

Libros de **Cátedra**

Manual de Farmacología Aplicada en patología cardiovascular prevalente

Eliseo Hernán Ferrari
(coordinador)

n
naturales

FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

MANUAL DE FARMACOLOGÍA APLICADA EN PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR PREVALENTE

Eliseo Hernán Ferrari
(coordinador)

Facultad de Ciencias Médicas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA


EDITORIAL DE LA UNLP

A mi familia que me brinda el apoyo diario, y sosiego.
A mis hijos, Hernán y Romina, y los de corazón, Elías y Charbel

Agradecimientos

A las autoridades de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata.
A la secretaria de la cátedra, Andrea Machado, sin la cual no podríamos sostener la actividad.
A todo el equipo docente que colaboro en el libro y los que colaboraran en los tomos subsiguientes.

A mis maestros, el Dr. Juan Sánchez y el Dr. Héctor Buschiazzi, que ya no están.

A los que siguen trabajando y les debo parte de mi formación; Dr. Carlos Collino, Dr. Ricardo Cerda, y Dr. Luis Touceda.

Al Prof. Dr. Hugo Farina, quien con su dedicación y esmero sentó las bases de esta cátedra, dejándonos a nosotros la difícil tarea de continuar su trabajo.

Al Hospital Interzonal General de Agudos “General San Martín” de La Plata y la Residencia de clínica médica donde no solo me forme y pase los mejores años de mi carrera médica, sino que continúe más de 15 años como instructor.

Índice

Introducción	7
Capítulo 1	
Insuficiencia cardíaca (ICC)	8
<i>Eliseo Hernán Ferrari, Daniel Camerini y Carolina Pérez Duhalde</i>	
Capítulo 2	
Diuréticos	48
<i>Eliseo Hernán Ferrari y Horacio Belhart</i>	
Capítulo 3	
Cardiopatía isquémica	77
<i>Eliseo Hernán Ferrari y Jorge Montefiore</i>	
Capítulo 4	
Antianginosos	95
<i>Eliseo Hernán Ferrari y Carolina Pérez Duhalde</i>	
Capítulo 5	
Beta Bloqueantes (BB)	110
<i>Eliseo Hernán Ferrari y Carolina Pérez Duhalde</i>	
Capítulo 6	
Hipertensión arterial	124
<i>Eliseo Hernán Ferrari y Julián Minetto</i>	
Capítulo 7	
Manejo de las situaciones especiales en hipertensión. Anciano	158
<i>Eliseo Hernán Ferrari y Julián Minetto</i>	

Capítulo 8

Urgencia y emergencia hipertensiva _____ 183

Eliseo Hernán Ferrari y Jorge Montefiore

Capítulo 9

Inhibidores de Enzima Convertidora (IECA) _____ 209

Eliseo Hernán Ferrari y Debora Nör

Capítulo 10

Bloqueantes cálcicos (BC) _____ 230

Eliseo Hernán Ferrari y Cecilia Loudet

Capítulo 11

Arritmias cardíacas _____ 244

Eliseo Hernán Ferrari y Daniel Camerini

Capítulo 12

Antiagregantes plaquetarios _____ 276

Eliseo Hernán Ferrari

Capítulo 13

Hiperlipidemia y factores de riesgo cardiovascular _____ 294

Eliseo Hernán Ferrari y Julián Minetto

Capítulo 14

Enfermedad arterial periférica (EAP) _____ 339

Eliseo Hernán Ferrari y Julián Minetto

Los autores _____ 356

Introducción

Se trata de un texto dirigido a los estudiantes de Farmacología Aplicada, asignatura de 4to año de la carrera de Medicina de la Universidad Nacional de La Plata; acompañando las experiencias curriculares de enseñanza y aprendizaje, donde los estudiantes desarrollen la capacidad de realizar una farmacoterapéutica adecuada para solucionar los problemas prevalentes de nuestra población, a través de una sistemática con bases científicas sólidas y atendiendo a consideraciones humanitarias, éticas y sociales.

Existe bibliografía, sin embargo, se aleja de la enseñanza de grado, al cual está orientado este. Dicha bibliografía tiene la mayor parte de la información en inglés y la aplicabilidad de las recomendaciones emanadas, adoptada a otras comunidades, con realidades diferentes.

Luego de completar las experiencias curriculares de enseñanza y de aprendizaje los estudiantes serán capaces de:

Definir los problemas de salud prevalentes, identificando los aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos básicos.

Establecer objetivos terapéuticos para la resolución de un problema de salud.

Seleccionar estrategias terapéuticas.

Desarrollar criterios racionales y reproducibles, para la selección de tratamientos y medicamentos.

Establecer criterios racionales y reproducibles para individualizar la aplicación de un tratamiento en una situación de salud determinada.

Establecer criterios racionales y reproducibles para realizar una prescripción completa y correcta, y brindar al paciente la información, instrucciones y advertencias.

Establecer un plan de monitoreo de las respuestas a los tratamientos.

Buscar, analizar críticamente y utilizar racionalmente la información sobre medicamentos.

Elaborar un formulario terapéutico personal, con los medicamentos que le permitirán resolver la mayoría de los problemas de salud prevalentes.

Como elemento más relevante de este texto, es que reúne, las enseñanzas que se imparten en nuestra cátedra.

Sus recomendaciones generales, surgen de la bibliografía, adaptada a su vez al medio en que nos desenvolvemos. No reemplazan al juicio médico adaptado a cada situación particular.

CAPÍTULO 1

Insuficiencia cardíaca (ICC)

*Eliseo Hernán Ferrari, Daniel Camerini
y Carolina Pérez Duhalde*

Definición

Las Guías Europeas de IC la definen desde el punto de vista clínico como un síndrome caracterizado por la presencia de síntomas como disnea, edema, fatiga y signos como rales crepitantes e ingurgitación yugular, ocasionados por una alteración estructural o funcional del corazón que resulta en reducción del gasto cardíaco o elevación de la presión intracardiaca durante el reposo o el estrés (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline*).

Podríamos decir que la insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico plurietiológico producto de alteraciones estructurales o funcionales en el corazón que resultan en un aumento de las presiones de llenado o de una reducción del gasto cardíaco. Estas alteraciones llevan a la activación de una serie de mecanismos compensadores que buscan evitar el hipoflujo tisular, pero al mismo tiempo tienen efectos perjudiciales sobre el aparato cardiovascular y son la causa de muchos de los signos síntomas (*Heindereich P. et al, 2022 AHA/ACC/HFSA*).

Epidemiología

La prevalencia en Europa es de 1 a 2%, con un aumento a 10% por encima de los 70 años (*McDonagh TA, Metra M*). Algo similar sucede en Estados Unidos y en nuestro medio. En Argentina la prevalencia es de 1 a 1,5%, pero en los mayores de 65 años se incrementa hasta llegar a un 8 a 10% de la población (*CONSENSO DE INSUFICIENCIA CARDIACA 2016*).

La IC tiene una incidencia de 10 a 20 casos por 1000 al año. En Estados Unidos según fuentes del programa *Medicare* la incidencia puede llegar a 27 por mil al año (*2022 AHA/ACC/HFSA Guideline*).

Pronóstico. Historia natural

El pronóstico es regular, la mortalidad puede llegar a 7,2% en un año, y alcanzar 53% en 5 años (*Sean P. Murphy*).

En el estudio Framingham, solo el 25% de los varones y 38% de las mujeres permanecían vivas al cabo de 5 años del diagnóstico. En el estudio ARIC la mortalidad llegó a 10,4% al año, 22% a los 5 años y 42,3% a los 10 años (*Robert G Weintraub*).

La mortalidad se ha reducido las últimas décadas merced a los avances terapéuticos.

Etiología

La IC es un síndrome clínico plurietiológico, por lo tanto, debemos tener en cuenta que estamos hablando de diferentes enfermedades con la misma forma de presentación. Esto significa que la evolución, el pronóstico e incluso la respuesta al tratamiento no será la misma para cada etiología. Desafortunadamente la mayoría de los ensayos clínicos que evalúan las drogas para el tratamiento de la IC no han sido realizados seleccionando los pacientes específicamente por etiología, por lo que no contamos con datos para dirigir el tratamiento de acuerdo con la etiología.

La causa más común de ICC es la cardiopatía isquémica, representando en algunas casuísticas hasta 2/3 de los casos (*McDonagh TA, Metra M*). La hipertensión ha pasado a un segundo lugar, merced al mejor control de la enfermedad. Más allá de eso, probablemente tanto hipertensión como diabetes son contribuyentes mayores, a través del aumento de riesgo de cardiopatía isquémica que ambas ocasionan (*McDonagh TA, Metra M*).

Otras causas menos comunes son las miocardiopatías, que se definen como aquellas entidades donde la falla inicial se encuentra en el miocardio y no se puede identificar una causa isquémica, valvular, pericárdica o hipertensiva en su producción. Estas entidades habrían permanecido estables en los últimos años, aunque se piensa que habría muchas formas clínicas que pasan desapercibidas, lo que aumentaría su rol causal (*Robert G Weintraub-Alba Maestro*). Las causas valvulares son menos frecuentes en el mundo occidental como consecuencia de la reducción de la incidencia de fiebre reumática. Aunque otras valvulopatías vinculadas a la edad como la estenosis aórtica o insuficiencia mitral degenerativa siguen siendo prevalentes. En nuestro medio, la enfermedad de Chagas es una causa importante de ICC. Si bien no hay datos fehacientes, se calcula que Argentina hay alrededor de 1,8 a 2,3 millones de pacientes con Chagas (*CONSENSO DE INSUFICIENCIA CARDIACA 2016*).

Fisiopatología. Activación Neurohumoral

Las alteraciones estructurales o funcionales pueden ser consecuencia de un daño del tejido cardíaco que puede ser agudo, por ejemplo, consecuencia de isquemia o miocarditis. El daño

puede ser también crónico, por hipertensión o enfermedades valvulares. En el corazón, esto resulta en un aumento de las presiones de llenado o de una reducción del gasto cardíaco, que ocasiona la activación de una serie de mecanismos compensadores que, si bien tratan de evitar el hipoflujo tisular, tienen efectos perjudiciales.

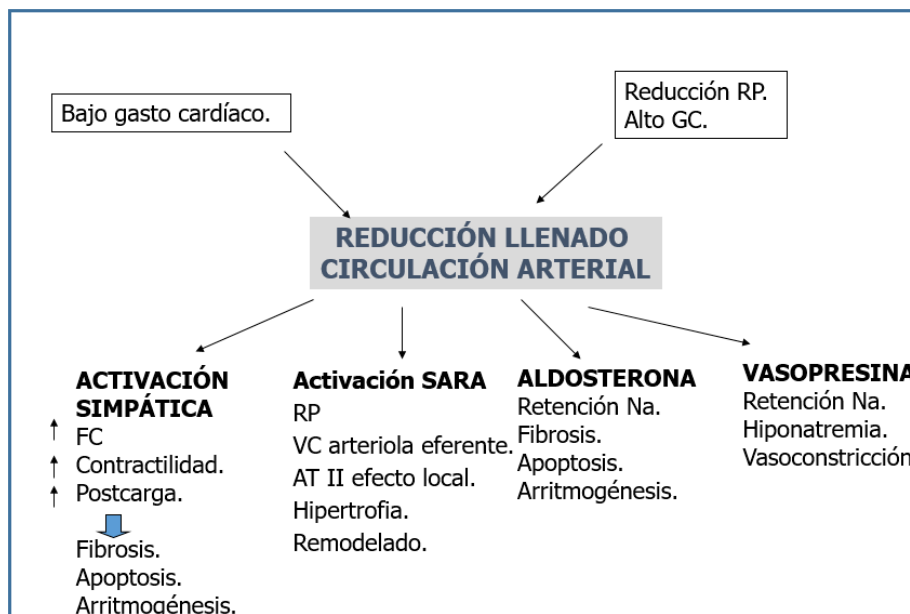
La activación del sistema nervioso simpático produce aumento de la liberación de catecolaminas. Como consecuencia inmediata aumenta la frecuencia cardíaca, contractilidad, gasto cardíaco, retorno venoso y resistencia periférica. La vasoconstricción aumenta la postcarga, el estrés parietal y el consumo de oxígeno miocárdico. La retención de sodio aumenta la precarga y el estrés parietal. El exceso de catecolaminas tiene un efecto arritmógeno, además de producir toxicidad directa sobre las células miocárdicas, induce apoptosis de miocitos y favorece el reemplazo fibroso de las miofibrillas necrosadas (*Ajay Shah- Sumeet S. Mitter, MD*).

Se produce activación del sistema renina angiotensina (SRAA), consecuencia de la caída del flujo sanguíneo y del nivel de sodio en el túbulo contorneado proximal, que activa el aparato yuxtaglomerular. La activación del SRAA ocasiona aumento de la angiotensina II que facilita la vasoconstricción periférica. La angiotensina II estimula la liberación de aldosterona y ocasiona retención de sodio. El exceso de angiotensina II produce además toxicidad del miocardio, genera stress oxidativo, inflamación y remodelado. La aldosterona se activa a través de la cascada de la activación del SRAA. Sus niveles elevados son perjudiciales para el corazón independientemente de la angiotensina II. La aldosterona elevada ocasiona proliferación fibrosa en el miocardio, arritmias a través de la depleción de magnesio y activación simpática (*Schrier M- (Ajay Shah- Sumeet S. Mitter, MD)*).

En las fases más avanzadas de la insuficiencia cardíaca se produce aumento de la vasopresina con desarrollo de hiponatremia y dificultad en el manejo del agua corporal por parte del paciente.

Las prostaglandinas se activan en respuesta a la reducción del flujo sanguíneo renal. Producen vasodilatación de la arteriola aferente y contribuyen a través de este efecto a mantener el flujo plasmático renal (*Schrier M- (Ajay Shah- Sumeet S. Mitter, MD)*).

Figura 1.1. Mecanismo de activación neurohumoral en IC.



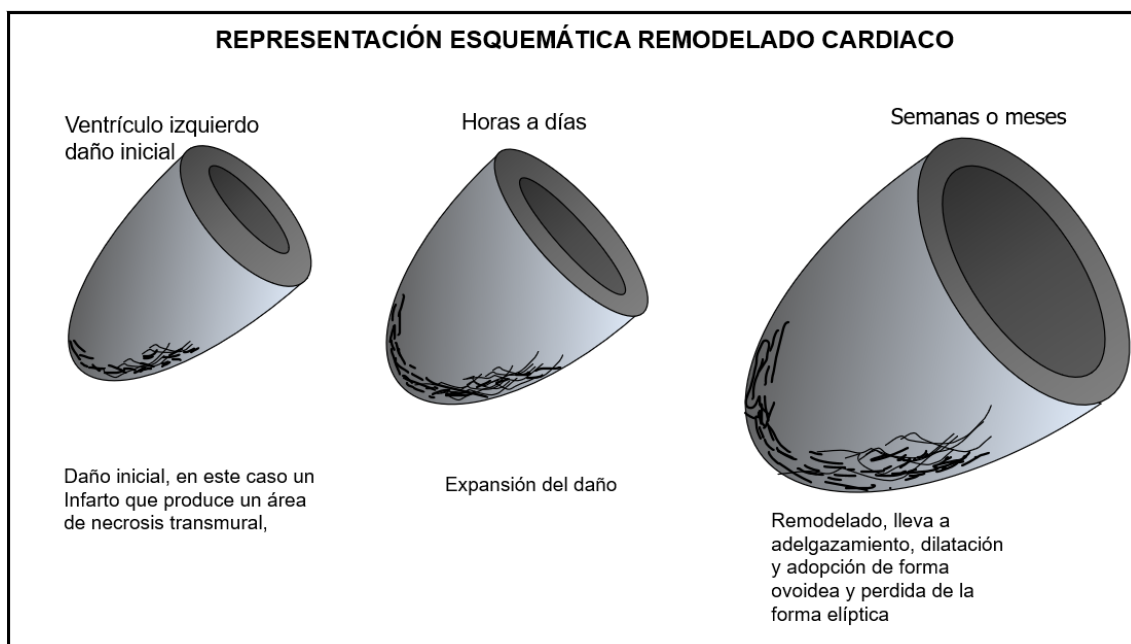
El péptido natriurético auricular (BNP) es una hormona contra reguladora que se opone a los efectos vasoconstrictores y retenedores de sodio del sistema nervioso simpático y del SRAA activado. El BNP produce vasoconstricción de la arteriola eferente y vasodilatación de la arteriola aferente, con aumento la presión intraglomerular. Ocasiona inhibición de la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal.

Su liberación se produce en la aurícula por la activación de receptores de estiramiento que posee la aurícula derecha. Tiene una vida media muy corta 2 a 4 minutos y es rápidamente degradado en circulación. Los productos de degradación como el péptido N-terminal pro BNP, que tiene una vida media más prolongada, alrededor de 90 minutos y pueden ser empleados como marcadores de diagnóstico y pronóstico (Goetze JP, Bruneau BG).

Remodelado

Es una alteración de la estructura del corazón que abarca la dimensión, masa y forma del corazón en respuesta a la sobrecarga hemodinámica y a una lesión cardíaca asociadas con la activación neurohumoral. Durante el remodelado el corazón pierde su forma elíptica y se torna redondeado, con dilatación de las cámaras. Se puede asociar a desarrollo de insuficiencia mitral secundaria e incompetencia mecánica de las válvulas por la dilatación que impide una adecuada coaptación de las valvas. Se desarrolla hipertrofia del cardiomiocito, con alteraciones de las propiedades eléctricas, alteraciones en el retículo sarcoplásmico y en las bombas de calcio que deben encargarse de la captación del mismo durante la diástole. Esto altera la relajación del miocardio y también afecta la contractilidad. Se activan enzimas colagenolíticas con dilatación de las cámaras y alteración de la vasculatura (Mc Murray J).

Figura 1.2. Remodelado en IC.



Clasificación de la Insuficiencia cardíaca

La medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ecocardiograma es la forma más utilizada y simple para evaluar la función sistólica. Representa el porcentaje de volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo que es expulsado en cada sístole. Su valor normal es de 60%.

Se debe diferenciar la insuficiencia cardiaca en fallo de bomba con fracción de eyección (FE) reducida, definida como menor a 40%, fracción mínimamente reducida cuando la FE se halla entre 40 a 49% y FE conservada cuando es mayor a 50%. Cada una de ellas tiene un comportamiento diferente y el tratamiento y manejo es distinto, pues los niveles de evidencias son menores para las dos últimas formas de presentación (*McDonagh TA, Metra M-Heindereich P*).

La IC fracción de eyección reducida o disfunción sistólica es la forma tradicional de fallo de bomba donde la deficiencia se encuentra en la capacidad contráctil del corazón. Se puede resumir en una reducción de la contractilidad (*McDonagh TA, Metra M*).

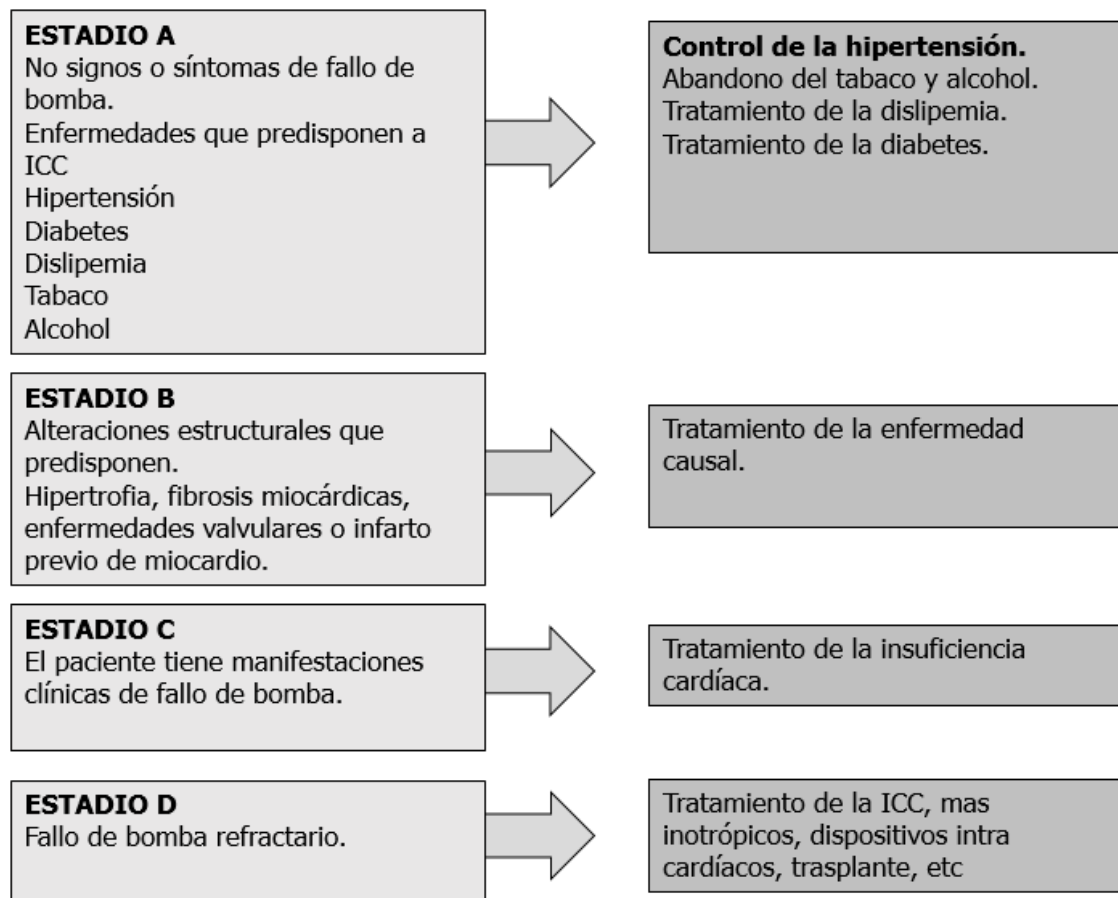
El estudio que define claramente el tipo de insuficiencia cardiaca es el ecocardiograma bidimensional. En la IC con fracción de eyección preservada o disfunción diastólica se altera la capacidad de relajación del ventrículo, pero la contractilidad esta conservada. Se define por la presencia de una fracción de eyección mayor a 50%.

Tabla 1.1. Clasificación de la ICC.

<ul style="list-style-type: none"> • ICC con fracción eyección reducida • FE < 40% 	<ul style="list-style-type: none"> • ICC con fracción de eyección mínimamente reducida FE 40 a 49% 	<ul style="list-style-type: none"> • ICC con fracción de eyección conservada • FE > 50%
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

La hipertensión es una de las causas más frecuentes de IC fracción de eyección preservada. Entran en juego la hipertrofia y el incremento de la matriz de tejido conectivo miocárdico. Parecería que un mecanismo inflamatorio ocasionado por la hipertensión, obesidad o la diabetes llevaría a reducción de óxido nítrico, e incremento del stress oxidativo. Se desencadena inflamación microvascular y sistémica que lleva a disfunción microvascular. Esto ocasiona rigidez en las miofibrillas, hipertrofia de cardiomiocitos y fibrosis miocárdica (*McDonagh TA, Metra M*).

Tabla 1.2. Clasificación de la ICC según las recomendaciones del American College of Cardiology.



Para el diagnóstico son de utilidad los denominados criterios de Framingham que se presentan en la Tabla 1.3

Tabla 1.3. Criterios de Framingham para el Diagnóstico Clínico de Insuficiencia Cardíaca.

