normotensión, la eunatremia y la normopotasemia. La sobreactivación de la aldosterona y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se ha involucrado en la fisiopatología de varias enfermedades cardiorrenales, entre ellas, la insuficiencia cardíaca (IC) y la hipertensión arterial.

En la IC, la secreción excesiva de aldosterona lleva a retención de agua y de sodio, activación simpática, hipertrofia y fibrosis miocárdica, y disminución de la sensibilidad del barorreflejo. La aldosterona actúa a través de los receptores mineralocorticoides (RMC), por lo que los antagonistas selectivos del receptor mineralocorticoide (ARMC) son agentes utilizados con frecuencia en pacientes con hiperaldosteronismo. Los ARMC más usados son la espironolactona y la eplerenona. Sus efectos beneficiosos incluyen aumento de la diuresis, reducción de la hipervolemia, bloqueo neurohormonal y suspensión del remodelamiento cardíaco.

El uso de ARMC está recomendado de rutina para la IC clase NYHA II a IV y para la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 35\%$, siempre que la tasa de filtración glomerular (TFG) sea > 30 ml/min/1.73 m² y que el potasio plasmático sea < 5.0 mEq/l. Los ARMC se recomiendan también en los pacientes con IC y con FEVI preservada, para disminuir las internaciones.

En pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), los ARMC reducen la albuminuria cuando se utilizan en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA), aunque existe el riesgo de insuficiencia renal aguda, hiperpotasemia e hipotensión. La finerenona es un nuevo ARMC no esteroide, con utilidad específica en pacientes con IRC albuminúrica e IC, y con menor riesgo de hiperpotasemia y de hipotensión. Estos efectos son mediados por mecanismos antiinflamatorios y antifibróticos.

En esta revisión, los autores resumen los mecanismos moleculares de la finerenona, su papel en la enfermedad cardiorrenal, los datos surgidos de los estudios clínicos y las líneas de investigación en curso.

Características y mecanismos de acción

La finerenona es un ARMC no esteroide creado a partir de la estructura de la dihidropiridina. Es un

ARMC selectivo, sin acción sobre los canales del calcio, que se distribuye en relación 1:1 en el tejido renal y cardíaco. Una vez unido al RMC, la finerenona retrasa la acumulación nuclear del complejo aldosterona-RMC y bloquea el reclutamiento de cofactores críticos de transcripción. La aldosterona está implicada en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular a través de mecanismos inflamatorios y fibróticos. Los pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen mayor incidencia de eventos cardiovasculares y de mortalidad por todas las causas. La alta ingesta de sodio es un factor de riesgo para el efecto nocivo de la aldosterona.

La finerenona ha demostrado efectos antifibróticos potentes, con mejoría de la hipertrofia cardíaca y de la fibrosis. La finerenona reduce la expresión del péptido natriurético cerebral, de la troponina cardíaca T y del gen profibrótico *TNNI3K*.

La aldosterona induce una variedad de cambios patogénicos en el riñón, donde produce proteinuria y deterioro de la función renal. La finerenona muestra efectos protectores renales, con reducción de la proteinuria y descenso de la inflamación tisular y vascular.

Estudios clínicos

El estudio clínico RALES mostró que en pacientes con IC clase NYHA III-IV, la espironolactona disminuyó un 35% el riesgo de mortalidad y la frecuencia de internaciones. El papel de la espironolactona en la IC con FEVI normal es menos claro. Con respecto a los efectos renales, los resultados mostraron que la inhibición del SRAA, independientemente de los cambios en la presión arterial, reduce la proteinuria y el riesgo de eventos renales.

Varios estudios controlados (ARTS y otros) mostraron que la finerenona (5-10 mg/día) produjo mayor disminución del NT-proBNP en comparación con la aldosterona (25-50 mg/día). La finerenona produjo menos hiperpotasemia y menos hipotensión que la aldosterona, aunque más que el placebo, en pacientes con IRC moderada. El estudio ARTS-DN evaluó la eficacia de la finerenona frente a placebo para disminuir la albuminuria diabética en pacientes con IRC leve a moderada. Los resultados mostraron una reducción significativa de la albuminuria (cociente albúminuria/creatinina), en pacientes tratados con finerenona (7.5 mg/día, 10 mg/día, 15 mg/día y 20 mg/día), frente a placebo. No hubo diferencias significativas entre la finerenona y el placebo en la reducción de la TFG, la hiperpotasemia y la hipotensión. El estudio ARTS-HF comparó la finerenona con eplerenona. El análisis mostró reducciones similares del NT-proBNP y de la incidencia de hiperpotasemia, pero menor incidencia de mortalidad por cualquier causa y de internación en los pacientes tratados con finerenona.

El estudio en fase III FIGARO-DKD incorporó pacientes con IRC en estadios 2 a 4 y albuminuria que recibían tratamiento con IECA/BRA. Los participantes que recibieron finerenona mostraron menor incidencia de



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

resultados cardiovasculares adversos, con una reducción del riesgo relativo del 13%. No hubo diferencias significativas en la incidencia de hiperpotasemia entre el grupo de finenerona y el grupo placebo. La aparición de IRC terminal fue menor entre los pacientes tratados con finenerona (*hazard ratio* [HR] = 0.77, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.60 a 0.99).

El estudio en fase III FIDELIO-DKD seleccionó 5734 pacientes con diabetes e IRC tratados con IECA/BRA en dosis máximas, para recibir en forma aleatoria (1:1) finenerona o placebo. Después de un seguimiento de 2.6 años, los resultados mostraron que la finenerona redujo la incidencia de eventos cardiovasculares secundarios (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, internación por IC). La hiperpotasemia fue más frecuente en el grupo de finenerona que en el grupo placebo, pero no llevó a la suspensión del tratamiento. El deterioro de la función renal fue más lento en el grupo de finenerona (beneficio independiente de la presión arterial).

El estudio FIDELITY realizó un análisis combinado de los resultados en una población de 13 026 participantes con IRC, con una mediana de seguimiento de 3 años. En el grupo de finenerona se observó una reducción significativa en una variable compuesta de resultado (tiempo hasta la muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, internación por IC). La reducción del riesgo de hospitalización fue de 22% en el grupo de finenerona. La progresión de la IRC fue menor en el grupo de finenerona que en el grupo placebo (HR = 0.77, IC 95%: 0.67 a 0.88; p = 0.0002).

Discusión y conclusiones

La aldosterona es una hormona que ejerce efectos patológicos en la IC y en la IRC albuminúrica del paciente diabético. La sobreactivación del SRAA activa mecanismos proinflamatorios y profibróticos que forman parte de la fisiopatología de ambos trastornos. El bloqueo del SRAA reduce la morbimortalidad en estas situaciones. El tratamiento habitual incluye IECA y BRA, aunque la aparición de hiperpotasemia, hipotensión y agravamiento de la función renal limitan la eficacia terapéutica. La finenerona, un ARMC no esteroide, presenta similar eficacia y menos efectos adversos que los ARMC utilizados actualmente (espironolactona, eplerenona).

Los estudios clínicos con finenerona han expandido las opciones terapéuticas para la enfermedad cardiorrenal en el paciente diabético. La finenerona ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* en 2021 para pacientes adultos con IRC de causa diabética, con una TFG > 25 ml/min/1.73 m² para reducir el riesgo de progresión de la IRC, muerte cardiovascular, eventos cardíacos no fatales e internación por IC.

Las futuras investigaciones con finenerona deben incluir el potencial terapéutico en pacientes con IRC proteinúrica no diabética, la eficacia en la IC con FEVI conservada, y el efecto del tratamiento combinado de finenerona con otros agentes (empagliflozina).

3 - El Papel Emergente de la Deformación Auricular Evaluada por Resonancia Magnética Cardíaca en Diferentes Entornos Cardiovasculares: Revisión Actualizada

Cau R, Bassareo P, Saba L y colaboradores

Azienda Ospedaliero Universitaria (A.O.U.), Cagliari, Italia; University College Dublin, Dublin, Irlanda y otros centros participantes

[The Emerging Role of Atrial Strain Assessed by Cardiac MRI in Different Cardiovascular Settings: An up-to-date Review]

European Radiology 32(7):4384-4394, Jul 2022

La aurícula izquierda está involucrada en diversas enfermedades cardiovasculares desde el punto de vista clínico y pronóstico. Recientemente, se ha propuesto el análisis de las deformaciones como una herramienta para evaluar la función física de la aurícula izquierda.

La función de la aurícula izquierda (AI) en la modulación del llenado del ventrículo izquierdo (VI) tiene un papel clave. El agrandamiento de la AI no explica por sí mismo la función completa de la AI durante el ciclo cardíaco. La función contráctil de la AI es una herramienta sensible para detectar de forma temprana enfermedades cardiovasculares. Varios estudios han demostrado que la deformación de la AI detectada mediante seguimiento de características de resonancia magnética cardíaca (CMR-FT, [feature tracking at advanced cardiac magnetic resonance]) permite el análisis preciso y reproducible de la función de AI. Este enfoque supera las limitaciones de la medición del volumen y la función de la AI mediante ecocardiografía, como el campo de visión subóptimo en el contexto de ventanas acústicas deficientes y alta variabilidad entre observadores. El objetivo de la presente investigación fue resumir la aplicación clínica y función pronóstica de la deformación auricular en CMR-FT.

Principios y parámetros de tensión auricular

La tensión miocárdica del VI indica el porcentaje de deformación longitudinal de un segmento miocárdico, mientras que la tasa de deformación (TD) mide la tasa de cambio en la tensión durante el ciclo cardíaco. En general, solo se mide la deformación longitudinal a nivel auricular. Durante la fase de reservorio de la AI, se observa una deformación auricular positiva que alcanza el punto máximo antes de la apertura de la válvula mitral. A continuación, en la fase de conducto, se produce una deformación auricular negativa debido al vaciamiento pasivo de la AI. En la fase de refuerzo, última fase de la función de la AI, hay una segunda deformación negativa correspondiente a la sístole auricular. La AI es una cámara que se relaja y contrae de forma dinámica durante todos los ciclos cardíacos. La fase de reservorio de la AI representa la relajación auricular y la distensibilidad influida por el descenso de la base del VI durante la sístole. La fase de conducto se basa en la distensibilidad auricular durante la diástole ventricular y está estrechamente relacionada con la relajación y la rigidez del VI. Por último, la fase de refuerzo refleja la contractilidad auricular intrínseca, que está modulada por el grado de retorno venoso y la distensibilidad y presión diastólica del VI.

Se ha informado que, en personas sanas, los promedios de los valores de deformación de la fase de depósito, conducto y refuerzo de la AI y TD de la AI calculados evaluada mediante CMR-FT son 39.13, 25.15, 13.99, 1.93, -2.13 y -2.04, respectivamente. Además, los valores de tensión son similares entre los sexos, mientras que los parámetros de la fase de refuerzo y de conducto de AI cambiaban significativamente con la edad.

Ecocardiografía de seguimiento de manchas frente a resonancia magnética cardíaca

La ecocardiografía de seguimiento de manchas es la modalidad más utilizada para evaluar la función fásica de la AI. Esta tiene como ventajas la disponibilidad, el costo razonable y el análisis después de que las imágenes se hayan adquirido y almacenado. No obstante, su aplicación clínica sigue siendo limitada debido a la necesidad de imágenes de alta calidad, la adquisición a una alta velocidad de fotogramas y la variabilidad intraobservador e interobservador.

En la actualidad, la CMR se considera el método de referencia para evaluar la morfología y la función de la AI. En comparación con la ecocardiografía, proporciona un campo de visión más amplio, alta reproducibilidad, baja variabilidad intraobservador e interobservador y alta calidad de seguimiento. Entre las limitaciones de la resonancia magnética cardíaca se destacan el largo tiempo de posprocesamiento, el costo elevado, la disponibilidad limitada y la incompatibilidad con la claustrofobia o la presencia de dispositivos metálicos dentro del cuerpo. Las mediciones de tensión auricular mediante CMR-FT aún es una herramienta de investigación. Una de las limitaciones para el uso generalizado del análisis de tensión auricular puede ser la escasez de datos sobre las diferencias entre proveedores. Diferentes autores concluyeron que los rangos normales de referencia entre proveedores dependen de qué proveedor se utilice para calcular la tensión auricular; por lo tanto, sugieren un uso cauteloso durante las aplicaciones clínicas con respecto a los valores normales de referencia. Un estudio reciente indicó que la CMR-FT permite cuantificar la deformación auricular con mayor precisión que la ecocardiografía de seguimiento de manchas.

Aplicación clínica

Se ha informado que los pacientes hipertensos presentan alteraciones en la deformación de la AI que preceden a los cambios estructurales. Las anomalías en la deformación de la AI también se describieron en otras enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus. En pacientes diabéticos, los diuréticos pueden revertir la deformación de la AI. Además, la deformación de AI se vio afectada incluso en pacientes con tensión miocárdica normal del VI. Estos hallazgos sugieren que el deterioro de la AI puede aparecer antes que las anomalías de tensión del VI en la etapa temprana de la diabetes mellitus.

Las personas con miocardiopatía hipertrófica presentan alteración en la función contráctil de AI

valorada con CMR-FT, según algunos estudios. La deformación de la AI parece ser más sensible que el volumen de la AI para detectar la participación de la AI en la miocardiopatía hipertrófica. Además, la deformación auricular evaluada mediante CMR-FT puede ayudar en la detección temprana de compromiso cardíaco en la miocardiopatía infiltrativa debida a la enfermedad de Anderson-Fabry. El análisis de la deformación de la AI también parece útil para diagnosticar la miocarditis.

La función contráctil de la AI puede verse alterada por la cardiopatía isquémica. En pacientes con infarto de miocardio, la deformación auricular varía significativamente según el grado de disfunción diastólica del VI, con mayor sensibilidad que el tamaño de la AI. En pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST e insuficiencia mitral secundaria, todos los valores de deformación y TD de la AI están significativamente afectados en los que presentan insuficiencia mitral secundaria.

La fibrilación auricular se asocia con alteraciones significativas en todos los parámetros de deformación de la AI en la CMR-FT.