<p><i>El diagnóstico IC requiere de la presencia simultánea de al menos 2 criterios mayores o de 1 criterio mayor y 2 criterios menores</i></p> <p><u>Mayores</u></p> <p><i>Disnea paroxística nocturna</i></p> <p><i>Ingurgitación yugular</i></p> <p><i>Estertores</i></p> <p><i>Cardiomegalia radiográfica (incremento del tamaño cardíaco en la radiografía de tórax)</i></p> <p><i>Edema agudo de pulmón</i></p> <p><i>Galope con tercer ruido</i></p> <p><i>Reflujo hepato-yugular</i></p> <p><i>Pérdida de peso > 4,5 kg en 5 días en respuesta al tratamiento</i></p> <p><u>Menores</u></p> <p><i>Edema bilateral de miembros inferiores</i></p> <p><i>Tos nocturna</i></p>

Disnea de esfuerzo
Hepatomegalia
Derrame pleural
Disminución de la capacidad vital a 1/3 de la máxima registrada
Taquicardia (frecuencia cardíaca > 120 lat/min)

Tratamiento

Objetivos de tratamiento

- Alivio de los síntomas: mejoría de capacidad de ejercicio, mejoría de calidad de vida
- Reducción de las internaciones
- Mejorar la sobrevida de la enfermedad: reducción de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, mortalidad súbita
- Retrasar la progresión de la enfermedad

Para ello contamos con estrategias no farmacológicas y farmacológicas

Tratamiento no farmacológico

La reducción en el consumo de sodio mejora los síntomas y reduce internaciones. Si bien no hay un umbral claramente delimitado, se recomienda una ingesta de sodio de no más de 2,3 gramos diarios. En fases avanzadas con edema de difícil manejo la restricción debería ser mayor (*McDonagh TA, Metra M*).

Los pacientes obesos deben iniciar una dieta hipocalórica. Por otra parte, hay que tener cuidado con el desarrollo de trastornos nutricionales en fases avanzadas de la IC, por pérdida de apetito y edema de la pared intestinal. Todo esto lleva a un balance negativo con pérdida de la masa muscular que acentúa el cansancio y la fatiga de estos pacientes. En los casos avanzados se dificulta el manejo de los líquidos, lo que se expresa como hiponatremia. En este momento es conveniente restringir el aporte de agua a menos de 2 litros diarios (*McDonagh TA, Metra M*).

Se recomienda anticoncepción: en las mujeres con IC grado III y IV con capacidad de concebir.

El tabaco ocasiona aumento de la demanda de oxígeno miocárdico, además es un factor de riesgo de cardiopatía isquémica por lo que se debe prohibir su consumo.

Es necesario aconsejar a los pacientes ejercicios regulares según sus síntomas lo permitan, es decir cuando los pacientes estén estables sintomáticamente. Se recomienda caminar, andar en bicicleta o bien entrar a programas de rehabilitación lo cual mejorará su calidad de vida. No se recomienda la práctica de deportes competitivos o ejercicios extenuantes.

Se debe prohibir en forma absoluta el consumo de alcohol en aquellos pacientes donde se sospecha que la causa de su cardiopatía está vinculada al alcoholismo. Como es el caso de la miocardiopatía alcohólica. Menos claro parece ser la necesidad de suspender el alcohol en los pacientes que tienen otras causas de fallo de bomba. En tal caso parece que se puede permitir un consumo moderado, nunca mayor a 30 gramos de alcohol por día o hasta 7 bebidas por semana.

Vacunación: se debe vacunar a todos los pacientes con fallo de bomba con la vacuna antigripal y antineumocócica (*McDonagh TA, Metra M*).

Tratamiento farmacológico

Diuréticos

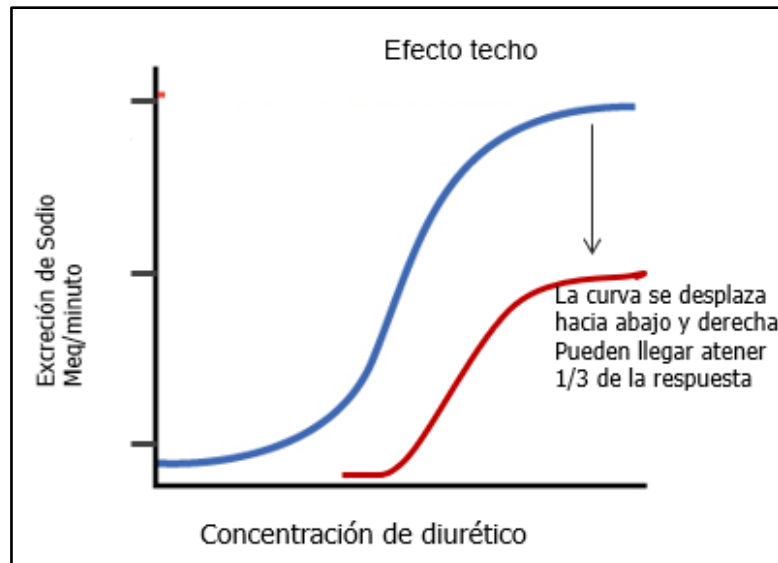
Los diuréticos son un grupo de drogas que tiene por función aumentar la excreción de sodio por los riñones y generar de esta manera un balance negativo que puede ser de utilidad en distintas enfermedades. Se los clasifica según su *capacidad para eliminar sodio*, en diuréticos de techo alto, intermedio y bajo. El sodio que filtra a través del glomérulo se reabsorbe en su mayor parte en los túbulos. Alrededor de un 65% del sodio filtrado se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal. En el asa gruesa de Henle se reabsorbe un 25% adicional. En el túbulo contorneado distal se absorbe 5 a 10% y en el túbulo colector 3%. Por esta razón los diuréticos que actúan sobre el asa de Henle tienen la máxima capacidad natriurética, que puede llegar a un 25% y se denominan diuréticos de techo alto (*Jackson Edwin K.*).

Diuréticos de techo alto o de asa

Mecanismo de acción inhiben el sistema de transporte *simporter* sodio, potasio cloro (NKCC 2) en el polo apical asa gruesa de Henle. En este sitio de la nefrona se reabsorbe hasta un 25% del sodio filtrado. De esta manera se explica su potente efecto natriurético, que suele aumentar la fracción de excreción de sodio más de un 15% (*David H. Ellison- Saied Mirzai*).

Los diuréticos potentes tienen un efecto vasodilatador sistémico y renal, que es atribuido a liberación de prostaglandinas. Por otra parte, inhiben el mismo *simporter* en la mácula densa y estimulan la secreción de renina, efecto que se hace más sostenido (*David H. Ellison- Saied Mirzai*).

El efecto natriurético tiene un techo en su efecto, una vez superado el mismo, no se puede lograr mayor natriuresis. En la IC cambia la relación entre la concentración del diurético en plasma y la excreción de sodio se reduce, de manera que la curva de efecto diurético se corre hacia la derecha y abajo. De esta manera se reduce el efecto techo de la natriuresis. Sin embargo, se podría optimizar la eficacia pese al efecto techo, al incrementar el tiempo en que el diurético se halla por encima de ese umbral (*David H. Ellison- Saied Mirzai*).

Figura 1.3. Curva dosis respuesta de furosemida.

En IC los diuréticos son eficaces para aliviar los síntomas congestivos y el edema pulmonar y periférico acompañante. Reducen la precarga y la presión diastólica ventricular. Pueden reducir el estrés parietal y mejorar la perfusión sub-endocárdica. Sin embargo, en ausencia de síntomas o signos de congestión, los diuréticos tienen menos utilidad y pueden inducir una activación neurohormonal que resulta perjudicial. No deberían utilizarse en monoterapia porque se terminan anulando sus efectos y perjudicando el manejo del paciente con IC, aunque esto no parecería ser así para los antialdosterónicos (*David H. Ellison- Saied Mirzai*).

Hay pocas evidencias sobre el empleo de diuréticos en pacientes con insuficiencia cardíaca. Un metaanálisis de la base de datos Cochrane con un número reducido de pacientes y estudios de breve duración muestra que los diuréticos mejoran la sintomatología, y reducen las internaciones, aunque las evidencias sobre mortalidad no son tan firmes (*Faris RF*).

Los diuréticos se deben emplear desde el inicio del tratamiento junto con la implementación de las medidas no farmacológicas y asociados a inhibidores de enzima convertidora de angiotensina II (IECA) porque tienen un efecto sinérgico. El exceso de diuresis puede ser perjudicial, pues al reducir demasiado la precarga, puede ocasionar hipotensión, fatiga, aumento de urea y creatinina. Tenemos que ser cuidadosos con la interpretación de los signos del paciente y sospechar que en presencia de una presión venosa yugular normal o hipotensión se requiere de una disminución en la dosis o bien de un tratamiento discontinuo, con descanso día por medio de la dosis o bien su suspensión.

Están indicados en pacientes con insuficiencia cardíaca con signos o síntomas de congestión (estadio C o D). RECOMENDACIÓN CLASE I, Nivel de evidencia C. Siempre en conjunto con drogas que han demostrado reducir mortalidad como los betabloqueantes, IECA (o ARAII) u otras. Se debe reducir la dosis o suspender su administración cuando se alcanza el peso seco (*McDonagh TA, Metra M*).

Efectos adversos

Los diuréticos potentes pueden producir depleción de volumen. En pacientes con fallo de bomba, la reducción de la precarga puede precipitar fallo prerrenal. Debe evaluarse sistemáticamente el estado de volumen del paciente y buscar signos de depleción, como hipotensión y oliguria.

Pueden producir trastornos hidroelectrolíticos como hipopotasemia. La hipopotasemia es uno de los efectos adversos más frecuentes y puede tener consecuencias graves. Es facilitada por el exceso de sodio en el túbulo distal y la activación del SARA. La depleción de potasio tiene efectos electrofisiológicos negativos, prolongando el potencial de acción de los miocitos y aumentando el riesgo de taquicardia ventricular polimorfa y muerte súbita. Los pacientes con más riesgo de desarrollar hipopotasemia son aquellos que mantienen una ingesta de sodio elevada y los que no reciben IECA/ARAI o antagonistas de la aldosterona. Ante su presencia se debe considerar aumentar la dosis de IECA o ARA II o agregar antagonistas de la aldosterona. Si estas medidas son insuficientes considerar el aporte de potasio.

Trastornos del sodio: los diuréticos de asa pueden producir tanto hipo como hipernatremia. El aumento de la excreción de sodio inicial no permite una compensación en la capacidad de diluir la orina lo que puede llevar a hiponatremia. Con el uso sostenido, la inhibición del Na-K-2Cl genera que la medula renal pierda osmolaridad, quitando las condiciones necesarias para concentrar la orina generando una pérdida de agua libre superior a la excreción de sodio, lo que lleva a hipernatremia.

Pueden producir alcalosis metabólica hipoclorémica. Se produce un aumento de la excreción de H^+ , lo que genera un aumento del HCO_3^- plasmático. En pacientes con enfermedad pulmonar concomitante, sumada a depleción de volumen, la alcalosis metabólica severa puede llevar a retención de CO_2 y deterioro del estado de conciencia.

Hipomagnesemia: se asocia a la hipopotasemia y potencia el efecto arritmogénico

Hiper glucemia, deterioro de la tolerancia a la glucosa que se vincula principalmente con la hipopotasemia que disminuye la secreción de insulina.

Otros efectos posibles son hipersensibilidad cutánea, trastornos gastrointestinales, impotencia sexual. El efecto sobre lípidos es variable y de dudoso impacto clínico en el contexto de la IC. Pueden producir ototoxicidad que se manifiesta como hipoacusia, acufenos, vértigo y sensación de ocupación. Si bien suele ser reversible, en ocasiones puede ser definitiva (*Edwin K. Jackson*).

Resistencia a los diuréticos

Se define como tal la presencia de congestión persistente, pese al adecuado escalonamiento de la dosis de diuréticos. El incumplimiento de la dieta es una de las causas más frecuentes de falta de respuesta a los diuréticos. Otra causa de resistencia es el compromiso de la biodisponibilidad, por dificultad en la absorción del diurético asociado a edema de la pared del intestino

delgado en casos de IC severa. Cuando se sospecha esta causa se debe fraccionar la dosis oral o bien se podría pasar a la vía endovenosa.

Existe una tolerancia aguda al efecto del diurético que se ha denominado efecto “*braking*” o frenado a la acción del diurético. El mecanismo no es del todo claro, pero probablemente tendría que ver con mecanismos neuro humorales de compensación ante la depleción de volumen y se desarrolla de manera rápida. Otro mecanismo de tolerancia se desarrolla con el tiempo e implica una especie de hipertrofia del túbulo distal que conlleva una mayor absorción del sodio que es rechazado desde el asa de Henle.

Otras causas de resistencia que abordaremos más adelante son el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal crónica, el exceso de dosis de vasodilatadores en pacientes con IC, que puede producir reducción exagerada de la precarga, y el exceso de aldosterona.

Una alternativa posible en pacientes con edema refractario en IC, es la combinación de diuréticos con distinto mecanismo de acción. Por ejemplo, la asociación de furosemida con tiazidas si la función renal lo permite es una alternativa sumamente eficaz. Sin embargo, hay que tener cuidado con su empleo pues puede producir una gran a diuresis en algunos pacientes (*David H. Ellison- Saied Mirzai*).

Contraindicaciones

Se debe tener precaución con el empleo de diuréticos potentes en presencia de hipotensión. Probablemente en estos casos se debe antes reducir dosis de vasodilatadores de manera de elevar la presión arterial. Se contraindican en presencia de shock, hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia, embarazo y lactancia.

Dosis. Furosemida

Se puede comenzar con una dosis de 20 a 40 mg/día, administrados 1 o 2 veces por día y se aumenta paulatinamente según respuesta. El objetivo en pacientes con IC es una pérdida de peso de 0,5 a 1 kg/día si el paciente tiene edema. Cuando el paciente se ha estabilizado una única dosis diaria de un diurético de asa es usualmente efectiva para mantener al paciente con fallo cardíaco libre de congestión.

En IC descompensada en internación, se suele emplear la vía endovenosa. La dosis recomendada es de 1 a 2 veces la que recibía por vida oral, en casos de estar previamente tratado con diuréticos. De no ser así, la dosis de inicio es de 20 a 40 mg por vía EV, en bolo 2 o 3 veces por día. Otra opción es la infusión continua por vida EV (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Ricardi M*).

Bloqueantes del receptor de aldosterona. Espironolactona y eplerenona

La espironolactona inhibe de manera competitiva, pero reversible la acción de la aldosterona sobre su receptor específico que se encuentra en el citoplasma celular. Los antialdosterónicos se usan en la IC más por su capacidad de antagonizar el SRAA que por sus propiedades diuréticas. La espironolactona inhibe de forma competitiva la unión de la aldosterona a los receptores de mineralocorticoides en muchos tejidos, incluidas las células epiteliales del túbulo contorneado distal y el conducto colector donde interfiere con la reabsorción de Na⁺ y la salida de K⁺. Estos receptores citosólicos son factores de transcripción dependientes del ligando que, al unirse a este (p. ej., aldosterona), se translocan al núcleo, donde se unen a los elementos de respuesta hormonal presentes en el promotor de algunos genes, como varios involucrados en la fibrosis vascular y miocárdica, la inflamación y la calcificación.

La aldosterona tiene efectos contraproducentes en el miocardio. Genera aumento de la expresión de colágeno, pérdida de miocitos y remodelado cardíaco. Su antagonismo a nivel cardíaco reviste particular interés en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

El estudio *RALES* evaluó espironolactona en pacientes con fallo de bomba clase III y IV y fracción de eyección reducida, menor a 35 %. Al cabo de 2 años se logró una reducción de la mortalidad de un 35%. Se planteó para explicar este hallazgo la hipótesis del escape de aldosterona. En pacientes que estaban en tratamiento con IECA o inhibidores del receptor de la angiotensina II, en algún momento dejan de responder a los mismos y la secreción de aldosterona aumenta (Pitt B).

Otro antagonista de la aldosterona que se ha mostrado efectivo en los pacientes con fallo de bomba es la eplerenona. Es un antagonista de la aldosterona que no tiene interacción con otros receptores esteroideos. Por lo tanto, no produce ginecomastia (*Jackson E*).

En el estudio *EMPHASIS* eplerenona demostró eficacia en pacientes con IC grado II y fracción de eyección reducida menor a 35%. Eplerenona redujo la suma de muerte y hospitalización 37%, y la mortalidad cardiovascular 24% (*Zannad F*).

Esto llevó al empleo de antialdosterónicos en estadios más precoces de la ICC, por sus acciones antagonistas sobre el sistema neurohumoral.

Se plantea como hipótesis para explicar este fenómeno, el denominado escape de aldosterona. Este mecanismo se explica porque los pacientes que están en tratamiento con IECA o inhibidores del receptor de la angiotensina II en algún momento dejan de responder a los mismos y la secreción de aldosterona aumenta. Este incremento causa hipopotasemia, hipomagnesemia, arritmias cardíacas y necrosis de miocitos.

Dado los resultados obtenidos en ICC con FE reducida se ensayó espironolactona en pacientes con ICC fracción de eyección preservada. Los resultados fueron más modestos, con reducción de la necesidad de internación por IC, sin diferencias en suma de eventos a expensas de aumento de riesgo de efectos adversos serios como hiperpotasemia y fallo renal.

Seguridad. Efectos adversos

La hiperpotasemia es el efecto adverso más común de los antialdosterónicos. La espironolactona puede producir ginecomastia, la cual es más frecuente con dosis superiores a 100 mg/día. Puede ocasionar trastornos menstruales y tensión mamaria en mujeres. También se ha informado de alteraciones gastrointestinales, erupciones cutáneas y agranulocitosis. Está contraindicada en la insuficiencia renal o en pacientes con hiperpotasemia. No debería administrarse con clearance menor a 30 ml /minuto, o niveles de potasio mayores a 5,5 meq/l. la eplerenona no tiene interacción con otros recetores esteroideos. Es una opción cuando el paciente ha desarrollado por espironolactona (*Jackson E*).

Tiazidas

Las tiazidas tienen un débil efecto diurético, dado que el sodio se ha reabsorbido en su mayor parte al llegar al TCD. La fracción de excreción de sodio puede aumentar 5 a 10% (*Jackson E*).

Si bien son eficaces en los grados leves de IC, se prefiere en el tratamiento de la congestión a los diuréticos de techo alto. Pueden ser de utilidad si hay hipertensión acompañante. También se pueden emplear en el edema refractario asociado a resistencia a los diuréticos.

Su empleo como antihipertensivo será analizado más extensamente en el capítulo de hipertensión arterial (*David H. Ellison- Saied Mirzai*).

Tabla 1.4. Dosis de diuréticos en IC según las Guías Europeas de Insuficiencia cardíaca, y las Guías Americanas.

Diurético	Dosis inicio	Dosis usual
Furosemida	20 a 40 mg	40 a 240 mg
Torasemida	5 mg	5- 10 mg
Hidroclorotiazida	25 mg	25 – 100 mg
Espironolactona	12,5 mg	25 a 50 mg
Eplerenona	12,5 mg	25 mg *50 mg

Nota. Torasemida no está disponible en Argentina

Inhibidores de enzima convertidora (IECA)

Mecanismo de acción

Estas drogas inhiben la enzima convertidora de angiotensina, y de esa manera reducen los niveles de angiotensina II, que es un potente vasoconstrictor en plasma y tejidos. Aumentan la concentración sérica de bradiquinina porque inhiben su degradación. Incrementan los niveles de óxido nítrico y producen inhibición del sistema nervioso simpático a través de la reducción de

angiotensina II. El exceso de activación del SARA está relacionado a la progresión del remodelado, fibrosis, hipertrofia y vasoconstricción. Los IECA tienen efectos hemodinámicos beneficiosos en los pacientes con IC al reducir la resistencia periférica, la postcarga y la presión capilar pulmonar. Los IECA producen mejoría sintomática en los pacientes con IC. Mejoran la disnea y aumentan la tolerancia al ejercicio (*Gambassi G*).

Los IECA demostraron reducir mortalidad y obtienen mejoría sintomática en pacientes con IC avanzada clase III y IV. Estos efectos se extienden a estadios más leves. Esto llevo a intentar el tratamiento en fases más precoces de la IC para evitar su progresión.

En el marco de metaanálisis los IECA reducen la mortalidad en forma significativa un 20% (RR 0,80 IC 0,69 a 0,94). También reducen internaciones por fallo de bomba un 33 % (RR 0,67 IC 0,61 a 0,75) (*Garg R*).

Todos los pacientes con IC deben recibir drogas que actúan sobre el sistema renina angiotensina aldosterona.

Seguridad. Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes son tos seca atribuida a acumulación de bradiquinina en las vías aéreas superiores. Más infrecuente es el rash cutáneo 0,5%. El uso de IECA puede ocasionar una reducción muy importante de la postcarga, con hipotensión arterial. Esto puede causar mareos, fatiga y hasta deterioro de la función renal. Los pacientes que suelen tener mayores posibilidades de desarrollar efectos adversos son aquellos que tienen elevados valores de creatinina mayores a 2 mg/dl al inicio de tratamiento, sodio menor a 130 meq/l, o aumento de la dosis de diuréticos las dos semanas previas. La hiperkalemia puede desarrollarse en algunos pacientes con IECA, sobre todo como consecuencia del empleo de antialdosterónicos. Son de mayor riesgo los pacientes con deterioro de la función renal previo o los diabéticos.

Dosis

Enalapril se inicia con 2,5 mg y se va aumentando paulatinamente tratando de llegar a la dosis efectiva que es de 10 mg dos veces diarias. Sin embargo, en muchas ocasiones es dificultoso llegar a esta dosis, pues se produce hipotensión arterial, en tal caso se deberá reducir la dosis hasta llegar a la máxima dosis tolerada por el paciente. En el estudio ATLAS, se compararon dosis altas vs dosis bajas de IECA en pacientes con IC. Las dosis altas no redujeron mortalidad cardiovascular, pero fueron efectivas en reducir las internaciones por ICC. Como contra, las dosis altas producen más efectos adversos como ser mareos, hipotensión y fallo renal (*Packer M*).

Tabla 1.5. Dosis de los IECA en IC.

	DOSIS DE INICIO	DOSIS OBJETIVO
Enalapril	1,25- 2,5 mg dos veces por día.	10-20 mg 2 veces día
*Captopril	6,25 mg tres tomas diarias.	25 a 50 mg tres tomas
Lisinopril	2,5 - 5 mg una toma diaria.	20 a 35 mg día una toma diaria
Ramipril	1,25-2,5 mg dos veces por día.	2,5 a 5 mg dos veces día
Trandolapril	1 – 2 mg día.	4 mg día una toma diaria

Nota. Captopril no está disponible en Argentina

Inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARA II)

Mecanismo de acción

Inhiben en forma competitiva el receptor de la angiotensina II, particularmente el subtipo 1. Los ARA II tienen los mismos efectos que los IECA y similar eficacia. En estudios comparativos no se han demostrado diferencias significativas entre IECA y ARA II, la tolerancia parece ser mejor con ARA II (*Lee V*).

En meta análisis, los ARA II mostraron la misma eficacia que los IECA en pacientes con fallo de bomba (*Lee V*).

El tratamiento dual, asociando a los IECA un ARA II, fue evaluado en varios trabajos. El añadido de valsartan a pacientes con fallo de bomba no redujo mortalidad, aunque se produjeron menos internaciones en el grupo de tratamiento combinado (*Cohn J*).

En un estudio se evaluó el agregado de candesartan, a pacientes con IC con fracción de eyección reducida menor a 40% sumados a los IECA. Tampoco se pudieron demostrar beneficios sobre la mortalidad, y se desarrollaron más efectos adversos como hiperpotasemia e hipotensión (*McMurray JJ*).

Cuando el paciente desarrolló algún tipo de intolerancia a los IECA, particularmente tos, los ARA II se mostraron muy efectivos (*Granger CB*).

Los ARA II no han mostrado mayor eficacia a los IECA y su costo comparativo es mayor.

La asociación IECA-ARA II brinda beneficios menores a expensas de aumento de efectos adversos.

Los ARAII se deben reservar para aquellos pacientes con IC que tengan intolerancia a los IECA sobre todo por desarrollo de tos o angioedema.

Tabla 1.6. Dosis de los ARA II en IC.

Droga	DOSIS DE INICIO	DOSIS OBJETIVO
Losartan	50 mg una toma diaria	100-150 mg una toma diaria
Valsartan	40 mg dos tomas diarias	160 mg en dos tomas diarias
Candesartan	4 a 8 mg/día	32 mg una toma diaria

Bloqueantes Beta (BB)

Los BB por su acción inhibidora de la actividad simpática obtienen mejoría en los pacientes con fallo de bomba porque actúan sobre uno de los elementos de la activación neuro humoral. Como hemos remarcado en fisiopatología la activación simpática excesiva lleva a un deterioro progresivo de la función cardiovascular y al empeoramiento paulatino del fallo de bomba (*Abraham W*).