Un trabajo indicó que los índices de deformación de la AI son predictivos de la aparición de fibrilación auricular en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, pero sin antecedentes de fibrilación auricular.

Los pacientes con cardiopatías congénitas presentan alteraciones en la deformación de la AI. Además, la deformación auricular parece ser un indicador de empeoramiento de la presión de fin de diástole ventricular, el índice cardíaco, la capacidad de ejercicio, la rigidez del hígado, la necesidad de un trasplante de corazón, un dispositivo de asistencia ventricular o la muerte.

En la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada se demostraron alteraciones en la tensión de la AI. La deformación de la fase de conducto de la AI es un predictor sólido para la intolerancia al ejercicio y parece ser un marcador temprano de remodelación de la AI. Además, la deformación de la fase de reservorio y de conducto de la AI también son marcadores pronósticos prometedores en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada.

Papel pronóstico

La deformación de la AI es un marcador prometedor y, probablemente, un mejor predictor de resultados que el tamaño de la AI.

En pacientes con miocardiopatía, el deterioro de la deformación auricular longitudinal se asocia con aumento de la mortalidad y la aparición de insuficiencia cardíaca.

Después de un infarto de miocardio, la deformación longitudinal auricular es superior al tamaño auricular y la disfunción diastólica del VI para predecir eventos cardíacos adversos graves.



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

La CMR es el método de referencia para las evaluaciones funcionales de la aurícula derecha. La función de la aurícula derecha tiene un papel clave en la hipertensión arterial pulmonar, que se puede estudiar mediante CMR-FT. Los pacientes con hipertensión pulmonar presentan alteraciones en la deformación de la aurícula derecha. La deformación longitudinal de la aurícula derecha permite identificar los pacientes con hipertensión pulmonar que están en riesgo de presentar resultados adversos en el futuro. La utilidad del análisis de deformación de la aurícula derecha se está estudiando para la predicción de la aparición de eventos cardiovasculares adversos graves y en la identificación del grado de insuficiencia cardíaca después de un infarto agudo de miocardio. El deterioro de la distensión de la aurícula derecha puede ser un marcador cardíaco importante en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Conclusiones

La deformación auricular es un parámetro emergente que tiene múltiples aplicaciones clínicas y pronósticas importantes. La ecocardiografía de seguimiento de manchas es la modalidad más utilizada para medir la deformación de la AI, dada la delgadez de la pared auricular. Sin embargo, la CMR-FT es un método alternativo que ofrece una resolución espacial más alta, mejor contraste y mayor reproducibilidad bajo la misma configuración. La evaluación integral de las tres fases de la función auricular (reservorio, conducto y refuerzo) mediante CMR-FT puede demostrar deficiencias antes del inicio del agrandamiento auricular, lo que permite iniciar el tratamiento de forma temprana en caso de ser necesario, y mejorar la evolución de los pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/171477

4 - Terapia Combinada de Ezetimibe y Rosuvastatina para la Dislipidemia: Perspectivas Actuales

Chilbert M, VanDuyn D, Ma Q y colaboradores

University at Buffalo; Buffalo Veterans Affairs Medical Center, Buffalo; EE.UU.

[Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights]

Drug Design, Development and Therapy 16:2177-2186, Jul 2022

La combinación de rosuvastatina/ezetimibe es eficaz para reducir el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad en pacientes de riesgo o con enfermedades cardiovasculares.

Un nivel elevado de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en sangre es un factor de riesgo significativo para la formación de placas ateroscleróticas que provocan cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y accidente cerebrovascular isquémico. Las estatinas, que inhiben la síntesis de

colesterol en el hígado, han sido la terapia de referencia para el tratamiento de la hipercolesterolemia debido a su facilidad de dosificación, sus limitadas interacciones farmacológicas y su perfil favorable de seguridad. Diversas directrices recomiendan un objetivo de LDLc inferior a 100 mg/dl para la prevención primaria y 70 mg/dl para la prevención secundaria. Si los pacientes no toleran las estatinas o las estatinas no reducen el LDLc hasta los objetivos fijados, puede añadirse un agente de segunda línea, como el ezetimibe, que bloquea la absorción del colesterol en el ribete en cepillo del intestino delgado. El objetivo de esta reseña fue analizar el impacto de la combinación de rosuvastatina y ezetimibe en los marcadores de laboratorio, los resultados clínicos y la carga de la placa en comparación con la monoterapia con estatinas y la combinación de simvastatina y ezetimibe.

Rosuvastatina y ezetimibe

La rosuvastatina es una de las estatinas más potentes, capaz de lograr reducciones en los niveles de LDLc de hasta un 55%, de aumentar los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) en aproximadamente un 6%, de disminuir los triglicéridos en un 15% o más y de reducir el contenido de colesterol en las placas ateroscleróticas. La rosuvastatina también ejerce efectos pleiotrópicos, antiinflamatorios, de protección endotelial y antioxidantes. Sus ventajas incluyen la hidrofilia, que se asocia con tasas muy bajas de miopatía y rhabdomiólisis, así como su larga duración de acción, que permite tomarla en cualquier momento del día. Aproximadamente, un 10% del fármaco es transformado por las enzimas del sistema citocromo P450, mientras que el 90% restante se excreta por vía biliar, lo que da lugar a muy pocas interacciones farmacológicas.

El ezetimibe disminuye la absorción del colesterol de hasta un 67%, lo que reduce los niveles de LDLc un 15% a 20%. El impacto sobre el HDLc es un aumento de alrededor del 3%, sin impacto sobre los triglicéridos. Además de sus efectos antiinflamatorios, la combinación de ezetimibe y estatinas reduce los niveles de proteína C-reactiva de alta sensibilidad en aproximadamente un 10% más que la monoterapia con estatinas. El ezetimibe se metaboliza mediante glucuronidación, por lo que sus interacciones farmacológicas son mínimas, al igual que la rosuvastatina. Se dispone de un producto combinado de rosuvastatina y ezetimibe en dosis de 10/10 mg, 20/10 mg y 40/10 mg.

Los fármacos ejercen mecanismos complementarios de acción, lo que permite el uso de dosis menores para lograr los mismos cambios en el perfil lipídico. Cuando las estatinas ejercen su acción hipolipemiente por medio de la reducción de la síntesis endógena de colesterol en el hígado, el organismo responde con un aumento de la absorción de colesterol, lo que a su vez disminuye la eficacia de las estatinas.

El agregado de ezetimibe proporciona un beneficio adicional al bloquear la absorción de colesterol y mejorar la capacidad de las estatinas para reducir los valores de LDLc.

Monoterapia con estatinas en comparación con terapia combinada con ezetimibe

Rosuvastatina/ezetimibe demostró eficacia y seguridad satisfactorias en diversas poblaciones, en comparación con la monoterapia con estatinas en dosis iguales o superiores, así como en comparación con ezetimibe/simvastatina. La combinación de rosuvastatina/ezetimibe se administra una vez al día y tiene mínimo potencial de interacción con otros medicamentos. Reduce los niveles de LDLc y aumenta los de HDLc, además de ejercer efectos pleiotrópicos beneficiosos en comparación con las estatinas por separado. Las normas internacionales recomiendan ezetimibe como tratamiento complementario de las estatinas en pacientes que no alcanzan el objetivo de LDLc con la mayor dosis tolerada. La infrautilización se debe al desconocimiento de las directrices por parte del personal de salud, el miedo de los pacientes a los efectos secundarios y la intolerancia a las estatinas de alta potencia.

En los individuos con cardiopatía isquémica o de alto riesgo (puntaje de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica [ECVA] > 20%), la combinación de rosuvastatina/ezetimibe demostró una reducción superior del LDLc y aumentó la probabilidad de alcanzar el objetivo de LDLc, en comparación con la monoterapia con rosuvastatina. Esta población es la que presenta mayor riesgo de futuros episodios cardiovasculares y debe considerarse administrar un tratamiento complementario con ezetimibe si no puede alcanzar los objetivos de LDLc. La combinación también demostró una reducción superior de LDLc y una mejora en la consecución de los objetivos de LDLc en pacientes con hipercolesterolemia primaria. Esta población presenta alto riesgo de episodios cardiovasculares futuros; en pacientes con riesgo intermedio o superior se debe considerar administrar ezetimibe si no se toleran las estatinas o si no se alcanzan los objetivos de LDLc con la estatina de mayor potencia tolerada.

En los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) se observa aumento de la absorción de colesterol en el borde en cepillo del intestino, que es bloqueado por el ezetimibe. Dada la tolerabilidad y la sencillez de uso de la combinación, debería considerarse en los pacientes con DBT2 según las directrices europeas, y especialmente en aquellos con un riesgo de ECVA superior al 20% para reducir los niveles de LDLc en un 50% o más según las normativas estadounidenses.

En 2018 se llevó a cabo un metanálisis que incluyó 11 estudios que evaluaron la terapia de combinación con atorvastatina y ezetimibe frente a la monoterapia con atorvastatina en varias dosis. Se comprobó que el agregado de ezetimibe fue estadísticamente significativo para reducir el LDLc, el colesterol total y los triglicéridos, en comparación con la monoterapia con atorvastatina. Estos datos apoyan el enfoque de combinar estatinas de alta potencia con ezetimibe para lograr la mejora de los marcadores de laboratorio.


Como limitaciones, los investigadores señalan que la mayoría de los ensayos que evaluaron la combinación de rosuvastatina y ezetimibe tienen una duración de

hasta 12 semanas, lo que pone en duda la duración de la respuesta del LDLc a largo plazo. Sin embargo, los estudios de cada agente individual sugieren un beneficio a largo plazo. La mayoría de los estudios se realizaron en poblaciones asiáticas, lo que puede cuestionar la validez para otras poblaciones. Además, existe una representación limitada de ciertos subgrupos, como las mujeres y los participantes de mayor edad. Por último, el impacto clínico cardiovascular de la combinación se ha estudiado mínimamente. Se completó un estudio en pacientes que recibieron simvastatina/ezetimibe en los que los eventos cardiovasculares graves disminuyeron a los 6 meses, por lo que este impacto sería similar o mejor con una estatina de alta potencia (rosuvastatina).

Conclusión

El tratamiento combinado con rosuvastatina/ezetimibe supera a la monoterapia con estatinas en la reducción de los niveles de LDLc. Esta combinación es eficaz en pacientes de riesgo o con enfermedades cardiovasculares, y una opción para aquellos que no pueden alcanzar el objetivo de LDLc con la mayor potencia tolerada de las estatinas, con buena tolerabilidad y un régimen sencillo de dosificación, una vez al día, con pocas interacciones farmacológicas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/171480

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

5 - El Cociente Lipoproteínas de Baja Densidad/Lipoproteínas de Alta Densidad

Sun T, Chen M, Zhang J y colaboradores

BMC Cardiovascular Disorders 22(1):273, Jun 2022

La dislipidemia es un factor de riesgo independiente de cardiopatía coronaria aterosclerótica (CCA), la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. Se ha demostrado que la dislipidemia está vinculada con la aparición y la evolución de la aterosclerosis. El colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) evita la deposición de colesterol en la pared arterial y promueve la recuperación de la membrana endotelial dañada. Por el contrario, el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) favorece la formación de placas y la aparición de aterosclerosis. Además, puede provocar de forma directa una lesión endotelial vascular. Un nivel bajo de HDLc puede conducir a la aparición temprana de aterosclerosis. Se ha observado que los pacientes con valores normales de LDLc y HDLc son propensos a presentar CCA. Esto plantea dudas y la necesidad de nuevos marcadores de dislipidemia más precisos y confiables de la gravedad de la CCA. Algunos estudios indican que el cociente LDL/HDL está relacionado con infarto de miocardio, pero se desconoce si este indicador permite predecir la gravedad de la CCA.

El objetivo de la presente investigación fue establecer si el cociente LDL/HDL es mejor que el LDLc o el HDLc solos para predecir la gravedad de la CCA.

Este estudio fue realizado en un hospital de China. Se analizaron de forma retrospectiva las características clínicas y los análisis de lípidos séricos de 1351 pacientes mayores de 18 años con signos de isquemia miocárdica, que se sometieron a una angiografía coronaria entre enero de 2018 y diciembre de 2019. El diagnóstico de CCA se basó en la presencia de estenosis $\geq 50\%$ de cualquier arteria coronaria principal o sus ramas principales. Se registraron las características demográficas, que incluyeron edad, sexo, altura, peso, antecedentes familiares de CCA, tabaquismo, diabetes mellitus e hipertensión. Los lípidos séricos se midieron enzimáticamente. La creatinina sérica, la troponina cardíaca I, la creatina quinasa, la glucemia en ayunas, la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), el péptido natriurético cerebral y el ácido úrico (AU) se midieron utilizando técnicas estándares de laboratorio. Las angiografías se realizaron utilizando catéteres Judkins derecho e izquierdo a través de la arteria radial, y determinaron la longitud y la gravedad de la obstrucción. La angiografía coronaria cuantitativa se realizó en vistas biplano. Sobre la base de los resultados de la angiografía, los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos: sanos (una o más estenosis coronarias $< 10\%$ de diámetro), aterosclerosis de las arterias coronarias (una o más estenosis coronarias de 10% a 50% de diámetro) y CCA (una o más estenosis

coronarias $\geq 50\%$ de diámetro) en cualquiera de las arterias coronarias, y CCA grave (una o más estenosis coronarias $\geq 70\%$ de diámetro). Además, se evaluó la gravedad de las lesiones coronarias mediante el sistema de puntaje de Gensini.

Se realizaron modelos univariados y multivariados para distinguir todos los factores de riesgo de CCA. Se utilizaron el modelo de riesgos proporcionales de Cox y el modelo de regresión de multicolinealidad para determinar el poder diagnóstico del cociente LDL/HDL para la estenosis coronaria.

Se incluyeron 696 varones y 655 mujeres. El promedio de edad fue de 66.51 años. Los pacientes del grupo con CCA eran mayores ($p < 0.01$) y había más varones, en comparación con los del grupo sin CCA. El grupo con CCA tenía más pacientes con antecedentes familiares de CCA, tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia renal, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca y angina de pecho que el grupo sin CCA.