Mejoran la función sistólica e incrementan la fracción de eyección y mejoran los síntomas de fallo de bomba. Reducen la frecuencia cardíaca y el desarrollo de arritmias (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Ricardi M-Heindereich*).

Uno de los primeros BB evaluados fue carvedilol. El estudio norteamericano del carvedilol reclutó 1.094 pacientes con IC grado II a IV. Se les administró carvedilol vs placebo, sumado al tratamiento convencional que recibían por la IC. Se redujo mortalidad un 65% y las internaciones por reagudizaciones de IC un 27% (*Colucci W*).

Más adelante carvedilol mostró su eficacia en fases más avanzadas de la IC. El estudio *CO-PERNICUS* trató de reclutar pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada en estadio III y IV, con una fracción de eyección menor a 25%. Se reclutaron 2289 pacientes, al cabo de 10,4 meses de observación se demostró una reducción de la mortalidad de 35%. Los beneficios se hicieron evidentes a las 6 semanas del inicio de tratamiento de manera que no es aconsejable demorar el comienzo de tratamiento farmacológico con estas drogas (*Paker M*).

Otros BB como bisoprolol y metoprolol mostraron los mismos beneficios con reducciones significativas en la mortalidad cardiovascular y la necesidad de internación (*Hjalmarshon A*).

El bisoprolol fue avaluado en dos grandes estudios. El estudio *CIBIS I* reclutó a 641 pacientes con insuficiencia cardíaca grado III y IV. Se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular de 20% y la necesidad de internación también se redujo un 30%. El estudio *CIBIS II*, un ensayo clínico multicéntrico controlado, incluyó 2647 pacientes con ICC clase funcional III-IV y fracción de eyección < 35%, que recibían tratamiento estándar con diuréticos e IECA y fueron asignados al azar para recibir bisoprolol o placebo. Al cabo de 1,3 años, se observó una reducción significativa del riesgo relativo para la mortalidad del 34% en el grupo con bisoprolol, así

como una reducción del riesgo relativo de muerte súbita del 44% y de internaciones por ICC del 36% (*CIBIS INVESTIGATORS*).

El metoprolol es un BB cardio selectivo que había sido inicialmente estudiado en el trabajo MDC. El estudio *MERIT* un ensayo clínico controlado doble ciego, que comparó metoprolol con placebo. Se incluyeron 3991 pacientes con ICC clase funcional II-IV y fracción de eyección < 40%. El grupo tratado obtuvo una mejoría significativa, con reducción de la mortalidad de un 35% y menor número de internaciones (*Hjalmarsson A*).

El estudio *COMET* comparó carvedilol con metoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca grado II a IV y fracción de eyección menor a 35%. Se reclutaron 3029 pacientes que se separaron en dos grupos. Un grupo recibió en forma escalonada 25 mg cada 12 horas de carvedilol y el otro grupo 50 mg cada 12 horas para metoprolol. Se documentó una reducción discreta de la mortalidad en el grupo carvedilol de alrededor de 17 % (RR 0,83; IC95%, 0,74-0,93, p=0,0017). La variable compuesta de mortalidad o ingreso hospitalario por cualquier causa ocurrió en 74% para carvedilol, comparado con 76% para metoprolol (una reducción del riesgo de 6%, IC95%, 0,86-1,02, p=0,122). Sin embargo, como punto de crítica utilizaron dosis menores de metoprolol, que la ensayada en otros estudios (*Wilson P*).

Nevibolol se ensayó en el estudio *SENIORS*, en pacientes ancianos con IC. Mostró reducción en la suma de muerte y hospitalización de manera significativa (*Flather MD*).

No se sabe si otros BB como atenolol o propranolol, tienen la misma eficacia, porque no se dispone de trabajos comparativos.

En un meta análisis con un total de 10.315 pacientes, el empleo de BB redujo mortalidad total 35%, (RR 0,65 IC 0,53 a 0,80) y permite salvar 3,8 vidas por cada 100 pacientes tratados en un año. También reduce las admisiones hospitalarias en forma significativa un 36% (RR 0,64 IC 0,53 a 0,79). Como hemos visto varios bloqueantes beta han sido utilizados en el tratamiento de la IC y existe la duda si habría un efecto de clase o bien alguno de ellos tendría efectos mejores que otros (*Brophy James*).

Parece haber un efecto de clase, pero dentro de ese concepto la comparación carvedilol con metoprolol en pacientes con IC grado II a IV, demostró una reducción discreta de la mortalidad en el grupo carvedilol, pero como se emplearon dosis subóptimas de metoprolol y no utilizaron las formas de liberación prolongada (estudio *COMET*), esto restó validez a estos hallazgos.

Otro meta análisis en red de 21 estudios con un total de 23.122 pacientes con IC con fracción de eyección reducida. Los β bloqueantes BB redujeron mortalidad total 29% (RR 0,71 IC de 0,64 a 0,80). Los autores concluyen que no hay diferencias significativas entre los diferentes BB evaluados, con lo que se podría concluir que habría un efecto de clase para los BB, sin embargo, los estudios con bucindolol y atenolol tuvieron un número reducido de pacientes y en estos casos las diferencias no fueron significativas. También asumen que el β bloqueante con mayor nivel de evidencia y seguridad es el carvedilol que mostró una reducción de mortalidad en términos absolutos de 6,6% y un NNT de 15. Sus efectos son evidentes en todos los grupos etarios (*Saurav Chatterjee*).

Los BB se deben administrar preferiblemente cuando el paciente se halla sin síntomas de congestión. Al inicio del tratamiento puede haber un empeoramiento transitorio de los síntomas por su efecto inotrópico negativo. Los BB con actividad alfa como el carvedilol pueden producir vasodilatación. Por esta razón al comienzo el paciente puede tener mareos e inestabilidad atribuidos al efecto bloqueante alfa. Sin embargo, suele desarrollarse tolerancia a estos efectos con la repetición de las dosis. Es prudente iniciar el tratamiento a dosis bajas de carvedilol, como 3,125 mg dos veces al día, e ir aumentando cada 2 semanas tratando de llegar a la dosis de 25 mg o 50 mg dos veces por día.

También es aconsejable iniciar el tratamiento una vez que el paciente se halla compensado, pero antes del alta. En el caso del metoprolol es conveniente empezar con dosis bajas de 12,5 mg/día en una sola toma, aumentando cada 2 semanas según la tolerancia del paciente hasta llegar a la dosis de 150 a 200 mg/día. Los BB evaluados en el marco de ensayos clínicos controlados en IC sistólica son carvedilol, metoprolol, nebivolol y bisoprolol. Los BB genéricos como atenolol y propranolol no están suficientemente evaluados en IC, aunque cuentan con estudios en cardiopatía isquémica (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Ricardi M*).

De acuerdo con la evidencia disponible, se deben indicar BB en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca estable de grado leve, moderado o severo, por disfunción ventricular sistólica.

- **Mejoran la clase funcional**
- **Disminuyen las internaciones (29 a 38%)**
- **Incrementan la fracción de eyección (5 al 9%).**
- **Disminuyen la mortalidad total por disminución de la muerte súbita y la progresión de la IC.**
- **Es importante recordar, que en general los estudios no incluyeron pacientes con inestabilidad reciente y con síntomas graves, para quienes la seguridad y eficacia de los betabloqueantes aún no ha sido establecida, por lo cual hay que ser precavido antes de extrapolar estos resultados a la práctica clínica.**

Efectos adversos

Un efecto común del tratamiento con β bloqueantes es la bradicardia. Otros efectos adversos frecuentes fueron hipotensión arterial y fatiga. Si la frecuencia cardíaca cae a menos de 50 latidos por minuto o se desarrolla un bloqueo A-V de segundo o tercer grado se debe suspender el tratamiento. Si el paciente tiene una frecuencia cardíaca de 50 a 60 por minuto sin síntomas se considera apropiada y se lo deja en las mismas condiciones (*Ko D*). Al inicio de tratamiento se puede desarrollar hipotensión sobre todo con el carvedilol por su efecto alfa bloqueante. A veces se debe reducir las dosis de los IECA o darlos en tomas separadas, aunque usualmente los pacientes se adaptan y luego pueden reanudar la posología previa. También pueden desarrollar

aumento de peso y retención de líquido los primeros días de la administración isquémica (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Ricardi M*).

Tabla 1.7. Dosis de los diferentes BB ensayados en ICC.

DROGA	INICIO	OBJETIVO
Bisoprolol	1,25-2,5 mg	10 mg una toma diaria
Metoprolol	6,25-12,5 mg	100 mg dos tomas diarias*
Nevibolol	1,25 mg	10 mg una toma diaria
Carvedilol	3,12 mg	25 mg dos toma diarias

*Puede ser formulas de liberación lenta XR 200 mg ua vez al día

Sacubitrilo / Valsartan

Un nuevo objetivo de tratamiento es la nefrilizina, una enzima del tipo de las endopeptidasas, cuya función es la degradación del péptido natriurético auricular, la bradiquinina y la adremomedulina.

En el estudio *PARADIGM* se reclutaron pacientes con IC con fracción de eyección reducida menor a 40% grado II a IV y edad mayor a 18 años. Se incluyeron 4187 pacientes en el grupo sacubitrilo/valsartan y 4121 en el grupo enalapril. Las dosis administradas fueron 10 mg cada 12 horas en Enalapril y 200 mg cada 12 horas en el grupo sacubitrilo/valsartan (relación 97 mg/103 mg). La variable primaria fue la suma de muerte cardiovascular más internación por fallo de bomba. El estudio fue suspendido prematuramente a los 27 meses porque los beneficios de la asociación sacubitrilo/valsartan fueron significativos. El evento primario suma de muerte por fallo de bomba y hospitalización se redujo 20% (RR 0,80 IC de 0,73 a 0,87). La tolerancia fue buena. Se desarrolló más hipotensión en el grupo Sacubitrilo/Valsartan, aunque hubo menos casos de hiperkalemia y fallo renal (*John J.V. McMurray*).

Los beneficios demostrados en el estudio *PARADIGM*, llevaron a investigar el empleo precoz de sacubitrilo. En el estudio *PIONEER-HF* se Comparó sacubitrilo/valsartan frente a enalapril sobre el efecto sobre NT-proBNP en pacientes internados en una fase aguda del fallo de bomba. Durante el seguimiento en un período de 8 semanas, sacubitrilo/valsartan, en comparación con enalapril, resultó en una mayor reducción de los niveles de NT-proBNP (-46,7% vs -25,3%; RR 0,71 [IC del 95%, 0,63-0,81]). También se redujeron las internaciones por fallo terapéutico (8,0% frente a 13,8%; HR, 0,56; IC del 95%,0,37-0,84) (*Morrow DA*).

En el estudio *PARADISE* se ensayó el uso de sacubitrilo valsartan en pacientes con fallo de bomba post infarto. La comparación entre sacubitrilo valsartan vs ramipril no demostró diferencias en la variable combinada muerte cardiovascular más hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (*Pfeffer MA*).

Seguridad

La tolerancia del SAC/Val fue peor que la de los IECAs o ARAlI por separado. En el estudio PARADIGM hubo una fase de preselección de pacientes en la que solo llegaban a randomizarse aquellos pacientes que tenían una tolerancia aceptable al SAC/VAL en una fase previa. Pese a esta fase de preselección de pacientes con aceptable tolerancia, el grupo SAC/VAL tuvo mayor incidencia de hipotensión sintomática en relación al grupo enalapril (14% vs 9.2%).

Se desarrolla angioedema en 0,4% de los pacientes, vs. 0,2% en el grupo enalapril.

La combinación de Sacubitrilo/valsartán con IECAS genera un riesgo incrementado de angioedema, por lo que se debe realizar un periodo de lavado de los IECAs de 36 hs si quiere realizar el cambio a SAC/VAL.

Producen insuficiencia renal e hiperpotasemia, aunque con menor incidencia que los IECAs.

Indicaciones

Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan al sacubitrilo/valsartan para pacientes con IC sistólica, que permanecen sintomáticos pese a un tratamiento con BB, IECA, diuréticos, con FEY reducida, con nivel de evidencia I B, aunque también podrían emplearse de inicio, en lugar de los IECA. En este caso las evidencias son algo menos concluyentes. El alto costo es una limitación importante en su manejo (*McDonagh TA-Metra*).

Tabla 1.8. Dosis de Sacubitrilo/ Valsartan.

DROGA	DOSIS INICIO	DOSIS OBJETIVO
Sacubitrilo/valsartan	24/26 mg dos tomas diarias	97/103 mg dos tomas diarias

Ivabradina

Es un inhibidor de los canales de sodio If del nódulo sinusal. Reduce la FC sin compromiso de la contractilidad y por ende solo es efectiva en pacientes con ritmo sinusal. En el estudio *SHIFT* se ensayó ivabradina en pacientes con IC, con FEY reducida menor a 35%, ritmo sinusal, que permanecieran sintomáticos pese al tratamiento instituido. Se reclutaron 6558 pacientes, un grupo recibió Ivabradina en dosis ajustadas de hasta 7,5 mg 2 veces al día según la FC y otro grupo placebo. Al cabo de una media de seguimiento de 22,9 meses se observó una reducción de la variable primaria muerte cardiovascular y admisiones por empeoramiento de fallo de bomba de 18% (RR 0,72 IC de 0,75 a 0,90). La mortalidad cardiovascular no varió. Los efectos adversos más significativos fueron bradicardia y alteraciones visuales (*Swedberg K*).

Las guías europeas la recomiendan como una opción en pacientes que persisten con síntomas pese al tratamiento, siempre y cuando tengan ritmo sinusal, FEV menor a 35 % y se hallen en tratamiento con BB y IECA (*McDonagh TA-Metra*).

Inhibidores del SGLT- 2

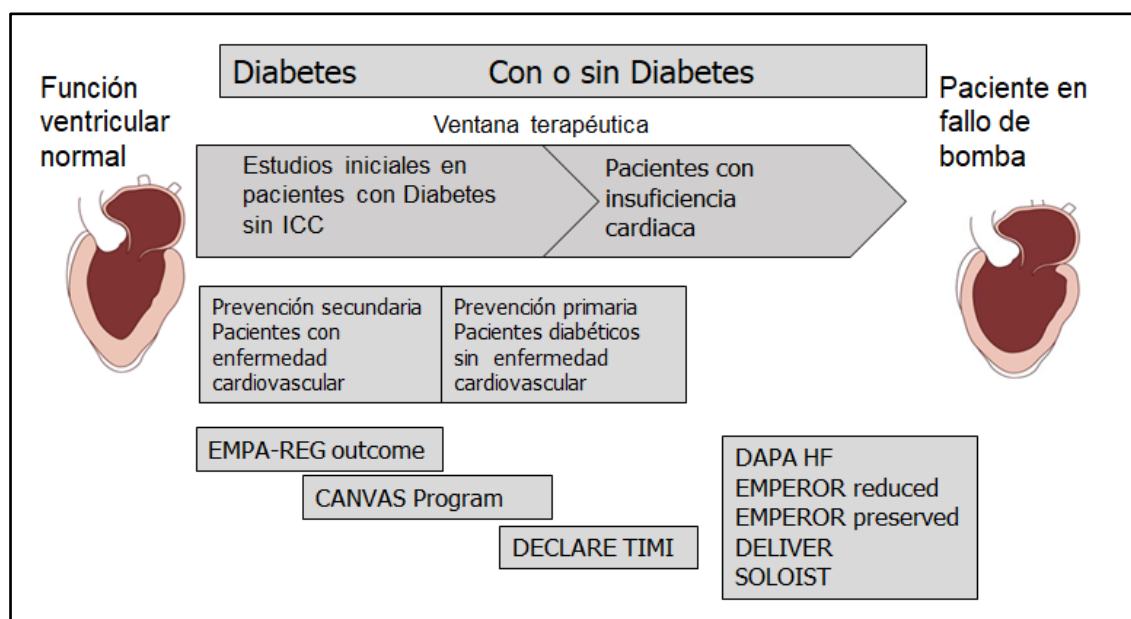
Un nuevo grupo de drogas han mostrado beneficios en IC. Los inhibidores de transportador SGLT2 inhiben la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal, y de esa manera aumentan la natriuresis.

Los estudios iniciales con este grupo de drogas fueron en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlados con enfermedad cardiovascular (Figura 1-6).

En el estudio *EMPAREG*, que desarrollaremos más ampliamente en el capítulo de diabetes se reclutaron pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. La variable primaria fue suma de eventos, se desarrolló en 12,1 vs. 10,5% (HR 0,86 IC 0,74 a 0,99). La mortalidad cardiovascular se redujo 14% (HR 0,86 IC 0,74 a 0,99) y la mortalidad total 36% (HR 0,68 IC 0,57 a 0,82). Más significativa fue la reducción de riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca que alcanzó una reducción de 35% (*Zinnam, B*).

Eso dio pie al empleo en pacientes diabéticos con menos comorbilidades. En el estudio *CANVAS* se reclutaron pacientes con diabetes + enfermedad cardiovascular + HbA1c entre 7 a 10,5%. La Edad media de los pacientes fue de 63 años. Se comparó canaglifozina vs placebo. La variable primaria, fue suma eventos IAM fatal + ACV no fatal + mortalidad. Se redujo 14% (HR 0,86 IC de 0,72 a 0,97). Pero no se redujo mortalidad cardiovascular (HR 0,87 (0,72 a 1,06). Hubo un llamativo aumento del riesgo de amputaciones cuya explicación no fue clara, por lo menos en este estudio. También se observó una reducción de hospitalizaciones por ICC (*Neal B*).

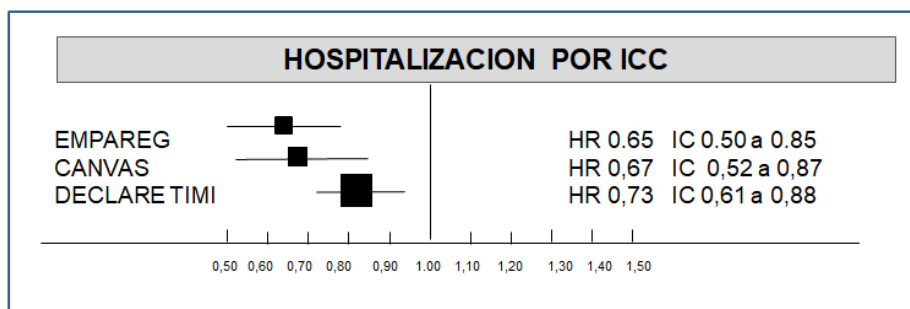
Figura 1.4. Principales estudios con los inhibidores de SGLT 2.



En otros estudios donde se ensayaron inhibidores de SGLT2, como en el *DECLARE TIMI* se reclutaron pacientes con diabetes tipo 2, mal controlada, con más de 40 años, los valores de Hba1c se hallaban entre 6,5 a 12%. El total fue de N: 17.162 pacientes. Se comparó dapaglifozina 10 mg/día vs placebo. La suma eventos cardiovasculares no tuvo reducción estadísticamente significativa, marcándonos con ello que los beneficios de los SGLT2, se atenúan en la medida que el riesgo cardiovascular del paciente es menor. Si añadimos en la variable el desarrollo de nuevos casos de ICC, la variable combinada muerte + ICC, si obtuvo una reducción de 17% (HR 0,83 IC de 0,73 a 0,95) (*Wiviott SD*).

En suma, dado que los efectos se hacían más notorios en pacientes con IC, se llevó a ensayar los SGLT2 en pacientes con IC, sin diabetes.

Tabla 1.9. Resultados de estudios con SGLT 2.

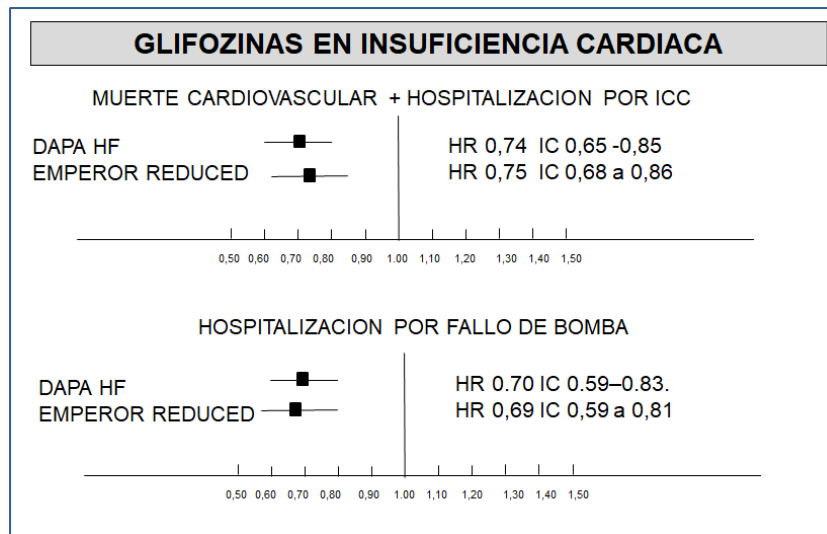


En el estudio *DAPA HF* se reclutaron pacientes con IC, FEY reducida, menor a 40% con niveles de PRO-BNP elevados, mayores a 600 pg/ml. El N de pacientes reclutados fue de 4744. Se comparó dapaglifozina vs placebo. La variable empeoramiento por fallo de bomba más muerte CV se redujo de 16,3% a 21,2% en el grupo placebo. La reducción fue de 26% (HR 0,74 IC de 0,65 a 0,85). También se redujo el riesgo de hospitalización por fallo de bomba 30 % (HR, 0.70 (95% CI, 0.59–0.83). La mortalidad se redujo de forma significativa lo mismo que las internaciones, tomadas cada una de las variables de manera separada (HR.82; 95% CI 0.69 a 0.98). En otro estudio empaglifozina, mostro resultados similares. Con reducción de la suma de muerte y hospitalizaciones por fallo de bomba 25% (HR 0.75; [CI], 0.65 a 0.86) (*McMurray JJV*).

El estudio *EMPEROR reduced*, randomizado doble ciego, recluto pacientes con fallo de bomba con fracción reducida menor a 40%, con valores de Pro PNB mayores a 600 pg/ml. Se comparó empaglifozina 10 mg día vs placebo. Participaron 3730 pacientes, en su mayor parte con FEY reducida menor a 35%. La duración fue 16 meses. La suma de eventos muerte o internación por fallo de bomba se redujo 25% (HR 0,75 IC 0,65 to 0.86; P<0.001). Los beneficios también se extendieron a los pacientes que tomaron de manera concomitante antagonistas del receptor de mineralocorticoides (*Packer M, Anker SD*).

Esto llevo en la actualización de las guías de ICC a la inclusión de los SGLT-2, como drogas de inicio en el tratamiento de la IC. Al igual que sacubitrilo/Valsartan e Ivabradina el costo elevado de estas drogas es una limitante a su uso.

Tabla 1.10. Glifozinas en IC.



Dosis

En insuficiencia cardiaca las dosis son de Empaglifozina 10 mg/diarios. Difieren de las dosis en diabetes que pueden llegar a 25 mg/día.

Tabla 1.11. Dosis de SGLT 2.

DROGA	DOSIS INICIO	DOSIS OBJETIVO
Dapaglifozina	10 mg una toma diaria	10 mg una toma diaria
Empaglifozina	10 mg una toma diaria	10 mg una toma diaria

Digoxina

La digoxina actúa a través de un incremento de la contractilidad cardíaca, por lo que incluye entre las drogas de acción inotrópica positiva. Inhibe la bomba de sodio/potasio de membrana y de esta manera incrementa los niveles de sodio intracelular en los cardiomiocitos. Esta acción produce un intercambio sodio/calcio en la fase 2 del potencial de acción con aumento del calcio disponible dentro de la célula miocárdica con aumento de la contractilidad. El calcio interactúa con la troponina C y favorece la interacción entre actina y miosina aumentando la velocidad de acortamiento con incremento de la contractilidad. A nivel neurohumoral inhibe la descarga de los baroreceptores y reduce el tono simpático, probablemente este efecto es el más significativo. En las fibras de Purkinje disminuye el potencial de reposo y aumenta la pendiente de fase 4. Sólo

en dosis tóxicas se produce estimulación simpática con inducción de posdespolarizaciones y arritmias (*Morris Spencer*).

Reduce la conducción a través del nodo AV por efecto estimulante vagal. La frecuencia cardíaca se reduce a través de su acción neurohumoral y logra una mejoría de la disnea con aumento de la tolerancia al ejercicio y aumento del gasto cardíaco (*Spencer M*).

Los efectos sobre el ECG, son prolongación del PR, repolarización más corta e infra desnivel del segmento ST (*cubeta digitalica*) signo que indica la acción del fármaco sin evidenciar ningún tipo de efecto no deseado (*Spencer M*).

Por mucho tiempo se consideró a la digital como la droga madre en el tratamiento de la IC. Sin embargo, hace algunos años se cuestionaron sus acciones al ver que no tenía efectos sobre la mortalidad de los pacientes. En el estudio DIG no se pudieron demostrar diferencias en la mortalidad en el grupo tratado con digoxina, aunque produjo una mejoría sintomática que llevó a una reducción en las hospitalizaciones por fallo de bomba (*Paker M Spencer M*).

En dos extensos metaanálisis en pacientes con insuficiencia cardíaca con y sin presencia de fibrilación auricular (FA), digoxina no mostró beneficios. En principio se podría concluir que digoxina no reduce mortalidad, reduce internaciones y podría ser una alternativa en el tratamiento de la FA asociada a IC (*Mate Vamos- Ziff OJ*)

Como conclusión, se podría indicar para el control de los síntomas del paciente que no responden al tratamiento inicial con diuréticos, β bloqueantes, IECA y antialdosterónicos.

También podría ser una opción para pacientes con IC y FA para control de la frecuencia cardíaca.

Conveniencia farmacocinética

La digoxina tiene una absorción de alrededor de 80%. En una hora de su administración tiene concentraciones eficaces de droga en sangre, aunque el máximo efecto se logra a las 5 horas. Se distribuye ampliamente por los tejidos, con un reservorio en músculo. Se elimina por vía renal y su vida media es de 36 horas aproximadamente.

La dosis es de 0,12 a 0,37 mg/día. Aunque la mayor parte de las veces se emplea una dosis de 0,25 mg/día sobre todo en los pacientes menores de 70 años con clearance normal. Se administra con un esquema acumulativo, sin dosis de carga con lo cual tardan 4 vidas medias en lograr una meseta de droga en sangre, lo que se traduce en 5 a 7 días de demora dado que la vida media de la droga es de 36 horas. Cuando se trata de pacientes mayores a 70 años es prudente reducir las dosis diarias de digoxina a 0,125 mg/día.

Los pacientes ancianos suelen tener una eliminación más lenta de la droga por tener reducción del filtrado glomerular. Si tienen compromiso de la función renal la dosis se debe adecuar (*Eschenhagen T*).

Efectos adversos

La digoxina puede producir síntomas digestivos como anorexia que puede ser un síntoma precoz de intoxicación digitálica, náuseas, vómitos, diarrea e hipo. Los signos oculares que pueden observarse son ambliopía, visión borrosa y escotomas. Puede haber síntomas neurológicos como cefalea, fatiga, malestar general, confusión, desorientación, irritabilidad y más raramente convulsiones. Menos frecuentemente se han visto, púrpura o ginecomastia.

Los efectos adversos cardiacos tienen que ver con sus acciones electrofisiológicas. Pueden producirse bradicardias y paros sinusales que predisponen a ritmos de escape. Como consecuencia de la reducción de la conductibilidad puede producir distintos grados de bloqueo A-V. Ocasiona alteraciones del ritmo auricular, extrasístoles supra ventriculares y taquicardias paroxísticas supra ventriculares por foco ectópico. A nivel ventricular puede ocasionar extrasístoles y bigeminismo extrasistólico. Las mediciones de los niveles séricos de la droga no se emplean en forma rutinaria para determinar su seguridad, dado que no hay correlación clara entre niveles en sangre y efectos terapéuticos o tóxicos. El margen de toxicidad es estrecho, y parece que niveles sanguíneos entre 0,5 a 1 ng/mL son suficientes para la efectividad terapéutica (*Eschenhagen T*).

Otras drogas

Inotrópicos

Son un grupo de drogas que actúan a través de un incremento en la contractilidad. Los estudios clínicos realizados con agentes inotrópicos no digitálicos, han dado hasta ahora resultados poco favorables (Ahmad T). En algunos estudios se produjo un incremento en la mortalidad con la utilización de inotrópicos a largo plazo.

Entre los agentes inotrópicos tenemos el grupo de las catecolaminas como

- Dobutamina con acción predominante beta 1
- Dopamina con acción beta 1 a dosis medias, pero a dosis altas ejerce efectos alfa con vasoconstricción.
- Norepinefrina que tiene efectos alfa 1 y beta 1.

Los agentes simpaticomiméticos no mostraron efectos favorables en pacientes con fallo de bomba, incluso con dobutamina se observó un aumento de la mortalidad cardiovascular.

Se pueden ensayar en pacientes con congestión venosa y edemas que no responden a diuréticos endovenosos. Preferiblemente por corto tiempo.

Soporte inotrópico transitorio en pacientes con afección renal o hepática secundaria al fallo de bomba.

Terapia puente hasta el trasplante (*Finn Gustafsson*).

Otros agentes inotrópicos son los inhibidores de la fosfodiesterasa como milrinona y vesnarinona. Los resultados con este grupo de drogas tampoco han sido concluyentes. Milrinona aumento mortalidad en pacientes con fallo de bomba en algunos estudios (*Packer M*).

Otro grupo de agentes con efecto inotrópico son los sensibilizadores del calcio, que incrementan la sensibilidad de los miofilamentos y la contractilidad. El levosimendán en algunos estudios produjo resultados interesantes en cuanto a mejoría hemodinámica y clínica, sin incrementar la mortalidad a corto o mediano plazo (*Finn Gustafsson*).

Recientemente se publicó el estudio GALACTIC, con una nueva droga de acción inotrópica, el omecamtiv. Es un activador directo de la miosina. En el estudio GALACTIC se incluyeron 8526 pacientes con ICC sintomática, edad mayor a 18 años, y fracción de eyección reducida, menor a 35%. Se asignaron a omecamtiv vs placebo. Se obtuvo una reducción de 8% (HR 0.92; IC 95% 0.86 a 0.99; P=0.03). No hubo diferencias en mortalidad cardiovascular (*Teerlink JR*).

Drogas de eficacia no probada

Tolvaptan es un antagonista de la vasopresina. Se ha ensayado en pacientes con IC avanzada con presencia de hiponatremia. Si bien logró mejorar la hiponatremia, no mostro eficacia en sobrevida. Además, su costo es muy elevado.

Nesitiride es un péptido natriurético con actividad vasodilatadora

Aliskiren es un inhibidor de la renina

Conclusión

De esta manera el tratamiento de la insuficiencia cardíaca debe incluir cuatro grupos de drogas lo que se da en llamar terapia cuádruple (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Heidereich P*).

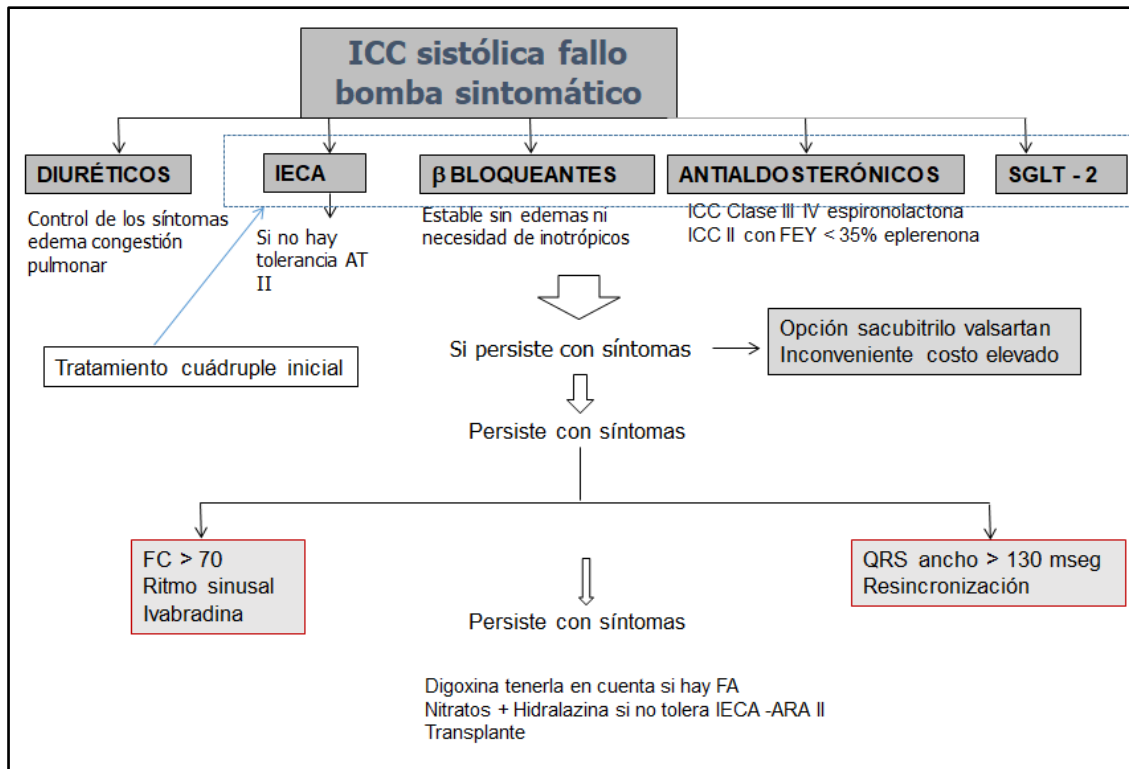
Se debe tener como objetivo lograr esta combinación, optimizando las dosis dentro de los 3 a 6 meses del inicio del tratamiento (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Heidereich P*).

Los diuréticos forman parte del tratamiento inicial. Los beneficios en reducción de la mortalidad son menos evidentes, por ende, se deben emplear para el control sintomático y reducir su dosis a la mínima efectiva una vez que se ha logrado el control de la congestión (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Heidereich P*).

Los IECA se deben indicar al inicio de tratamiento, titulando la dosis hasta llegar a la dosis óptima.

Los BB forman parte del tratamiento inicial, aunque se debe tener precaución con la dosis de inicio y el efecto inotrópico negativo que producen al comienzo (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Heidereich P*).

Figura 1.5. Algoritmo de tratamiento de la ICC sistólica.



Los antialdosterónicos se deben tener en consideración si no hay contraindicaciones en pacientes con ICC sintomáticos grado II o más. Hay que monitorear los niveles de potasio en estos casos. Si se produce un incremento entre 5,1 a 5,4 mEq/l se puede sostener el tratamiento reduciendo la dosis y sobre todo como adecuado consejo dietético. Hay que tener presente las posibles interacciones de los antialdosterónicos, que pueden facilitar el aumento del potasio (McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Heidereich P).

Los SGLT2 se recomiendan en el tratamiento inicial. Se suelen tolerar bien. Pueden producir aumento de infecciones genitales y reducir la presión arterial. Al igual que los IECA pueden ocasionar una caída inicial del filtrado glomerular que no suele ser mayor a 20-30% y luego se compensa (McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Ricardi M).

ICC con función preservada

La ICC con función preservada es aquella que tiene una fracción de eyección mayor a 50%. Los pacientes con valores entre 40 y 50% se consideran limítrofes. En algunos estudios llega a representar el 50% de los casos, sobre todo en ancianos. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres, pacientes con diabetes, obesidad y sobre todo en ancianos. La edad media de los pacientes con IC con función preservada es 74 a 76 años. Es frecuente que tengan múltiples comorbilidades (Boyang Xiang- Redfield M- Arden R).

En general se considera que la IC con FEY preservada tiene mejor pronóstico que los pacientes con IC con FEY reducida. La mortalidad es alrededor de 5 a 8% anual comparado con 10 a 15% anual de la IC sistólica.

La causa más común es la hipertensión arterial, que ocasiona hipertrofia ventricular izquierda. Esto produce proliferación de tejido conectivo, que lleva a un aumento de la resistencia al llenado diastólico. El ventrículo hipertrofiado causa el aumento de la presión diastólica final. La cardiopatía isquémica es otra de las causas comunes a través de las dificultades en la relajación que se producen por la hipoxia y los trastornos en los canales del calcio (*Boyang Xiang- Redfield - Borlaug BM*).

Los síntomas IC con función preservada son similares a la IC sistólica. Se destaca la disnea de esfuerzo vinculada al aumento de la rigidez ventricular que motiva un aumento de la precarga y por ende de la presión capilar pulmonar.

El ecocardiograma permite hacer el diagnóstico de IC con fracción de eyección preservada. La diferencia entre la sístole y la diástole permite calcular la fracción de eyección (FEY) que es un parámetro fundamental para diferenciar la disfunción sistólica de la diastólica. Si hay reducción de la fracción de eyección por debajo de 40% se considera que es una IC sistólica. Cuando la fracción de eyección es mayor a 50%, siempre y cuando se detecten alteraciones en la relajación ventricular se considera como IC con función preservada o diastólica. Los pacientes cuya FEY se halla entre 40 a 50% se consideran que están en una zona gris de superposición.

El añadido del doppler es una herramienta utilitaria con la medición del flujo transmitral. Los pacientes suelen tener hipertrofia ventricular por ende su masa ventricular es mayor a 95 gramos/m² en la mujer y 115 gramos/m² en el varón. El tamaño de la aurícula se suele incrementar por encima de 34 ml/m² y el doppler trans mitral muestra elevación de la presión auricular, expresada en una relación E/A mayor a 2 en casos severos o bien menor a 1,5 en casos más leves.

En pacientes con IC con FEY preservada hay menos evidencias.

Los diuréticos son útiles para control del edema y congestión, pero tienen un margen terapéutico estrecho porque ocasionan reducción de la precarga, caída de la presión de llenado, y por ende del gasto cardiaco, ocasionando a veces excesiva hipotensión (*Boyang Xiang- Redfield - Borlaug BM*).

Los BB incrementan el tiempo de llenado diastólico, reducen la frecuencia cardíaca, mejoran la hipertrofia y mejoran el umbral isquémico. El nebivolol fue evaluado en el estudio *SENIORS*. En este estudio, se reclutaron pacientes con edad mayor de 70 años, con una FEY menor a 35% o con una internación reciente por IC. Un 35% de los pacientes, tenían una FEY mayor a 35%, compatible con IC con función preservada. Se demostró una reducción de 14% en la suma de eventos muerte más internación por IC (HR 0,86 IC 0,74 a 0,99), sin diferencias en mortalidad (*Boyang Xiang- Redfield - Borlaug BM*).

Los IECA se han ensayado en IC diastólica y no han mostrado diferencias significativas en mortalidad o progresión del fallo de bomba (*Boyang Xiang- Redfield - Borlaug BM*).

Los ARA II se han ensayado en el estudio "*CHARM preserve*" y no demostraron beneficios adicionales. En un grupo de 3023 pacientes con IC con fracción de eyección mayor a 40% se

evaluó el agregado de candesartan vs placebo. La variable primaria combinada elegida fue suma de muerte cardiovascular más internación por fallo de bomba. Al cabo de 37 meses no se demostraron diferencias entre ambas ramas de tratamiento (RR 0,89 IC de 0,77 a 1,03) (*Yusuf S*).

En el estudio *I- PRESERVE* se evaluó el añadido de irbersartan a pacientes con IC y función preservada. Se reclutaron 4128 pacientes con ICC con FEY mayor a 45%. Se evaluó el añadido de irbersartan al tratamiento usual. La variable primaria fue una combinación de muerte de cualquier causa más hospitalización de causa cardiovascular. Al cabo de 49,5 meses de seguimiento no se demostraron diferencias significativas entre ambas ramas de tratamiento (HR 0,95 IC 0,86 a 1,05). Pese a las controversias, se recomiendan los IECA como droga de primera línea en el tratamiento. Mejoran la hipertrofia, el llenado diastólico y los síntomas del paciente, aunque su uso debería restringirse a las co-morbilidades que ameriten empleo de un IECA.⁷² El añadido de ARA II en pacientes con IC diastólica no aporta beneficios y se pueden reservar para pacientes que no toleran los IECA (*Barry M*).

Los antialdosterónicos no mostraron beneficios en reducción de mortalidad en pacientes con IC diastólica. En el estudio *TOPCAT* se seleccionaron pacientes con IC con FEY mayor a 45% a espironolactona o placebo. No se demostraron beneficios significativos con una tendencia a la reducción en la suma de eventos (HR 0.89; IC 0.77 a 1,04). Hubo reducción en la variable secundaria internaciones por IC. Incrementan riesgo de hipotensión e hiperpotasemia (*Bertram Pitt*).

Bloqueantes del calcio no dihidropiridinas incrementan el tiempo de llenado diastólico y mejoran la rigidez ventricular en ancianos. Controlan la FC en pacientes con FA. Las dihidropiridinas se pueden emplear si hay angina asociada o hipertensión no controlada. Lo no dihidropiridínicos se contraindican asociados a β bloqueantes.

Sobre el rol de la digital en IC con función preservada hay pocas evidencias, una rama pequeña del estudio DIG, redujo internaciones, pero no mortalidad.

Se han agregado al armamento terapéutico de la ICC los inhibidores del receptor SGLT 2. En el estudio *EMPEROR preserved* se ensayó el empleo de empaglifozina en pacientes con ICC con fracción de eyección mayor a 40%. Participaron 5988 pacientes en un seguimiento de 2 años. Se redujo la suma de eventos hospitalización y muerte por ICC 21% (HR 0,79 IC de 0,69 a 0,90) (*Anker S*).

En un estudio con un número reducido de pacientes los inhibidores de nefrilizina mostraron beneficios menores.

En conclusión, entre las distintas opciones de tratamiento farmacológico no se ha podido demostrar beneficios en mortalidad cardiovascular. A diferencia de la IC con FEY reducida donde los beneficios de las distintas alternativas son evidentes. Los BB, y anti-aldosterónicos demostraron reducir internaciones por IC. Los inhibidores del SGLT 2 han mostrado beneficios por lo que las guías los consideran en primera línea.

Se deben tratar las condiciones coexistentes, como ser la hipertensión arterial con un objetivo de TAS/TAD menor a 140/90 mm Hg respectivamente. La diabetes o la cardiopatía isquémica que suelen ser acompañantes usuales de la IC diastólica (*Boyang Xiang- Redfield M_Aimo A*).

Fibrilación auricular (FA)

Los pacientes con IC tienen posibilidades de desarrollar una FA. En los pacientes con IC se encuentra FA en 10 a 50% de los casos, más aún en los casos más avanzados.

En los pacientes con disfunción diastólica esto adquiere particular relevancia pues al perder el golpe auricular se descompensan más que otras cardiopatías. En pacientes con trastornos del llenado diastólico, la aurícula puede colaborar con más de un 40% del llenado ventricular.

Ante la presencia de una FA en pacientes con fallo de bomba nos debemos plantear los siguientes aspectos:

- Corregir la causa si es posible, por ejemplo, hipertiroidismo, EPOC, asma, exceso de alcohol.
- Controlar la frecuencia cardíaca.
- Establecer el riesgo de ACV y discutir la anticoagulación.
- Manejo de los síntomas.

Para el control de la frecuencia cardíaca se prefieren los BB pues permiten reducir la FC durante la actividad y el ejercicio y en forma concomitante reducen mortalidad en pacientes con IC sistólica. Sin embargo, no se han demostrado los mismos beneficios en pacientes con IC y FA, comparados con aquellos con ritmo sinusal.

El objetivo de FC en reposo en pacientes con IC, puede ser menor a 80 si se busca un objetivo más estricto, o bien menor a 110 si se busca un objetivo menos estricto.

La digoxina es una alternativa útil, sobre todo en pacientes sedentarios o ancianos, pues controla la FC en reposo, además la combinación con BB logra un efecto sinérgico.

Los bloqueantes del calcio como verapamilo o diltiazem controlan la FC, pero tienen efectos inotrópicos negativos que contraindican su uso en IC sistólica.

El control de ritmo, es decir la cardioversión, no ofrece claras ventajas sobre el control de FC, aunque los estudios han mostrado resultados disacordantes. La opción de tratamiento para la cardioversión farmacológica en presencia de cardiopatía estructural es amiodarona (*Prakash C. Deedwania*).

Anticoagulación

Los pacientes con IC tienen un aumento de riesgo de ACV isquémico por desarrollo de FA y riesgo de embolia. Los estudios no han podido demostrar que al agregado de anticoagulantes orales en pacientes con ritmo sinusal reduzca el riesgo de ACV. Si se debe considerar la anticoagulación oral en pacientes con IC y FA, luego de aplicar el sistema de puntuación CHADS 2- VASC.

Revascularización

Se puede tener en consideración para los pacientes con fallo de bomba de origen isquémico. Se plantea ante la posibilidad de miocardio viable, aunque las evidencias son contradictorias y se deben tomar decisiones individuales (*Liga R*).

Arritmias

La muerte súbita se ocurre en pacientes en IC con un riesgo 6 a 9 veces. Varios mecanismos explican este fenómeno, entre los cuales tenemos los cambios estructurales, la isquemia miocárdica, la activación neurohumoral excesiva, los disturbios hidroelectrolíticos como hipomagnesemia o hipokalemia.

La interacción con drogas que pueden comprometer la estabilidad eléctrica como digital o bloqueantes del calcio. Existen marcadas controversias sobre las drogas antiarrítmicas. Sobre todo, por los efectos proarrítmicos que ocasionan aumento de la mortalidad. Se contraindican los antiarrítmicos de clase I, pero amiodarona podría ser una opción en situaciones especiales.

Cardio desfibrilador implantable (CDI)

Se indica en prevención secundaria en pacientes que han sobrevivido a un episodio de fibrilación ventricular o PCR con una FEY menor a 35%. Es una recomendación de clase 1 A. Los beneficios son mayores para los pacientes con IC de origen isquémico.

Podría considerarse la implantación de un CDI en prevención primaria en pacientes con IC y FEY reducida menor a 35 % luego de al menos 3 meses de tratamiento óptimo, que tengan una expectativa de vida de al menos 1 año siempre y cuando no afecte su calidad de vida.

Terapia de resincronización

Es una opción terapéutica en pacientes que permanecen sintomáticos y tienen un ensanchamiento del QRS mayor a 150 mseg, con una fracción de eyección (FEY) menor a 35%, ritmo sinusal, con morfología de bloqueo de rama izquierda, con un grado de recomendación IA. Mejora la sintomatología de los pacientes y reduce mortalidad. Se obtiene con ello mejoría de los síntomas y la fracción de eyección. Se reduce además la variable combinada internaciones y mortalidad cardiovascular.

Puede ser considerada la TRS, pero como un grado más débil de recomendación para pacientes con IC con FEY menor a 35 %, sintomáticos, con ritmo sinusal, con un QRS entre 130 a 140 mseg.

Insuficiencia cardíaca aguda (ICA)

Es un síndrome clínico heterogéneo de inicio rápido, o empeoramiento de la sintomatología de insuficiencia cardíaca que requiere tratamiento urgente (*Sumeet S. Mitter-Weintraub NL*)

Según la evolución podemos distinguir la IC aguda que sería debut de la enfermedad o bien la IC crónica descompensada. Probablemente esta sería la más frecuente. La IC avanzada en cambio se refiere a las fases finales de la enfermedad con pobre respuesta al tratamiento (*Sumeet S. Mitter-Weintraub NL*).

El pronóstico de los pacientes con fallo de bomba agudo es regular, con una mortalidad de 4 a 8% durante la internación, pero que puede llegar en algunas casuísticas hasta 20%. Con un riesgo de reingreso hospitalario de 30 a 50% por año y una mortalidad al año que puede llegar a 25%.