Los pacientes con CCA tenían niveles significativamente más altos de creatinina sérica, glucemia en ayunas, HbA_{1c} , péptido natriurético cerebral, troponina cardíaca I, AU y LDLc, y valores más bajos de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y HDLc que los pacientes con CCA. El cociente LDL/HDL fue mayor en el grupo con CCA que en el grupo sin CCA (2.94 ± 1.06 U/I frente a 2.36 ± 0.78 U/I, $p < 0.01$). El índice de masa corporal, la creatinina, el AU y la glucemia en ayunas fueron positivos, pero la edad y la FEVI fueron negativas con el cociente LDL/HDL. Hubo una asociación estadísticamente significativa de la gravedad de la estenosis coronaria con la edad, el sexo, el tabaquismo, la diabetes y la disfunción renal. El consumo de alcohol y los antecedentes de arritmias y de otras enfermedades no fueron diferentes en los grupos con distinta gravedad de la estenosis de las arterias coronarias.

El cociente LDL/HDL se asoció significativamente con la gravedad de la estenosis vascular coronaria y el aumento de los puntajes de Gensini ($p < 0.01$). Los pacientes con valores de HDLc más bajos (58.5% frente a 41.5% , $p < 0.01$) y de LDLc más altos (59.7% frente a 40.3% , $p < 0.01$) tuvieron estenosis coronaria más grave que los otros grupos.

El área bajo la curva ROC de LDLc, HDLc y cociente LDL/HDL para predecir CCA fue 0.574 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.547 a 0.600, $p < 0.001$), 0.625 (IC 95%: 0.598 a 0.651, $p < 0.001$) y 0.668 (IC 95%: 0.639 a 0.697, $p = 0.000$), respectivamente. El valor discriminatorio óptimo del cociente LDL/HDL fue de 2.517, y la sensibilidad y la especificidad fueron de 65% y 61% , respectivamente. El cociente LDL/HDL demostró ser superior al LDLc o HDLc para predecir la gravedad de la aterosclerosis coronaria. El valor del cociente LDL/HDL por encima de 2.517 se relacionó con la incidencia y la gravedad de la CCA.

Los resultados indicaron que la edad avanzada, el tabaquismo, el sexo masculino, la diabetes mellitus y la

hipertensión son factores de riesgo de CCA. El HDLc y el LDLc se relacionaron con la prevalencia de CCA en el análisis univariado, pero no en los análisis múltiples. Por el contrario, el cociente LDL/HDL se vinculó significativamente con la CCA en los análisis univariados y multivariados. Por lo tanto, el cociente LDL/HDL es mejor predictor de riesgo de CCA que el LDLc o el HDLc solos. No se observó colinealidad entre la edad, el sexo, la hipertensión, la diabetes y el tabaquismo y el cociente LDL/HDL.

La dislipidemia promueve y agrava la CCA. Los niveles elevados de HDLc y LDLc tienen efectos antagónicos en la progresión de la aterosclerosis y la promoción de la aparición de CCA. En consonancia con esto, en el presente estudio se observó que los pacientes con CCA presentaron niveles más altos de LDLc y niveles más bajos de HDLc que los sujetos sin CCA. Además, el cociente LDL/HDL en el grupo con CCA fue más alto que en el grupo sin esta enfermedad. El aumento progresivo en el cociente LDL/HDL estaba presente para individuos con estenosis vascular coronaria más grave y puntajes de Gensini más altos. El cociente LDL/HDL puede detectar el desequilibrio entre las lipoproteínas ateroscleróticas y antiateroscleróticas, y puede reflejar de forma más eficaz y precisa la gravedad de la aterosclerosis coronaria que el LDLc o el HDLc solos. Este cociente tiene una sensibilidad y especificidad para la predicción de CCA del 64.5% y el 61.3%, respectivamente. El cociente LDL/HDL se considera un predictor sensible de CCA, especialmente si los valores son ≥ 2.517 . Usando este límite se puede identificar de forma temprana a los pacientes con CCA de alto riesgo y realizar intervenciones para reducir la relación LDL/HDL, disminuyendo así la incidencia de CCA. Si bien el nivel de lípidos en sangre depende de numerosos factores, el cociente LDL/HDL no se ve afectado por la diabetes mellitus, la hipertensión y el tabaquismo. La proporción de tratamiento farmacológico de lípidos antes del ingreso fue baja, y no fue diferente entre el grupo con CCA y el grupo sin CCA. La diabetes es un factor de riesgo importante para la CCA, y está estrechamente relacionada con la dislipidemia. No hubo diferencia en el cociente LDL/HDL entre el grupo con diabetes mellitus y sin esta, pero en todos los participantes el cociente LDL/HDL tuvo una correlación positiva con el nivel de glucemia en ayunas. El cociente LDL/HDL permite identificar la gravedad de la CCA, más allá de la edad, el sexo, la hipertensión, la diabetes y el tabaquismo. Estos factores pueden usarse de manera independiente para calcular el riesgo de CCA, ya que no tienen multicolinealidad con el cociente LDL/HDL. Sin embargo, existe la colinealidad inevitable entre el LDLc, el HDLc y el cociente LDL/HDL.

Las limitaciones más importantes del presente estudio son su diseño retrospectivo y haberse realizado en un único centro, así como la presencia de sesgo de selección.

El cociente LDL/HDL permite calcular la gravedad de la CCA con mayor especificidad y sensibilidad que el LDLc o el HDLc solos. Además, puede servir para identificar

de forma temprana a los pacientes con aterosclerosis y a los individuos con mayor riesgo de CCA, lo que permite orientar las estrategias de prevención primaria de esta enfermedad. Se justifica realizar estudios adicionales para determinar el efecto del cociente LDL/HDL en el pronóstico de los pacientes con CCA.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170950

6 - Fármacos Combinados en un Único Comprimido para la Dislipidemia

Schiele F, Pérez de Isla L, Arca M, Vlachopoulos

American Journal of Cardiovascular Drugs 22(3):239-249, May 2022


Los lípidos que contienen apolipoproteína B tienen un papel central en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). Numerosos estudios han señalado una asociación logarítmico-lineal entre las concentraciones de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y el riesgo de ECVA. Las investigaciones han mostrado que se requieren metas terapéuticas agresivas, especialmente en personas de alto riesgo. La disminución del LDLc plasmático con hipolipemiantes está asociada con reducción de la progresión del ateroma y con menor incidencia de eventos vasculares graves.

Se ha comunicado la mejoría de los resultados de reducción farmacológica de la hipercolesterolemia con la indicación temprana de tratamientos de alta intensidad y por tiempo prolongado; los expertos interpretan que esto se debe a la mayor exposición a los hipolipemiantes y a la menor exposición al LDLc. Aun así, la disminución del riesgo de dislipidemia es subóptima a nivel poblacional, y se han recomendado estrategias novedosas para bajar el riesgo.

En esta revisión narrativa, los autores describen los beneficios potenciales del tratamiento con combinaciones de hipolipemiantes, administradas en un único comprimido o cápsula.