Uno de los principales aspectos es tratar de identificar las causas. La presencia de una fibrilación auricular es una causa de descompensación en pacientes con IC previa. Se halla presente en 25 a 50% de los pacientes con fallo de bomba avanzado. La cardiopatía isquémica se halla en 50 a 70% de los pacientes con IC avanzada. La corrección de la misma puede mejorar el cuadro clínico, aunque las evidencias son más fuertes para pacientes con angina de pecho (*Kapor J.*).

Otras causas de descompensación pueden ser anemia, consumo de alcohol, obesidad, alteraciones tiroideas o TEP. Una de las causas frecuentes que siempre hay que considerar es el incumplimiento de las medidas no farmacológicas o bien al abandono del tratamiento.

Es de utilidad considerar que existen distintos patrones hemodinámicos, que pueden establecerse a través del examen físico. De esta manera se pueden identificar diferentes formas de presentación como se pueden ver en la figura 1-10 (*Sumeet S. Mitter-Weintraub NL*).

La presencia de congestión se evalúa por la presencia de edema, rales crepitantes, elevación de la presión venosa yugular, ascitis o tercer ruido cardíaco. La perfusión tisular se evalúa a través de la presión arterial, temperatura de los miembros y función renal.

Perfil A, corresponde al paciente sin congestión ni edemas.

El Perfil B, es uno de los más comunes presente en la mayor parte de los casos de IC descompensada. Se le denomina paciente caliente y húmedo. En estos pacientes lo más importante es tratar los síntomas de congestión en base a un régimen de diuréticos.

A menudo en la hospitalización se deben administrar diuréticos endovenosos para mejorar la respuesta. En un estudio de diseño factorial 2 x 2 se compararon dosis altas, definidas como mínimo 2,5 veces las que recibía el paciente previo a la internación, pero por vía endovenosa (EV) vs dosis bajas definidas como las mismas que recibía por vía oral también por vía EV, en

otra rama dosis en bolos vs infusión continua. Las dosis altas de furosemida lograron una leve mejoría de la disnea y ocasionaron mayor pérdida de peso, pero no hubo diferencias, a los dos meses del alta, entre ambas ramas. Las dosis altas pueden producir aumento de la creatinina, aunque no tuvo injerencia en el pronóstico de los pacientes. Tampoco hubo diferencias en el uso endovenoso en bolo vs infusión continua (*Felker GM*).

Tabla 1.12. Formas de presentación de la ICC descompensada.

GC 2,2 l/m ²	NORMAL	TIBIOS - HUMEDOS Ortopnea S: 90 % Ingurgitación yugular E 98 % S: 20 % 3er ruido Edema Ascitis Rales PPP > 25 %
	Secos y fríos 5 % Estables	Frío y húmedo 28 % Miembros fríos Pulso alternante Hipotensión Sensorio

PCP 18 mm Hg.

El mayor inconveniente con estos pacientes es la hipotensión luego de una diuresis vigorosa, esto se puede complicar con reducción de la precarga y riesgo de fallo renal.

Los BB se deberían mantener, excepto que se halle en shock cardiogénico o bradicardia extrema o bloqueo AV. Si la descompensación es muy severa se podría reducir la dosis a la mitad.

El Perfil C, húmedo y frío presente en una cuarta parte de los casos. Son pacientes con edemas e hipotensión. En ellos lo importante es mejorar la perfusión y el gasto cardiaco, literalmente “calentar antes de secar”, por ende, antes de mejorar el edema se debe reducir la dosis de IECA y BB y retirarlos de ser necesario si hay mucha hipotensión para mejorar la perfusión. Los vasodilatadores como la nitroglicerina endovenosa pueden ser útiles en esta etapa en forma cuidadosa, porque pueden producir más hipotensión. Los inotrópicos como dopamina, dobutamina, milrinona o levosimendan se pueden emplear en forma transitoria, aunque existen dudas respecto a la mortalidad a largo plazo y pueden generar taquifilaxia y dependencia (*Finn Gustafsson*).

El perfil D, frío y seco es menos frecuente, tiene buen pronóstico y estabilidad pese a lo avanzado de la IC. Los BB pueden lograr una mejoría adicional en estos casos.

Otras formas de presentación de la IC aguda que se deben manejar en unidades críticas son:

- Edema agudo de pulmón
- Shock cardiogénico

En las fases avanzadas de la IC se puede desarrollar un deterioro de la función renal. Se denomina este estadio síndrome cardio-renal y entraña mal pronóstico.

Bibliografía

- Abraham WT. Beta-blockers: the new standard of therapy for mild heart failure. *Arch Intern Med*. 2000 May 8;160(9):1237-47.
- Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R, Psozka M, Böhm M, Allen LA, Teerlink JR, Rosano GMC, Lindenfeld J. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail*. 2019 Sep;21(9):1064-1078.
- Aimo A, Senni M, Barison A, Panichella G, Passino C, Bayes-Genis A, Emdin M. Management of heart failure with preserved ejection fraction: from neurohormonal antagonists to empagliflozin. *Heart Fail Rev*. 2023 Jan;28(1):179-191.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.
- Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 3;134(7):550-60. doi: 10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00008. PMID: 11281737.
- Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassel B, Mukherjee D, Lichstein E. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 16;346:f55.
- CIBIS investigators and committee. A Randomized trial of Beta Blockers in heart failure *Circulation* 1994; 90:1765-1773.
- Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1667-75.
- Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, Krueger SK, Hershberger R, Uretsky BF, Bowers JA, Sackner-Bernstein JD, Young ST, Holclaw TL, Lukas MA. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation*. 1996 Dec 1;94(11):2800-6.
- CONSENSO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA Sociedad Argentina de Cardiología REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA / VOL 84 SUPLEMENTO 3 / OCTUBRE 2016.

- Deedwania P, Huang GW. An evidence-based review of apixaban and its potential in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Core Evid.* 2012;7:49-59.
- Doval H. Tratamiento de la Insuficiencia cardíaca crónica, en *EVIDENCIAS EN CARDIOLOGÍA* VII edición: Capítulo 16 página 483-534.
- Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1964-1975. doi: 10.1056/NEJMra1703100. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018 Feb 1;378(5):492.
- Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD003838.
- Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):797-805.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005 Feb;26(3):215-25.
- Gambassi G, Lapane KL, Sgadari A, Carbonin P, Gatsonis C, Lipsitz LA, Mor V, Bernabei R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and digoxin on health outcomes of very old patients with heart failure. SAGE Study Group. *Systematic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology.* *Arch Intern Med.* 2000 Jan 10;160(1):53-60.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995 May 10;273(18):1450-6.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003 Sep 6;362(9386):772-6.
- Gustafsson F, Damman K, Nalbantgil S, Van Laake LW, Tops LF, Thum T, Adamopoulos S, Bonios M, Coats AJ, Crespo-Leiro MG, Mehra MR, Filippatos G, Hill L, Metra M, Jankowska E, de Jonge N, Kaye D, Masetti M, Parissis J, Milicic D, Seferovic P, Rosano G, Ben Gal T. Inotropic therapy in patients with advanced heart failure. A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2023 Apr;25(4):457-468.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW,

- Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 3;79(17):e263-e421.
- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vítovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA.* 2000 Mar 8;283(10):1295-302.
- Jackson E. Drugs Affecting Renal Excretory Function en Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 13th ed. Chap 25 page 445.
- Kapoor JR, Perazella MA. Diagnostic and therapeutic approach to acute decompensated heart failure. *Am J Med.* 2007 Feb;120(2):121-7. Ko D adverse effects of B Blocker therapy for patients with Heart failure *Arch: Int. Med.* 2004; 164:1389
- Krämer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med.* 1999 Jan;106(1):90-6..
- Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2004 Nov 2;141(9):693-704.
- Liga R, Colli A, Taggart DP, Boden WE, De Caterina R. Myocardial Revascularization in Patients With Ischemic Cardiomyopathy: For Whom and How. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 21;12(6):e026943.
- Maestro A. MIOCARDIOPATÍA DILATADA: REVISTA CONAREC 2021;36_162_:276_282. DOI.ORG/10.32407/RCON/2021162/0276_0282
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008 Dec 4;359(23):2456-67.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
- McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, Mielniczuk L, Moe GW, O'Meara E, Swiggum E, Toma M, Zieroth S, Anderson K, Bray SA, Clarke B, Cohen-Solal A, D'Astous M, Davis M, De S, Grant ADM, Grzeslo A, Heshka J, Keen S, Kouz S, Lee D, Masoudi FA, McKelvie R, Parent MC, Poon S, Rajda M, Sharma A, Siatecki K, Storm K, Sussex B, Van Spall H, Yip AMC. CCS/CHFS Heart

- Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2021 Apr;37(4):531-546.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003 Sep 6;362(9386):767-71..
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993-1004.
- McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2010 Jan 21;362(3):228-38.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):1981-1995.
- Mirzai S, Kanaan CN, Berglund F, Mountis M, Wassif H. How do we maximize diuresis in acute decompensated heart failure? *Cleve Clin J Med.* 2022 Oct 3;89(10):561-565.
- Mitter SS, Pinney SP. Advances in the Management of Acute Decompensated Heart Failure. *Med Clin North Am.* 2020 Jul;104(4):601-614.
- Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP, Gurmu Y, McCague K, Rocha R, Braunwald E. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation.* 2019 May 7;139(19):2285-2288.
- Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA.* 2020 Aug 4;324(5):488-504.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657.
- oetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Nov;17(11):698-717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N,

- Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
- Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 1991 Nov 21;325(21):1468-75.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344(22):1651-8.
- Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999 Dec 7;100(23):2312-8.
- Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Køber L, Maggioni AP, Mann DL, McMurray JJV, Rouleau JL, Solomon SD, Steg PG, Berwanger O, Cikes M, De Pasquale CG, East C, Fernandez A, Jering K, Landmesser U, Mehran R, Merkely B, Vaghaiwalla Mody F, Petrie MC, Petrov I, Schou M, Senni M, Sim D, van der Meer P, Lefkowitz M, Zhou Y, Gong J, Braunwald E; PARADISE-MI Investigators and Committees. Angiotensin Receptor-Nepilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2021 Nov 11;385(20):1845-1855.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1383-92
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309-21.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377):7-13.
- Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023 Mar 14;329(10):827-838.

- Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1868-1877.
- Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli M, Adamo M, Pagnesi M, Rosano G, Metra M, von Haehling S, Tomasoni D. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. *ESC Heart Fail.* 2022 Dec;9(6):3667-3693.
- Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19;341(8):577-85.
- Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet.* 2011 Aug 20;378(9792):704-12. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60894-5. PMID: 21856484; PMCID: PMC3486638.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010 Sep 11;376(9744):875-85.
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Legg JC, Büchele G, Varin C, Kurtz CE, Malik FI, Honarpour N. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail.* 2020 Apr;8(4):329-340.
- Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J.* 2015 Jul 21;36(28):1831-8.
- Weintraub NL, Collins SP, Pang PS, Levy PD, Anderson AS, Arslanian-Engoren C, Gibler WB, McCord JK, Parshall MB, Francis GS, Gheorghide M; American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. Acute heart failure syndromes: emergency department presentation, treatment, and disposition: current approaches and future aims: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010 Nov 9;122(19):1975-96.
- Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 2017 Jul 22;390(10092):400-414.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357.
- Xiang B, Zhang R, Wu X, Zhou X. Optimal Pharmacologic Treatment of Heart Failure With Preserved and Mildly Reduced Ejection Fraction: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022 Sep 1;5(9):e2231963.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003 Sep 6;362(9386):777-81.

Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020 Sep 19;396(10254):819-829.

Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11-21.

Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015 Aug 30;351:h4451.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.

CAPÍTULO 2

Diuréticos

Eliseo Hernán Ferrari y Horacio Belhart

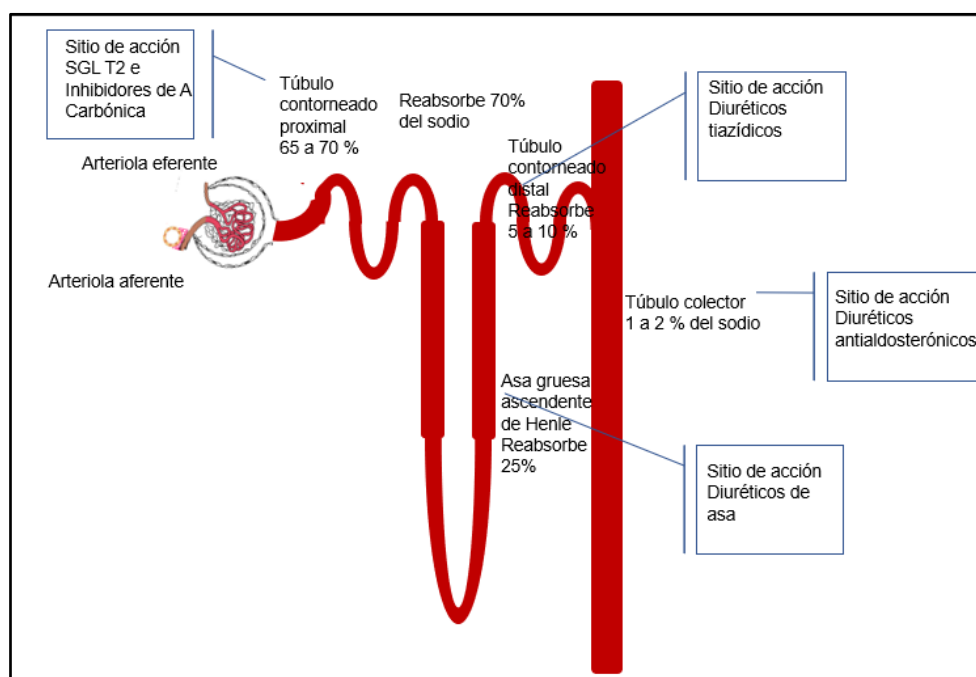
La unidad funcional del riñón es la nefrona. Se calcula que hay aproximadamente 1 millón de nefronas funcionantes en cada riñón. La parte inicial de la nefrona es el corpúsculo de Malpighi, que abarca la cápsula de Bowman y el glomérulo. La sangre penetra al glomérulo a través de la arteriola aferente y luego de filtrada sale por la arteriola eferente. En el glomérulo se produce alrededor de 120 ml de ultrafiltrado cada minuto, de los cuales se reabsorben 99% en los distintos segmentos restantes de la nefrona.

Entre los múltiples solutos que se filtran en el riñón, tenemos como uno de los más importantes el sodio. Filtra a través del glomérulo alrededor de 21 mil mEq diarios, pero alrededor del 99% se reabsorbe en distintos segmentos de los túbulos renales sujetos a mecanismos de regulación.

Una vez que el filtrado llega a la capsula de Bowman, pasa al túbulo contorneado proximal (TCP) donde se reabsorbe alrededor de un 65% del sodio filtrado. En este sitio además se reabsorbe glucosa, aminoácidos, fosforo y otros solutos. El TCP es permeable al agua y la reabsorción es esencialmente isotónica.

El asa descendente es permeable al agua, pero tiene menos permeabilidad al sodio y urea (*Jackson E.K.*).

Figura 2.1. Nefrona renal y sitios de acción de los diuréticos.



En el asa gruesa ascendente de Henle se reabsorbe un 25% del sodio. Este sector tubular es permeable al sodio y urea, pero impermeable al agua. El asa de Henle actúa como un multiplicador de contracorriente, facilitado por el transporte activo del sodio que expulsa el sodio hacia el intersticio, sumado a la impermeabilidad al agua. De manera que se genera hipertonia en el intersticio de la médula externa mientras el agua queda retenida en el asa de Henle.

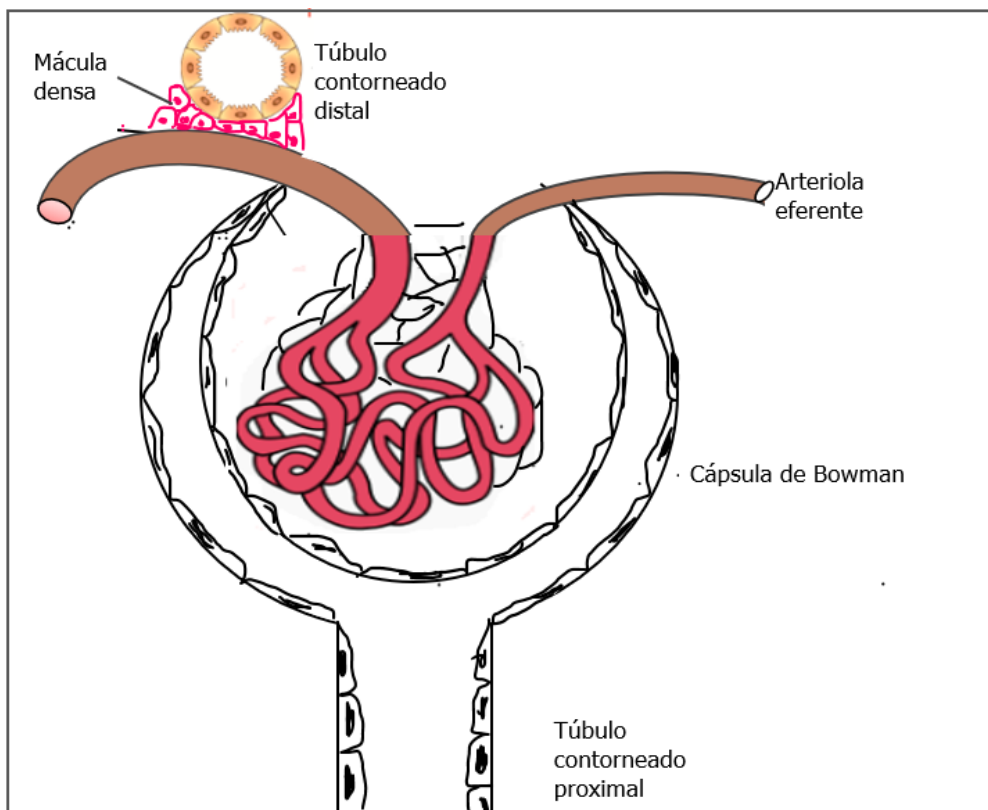
El asa gruesa ascendente de Henle, antes de llegar al túbulo distal pasa entre las arteriolas aferente y eferente y hace contacto estrecho con la arteriola aferente por medio de un grupo de células epiteliales columnares especializadas conocidas como mácula densa (Figura 2.1). La mácula densa está estratégicamente ubicada para detectar las concentraciones de sodio que salen del asa de Henle.

El intersticio medular renal es hipertónico, y tiene un rol fundamental en el mecanismo de concentración y dilución de la orina.

En el túbulo contorneado distal (TCD), se reabsorbe 5 a 10% del sodio, este segmento es impermeable al agua. El líquido diluido que sale del asa de Henle pasa al sistema de conductos colectores. En ese sitio el agua se extrae sólo en presencia de hormona antidiurética (ADH). Los conductos colectores corticales y medulares externos tienen baja permeabilidad a la urea, por ende, esta se concentra en el fluido tubular.

En el túbulo colector se produce reabsorción de 2 a 3% del sodio filtrado, sujeto a la regulación de la aldosterona (Jackson E. K.).

Figura 2.2. Macula densa y túbulos renales.



Los diuréticos son fármacos que aumentan el flujo de orina y la tasa de excreción de sodio (natriuresis), acompañados del anión cloro. La mayoría de las aplicaciones clínicas de los diuréticos están dirigidas a reducir el volumen de líquido extracelular, al disminuir y contenido corporal total de NaCl. El efecto natriuretico que ocasionan tiende a limitarse, lo que se denomina efecto de frenado (“*braking*”). La explicación a ese efecto se sustenta en la activación del sistema nervioso simpático, activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, disminución de la presión arterial, hipertrofia de las células epiteliales renales, aumento de la expresión del transportador epitelial renal y alteraciones en hormonas natriuréticas (*Brater C*).

Están descriptas diferentes formas de clasificar a los diuréticos, en función de su mecanismo de acción, su lugar anatómico de acción dentro de la nefrona, la forma de provocar diuresis («diuresis de solutos» frente a «diuresis de agua»). La frecuentemente empleada utiliza una mezcla de composición química (p. ej., diurético *tiazida*), lugar de acción (p. ej., diuréticos *de asa*) o resultados clínicos (p. ej., diuréticos *ahorradores de potasio*) (*Jackson E. K.*).

Diuréticos de asa o de techo alto

Furosemida

Este grupo de fármacos actúa mediante la inhibición reversible del cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ (NKCC 2) en el polo apical del asa gruesa de Henle. En este sitio de la nefrona se reabsorbe hasta un 25% del sodio filtrado. De esta manera se explica su potente efecto natriurético, que suele aumentar la fracción de excreción de sodio más de un 15%. También esta aumentada la excreción de Ca^{2+} y Mg^{2+} debido a que desaparece la diferencia de potencial trans epitelial, considerada como la fuerza impulsora dominante para la reabsorción de estos cationes (*Jackson E.K.*).

La excreción urinaria de HCO_3^- y fosfato puede estar aumentada debido a que la furosemida tiene actividad inhibitoria débil de la anhidrasa carbónica. Las mutaciones en el cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ causan una forma de alcalosis hipopotasemia hereditaria llamada síndrome de Bartter.

De forma aguda, los diuréticos de asa aumentan la excreción de ácido úrico, pero cuando se administra en forma crónica puede observarse una reducción de la excreción de ácido úrico. Esto puede estar ocasionado por aumento del transporte en el túbulo proximal, debido a la depleción de volumen o a la competencia entre el diurético y el ácido úrico por el mecanismo secretor de ácido orgánico en el túbulo proximal. La hiperuricemia asintomática es frecuente cuando se usan diuréticos de asa, pero son raros los episodios dolorosos de gota.

Hay una segunda isoforma de este cotransportador (NKCC1) que se halla distribuido en otros tejidos, entre ellos el oído, y podría explicar la ototoxicidad que puede aparecer con el uso de estos diuréticos (*Jackson E.K.-E.Davis*).

Este grupo de fármacos tiene alta unión a proteínas, lo que dificulta la llegada al túbulo mediante filtración, sin embargo, son secretados de manera muy eficaz por el sistema de transporte

de ácidos orgánicos en el túbulo proximal que permite su llegada al sitio de acción. Por tanto, la eficacia de los diuréticos de asa depende del suficiente flujo plasmático renal y de la secreción tubular proximal.

Los diuréticos de asa o techo alto tienen un efecto vasodilatador sistémico (principalmente venoso) y renal, que es atribuido a liberación de prostaglandinas. Por otra parte, inhiben el mismo simporter en la mácula densa y estimulan la secreción de renina, efecto que se hace más sostenido (*Jackson Edwin-D. Ellison*).

Usos e indicaciones

ICC

En pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) los diuréticos de asa son eficaces para aliviar los síntomas congestivos, el edema pulmonar y periférico acompañante. Reducen la precarga y la presión diastólica ventricular. Pueden reducir el estrés parietal y mejorar la perfusión sub-endocárdica. Sin embargo, en ausencia de síntomas o signos de congestión, los diuréticos no son de utilidad en el manejo del fallo cardíaco y pueden inducir una activación neurohormonal que resulta perjudicial. No deberían utilizarse en monoterapia porque se terminan anulando sus efectos y perjudicando el manejo del paciente con IC, aunque esto no parecería ser así para los antialdosterónicos (*D. Ellison, M.D- Saeid Mirzai*).

Tabla 2.1. Tipos de diuréticos.

TIPO DE DIURETICO	MECANISMO Y LUGAR DE ACCION
<p>Diuréticos de Asa</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Furosemida ○ Torasemida * ○ Bumetanida * 	<p>Diuréticos de Asa o techo alto</p> <p>Inhiben de forma reversible el cotransportador Na⁺-K⁺-2Cl⁻ en la membrana apical de las células epiteliales del asa gruesa ascendente de Henle</p>
<p>Diuréticos Tiazida</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hidroclorotiazida ○ Clortalidona ○ Indapamida 	<p>Diuréticos Tiazida</p> <p>Inhiben el transportador Na⁺-Cl⁻ en la porción cortical del asa ascendente de Henle y en el túbulo contorneado distal</p>
<p>Ahorradores de Potasio</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Amilorida ○ Triamtireno 	<p>Ahorradores de Potasio</p> <p>Bloquean los canales del Na⁺ en la membrana luminal del túbulo colector</p>
<p>Antagonistas de Aldosterona</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Espironolactona ○ Eplerenona 	<p>Antagonistas de Aldosterona</p> <p>Inhiben de forma competitiva la unión de aldosterona a sus receptores en muchos tejidos, incluidas las células epiteliales del túbulo contorneado distal y el conducto colector impidiendo el intercambio de Na⁺/K⁺</p>

<p>Diuréticos Osmóticos</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Manitol <p>Inhibidor de Anhidrasa</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Acetazolamida <p>*No disponibles en Argentina</p>	<p>Diuréticos Osmóticos</p> <p>Actúan en el túbulo proximal y en el asa de Henle como solutos no reabsorbibles que limitan la osmosis del agua hacia el espacio intersticial y, por tanto, reducen la concentración luminal de Na⁺ hasta el punto en que cesa la reabsorción total de Na⁺</p> <p>Inhibidores de Anhidrasa carbónica</p> <p>Al inhibir la enzima provoca disminución de la secreción de iones de H⁺ y pérdida casi completa de la resorción de NaHCO₃ en el túbulo proximal.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Los diuréticos reducen las internaciones por fallo de bomba, pero no tienen efectos claros sobre la morbimortalidad. Las evidencias sobre variables duras como mortalidad vinculada a fallo de bomba son más pobres, con estudios con número reducido de pacientes y breve duración (*D. Ellison, M.D.*).

La furosemida se puede emplear por vía oral en casos más leves. La dosis de inicio es de 40 a 120 mg/día, con una dosis máxima de 200 a 240 mg/día. Se administran en 1 o 2 veces por día y se aumenta paulatinamente según respuesta.

El objetivo es una pérdida de peso de 0,5 a 1 kg/día si el paciente tiene edema. Cuando el paciente se ha estabilizado una única dosis diaria de un diurético del asa es usualmente efectiva para mantener al paciente con fallo cardíaco libre de congestión.

En los pacientes con fallo de bomba más avanzado grado III o IV, internados por esa razón, se prefiere iniciar el tratamiento con diuréticos vía endovenosa (*Faris R, Flather M McDonagh TA, Metra M- Saeid Mirzai*).

Síndrome nefrótico

La restricción sódica debe ser importante, aconsejando una ingesta de sodio que no supere los 2 gramos diarios.

En pacientes con edema secundario a síndrome nefrótico, la furosemida es el diurético de elección. Los pacientes con síndrome nefrótico responden menos a los diuréticos de asa porque la hipoalbuminemia reduce la biodisponibilidad de la droga en los túbulos renales. Además, la furosemida se une a las proteínas en la luz del túbulo, lo que colabora adicionalmente en la reducción de su acción. (*Craig Brater -Kodner C, MD-Crew RJ*)

Insuficiencia renal

La furosemida es el diurético de elección en IRC, sobre todo cuando el clearance es menor a 30 ml/minuto. En los pacientes con insuficiencia renal la biodisponibilidad de la furosemida en la luz del túbulo se reduce. En presencia de un clearance de 15 ml/minuto, solo accede al túbulo la quinta parte de la furosemida. Las dosis suelen ser mayores porque el acceso a la luz del túbulo se reduce

(Webster A, Evi V Nagler-Abboud H).

Insuficiencia renal aguda (IRA)

En la insuficiencia renal aguda puede ser de utilidad la administración de furosemida. Su uso en la fase oligúrica de la IRA, una vez lograda la expansión de volumen, se asocia a menor riesgo de progresión y necesidad de diálisis. Aunque no parece tener efecto sobre la mortalidad global *(Ho KM, Sheridan DJ)*

Se puede hacer un test de carga de furosemida, para ello la furosemida se administra en dosis de carga de 1 mg/kg por vía EV, o 1,5 mg/kg si el paciente ha recibido diuréticos previamente. La dosis de carga debería generar un aumento de la diuresis, a un valor mayor a 200 ml en las próximas 2 horas para considerarse respuesta positiva. Un test positivo indica menor riesgo de evolucionar a una IRA estadio III *(Koyner JL, Davison DL)*

Síndrome ascítico-edematoso

Aunque la droga de inicio habitual es la espironolactona. La furosemida se puede emplear los primeros días para lograr una diuresis más rápida. La dosis de inicio es 20 a 40 mg/día y se aumenta según respuesta clínica hasta un máximo recomendado de 160 mg/día. Se intenta una pérdida de peso de 800 a 1000 grs por día cuando el paciente tiene edema. Cuando no lo tiene se debe ser más cuidadoso por el riesgo de desarrollar un síndrome hepatorenal por lo tanto la pérdida debe ser de 200 a 500 grs por día.

Hipercalcemia sintomática.

En hipercalcemia moderada a grave y sintomática se debe indicar inicialmente expansión de volumen con lo cual se incrementa la calciuria. Para ellos se recomienda un bolo inicial de 1 litro de solución fisiológica, seguido luego de un goteo de 250 a 500 ml por hora. Dependiendo del

estado cardiovascular y renal del paciente (en caso de IC e IR considerar diálisis), se debería buscar como objetivo lograr una diuresis de 100 a 200 ml por hora. Solo con la expansión de volumen se puede lograr disminuir la calcemia de 1 a 2 mg/dl. Luego de ello, se puede indicar Furosemida en dosis de 20-40 mg/4-6 horas, pues promueve la calciuresis. (*Stewart A-Shazia Ahmad*).

Edema

En primer lugar, se debe identificar la causa, pues no todos responden a diuréticos y en algunos casos no deberían administrarse. Por ejemplo, edema ocasionado por bloqueantes del calcio, edema por insuficiencia venosa crónica, o secundario al embarazo. Pueden ser una opción en el tratamiento sintomático del edema asociado a la terapia con corticoides. Otra opción en esta condición serían las tiazidas (*Steven D Anisman*).

Hipertensión

Los diuréticos de asa no son eficaces antihipertensivos pese a su mayor natriuresis. Esta explicación podría ser por su corta duración de acción. Sin embargo, se pueden emplear cuando nos encontramos en presencia de "hipertensión en insuficiencia renal crónica.

Resistencia a los diuréticos

Se define como tal la presencia de congestión persistente, pese al adecuado escalonamiento de la dosis de diuréticos. El incumplimiento de la dieta es una de las causas más frecuentes de falta de respuesta a los diuréticos. Otra causa de resistencia es el compromiso de la biodisponibilidad, por dificultad en la absorción del diurético asociado a edema de la pared del intestino delgado en casos de IC severa. Cuando se sospecha esta causa se debe fraccionar la dosis oral o bien se podría pasar a la vía endovenosa.

Existe una tolerancia aguda al efecto del diurético que se ha denominado efecto "*braking*" o frenado a la acción del diurético. El mecanismo no es del todo claro, pero probablemente tendría que ver con mecanismos neuro humorales de compensación ante la depleción de volumen y se desarrolla de manera rápida. Otro mecanismo de tolerancia se desarrolla con el tiempo e implica una especie de hipertrofia del túbulo distal que conlleva una mayor absorción del sodio que es rechazado desde el asa de Henle.

Otra causa de resistencia se daría en el síndrome nefrótico, donde la presencia de hipoalbuminemia determina que haya menos cantidad de diurético disponible en el túbulo renal. En los pacientes con síndrome nefrótico e hipoalbuminemia severa, menor a 2 gr/l hay reducción de la

disponibilidad del diurético en el túbulo contorneado proximal. Por lo tanto, el acceso del diurético a la luz tubular se reduce. En casos de edema refractario e hipoalbuminemia severa se puede administrar albúmina endovenosa para facilitar la llegada de la droga a su sitio de acción.^{21,22} Por otra parte, la elevada unión de la furosemida a proteínas en la luz tubular en el síndrome nefrótico puede reducir el efecto de la droga pues, la biodisponibilidad de droga libre capaz de actuar en el túbulo, también se reduce.

En la insuficiencia renal crónica el acceso del diurético a la luz tubular es mucho menor. En pacientes con clearance de 15 ml/minuto solo 1/5 a 1/10 parte del diurético llega a la luz tubular respecto a lo que obtenemos en paciente con filtrado normal.

Otros mecanismos de resistencia pueden ser por un lado el exceso de dosis de vasodilatadores en pacientes con IC, que puede producir hipotensión alterando el acceso de los diuréticos a la luz del túbulo. También la activación neuro humoral y el exceso de aldosterona puede producir falta de respuesta. Esta causa se puede presumir cuando la relación sodio/potasio en la orina se halla invertida, es decir es menor a 1, porque hay más potasio que sodio. El uso de drogas antiinflamatorias, que comúnmente reciben los pacientes añosos por la presencia de dolor, puede interferir con el mecanismo de acción de los diuréticos.

Cuando se evalúa un paciente con falta de respuesta a los diuréticos es recomendable realizar en forma urgente un ionograma de orina de 24 horas como primer elemento. Una excreción de sodio mayor a 100 meq/día nos permite sospechar una de las causas más frecuentes de falta de respuesta que es la ingesta subrepticia de sal.

En caso de documentar consumo de antiinflamatorios se deben discontinuar y respecto a los vasodilatadores si la tensión arterial es muy reducida es conveniente reducir sus dosis para permitir que se eleve la presión arterial.

Si el paciente recibía diuréticos tiazídicos, menos potentes, se puede cambiar a diurético de asa o aumentar la dosis del mismo en caso de hallarse con dosis bajas de furosemida. En pacientes con gran edema se puede presumir una alteración de la biodisponibilidad derivada de una falta de absorción del medicamento, este mecanismo es discutido, pero en estos casos se puede pasar a la vía endovenosa.

Una alternativa posible en pacientes con edema refractario en IC, es la combinación de diuréticos con distinto mecanismo de acción. Por ejemplo, la asociación de furosemida con tiazidas si la función renal lo permite es una alternativa sumamente eficaz. Sin embargo, hay que tener cuidado con su empleo pues puede producir una gran a diuresis en algunos pacientes (*Brater C*).

Efectos adversos

Los diuréticos potentes pueden producir depleción de volumen. Debe evaluarse sistemáticamente el estado de volumen del paciente y buscar signos de depleción, como hipotensión y oliguria. En estos casos es aconsejable disminuir la dosis, y/o aumentar aporte hídrico/salino. Si la contracción de volumen es muy severa puede ocurrir una insuficiencia renal aguda.

La furosemida puede producir hipopotasemia. El exceso de sodio en el túbulo distal, asociado a la activación del SARA aumenta el intercambio K-H y aumenta la kaliuresis y pérdida de hidrógeno, con la consecuente hipopotasemia y alcalosis metabólica. Ante su presencia se debe considerar aumentar la dosis de IECA o ARA II o agregar antagonistas de la aldosterona. Si estas medidas son insuficientes considerar el aporte de potasio.

Producen hiperglucemia y deterioro de la tolerancia a la glucosa. Se vincula principalmente con la hipopotasemia que disminuye la secreción de insulina. También pueden ocasionar hipomagnesemia, que puede facilitar desarrollo de arritmias cardíacas. Puede producir hiponatremia, aunque el riesgo es menor que para las tiazidas. Suele ocurrir en estadios avanzados de insuficiencia cardíaca. Puede intentarse reducir la dosis, suspender otros diuréticos si se usaban en conjunto, o bien la restricción hídrica.

Si bien pueden elevarse los valores de ácido úrico, suele ser asintomática. Las crisis gotosas suelen ocurrir solamente en pacientes con antecedentes de gota.

Alcalosis hipoclorémica.

Otros: hipersensibilidad cutánea, trastornos gastrointestinales, impotencia sexual. El efecto sobre lípidos es variable y de dudoso impacto clínico.

Ototoxicidad. Se manifiesta como hipoacusia, acufenos, vértigo y sensación de ocupación. Si bien suele ser reversible, en ocasiones puede ser definitiva. (*Jackson E.K.*)

Conveniencia farmacocinética

La furosemida se absorbe de manera variable por el intestino delgado en un 60% aunque tiene una variabilidad de 10 a 90%. Bumetanida y torasemida tienen mayor biodisponibilidad oral con 80 y 100% de absorción respectivamente, pero no se hallan disponibles en Argentina. Furosemida se elimina por riñón, y en parte es conjugada con ácido glucurónico. La furosemida tiene elevada unión a proteínas plasmáticas, alrededor de 95%. Para ejercer su acción necesita tener acceso a la luz tubular, para la cual es secretada por el sistema de transporte de ácidos orgánicos. En presencia de insuficiencia renal su biodisponibilidad en el túbulo se reduce ostensiblemente y se requieren mayores dosis. La vida media de la furosemida es 90 a 120 minutos. Sus efectos se suelen agotar en 4 a 6 horas (*Jackson E.K.*)

Contraindicaciones

Relativas: estados de hipotensión, shock, hiponatremia, hipopotasemia e hipocalcemia. Gota, embarazo y lactancia (*Jackson E.K.*)

El uso intensivo de diuréticos de asa en recién nacidos aumenta la prevalencia de conducto arterioso permeable debido a la mayor generación de prostaglandinas (*Green TP, Thompson*)

TR). También esta aumentada la prevalencia de colelitiasis, hiperparatiroidismo secundario, enfermedad ósea y fiebre farmacológica (*Prandota J*).

El uso prolongado de furosemida en lactantes prematuros puede causar calcificación renal (*Hufnagle KG*). Los diuréticos pueden transferirse de la madre al lactante a través de la leche materna, en quienes pueden causar alteraciones graves de líquidos y electrolitos (*Bailie MD-Lubetsky A, Winaver J*).

Interacciones

Aumenta la nefrotoxicidad de la cefaloridina. Disminuye la excreción de litio por disminución de la natremia. Potencia los efectos tóxicos de los digitálicos por depleción de potasio. Potencia la ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucósidos. Puede competir con los anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, salicilato y clofibrato en sus sitios de unión con las proteínas sanguíneas, aumentando la concentración de estos fármacos en sangre.

Los AINE pueden alterar las respuestas diurética, natriurética, antihipertensiva y venodilatadora a los diuréticos y predisponen a la vasoconstricción renal y caída del filtrado (*Jackson E.K*).

Dosis. Furosemida

Se puede comenzar por vía oral con una dosis de 20 a 40 mg/día, administrados 1 o 2 veces por día. Se aumenta paulatinamente según respuesta. El objetivo en pacientes con insuficiencia cardíaca es una pérdida de peso de 0,5 a 1 kg/día si el paciente tiene edema. Cuando el paciente se ha estabilizado una única dosis diaria de un diurético de asa es usualmente efectiva para mantener al paciente con fallo cardíaco libre de congestión.

En IC descompensada en internación, se suele emplear la vía endovenosa. La dosis recomendada es de 1 a 2 veces la que recibía por vida oral, en casos de estar previamente tratado con diuréticos. De no ser así, la dosis de inicio es de 20 a 40 mg por vía EV, en bolo 2 o 3 veces por día. Otra opción es la infusión continua por vida EV (*Jackson E.K*).

Tiazidas

Acciones

Las TZD inhiben la reabsorción de cloro y sodio a nivel del túbulo contorneado distal. Sin embargo, dado que el 90% del sodio se absorbe en el túbulo proximal y asa de Henle, aumentan la natriuresis de manera discreta, solo un 5%. Las tiazidas aumentan la excreción de potasio,

magnesio y en menor medida bicarbonato. Con la terapia prolongada disminuyen la excreción urinaria de calcio (*Jackson E.K*). Su acción la ejercen dentro del túbulo contorneado distal, al interferir con el funcionamiento del cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$. Aunque este cotransportador es similar al $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ de la rama ascendente del asa de Henle, es insensible a los efectos de la furosemida. Este cotransportador (o isoformas relacionadas) también está presente en las células de los vasos y en muchos tipos de células dentro de otros órganos y tejidos y puede contribuir a otras acciones de estos fármacos, como su utilidad como fármacos antihipertensivos.

Al igual que los diuréticos de asa, la eficacia de los diuréticos tiazida depende, al menos en parte, de la secreción tubular proximal para la llegada de estos a su lugar de acción. Sin embargo, a diferencia de los diuréticos de asa, existe muy variable unión a las proteínas plasmáticas entre los diuréticos tiazídicos; en consecuencia, este parámetro determinará la contribución de la filtración glomerular a la llegada al túbulo de un diurético específico (*Jackson E.K-Brater C*).

Tabla 2.1. Dosis de diuréticos en insuficiencia cardíaca.

Diurético	Dosis inicio	Dosis usual
Furosemida	20 a 40 mg	40 a 240 mg
*Torasemida	5 mg	5 a 10 mg
Hidroclorotiazida	25 mg	25 a 100 mg
Espironolactona	12,5 mg	25 a 50 mg
Eplerenona	12,5 mg	25 a 50 mg

Usos e indicaciones

Hipertensión

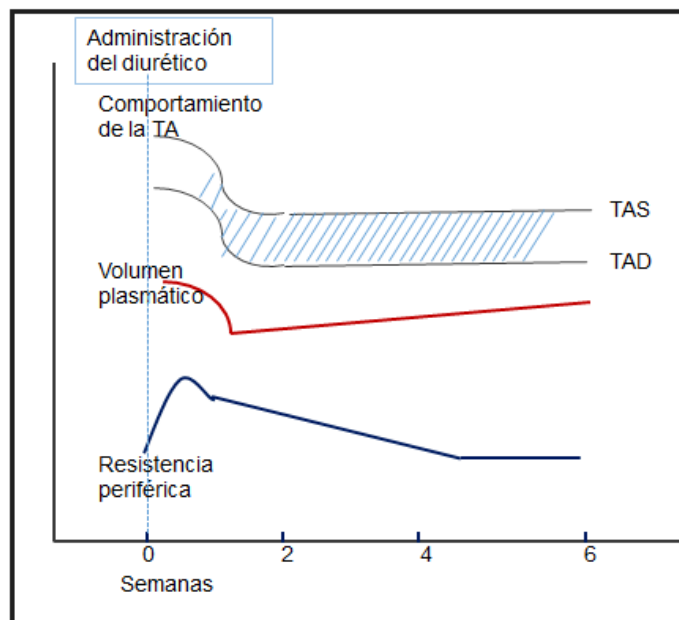
Las tiazidas (TZD) logran reducciones de tensión arterial sistólica (TAS) de 10 a 15 mm Hg y para la tensión arterial diastólica (TAD) de 5 a 10 mm Hg, con lo cual, al menos la mitad de los pacientes responden en monoterapia. La mayoría de los pacientes responden a dosis bajas. Con dosis de 12,5 mg/día de clortalidona responden la mitad a la mitad de los pacientes. El aumento de la dosis a 25 mg/día logra respuesta en un 20% adicional.

Ocasionan un aumento de la renina-angiotensina en forma secundaria. El añadido de drogas que inhiben este mecanismo como los IECA o los Beta bloqueantes logran de esta manera un efecto sinérgico (*Tarazzi R*). Inicialmente los diuréticos ocasionan una caída del volumen plasmático con reducción en el corto plazo del gasto cardíaco y la presión arterial. Sin embargo, el gasto cardíaco tiende a retornar a lo normal en 4 a 6 semanas, al igual que el volumen plasmático pero la presión permanece baja lo mismo que la resistencia periférica. Por lo tanto, el efecto a largo plazo es una reducción de la resistencia periférica de mecanismo no del todo claro (Figura 2-3).

Los primeros estudios donde se comparaban con placebo, los diuréticos mostraron claros beneficios. El estudio europeo EWPHE reclutó a 840 pacientes de más de 60 años en un estudio doble ciego. Observó una reducción de la mortalidad por ACV 32% y la mortalidad cardiaca en 38% de los casos (*European working party*).

El MRC fue un estudio randomizado doble ciego, reclutó 4396 pacientes que fueron tratados en forma alternativa con hidroclorotiazida/amiloride o atenolol. El estudio duró aproximadamente 5 años. Al cabo de los cuales se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular de un 25% para ACV y 19% para cardiopatía isquémica. Los diuréticos fueron significativamente más eficaces que los betabloqueantes para prevenir complicaciones en los ancianos (*Medical Research Council of Working Party*).

Figura 2.3. Efectos de los diuréticos tiazídicos en presión arterial (TA), volumen plasmático y resistencia periférica.



El *SHEP* fue un estudio doble ciego que abarcó a 4736 pacientes hipertensos mayores de 65 años. Se evaluó la clortalidona como droga inicial con una dosis de 12,5 a 25 mg/día. El otro grupo de paciente recibió placebo. Duró aproximadamente 5 años y se observó una reducción en el desarrollo de ACV de 33%, cardiopatía isquémica de 27% y fallo de bomba 55%. Se observaron cambios menores en los niveles de colesterol y triglicéridos, pero no hubo repercusión en la morbilidad cardiovascular. Tampoco se detectó un aumento de la incidencia de diabetes en el grupo tratado, si bien se observó un discreto aumento de los niveles de glucemia (*SHEP Cooperative Research Group*) (Tabla 2-3).

El estudio *STOP II* trató de comparar la eficacia de las nuevas drogas sobre el tratamiento convencional con diuréticos y beta bloqueantes. Se reclutaron 6614 pacientes de 70 a 84 años con valores de tensión arterial mayores a 160 - 95 mm Hg. Las drogas elegidas en un diseño abierto fueron entre las drogas clásicas hidroclorotiazida-amiloride, atenolol o metoprolol. Entre las nuevas drogas enalapril, lisinopril, felodipina o isradipina. La variable primaria elegida fue la

suma de IAM fatal y no fatal, ACV y otros eventos cardiovasculares. No se demostraron diferencias entre el tratamiento convencional y los nuevos tratamientos (*Hansson L*).

Tabla 2.2. Principales estudios con tiazidas.

EWPHE Lancet 1985;1:1349	Hidroclorotiazida	ACV 36 % Cardiopatía isquémica 20 % Fallo de bomba 22 %	N: 840
MRC BMJ 1992;304:405	Hidroclorotiazida- Amiloride o Atenolol.	ACV 25 % Cardiopatía isquémica 19 %	N:4396
SHEP JAMA 1991;265:3255	Clortalidona	ACV 33 % Cardiopatía isquémica 27 % Fallo bomba 55 %.	N: 4736

Hace algunos años, las guías del JNC de los Estados Unidos recomendaban a los diuréticos en primera línea de tratamiento. Con estas drogas se había demostrado claramente una reducción de la morbilidad cardiovascular en el tratamiento de la hipertensión. Una actualización de esas mismas guías (el JNC VIII), ya no sostuvo esa recomendación, sugiriendo que cualquier tratamiento puede ser de primera línea y la elección depende de las condiciones generales del paciente (*James P*).

Las guías europeas proponen un esquema de selección más amplio sugiriendo que la eficacia de cualquiera de las drogas de primera línea es la misma y la selección depende de cada paciente y sus condiciones comórbidas (*Guidelines for the management of arterial hypertension 2018 ESC/ESH*).

El estudio ALLHAT que analizaremos en el capítulo 6 de hipertensión, comparó amlodipina, clortalidona y lisinopril y no pudo demostrar diferencias significativas en la variable primaria suma de eventos cardiovasculares.

Los diuréticos son drogas eficaces, pues han demostrado claramente una reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en el tratamiento de la hipertensión. Reducen riesgo de ACV y fallo de bomba, superando en el primer punto a los IECA, y en el segundo a los bloqueantes del calcio (*Michael E. Ernst-Ehud Grossman*).

En una revisión de la base de datos COCHRANE los diuréticos demostraron reducir en términos absolutos la tasa de eventos en 5 años 5,5% y el NNT fue de 18 pacientes con lo cual se convierten en una estrategia efectiva y de bajo costo.

Se ha sugerido que clortalidona e indapamida deberían ser las tiazidas elegidas en el tratamiento antihipertensivo. Clortalidona tiene una vida media más prolongada (24 a 55 horas) comparada a hidroclorotiazida (2,5 horas) y eso se asocia a un mejor control nocturno de la presión arterial (*Michael Ernst- Messerly F*).