Las recomendaciones europeas indican el agregado de ezetimibe para los pacientes que no alcanzan la meta terapéutica con las dosis máximas toleradas de estatinas. En un segundo nivel, para aquellos que no responden a la combinación de estatinas/ezetimibe puede agregarse un inhibidor PCSK-9 (evolocumab, alirocumab).

La superioridad para el descenso del LDLc de la combinación de ezetimibe (10 mg) con simvastatina (40 mg) sobre la combinación de simvastatina/placebo se ha demostrado en el estudio IMPROVE-IT (n = 18 144). En otras investigaciones, la eficacia del agregado de ezetimibe fue superior a la del incremento de la dosis

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

de simvastatina. En otras investigaciones (PRECISE-IVUS y otras), el tratamiento combinado fue más eficaz que la monoterapia para la regresión de la placa aterosclerótica.

El tratamiento combinado con ezetimibe/estatina también demostró ser superior en los resultados clínicos: en el estudio IMPROVE-IT, el riesgo cardiovascular de un síndrome coronario agudo después de 7 años fue menor en los pacientes con tratamiento combinado que en el grupo de placebo/simvastatina (32.7% frente a 34.7%, respectivamente; *hazard ratio* [HR] = 0.936, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.89 a 0.99; $p = 0.016$). En el subgrupo de pacientes mayores de 75 años, el beneficio fue más marcado (HR = 0.797, IC 95%: 0.704 a 0.902). Cuando en el grupo completo se consideraron los eventos totales (5314 primeros eventos; 4231 eventos subsiguientes), la incidencia de eventos cardiovasculares fue significativamente menor en el grupo de ezetimibe/simvastatina (cociente de tasa de incidencia = 0.91, IC 95%: 0.85 a 0.97; $p = 0.007$). Un metanálisis de 9 estudios controlados y aleatorizados ($n = 19\,461$) mostró que el tratamiento combinado se asoció con un riesgo cardiovascular significativamente menor que la monoterapia con estatinas (HR = 0.94, IC 95%: 0.89 a 0.99; $p = 0.016$).

El aumento de la dosis de las estatinas se ve limitado con frecuencia por la aparición de efectos adversos (mialgia, rabdomiólisis, trastornos gastrointestinales, reacciones alérgicas, elevación de la creatina quinasa, elevación de transaminasas). El agregado de ezetimibe ofrece una estrategia terapéutica que permite la intensificación del tratamiento con mejor tolerabilidad, incluso en sujetos de edad avanzada. Los estudios clínicos (IMPROVE-IT, EXPLORER y otros) han confirmado que la combinación de ezetimibe/estatina se asocia con menor tasa de eventos adversos que el incremento de la dosis de estatinas, así como con menor riesgo de abandono del tratamiento. La combinación no aumentó el riesgo de mialgia, rabdomiólisis o de eventos gastrointestinales. A pesar del hecho de que el polimorfismo del gen *NPC1L-1* (*Niemann-Pick C1-like 1*) tiene efectos similares a los del ezetimibe, no se ha observado en los ensayos clínicos mayor tendencia a la formación de cálculos biliares con el uso del fármaco.

La adecuada exposición al tratamiento (producto de la intensidad de la terapia y del cumplimiento terapéutico) requiere la concurrencia de factores modificables, dos de los cuales son la inercia y el incumplimiento terapéuticos.

La convicción del médico tratante para modificar un tratamiento que no alcanza las metas terapéuticas es un factor significativo. La inercia terapéutica se define como la persistencia en un tratamiento ineficaz para controlar los valores de LDLc. Distintos estudios han mostrado que entre el 30% y el 40% de los pacientes con dislipidemia y con tratamiento insuficiente presentan el fenómeno de inercia terapéutica, que se

correlaciona con resultados negativos en la mortalidad y en la carga de morbilidad.

El cumplimiento terapéutico y la persistencia son medidas que reflejan cuán adecuadamente un paciente sigue un régimen terapéutico. El cumplimiento terapéutico mide la proporción de los fármacos indicados que fueron efectivamente tomados por el paciente en un período definido, mientras que la persistencia mide la continuidad del tratamiento en el tiempo.

El número diario de comprimidos que debe tomar un paciente influye significativamente en la decisión del médico para escalar el tratamiento, y afecta la inercia y el cumplimiento terapéuticos. El tratamiento hipolipemiente combinado puede mejorar significativamente tanto el cumplimiento terapéutico del paciente como los resultados finales.

Si bien las causas de la inercia y del incumplimiento terapéuticos son multifactoriales, el número diario de comprimidos y la complejidad del tratamiento influyen fuertemente sobre la habilidad y el deseo del paciente de cumplir con lo recetado y, consecuentemente, muchos médicos son reacios a complejizar la terapia. La estrategia del comprimido único permite asociar fármacos sin aumentar el número diario de comprimidos. Los resultados de estudios de bioequivalencia y de observación, así como de metanálisis, apoyan esta estrategia. En un análisis retrospectivo de 42 460 pacientes, aquellos tratados con un comprimido único de ezetimibe/simvastatina tuvieron una probabilidad 32% mayor de mantener el cumplimiento terapéutico en un período de 18 meses que los sujetos tratados con múltiples comprimidos (*odds ratio* [OR] = 1.32, IC 95%: 1.27 a 1.36; $p < 0.0001$). En un extenso estudio de observación realizado en Italia ($n = 256\,012$), el comprimido único de ezetimibe/estatina se asoció con un OR de cumplimiento terapéutico significativamente mayor que las combinaciones terapéuticas en distintos comprimidos (OR = 1.84, IC 95%: 1.72 a 1.86 para ezetimibe/simvastatina, y OR = 2.47, IC 95%: 2.31 a 2.65 para ezetimibe/rosuvastatina).

A pesar de los efectos farmacológicos similares y del mejor cumplimiento terapéutico, deben considerarse las potenciales desventajas del comprimido único: primero, la dificultad para identificar el fármaco causal ante la aparición de intolerancia; segundo, ante la aparición de efectos adversos de las estatinas, los pacientes tienden a suspender los dos agentes; por último, la mayor complejidad para variar las dosis.

Si bien la combinación de ezetimibe/estatina presenta ventajas por su efecto biológico sinérgico y su costo razonable, otros tipos de combinaciones de fármacos en comprimidos únicos pueden ser de interés para pacientes individuales, como la combinación estatina/fenofibrato, ezetimibe/ácido bempedoico (para los pacientes con intolerancia a las estatinas), rosuvastatina/aspirina, rosuvastatina/amlodipina, atorvastatina/perindopril, entre otras.

Las normas europeas para el tratamiento de la dislipidemia recomiendan agregar ezetimibe a los

pacientes que no logran el adecuado control del LDLc con dosis máxima de estatinas. La administración de la combinación de fármacos en un único comprimido permite la intensificación del tratamiento, con buena tolerabilidad y buen cumplimiento terapéutico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/171476

7 - Relación entre los Fármacos Cardíacos y la Ansiedad

Rotvig C, Vinggaard Christensen A, Kikkenborg Berg S y colaboradores

BMC Cardiovascular Disorders 22(1):280, Jun 2022

En los países escandinavos, la prevalencia de síntomas de ansiedad en pacientes con enfermedad cardíaca (EC) es de entre 20% y 25%; la ansiedad se considera un factor psicosocial de riesgo cardiovascular y se asocia con evolución clínica desfavorable; por ejemplo, con aumento del riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares. Por lo tanto, la identificación de los síntomas de ansiedad asume un papel decisivo para el tratamiento de estos pacientes.