En un estudio retrospectivo clortalidona se mostró más efectiva que hidroclorotiazida (*Dorsch MP*). Esto no se replicó en otros estudios de cohortes (*Hripcsak G, Suchard*). Ambos estudios abarcaron varios miles de pacientes, pero no fueron ensayos clínicos controlados y no se diseñaron para comparar ambas drogas, por lo que sus resultados deben ser interpretados con precaución.

En conclusión, en los diferentes ensayos clínicos controlados, los diuréticos demostraron reducir el riesgo de ACV 29 a 38%, fallo de bomba 41 a 49%, cardiopatía isquémica 14 a 21% y muerte de cualquier causa 10 a 11%.

Son drogas de primera línea en el tratamiento de hipertensión sobre todo en gerontes. Producen trastornos metabólicos, que pueden ser controlados seleccionando adecuadamente la dosis y los pacientes por sus comorbilidades.

Son drogas de elección en combinaciones con otros antihipertensivos.

Otras indicaciones

Litiasis renal recurrente. Las Tiazidas producen una disminución de la absorción intestinal de calcio y un aumento de la reabsorción tubular renal. Reducen la excreción de calcio en un 50 a un 60% y la recurrencia de litiasis cálcica en un 50%. Sin embargo, un estudio reciente no pudo demostrar beneficios, por lo que es un tema controvertido (*Monica S C Morgan-Nasser A. Dhayat*).

Las dosis recomendadas para esta finalidad son hidroclorotiazida 25mg, una o dos veces por día o clortalidona 50mg por día.

Diabetes insípida. Las tiazidas pueden reducir el flujo de orina hasta en un 50 % en pacientes con diabetes insípida central o nefrogénica. Este efecto paradójico está relacionado con una TFG disminuida, una mayor reabsorción de agua en la nefrona proximal y distal (*Spannow J - Gronbeck L*).

Efectos adversos

Hipopotasemia

Aunque este efecto es leve. La pérdida de potasio es discreta y dosis dependiente. Con la dosis de 25 mg/día el descenso del potasio sérico es de 0,3 a 0,4 meq/l. Con dosis mayores como 50 mg/día la caída del potasio sérico es de 0,5 a 0,8 meq/l (*Edwin K. Jackson_Ehud Grossman*).

Se discute la importancia de la hipopotasemia inducida por diuréticos. Algunos autores han planteado que podría ocasionar arritmias cardíacas y muerte súbita. Sin embargo, no se demostró claramente un efecto arritmógeno de los diuréticos (*Freis E. -Papademetriou V T*).

Hay condiciones clínicas donde la hipopotasemia implicaría riesgos adicionales, como ser en los pacientes con insuficiencia cardiaca, los ancianos o diabéticos. Probablemente en ellos debemos evitar su desarrollo (*Michael E. Ernst-Ehud Grossman*).

Hiponatremia

Los diuréticos tiazídicos pueden producir hiponatremia, que es un efecto potencialmente serio. Se ha observado en 4 a 11% de los casos, con mayor frecuencia en ancianos y mujeres. Se atribuye a la inhibición del *simporter* sodio /cloro en TCD que es el sector diluyente, esto produce reducción del agua libre. Producen reducción de la volemia y eso estimula la liberación no osmótica de ADH, con retención de agua. Aumentan la permeabilidad al agua en los túbulos colectores con aumento de la expresión de receptores de acuaporina. La hiponatremia es más común con las tiazidas que con los diuréticos potentes. Se desarrolla de manera brusca en cuestión de horas y suele aparecer dentro de las 2 semanas del inicio de tratamiento (*Barber J*).

El desarrollo de hipomagnesemia es común en los pacientes tratados con tiazidas (*Kieboom BCT*).

Hiperlipidemia

Los diuréticos ocasionan aumento del colesterol total en un 5 a 7%. También aumenta el colesterol LDL, aumentan los triglicéridos y hay una caída discreta del colesterol HDL. Mucho se discute el valor de estos hallazgos. Sin embargo, este efecto no se ha observado en todos los trabajos y parece ser transitorio agotándose a los 6 a 12 meses (*Ehud Grossman-Kasiske B*).

Hiper glucemia

Los diuréticos pueden incrementar la insulinoresistencia, atribuido en parte a la reducción en los niveles de potasio. Si bien los resultados han sido discordantes. En algunos estudios no se observó diferencia en el desarrollo de Diabetes como sucedió en el estudio MRC.

En otros casos se observó un aumento de la incidencia de diabetes en los pacientes tratados con diuréticos, comparados con IECA. Algo similar ocurre en otros estudios como el ALLHAT. Esta situación parece ser más manifiesta si el paciente tiene factores de riesgo de diabetes como en el estudio NAVIGATOR. De esta manera se puede ver como el NNH (*Number need Harm*) se va reduciendo a mayor riesgo de diabetes previa al inicio del tratamiento diurético. En el ALHATT el NNH es de 167, en el CAPP 125 y en el NAVIGATOR 17, con lo cual se puede inferir que hay mayor riesgo de diabetes en pacientes con insulinoresistencia que reciben diuréticos.

Un meta análisis en red de los principales estudios publicados, nos muestra que los diuréticos pueden aumentar el riesgo de diabetes en forma discreta comparados a las otras drogas (*Elliott W*). La desventaja de este tipo de análisis es la heterogeneidad, pues comparamos entre si drogas que inicialmente no formaban parte del estudio. Una extensión de este meta análisis concluye que los diuréticos aumentan el riesgo de diabetes alrededor de un 34 % (RR1,34 – 1,13-1,63). Sin embargo, muchos de los casos de hiper glucemia se corrigen con la suspensión del fármaco (*Elliott W-Simon A*).

Hiperuricemia

Las tiazidas incrementan los niveles de ácido úrico en 0,8 a 1,5 mg/dl y pueden precipitar ataques gotosos en individuos predispuestos. Este efecto se atenúa con las dosis más bajas recomendadas en el tratamiento de la hipertensión actualmente (*Edwin K. Jackson*).

Bienestar

El bienestar puede ser afectado por el desarrollo de impotencia y debilidad. Se planteó que los diuréticos comprometían seriamente el bienestar del paciente hipertenso tratado y eran una causa frecuente de abandonos terapéuticos.

Es frecuente el desarrollo de Impotencia, hasta en un 5 a 10% de los pacientes. Este efecto se puede solucionar con una reducción de la dosis o el uso de días alternos. Es difícil evaluar el papel de los diuréticos como factor causal dado que la mayor parte de las veces son pacientes ancianos y tienen múltiples co morbilidades.

Otros efectos adversos menos comunes son hipercalcemia, erupciones cutáneas, trombocitopenia, leucopenia, vasculitis y pancreatitis aguda (*Edwin K. Jackson*).

Farmacocinética

Las tiazidas tienen buena absorción por vía oral con una biodisponibilidad de 60 a 70%. La hidroclorotiazida comienza a actuar en 2 a 3 horas, alcanza efectos máximos a las 6 horas y persiste por 12 a 18 horas. Su distribución se hace en todos los líquidos corporales, atraviesa fácilmente la placenta y se encuentra en la leche materna. Se excreta por orina (secreción activa por túbulo proximal donde compite con el ácido úrico facilitando el desarrollo de hiperuricemia). Su vida media es de 2,5 horas (*Edwin K. Jackson*).

La clortalidona se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad de aproximadamente 65%. Tiene una unión a proteínas plasmáticas de alrededor de 75%. Se excreta por riñón y tiene una prolongada vida media, entre 50 a 60 horas (*Edwin K. Jackson*).

Interacciones

Administrada en forma concomitante con los digitálicos aumenta la toxicidad de estos últimos. Puede aumentar los requerimientos de insulina en el paciente diabético. Potencia la acción de otros agentes antihipertensivos como: IECA, bloqueantes cálcicos, b bloqueantes. Con AINES o estrógenos se reducen los efectos natriuréticos de los diuréticos. Con corticoides, ACTH, anfotericina B: pueden disminuir el efecto natriurético y diurético y acentuar el desequilibrio electrolítico. Con amiodarona aumenta el riesgo de arritmias asociadas a hipopotasemia. Con IMAO se potencia el efecto diurético (*Edwin K. Jackson*).

Contraindicaciones

Está contraindicada, como todas las tiazidas, en insuficiencia renal con filtrado renal menor a 30 ml/min, en insuficiencia hepática y en presencia de gota es una contraindicación relativa.

Tienen poco efecto sobre la mortalidad perinatal. La terapia con tiazidas se puede continuar durante el embarazo en pacientes cuya hipertensión ha sido controlada por estos agentes (*Edwin K. Jackson-Davidson JM*).

Espironolactona

La espironolactona inhibe de manera competitiva, pero reversible la acción de la aldosterona sobre su receptor específico que se encuentra en el citoplasma celular. Actúa en las células epiteliales del túbulo distal. La espironolactona requiere la presencia de la aldosterona para ejercer sus efectos, de esta manera, interfiere con la reabsorción de Na⁺ y la salida de K⁺. Su acción se incrementa cuando los niveles de aldosterona se hallan más elevados. La espironolactona también muestra cierta afinidad por receptores androgénicos y de progesterona, en los que también ejercerá su acción antagonista. La eplerenona, en cambio, carece de afinidad por estos receptores (*Edwin K. Jackson*).

Los antagonistas de la aldosterona no necesitan estar presentes en la luz del túbulo renal para ejercer su acción (*Edwin K. Jackson*).

Indicaciones

En pacientes con IC los antialdosterónicos reducen parte algunos de los elementos de la activación neurohumoral, y brindan beneficios que exceden a su acción diurética.

El RALES fue un estudio doble ciego que evaluó el agregado de espironolactona en pacientes con fallo de bomba clase III y IV y fracción de eyección reducida, menor a 35%. En este trabajo se reclutó a un grupo de 1663 pacientes, pero se excluyeron aquellos que tuvieran una elevación de creatinina con valor superior a 2,5 mg/dl y/o un nivel potasio mayor a 5 meq/l. Un grupo de pacientes recibió espironolactona en dosis de 12,5 a 25 mg/día y el otro grupo placebo. Al cabo de 2 años se obtuvo una reducción de la mortalidad de un 35%. Se planteó para explicar este hallazgo la hipótesis del escape de aldosterona. En pacientes que estaban en tratamiento con IECA o inhibidores del receptor de la angiotensina II, en algún momento dejan de responder a los mismos y la secreción de aldosterona aumenta (Tabla 2.4) (*Pitt B*).

Tabla 2.3. Resultados de los estudios RALES y EPHEBUS.

RALES N: 1663 Espironolactona vs. Placebo Tratados con IECA + diuréticos +digital	Inclusión ICC grado III y IV Duración 2 años	Reducción mortalidad RR 0,75 IC 0,69 a 0,86 NNT 9
EPHEBUS <u>Eplerenona vs.</u> Placebo N: 6632 <u>Diuréticos+BB+IECA</u>	Post- IAM 3 a 14 días FE < 0,4	Mortalidad RR 0,85 IC 0,75 a 0,96

Eplerenona es otro antagonista de la aldosterona que ha mostrado eficacia en los pacientes con ICC. Tiene mayor selectividad para el receptor de mineralocorticoides que para los receptores de esteroides, por lo que muestra menos efectos secundarios antiandrógenos y progestágenos que la espironolactona (no produce ginecomastia). Otras diferencias de la eplerenona es que tiene vida media más corta y que, a diferencia de la espironolactona no tiene metabolitos activos. Eplerenona se ensayó con éxito en pacientes con IC post IAM.

En el estudio *EMPHASIS* se reclutaron pacientes con IC grado II y fracción de eyección reducida menor a 35%. Los grupos fueron separados en eplerenona vs placebo. La variable primaria suma de muerte y hospitalización se redujo un 37% (RR 0,63 IC 0,54 a 0,74). A su vez la mortalidad cardiovascular se redujo un 24%, RR 0,76 (0,61 a 0,94). Esto haría replantear el empleo de antialdosterónicos en estadios más precoces de la ICC, por sus acciones antagonistas sobre el sistema neurohumoral. Antes de la publicación del estudio *EMPHASIS* se indicaba la espironolactona en pacientes con IC grado III y IV que persistían sintomáticos pese al tratamiento usual. Luego de este estudio se podría indicar en todos los pacientes con ICC grado II o más. Si bien en esta situación las evidencias son para eplerenona y no hay estudios para esta situación con espironolactona, podría ser razonable indicarla por su menor costo y efecto de clase (*Zannad F*).

Dado los beneficios mostrados por los antialdosterónicos en la ICC se trató de evaluar si tales efectos se extendían a pacientes con fracción de eyección preservada. En el estudio *TOPCAT*⁶⁰ se incluyeron pacientes con IC y fracción de eyección mayor a 45%. Participaron del estudio 3345 pacientes, que recibieron en el grupo de estudio espironolactona vs placebo, la duración del estudio fue de 3,3 años. La variable de estudio, una combinación de muerte cardiovascular, o internación no tuvo diferencias significativas RR 0,89 IC de 0,77 a 1,04. Si bien hubo menos internaciones en el grupo tratado con espironolactona, pero a expensas de un aumento de riesgo de hiperpotasemia y fallo renal agudo.

Tabla 2.4. Resultados del estudio EMPHASIS.

<p>EMPHASIS N: 2737 EPLERENONA vs. Placebo ICC grado II FE < 35 %</p>	<p>Duración 2 años</p>	<p>249 pacientes del grupo intervención (18,3 %) vs. 356 (25,9 %) del grupo control. Esto significa una reducción de 37% (HR 0,63 IC 0,54 a 0,74).</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Síndrome ascítico edematoso (SAE)

A los pacientes con SAE por hipertensión portal se les debe indicar tratamiento no farmacológico con dieta hiposódica, definida como una ingesta menor a 4,5 gr/día de sal, más o menos 80 a 120 meq/día. Hay pacientes con formas leves que pueden responder solo a las medidas no farmacológicas. Se puede predecir la respuesta a la dieta si el sodio urinario es mayor a 78 meq/L por día, o si la concentración de Na urinario es mayor que la de potasio urinario en una muestra al azar (*Wei Hou*).

El diurético de elección es la espironolactona, que se inicia con 50 a 100 mg/día.⁷ La dosis se incrementa 100 mg cada 72 horas según la respuesta en el peso corporal. Se considera que hay falta de respuesta si la pérdida de peso es menor a 2 kg por semana. Si llegamos a la dosis máxima de 400 mg/día de espironolactona, se puede comenzar a agregar furosemida.

Los pacientes de ascitis de larga data o recurrentes pueden recibir tratamientos combinados espironolactona furosemida, para acortar los tiempos de internación. El objetivo de descenso es de 0,5 kilos sin edemas de miembros inferiores o 1 kilo por día, si hay edemas. Se persiste el tratamiento con diuréticos hasta que aparecen efectos adversos graves o desaparece la ascitis.

Los diuréticos se deben suspender si hay empeoramiento de la encefalopatía hepática, AKI, hiponatremia (<125 meq/l) o calambres incapacitantes.

Si la ascitis es recurrente se inicia con tratamiento combinado con espironolactona 100 mg/día y furosemida 40 mg/día. Se dosifica como lo mencionado previamente hasta valores de 400 mg/día espironolactona y furosemida 160 mg/día (*European Association for the Study of the Liver-2022*).

Hipertensión arterial: podría ser una opción en pacientes con hipertensión resistente o de difícil control, como una cuarta línea de tratamiento.

Hiperaldosteronismo primario: como coadyuvante del tratamiento de la hipertensión arterial.

Edemas refractarios con componente de Hiperaldosteronismo secundario (cirrosis, insuficiencia cardíaca y síndrome nefrótico): actúa en forma sinérgica con las Tiazidas.

Dosis

Adultos, vía oral: se inicia con 25 a 100 mg, la dosis se aumenta según respuesta clínica hasta llegar a dosis máximas de 400 mg/día. Se puede administrar en una sola toma por la larga vida media de su metabolito activo.

En IC se emplean dosis menores. Los ensayos clínicos de espironolactona han utilizado dosis de 25 a 50 mg/día, con lo cual parecería ser suficiente para tener impacto en la activación neuro humoral.

Niños: 1 mg/kg

Farmacocinética

Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad aproximada de 65%. Tiene un rápido y amplio metabolismo hepático. La vida media de Espironolactona es de alrededor de 1,5 horas. Su metabolito activo la Canrenona, tiene alta unión a proteínas y una vida media de 16,5 horas que prolonga sus efectos. El comienzo de acción de la Espironolactona es relativamente lento y su efecto máximo no ocurre hasta los 2 a 3 días (*Jackson E.K*).

Efectos adversos

La hiperpotasemia es el efecto adverso más grave y puede ser precipitada por alta ingesta de potasio o disfunción renal. Puede producir ginecomastia, la cual es más frecuente con dosis superiores a 100 mg/día. Puede ocasionar trastornos menstruales y tensión mamaria en mujeres. También se ha informado de alteraciones gastrointestinales, erupciones cutáneas y agranulocitosis (*Jackson E.K*).

Interacciones

La aspirina antagoniza la acción natriurética de la espironolactona por reducir la secreción túbulo-renal de la canrenona. El uso concomitante con inhibidores de la convertasa o betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia. La espironolactona es antagonizada por corticoides, ACTH, estrógenos y AINEs (*Jackson E.K*).

Contraindicaciones

Está contraindicada en la insuficiencia renal o en pacientes con hiperpotasemia (*Jackson E.K*).

Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC)

En el túbulo contorneado proximal se halla la enzima anhidrasa carbónica en las membranas luminal, basal y en el citoplasma. Esta enzima tiene un rol mayor en la reabsorción de bicarbonato y secreción de ácido. La inhibición de la enzima ocasiona un aumento de la excreción de bicarbonato más de un 30%, con incremento del Ph urinario y desarrollo de acidosis metabólica. Los IAC aumentan la excreción de sodio de manera discreta, alrededor de 5%. Esto es consecuencia que el sodio liberado hacia el asa de Henle es reabsorbido en su mayor parte. Inhiben la enzima en los procesos ciliares y de esa manera reducen la producción de humor vítreo, lo que es de utilidad en el tratamiento del glaucoma (*Jackson E.K*).

Usos terapéuticos

La eficacia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica como agentes diuréticos es pobre, sumado a que su uso prolongado lleva a acidosis metabólica, por esta razón no se suelen emplear para este fin.

La principal indicación para los inhibidores de la anhidrasa carbónica es el glaucoma. Se prefiere para este fin el empleo de colirios, pues se evitan los efectos adversos a largo plazo del uso oral con la acetazolamida. Entre los productos desarrollados específicamente para este uso tenemos dorzolamida y brinzolamida, que están disponibles sólo como gotas oftálmicas.

Acetazolamida puede proporcionar alivio sintomático en pacientes con mal de altura o mal de montaña. Los IAC también son útiles en pacientes con enfermedad parálisis periódica familiar. Estos efectos pueden relacionarse con la inducción de una acidosis metabólica.

Finalmente, los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden ser útiles para corregir la alcalosis metabólica, especialmente la causada por aumentos inducidos por diuréticos en la excreción de H (*Jackson E.K*).

Seguridad

Como consecuencia de la alcalinización urinaria, se desarrolla acidosis metabólica. Producen desviación del amoníaco de origen renal desde la orina hacia la circulación sistémica. Esto puede inducir o empeorar la encefalopatía hepática. Los IAC están contraindicados en pacientes con cirrosis hepática. Pueden causar depresión de la médula ósea, toxicidad cutánea, reacciones similares a las sulfonamidas. Lesiones renales y reacciones alérgicas. Con dosis altas, muchos pacientes presentan somnolencia y parestesias. Incluyendo. Pueden precipitar la formación de cálculos renales por precipitación de sales de calcio y fosfato en la orina (*Jackson E.K*).

Inhibidores del canal de sodio

Amilorida y triamtereno son bloqueantes de los canales de sodio en la membrana luminal de las células tubulares del TCD y colector. Esto hiperpolariza la membrana luminal, reduciendo el voltaje transepitelial negativo de la luz. De esta manera se reduce la excreción de potasio. Puede aumentar la reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal; por lo tanto, la administración crónica de amilorida y triamtereno puede disminuir la excreción de ácido úrico. Amilorida y triamtereno tienen poco o ningún efecto sobre la hemodinámica renal (*Jackson E.K*).

Su uso como diurético queda relegado por su pobre efecto natriuretico, aumenta la fracción de excreción de sodio 1 a 2%.

Se ha empleado amilorida en el tratamiento de la hipertensión, asociado a hidroclorotiazida, para reducir el riesgo de hiperpotasemia. Pero ha quedado relegado, por otras tiazidas. Se puede emplear en el tratamiento del síndrome de Liddle.

Seguridad

Amilorida puede producir hiperkalemia. Se contraindica en pacientes con potasio elevado. No se debe administrar con espironolactona y en pacientes con anuria. Usar cuidadosamente en diabéticos. Puede producir hipotensión, impotencia, calambres, disnea y fatiga (*Jackson E.K*).

Amilorida se absorbe por vía gastrointestinal el 50% con muy poco metabolismo se excreta por orina y la vida media es de 6- 9 horas (*Jackson E.K*).

Categoría de riesgo B con amilorida, pero con hidroclorotiazida es C. Por lo tanto, juntas no se deben utilizar durante el embarazo y lactancia (*Jackson E.K*).

Vasopresina y antagonistas

El agua corporal total representa alrededor de un 60% del peso corporal total. Se halla distribuida en su mayor parte a nivel intracelular, un 60%. A nivel extracelular se halla un 40%. A su vez este se divide en espacio intravascular $\frac{1}{4}$ e intersticial las $\frac{3}{4}$ restantes.

La distribución del agua se mantiene sobre todo por las fuerzas osmóticas. La osmolaridad de un líquido se determina por la concentración de solutos libres por peso de líquido solvente. Se podría definir a la osmolaridad por el número de partículas de soluto por kg de H₂O. La osmolaridad es mantenida en el organismo en límites bastante estrechos entre 280 y 295 mosmol/L.

La Osmolaridad plasmática está determinada por sales de Na (Cl Na + NaHCO₃), glucosa y urea. Aunque los osmoles que se distribuyen fácilmente entre membranas como la urea, etanol, y metanol son osmoles ineficaces. De todas maneras, el sodio es el principal catión extracelular y uno de los más importantes en el mantenimiento de la osmolaridad (*Knepper M*).

Esto en general determina que en presencia de hipernatremia suele haber hiperosmolaridad y viceversa en presencia de hiponatremia hipoosmolaridad. Hay situaciones de excepción como ser la hiperglucemia que puede generar aumento de la osmolaridad con arrastre de agua hacia el extracelular y dilución del sodio.

Se puede calcular la osmolaridad con la fórmula siguiente.

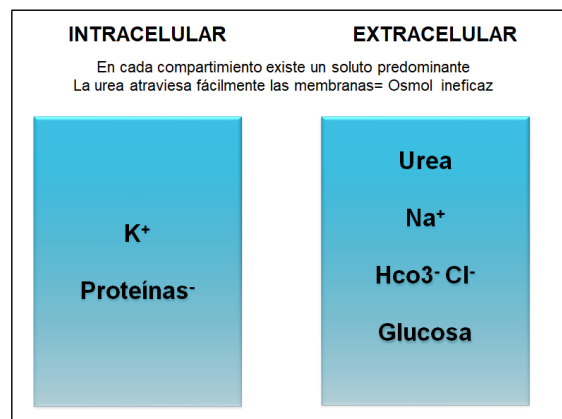
$$2 \times [\text{sodio}] + \frac{[\text{urea}]}{2,8} + \frac{[\text{glucosa}]}{18}$$

En el manejo del agua y mantenimiento de la osmolaridad los mecanismos reguladores más importantes son la secreción de arginina vasopresina (ADH) y la sed. Ambos mecanismos están regulados por múltiples estímulos tanto estimulatorios como inhibidores, de los cuales los más importantes son la presión osmótica del plasma y la volemia (*Knepper M*).

Los osmorreceptores en hipotálamo sensan la osmolaridad plasmática. La vasopresina o ADH, es elaborada a nivel del núcleo supraóptico (NSO) y paraventricular (PV) del hipotálamo por neuronas magnocelulares. Sus axones transportan la ADH secretada a través del tallo hipofisario hacia la neurohipófisis.