El nivel de ansiedad, en sujetos con EC, a menudo se valora con la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS-A), un instrumento útil para explorar los síntomas, ya que se excluyen los síntomas físicos de la ansiedad que también pueden estar relacionados con la EC subyacente. No obstante, la HADS-A es un instrumento de rastreo; el diagnóstico debe confirmarse por medio de entrevistas estructuradas.

En un estudio controlado y aleatorizado en pacientes con cardiodesfibrilador implantable, el 76% de los individuos que refirieron síntomas de ansiedad (HADS-A \geq 8) también reunieron criterios diagnósticos al aplicar la *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID). Sin embargo, el 24% de los pacientes sin confirmación diagnóstica presentó un elevado nivel de síntomas de ansiedad, de modo que la asociación debería ser estudiada con mayor precisión.

En la HADS-A, la tensión, la preocupación, el temor, la angustia, la dificultad para la relajación y la inquietud se consideran síntomas de ansiedad. Se ha sugerido, sin embargo, que algunos de estos síntomas podrían obedecer al uso de fármacos cardíacos, los cuales pueden generar o agravar la sintomatología. De hecho, los pacientes con EC suelen ser tratados con betabloqueantes, agentes hipolipemiantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos y antiarrítmicos.

Estos fármacos, aunque se asocian con beneficios indudables en pacientes con insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio y arritmias, podrían ejercer efectos psicológicos deletéreos y, de hecho, los prospectos de algunas clases de fármacos cardíacos mencionan la posibilidad de efectos adversos neuropsiquiátricos.

El metoprolol, por ejemplo, es un agente lipofílico que atraviesa la barrera hematoencefálica, de modo que podría comprometer el funcionamiento psicológico. Asimismo, la amiodarona se ha asociado con alteraciones en la tiroides en el 15% de los pacientes, y estas alteraciones pueden motivar síntomas cognitivos y psicóticos, o cambios en el estado de ánimo. Los resultados de estudios previos al respecto son difíciles de interpretar por las muestras reducidas de pacientes. En un metanálisis reciente se puso de manifiesto la necesidad de considerar el uso de fármacos cardíacos cuando se evalúan la depresión y la ansiedad en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Por lo tanto, los objetivos del presente estudio fueron describir los efectos adversos neuropsiquiátricos de los fármacos cardíacos, describir el uso de agentes cardíacos en pacientes con síntomas de ansiedad, respecto de sujetos sin ansiedad, y determinar las posibles asociaciones entre el uso de estos fármacos y la presencia de síntomas de ansiedad, referidos por los pacientes.

Se utilizaron los datos del estudio nacional *DenHeart* en combinación con la información proporcionada por los registros nacionales daneses.

Para el estudio *DenHeart* se incluyeron todos los pacientes con EC dados de alta de uno de 5 centros de cardiología de Dinamarca entre abril de 2013 y abril de 2014. Los pacientes de más de 18 años completaron cuestionarios, incluida la HADS-A, en el momento del alta o en el transcurso de los 3 días posteriores a esta. Para el presente estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico de EC isquémica, arritmias, insuficiencia cardíaca o enfermedad valvular antes de la internación, y que completaron la HADS-A.

A partir de los registros nacionales se obtuvo información acerca de la edad, el sexo, el estado civil, el nivel educativo, las enfermedades cardíacas y las comorbilidades (índice de Charlson).

Se identificaron los pacientes con códigos diagnósticos correspondientes a EC isquémica, arritmias, insuficiencia cardíaca o enfermedad valvular, y se identificaron los individuos que recibían inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, benzodiazepinas, melatonina y antipsicóticos de primera y de segunda generación.

Se tuvieron en cuenta los efectos neuropsiquiátricos asociados con las 11 clases de fármacos cardíacos analizados, referidos en los prospectos respectivos (diuréticos, agentes hipolipemiantes, aspirinas, anticoagulantes, antagonistas de la aldosterona, nitratos, antiarrítmicos, digoxina, bloqueantes de los receptores de angiotensina [BRA] e IECA). Para la detección de depresión se aplicó la HADS-D; tanto la HADS-A como la HADS-D incluyen 7 dominios. Se tuvieron en cuenta los hábitos, el índice de masa corporal, y el tabaquismo y el consumo de alcohol.

Se aplicaron modelos de regresión logística para identificar posibles asociaciones entre el uso de

fármacos para enfermedades cardíacas y la presencia de síntomas de ansiedad (HADS-A ≥ 8). Los resultados se expresan como *odds ratios* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), en análisis sin ajuste y ajustados según la edad, el sexo, el grupo diagnóstico, el *Tu-Comorbidity Index Score*, el grupo de fármacos cardíacos y la utilización de medicación psicotrópica.

Un total de 8998 pacientes que completó la HADS-A presentaba EC isquémica, arritmias, insuficiencia cardíaca o enfermedad valvular. El 32% de ellos (n = 2891) presentó 8 puntos o más en la HADS-A. La edad promedio fue de 67 años para los pacientes con menos de 8 puntos en la HADS-A, y de 64 años para los pacientes con 8 puntos o más en la HADS-A.

Los efectos neuropsiquiátricos referidos en los prospectos de los medicamentos fueron la irritabilidad, la ansiedad, los cambios en el estado de ánimo, el nerviosismo, la inquietud, los trastornos mentales y la agitación.

Para 5 de las 11 clases de fármacos cardíacos (antiarrítmicos, digoxina, BRA, IECA y betabloqueantes) se refirieron efectos neuropsiquiátricos muy comunes (frecuencia de 1% a 10%), comunes (entre 0.1% y 1% de los casos) o raros (entre 0.01% y 0.1% de los pacientes).

En los prospectos de 6 clases de fármacos (diuréticos, agentes hipolipemiantes, aspirina, anticoagulantes, antagonistas de la aldosterona y nitratos) no se refirieron efectos adversos neuropsiquiátricos, similares a los síntomas de la HADS-A.

La ansiedad y el nerviosismo fueron muy comunes entre los pacientes tratados con betabloqueantes.

La ansiedad, los cambios en el estado de ánimo y el nerviosismo fueron muy comunes en los pacientes tratados con antiarrítmicos.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos tratados con fármacos cardíacos, con HADS-A < 8 y HADS-A ≥ 8 en el grupo de los diuréticos (52%, en comparación con 55%, $p = 0.012$), los agentes hipolipemiantes (73%, respecto de 76%, $p = 0.002$), las aspirinas (70%, en comparación con 73%, $p = 0.032$), los nitratos (37%, en comparación con 43%, $p < 0.001$), los agentes antiarrítmicos (16%, respecto de 18%, $p = 0.036$) y los betabloqueantes (81%, en comparación con 83%, $p = 0.010$).

La prescripción de 5 tipos de fármacos cardíacos se asoció con el aumento significativo del riesgo de un puntaje de 8 o más alto en la HADS, en comparación con los pacientes no tratados con estos agentes. Los riesgos fueron los siguientes: diuréticos (OR: 1.14, IC 95%: 1.02 a 1.28), agentes hipolipemiantes (OR: 1.19, IC 95%: 1.05 a 1.36), nitratos (OR: 1.26, IC 95%: 1.13 a 1.40), agentes antiarrítmicos (OR: 1.25, IC 95%: 1.10 a 1.43) y betabloqueantes (OR: 1.14, IC 95%: 1.01 a 1.29).

El nerviosismo, los cambios en el estado de ánimo y la agitación son efectos adversos neuropsiquiátricos

asociados con el uso de ciertos fármacos cardíacos, que pueden ser interpretados como síntomas de ansiedad.

Se encontraron probabilidades significativamente más altas de presencia de 8 puntos o más en la HADS entre los pacientes que utilizaban diuréticos, agentes hipolipemiantes, nitratos, fármacos antiarrítmicos, aspirinas y betabloqueantes, en comparación con los pacientes sin prescripción de estos medicamentos.

Por su parte, en una población con EC isquémica, arritmias, insuficiencia cardíaca o valvulopatías, la utilización de 6 clases de fármacos cardíacos (diuréticos, agentes hipolipemiantes, aspirinas, nitratos, antiarrítmicos y betabloqueantes) fue significativamente más común entre los pacientes que refirieron síntomas de ansiedad, en comparación con aquellos que no presentaron ansiedad.

En los análisis con ajuste se demostró una asociación entre 5 clases de fármacos cardíacos (diuréticos, agentes hipolipemiantes, nitratos, antiarrítmicos y betabloqueantes) y la presencia de síntomas de ansiedad. Además, para 5 clases de fármacos (antiarrítmicos, digoxina, BRA, IECA y betabloqueantes) se refirieron efectos adversos neuropsiquiátricos en relación con la ansiedad. Sin embargo, solo el tratamiento con antiarrítmicos y betabloqueantes se asoció con probabilidades significativamente más altas de síntomas de ansiedad, en posible relación con el puntaje de la HADS-A.

Si bien los diuréticos, los agentes hipolipemiantes y los nitratos se asociaron con más probabilidades de síntomas de ansiedad, en los prospectos respectivos no se señalaron efectos adversos neuropsiquiátricos similares a los síntomas de ansiedad, de modo que la vinculación causal directa es difícil de establecer.

En el presente estudio, se encontró 14% más riesgo de ansiedad entre los pacientes que usaban diuréticos, 19% más riesgo entre los individuos tratados con hipolipemiantes, 26% más riesgo entre los sujetos medicados con nitratos, 25% más riesgo entre los pacientes tratados con antiarrítmicos y 14% más riesgo en relación con el uso de betabloqueantes. Los mecanismos involucrados en estas asociaciones todavía no se conocen.

En conclusión, ciertos fármacos cardíacos pueden causar síntomas de ansiedad como efectos adversos. Sin embargo, debido a que solo se refirieron efectos adversos neuropsiquiátricos similares a los síntomas de ansiedad para los antiarrítmicos y los betabloqueantes, para los restantes fármacos la relación es difícil de determinar.

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Cardiología 23 (2022) 17

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional

C.P. Localidad País Teléfono

desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....

.....

.....

Firma

Aclaración

Las solicitudes de copias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección Trabajos Distinguidos y a esta serie temática específica.

| TD N° | Título | Dirección |
|-------|---|--|
| 1 | Prevención Secundaria del Riesgo Cardiovascular... | • Dra. S. L. Anderson. Clinic Care Options, Reston, EE.UU. |
| 2 | Resultados Cardiovasculares y Renales... | • Dr. S. Palanisamy. Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, EE.UU. |
| 3 | El Papel Emergente de la Deformación Auricular... | • Dr. L. Saba. Department of Radiology, Azienda Ospedaliero Universitaria (A.O.U.), Cagliari, Italia |
| 4 | Terapia Combinada de Ezetimibe y Rosuvastatina... | • Dra. M. R. Chilbert. Department of Pharmacy Practice, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University at Buffalo, Buffalo, Nueva York, EE.UU. |
| 5 | El Cociente Lipoproteínas de Baja Densidad/... | • Dr. T. Sun. Department of Cardiology, Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated with Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China |
| 6 | Fármacos Combinados en un Único Comprimido... | • Dr. F. Schiele. Department of Cardiology, University Hospital Besançon, Besançon, Francia |
| 7 | Relación entre los Fármacos Cardíacos y la Ansiedad | • Dra. C. Rotvig. Copenhagen University Hospital The Heart Centre, Rigshospitalet, Copenhagen, Dinamarca |

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 23 (2022) 18

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 | ¿Cuál de los siguientes antihiperoglucemiantes se ha asociado con efectos cardiovasculares adversos? | A) Metformina. B) Pioglitazona. C) Saxagliptina. D) Liraglutida. E) Dapagliflozina. |
| 2 | ¿Cuál de los siguientes efectos fisiopatológicos está asociado con el hiperaldosteronismo? | A) Fibrosis miocárdica. B) Disminución de la sensibilidad del barorreflejo. C) Hipertrofia miocárdica. D) Todas son correctas. E) Ninguna es correcta. |
| 3 | ¿Qué permite el estudio de deformación de la aurícula izquierda (AI) mediante seguimiento de características de resonancia magnética cardíaca? | A) El análisis preciso y reproducible de la función de AI. B) El análisis poco preciso de la función de la AI. C) El análisis no reproducible de la función de la AI. D) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta. E) No se ha efectuado este tipo de estudio aún. |
| 4 | ¿Cuáles de las siguientes son características de la rosuvastatina? | A) Puede reducir el nivel del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad. B) Puede aumentar el nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad. C) Puede disminuir el nivel de triglicéridos. D) Ejerce efectos pleiotrópicos, antiinflamatorios, de protección endotelial y antioxidantes. E) Todas son correctas. |

Respuestas correctas

| TD N° | Respuesta | Fundamento | Opción |
|-------|--|--|--------|
| 1 | Saxagliptina. | Entre los antihiperoglucemiantes, se ha informado que la rosiglitazona incrementa el riesgo de infarto de miocardio y que la saxagliptina aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca. | C |
| 2 | Todas son correctas. | En la insuficiencia cardíaca, la secreción excesiva de aldosterona lleva a retención de agua y de sodio, a activación simpática, a hipertrofia y fibrosis miocárdica, y a disminución de la sensibilidad del barorreflejo. | D |
| 3 | El análisis preciso y reproducible de la función de la aurícula izquierda. | El estudio de la deformación de la aurícula izquierda detectada mediante resonancia magnética cardíaca permite el análisis preciso y reproducible de su función. | A |
| 4 | Todas son correctas. | La rosuvastatina reduce el nivel del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, aumenta el nivel del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad, disminuye el nivel de triglicéridos y ejerce efectos pleiotrópicos, antiinflamatorios, de protección endotelial y antioxidantes. | E |