En los seres humanos se sintetiza inicialmente un precursor, pre-pro hormona de 168 aminoácidos. En pasos sucesivos dentro de los gránulos por actividad enzimática sobre todo de endopeptidasas se transforma en la pro hormona contiene tres dominios, vasopresina en los residuos 1-9, vasopresina-neurofisina (residuos 13–105), y vasopresina-glicopéptido (residuos 107–145). La pro hormona es fundamental para el transporte a través de los axones. La vasopresina (ADH) es una hormona polipéptica de 9 aminoácidos (*Knepper M*).

Figura 2.4. Distribución de iones en el compartimiento intra y extracelular.



El principal estímulo para la liberación de ADH es la osmolaridad. Cuando la osmolaridad aumenta por encima de 280 mosmol/l comienza la liberación de ADH. Por debajo de ese valor la secreción es ínfima, pero a partir de ese valor la secreción de ADH se incrementa una proporción de 2 a 3 veces por cada aumento de 2 mosmol/l de la osmolaridad. Otros estímulos para la

liberación de ADH son la hipovolemia y la hipotensión arterial. Situaciones de depleción del volumen plasmático efectivo, por hemorragia aguda, depleción de sodio, uso de diuréticos, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática con ascitis, insuficiencia suprarrenal o fármacos hipotensores pueden producir estímulo a la liberación de ADH.

Hay estímulos no fisiológicos que ocasionan liberación de ADH como algunos fármacos como vincristina, ciclofosfamida, antidepresivos tricíclicos, nicotina, epinefrina y morfina en dosis altas.

La ADH se une a distintos receptores, denominados V1 y V2. Los receptores V1 ejercen un efecto de constricción del mesangio en el glomérulo renal. Sobre la medula renal producen vasoconstricción de los vasos rectos y median en la regulación del flujo sanguíneo renal. Los receptores V1 se encuentra además en otros tejidos como músculo liso vascular, glándula suprarrenal, miometrio, vejiga, células intersticiales de la médula renal, hepatocitos, plaquetas, vasa recta en la microcirculación renal, células epiteliales en el túbulo colector de la corteza renal, bazo, testículos y muchas estructuras del SNC.

Los receptores V2 se halla en las células del túbulo colector. La unión de la ADH al receptor V2, estimula la actividad de la adenil ciclasa que a su vez activa la vía del AMP cíclico. Esto activa la expresión de los canales de agua, denominados acuaporina que se expresan en la superficie luminal de las células tubulares. Su actividad aumenta la permeabilidad al agua de la membrana apical. La ADH también activa la permeabilidad a la urea y la reabsorción de sodio y cloro en el asa gruesa ascendente de Henle, incrementando el sistema multiplicador de contracorriente. La ADH a su vez es un potente vasoconstrictor (*Knepper M-Levy M*).

Usos e indicaciones de vasopresina y análogos

Tenemos disponible vasopresina y un análogo sintético la desmopresina. Las indicaciones de desmopresina son:

Diabetes insípida central. No es efectiva en la diabetes insípida nefrogénica. La dosis debe titularse cuidadosamente por el riesgo de exceso de ADH que puede producir hiponatremia

Enfermedad de Von Willebrand.

Podría ser una opción en incontinencia urinaria nocturna en pediatría.

La vasopresina puede producir en dosis altas signos de vasoconstricción como palidez cutánea. Aumento del tránsito intestinal con distensión, dolores cólicos, diarrea y estado nauseoso. Se debe tener precaución en pacientes coronarios o con cardiopatía isquémica.

La vasopresina se halla disponible como una solución acuosa estéril que se puede administrar por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular o intranasal, intraósea.

El acetato de desmopresina es un derivado sintético, disponible como una solución acuosa estéril envasada para inyección intravenosa o subcutánea, solución para administración intranasal, y en tabletas para administración oral (*Jackson E-Knepper M-Levy M*).

Dosis

Se suele comenzar con una dosis inicial de desmopresina 5 mcg, en spray nasal. La dosis usual es de 10 mcg una o dos veces por día.

Los comprimidos de desmopresina también se inician en una dosis de 0,05 mcg (medio comprimido) al acostarse, que se va titulando. La biodisponibilidad es menor que el spray nasal, por ende, requieren mayores dosis que pueden ser de 0,2 a 1,2 mcg/día en dos tomas.

Antagonistas del receptor de vasopresina

Conivaptan y tolvaptán son antagonistas del receptor V1 y V2 de la vasopresina. Tolvaptán tiene mayor eficacia inhibitora sobre el receptor V2 que Conivaptan (*Jackson E-Knepper M-Levy M*).

Usos e indicaciones

En situaciones como ICC, cirrosis o síndrome nefrótico, pese a la expansión de volumen, el riñón percibe una depleción relativa que activa la actividad de la vasopresina en exceso. Esto puede ocasionar retención de agua e hiponatremia. En este caso son hiponatremias hipervolémicas, es decir hiponatremias con líquido corporal aumentado. Se han ensayado en estos casos con resultado dispar (*Sterns R*).

Los antagonistas de la vasopresina pueden ser empleados en el tratamiento de la hiponatremia asociada con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) (*Sterns R*).

Otra indicación recientemente aprobada es La enfermedad renal poliquístico autosómica dominante (ERPQ). Los pacientes con ERPQ, suelen tener una declinación de la función renal de 4 a 8 ml por año. Se ha propuesto el uso de tolvaptán para retrasar la evolución de la ERPQ. No se conoce el efecto a largo plazo ni las consecuencias de una administración prolongada. El costo es muy elevado (*Chebib FT*).

Tolvaptán se halla disponible en nuestro medio por vía oral. Su biodisponibilidad es de 50%, su pico de acción en 1 a 2 horas, se metaboliza en hígado por el citocromo P450 CYP 3 A4 y su vida media es de 6 a 8 horas. La dosis se titula, iniciando con 15 mg y puede llegar a 60 mg día en dos tomas (*Chebib FT*).

Conivaptan se emplea por vía EV, pero no se halla disponible en Argentina

Las dosis pueden llegar a 120mg/día, que se titulan hasta llegar a 90 a la mañana 30 mg a la tarde.

Seguridad

La tasa de abandono de tolvaptán por efectos adversos es de 26%. Los principales efectos son: sed, poliuria, nocturia, polidipsia, alteraciones hidroelectrolíticas como hipernatremia. Puede producir aumento de las enzimas hepáticas y se contraindica en pacientes con hepatopatías

Bibliografía

- Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010 Jan 7;362(1):56-65.
- Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med*. 2015 Mar;128(3):239-45.
- Amery A, De Schaepdrijver A. European working party on high blood pressure in elderly (EW-PHE): organization of a double-blind multicentre trial on antihypertensive therapy in elderly patients. *Clin Sci Mol Med Suppl*. 1973 Aug;45 Suppl 1:71s-3.
- Anisman SD, Erickson SB, Morden NE. How to prescribe loop diuretics in oedema. *BMJ*. 2019 Feb 21;364:l359.
- Baillie MD, Linshaw MA, Stygles VG. Diuretic pharmacology in infants and children. *Pediatr Clin North Am*. 1981 Feb;28(1):217-30.
- Barber J, McKeever TM, McDowell SE, Clayton JA, Ferner RE, Gordon RD, Stowasser M, O'Shaughnessy KM, Hall IP, Glover M. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation? *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Apr;79(4):566-77.
- Berl T. Vasopressin antagonist *N Engl J Med* 2015;372:2207
- Brater C. Diuretic therapy. *N Engl J Med*. 1998; 339:6/387-94
- Brater C. Update in diuretic therapy *Seminars in nephology* 2011;31: 483-94.
- Chebib FT, Torres VE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 2016;67: 792-810.
- Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol*. 2004 Oct;62(4):245-59.
- Davison JM: Edema in pregnancy. *Kidney Int* 51(Suppl 59): S90–S96, 1997.
- Dhayat NA, Bonny O, Roth B, Christe A, Ritter A, Mohebbi N, Faller N, Pellegrini L, Bedino G, Venzin RM, Grosse P, Hüsler C, Koneth I, Bucher C, Del Giorno R, Gabutti L, Mayr M, Odermatt U, Buchkremer F, Hernandez T, Stoermann-Chopard C, Teta D, Vogt B, Roumet M, Tamò L, Cereghetti GM, Trelle S, Fuster DG. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence. *N Engl J Med*. 2023 Mar 2;388(9):781-791.
- Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension*. 2011 Apr;57(4):689-94.

- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007 Jan 20;369(9557):201-7.
- Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1964-1975.
- Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med*. 2009 Nov 26;361(22):2153-64.
- European Association for the Study of the Liver* EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis *Journal of Hepatology* 2022 vol. - j 1–34.
- Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002 Feb;82(2):149-58.
- Freis ED. Critique of the clinical importance of diurectic-induced hypokalemia and elevated cholesterol level. *Arch Intern Med*. 1989 Dec;149(12):2640-8.
- Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med*. 1983 Mar 31;308(13):743-8.
- Gronbeck L, Marples D, Nielsen S, et al: Mechanism of antidiuresis caused by bendroflumethiazide in conscious rats with diabetes insipidus. *Br J Pharmacol* 123:737–745, 1998.
- Grossman E, Verdecchia P, Shamiss A, Angeli F, Reboldi G. Diuretic treatment of hypertension. *Diabetes Care*. 2011 May;34 Suppl 2(Suppl 2):S313-9.
- Hansson L Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in Elderly. *Lancet* 1999;354:1751-55.
- Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ*. 2006; 333:420.
- Hou W, Sanyal AJ. Ascites: diagnosis and management. *Med Clin North Am*. 2009 Jul;93(4):801-17, vii.
- Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, Chen R, You SC, Pratt N, et al., Comparison of cardiovascular and safety outcomes of chlorthalidone vs hydrochlorothiazide to treat hypertension, *JAMA Intern Med* 180(4):542-551, 2020
- Hufnagle KG, Khan SN, Penn D, Cacciarelli A, Williams P. Renal calcifications: a complication of long-term furosemide therapy in preterm infants. *Pediatrics*. 1982 Sep;70(3):360-3.
- Jackson E. Drugs Affecting Renal Excretory Function en Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 13th ed. Chap 25 page 445.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20.

- Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med.* 1995 Jan 15;122(2):133-41.
- Kieboom BCT, Zietse R, Ikram MA, Hoorn EJ, Stricker BH. Thiazide but not loop diuretics is associated with hypomagnesaemia in the general population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Nov;27(11):1166-1173.
- Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med.* 2015 Apr 2;372(14):1349-58.
- Kodner C. Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults. *Am Fam Physician.* 2016 Mar 15;93(6):479-85.
- Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikonda DM, Arthur JM, Shaw AD, Tumlin JA, Trevino SA, Bennett MR, Kimmel PL, Seneff MG, Chawla LS. Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Aug;26(8):2023-31.
- Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2023-31.
- Lam SK, Owen A. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs. *Lancet.* 2007 May 5;369(9572):1513-1514.
- Levy M. Diabetes insipidus *BMJ* 2019;364:l321 doi: 10.1136/bmj.l321
- Lubetsky A, Winaver J, Seligmann H, et al: Urinary thiamine excretion in the rat: effects of furosemide, other diuretics and volume load. *J Lab Clin Med* 134:192–193, 1999.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-3726.
- Messerli FH, Bangalore S. Half a century of hydrochlorothiazide: facts, fads, fiction, and follies. *Am J Med.* 2011 Oct;124(10):896-9.
- Mirzai S, Kanaan CN, Berglund F, Mountis M, Wassif H. How do we maximize diuresis in acute decompensated heart failure? *Cleve Clin J Med.* 2022 Oct 3;89(10):561-565.
- Morgan MS, Pearle MS. Medical management of renal stones. *BMJ.* 2016 Mar 14;352:i52.
- Papademetriou V, Burris JF, Notargiacomo A, Fletcher RD, Freis ED. Thiazide therapy is not a cause of arrhythmia in patients with systemic hypertension. *Arch Intern Med.* 1988 Jun;148(6):1272-6.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Sep 2;341(10):709-17.
- Prandota J. Clinical pharmacology of furosemide in children: a supplement. *Am J Ther.* 2001 Jul-Aug;8(4):275-89.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991 Jun 26;265(24):3255-64.

- Randomised controlled trial of treatment for mild hypertension: design and pilot trial. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. *Br Med J.* 1977 Jun 4;1(6074):1437-40.
- Ravioli S, Bahmad S, Funk GC, Schwarz C, Exadaktylos A, Lindner G. Risk of Electrolyte Disorders, Syncope, and Falls in Patients Taking Thiazide Diuretics: Results of a Cross-Sectional Study. *Am J Med.* 2021 Sep;134(9):1148-1154.
- Spannow J, Thomsen K, Petersen JS, Haugan K, Christensen S. Influence of renal nerves and sodium balance on the acute antidiuretic effect of bendroflumethiazide in rats with diabetes insipidus. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Sep;282(3):1155-62.
- Sterns R. Disorders of plasma sodium *N Engl J Med* 2015; 272: 55
- Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jan 27;352(4):373-9.
- Tarazi RC, Dustan HP, Frohlich ED. Long-term thiazide therapy in essential hypertension. *Circulation.* 1970;41:709-717.
- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.

CAPITULO 3

Cardiopatía isquémica

Eliseo Hernán Ferrari y Jorge Montefiore

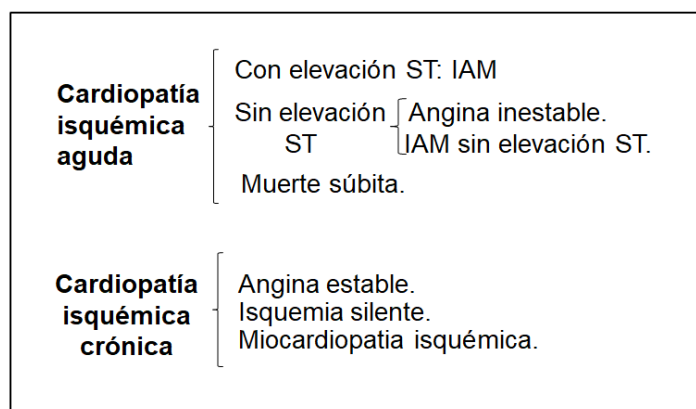
Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar entre las causas de mortalidad en el mundo occidental. Se calcula que se producen alrededor de 7 millones de muertes cada año atribuidas a cardiopatía isquémica en el mundo. En Europa se calcula que alrededor de 4 millones de muertes por año por enfermedades cardiovasculares y 2,4 millones en Estados Unidos (Deepak L- Reed G, Jeffrey E Rossi-Anderson JL).

En la Argentina la mortalidad cardiovascular representaría alrededor de 28,9% de los casos, de los cuales un 6,6% sería por cardiopatía isquémica (Borracci R. Sociedad Argentina de Cardiología).

Clasificación

Se puede clasificar la cardiopatía isquémica en aguda y crónica como se presenta en la figura 3.1.

Figura 3.1. Clasificación de la cardiopatía isquémica.

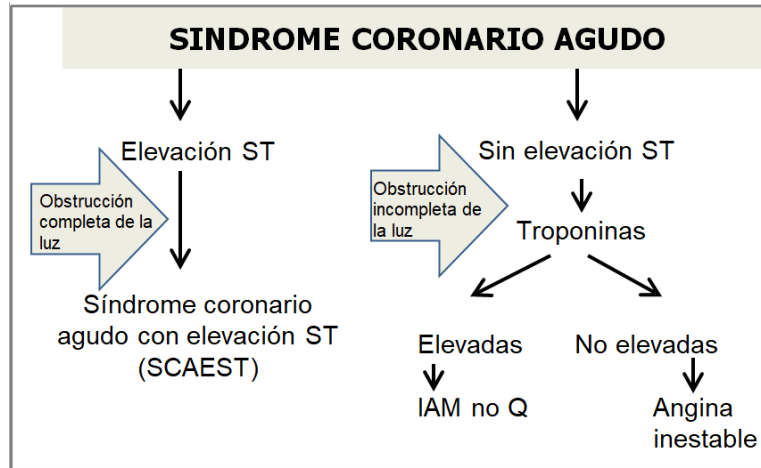


Síndrome coronario agudo

El síndrome coronario agudo (SCA), se clasifica en SCA con elevación ST (SCAEST), y sin elevación ST (SCASEST). Ambas entidades representan dos formas fisiopatológicas diferen-

tes que tiene un manejo y pronóstico diferente. La muerte súbita puede ser otra forma de presentación. Se le atribuye a un origen isquémico un 60 a 70% de los casos de muerte súbita. (Figura 3.2).

Figura 3-2. Formas fisiopatológicas.



En los últimos años se ha notado una declinación del síndrome coronario agudo con elevación ST (SCAEST), en una proporción de 4 a 5% por año. De tal manera, que el síndrome coronario agudo sin elevación ST, hoy representa 70% de los casos (*Deepak L- Reed G, Jeff rey E Rossi Deepak L. Bhatt, MD*).

La incidencia global de infarto, según fuentes de la Sociedad Argentina de Cardiología es de alrededor de 128 por 100.000 (*Borraccia R*), aunque se asume que la validez del dato puede ser limitada por la pobreza de información. El SCA con elevación ST representa en nuestro medio 40% de los casos de SCA. La edad media de aparición es de 60 años (*Sociedad Argentina de Cardiología 2015*).

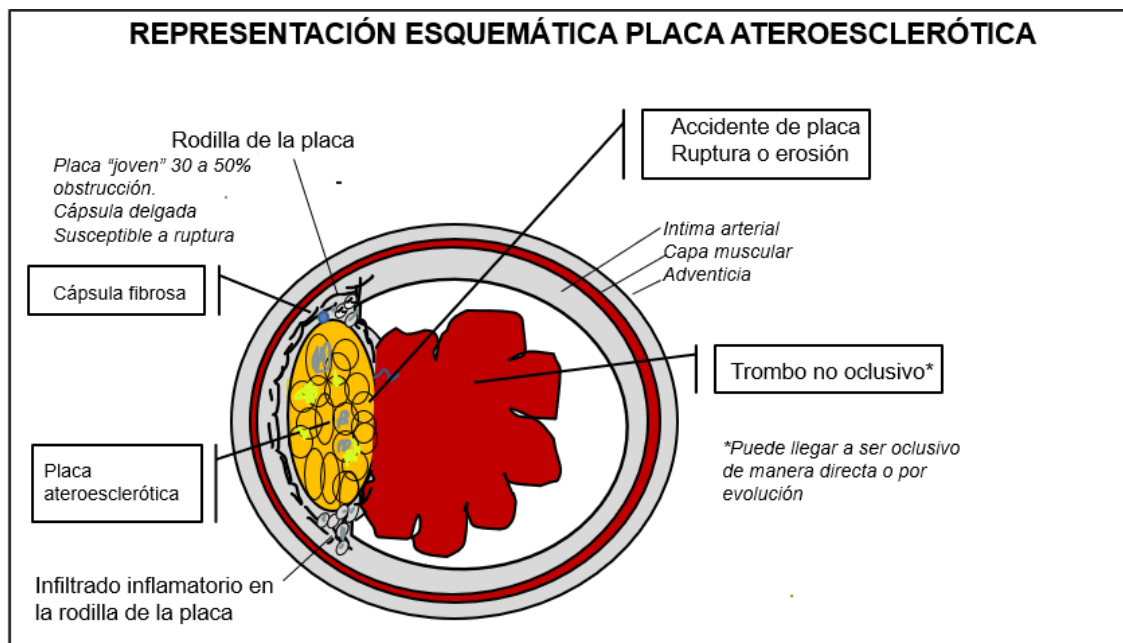
Fisiopatología

El síndrome coronario agudo implica en la mayor parte de los casos una complicación de una placa aterosclerótica. Esto puede desencadenar una obstrucción completa o incompleta del vaso afectado. Cuando se produce oclusión completa de una arteria coronaria debida a un trombo se puede desarrollar un síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCAEST). Si la obstrucción es incompleta, se trata de un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCA-SEST) (*Reed G- Deepak L-Musher D-Libby P*).

El evento que desencadena la obstrucción coronaria es consecuencia de la complicación de una placa aterosclerótica, la mayor parte de las veces. Las placas ateroscleróticas más susceptibles a complicarse son las no obstructivas, con una ocupación de 20 a 50% de la luz y por lo tanto sin expresión clínica previa (*Libby P-Musher D.*).

La placa aterosclerótica tiene un centro necrótico con material lipídico y se halla rodeada de una cápsula fibrosa. En las placas más jóvenes la cápsula es delgada, con un espesor menor a 50-65 micrones (Figura 3-3).

Figura 3.3. Placa aterosclerótica.



Se hallan células inflamatorias en el borde de la placa, lo que predispone a la ruptura. Si bien el colágeno que rodea al centro necrótico suele ser resistente a la ruptura, la presencia de enzimas colagenasas, miembros del grupo de las metaloproteasas de matriz (MMP), producen su degradación y debilitamiento. Estas enzimas se originan en los macrófagos presentes en la placa, estimulados a su vez por los linfocitos T (*Libby P*).

El accidente de placa, que precipita el SCA, puede ser por ruptura o erosión. La ruptura es el mecanismo más común e implica una solución de continuidad en la cápsula fibrosa. La erosión de la superficie es un mecanismo menos frecuente, facilitado por el debilitamiento de la superficie endotelial que forma una barrera continua. Esto es ocasionado por la inducción de un estado de estrés oxidativo, que produce apoptosis de las células endoteliales. Otras veces la erosión se produce en nódulos calcificados que debilitan el endotelio.

En ocasiones procesos infecciosos como neumonía, influenza, infecciones urinarias, sepsis o hasta infecciones virales pueden precipitar una complicación de la placa (*Musher D*).

Síndrome coronario agudo con elevación ST

La causa más común es la disrupción de una placa aterosclerótica. Esto se denomina infarto Tipo 1, y es la variante más común, atribuido a ruptura de la placa o erosión.

Los otros tipos de infarto son:

El Tipo 2 debido a un desequilibrio entre la oferta y la demanda de sangre pero que no es consecuencia de una aterotrombosis aguda. Puede desarrollarse en situaciones de aumento de las demandas de oxígeno miocárdico como anemia, fiebre, hipertiroidismo o hipotensión severa.

Tipo 3 es un infarto que ocasiona muerte súbita sin la oportunidad de biomarcador o confirmación de ECG.

Tipo 4 es un infarto relacionado con una intervención coronaria percutánea (PCI). Puede ser subtipo 4a: infarto relacionado con la trombosis de un stent coronario; y subtipo 4b: el infarto relacionado con la coronariografía.

Tipo 5 es consecuencia de una cirugía de revascularización coronaria (*Musher D*)

La mortalidad hospitalaria del SCA con elevación ST es de 6 a 14%, aunque varía según las diferentes regiones.

Podemos observar una declinación de la incidencia y mortalidad del síndrome coronario agudo con elevación ST en las últimas décadas. Ha habido los últimos años un enorme progreso en la evolución del síndrome coronario agudo. En 1961 la mortalidad hospitalaria del SCA llegaba a un 30%. Desde esa época la historia de la cardiología ha sido jalonada de grandes éxitos que han impactado favorablemente en la reducción que se ha logrado, para llegar al 6% en la actualidad. La atención especial de estos pacientes en unidades coronarias desde 1970 redujo la mortalidad a la mitad. Otro de los grandes hitos fueron los estudios ISIS 2 y GISSI en el año 1986, que demostraron los beneficios de la aspirina y la trombólisis. Luego fueron superados por la angioplastia primaria desde 1993. Más recientemente los *stents* con drogas desde el año 2002 que también marcaron otro punto de inflexión (*Nadel E*).

En la Argentina la mortalidad del SCA con elevación ST se ha reducido a un 6% aproximadamente.

Diagnóstico

El **diagnóstico** de infarto se hace con la tríada clásica (*Anderson JL-Reed G*):

- Presencia de dolor típico
- Presencia de signos electrocardiográficos.
- Aumento de enzimas. Dos de ellos deben estar presentes para hacer diagnóstico de IAM.

Otros marcadores como las troponinas han aumentado la sensibilidad diagnóstica. Pero aun así demoran mas de 2 a 4 horas en elevarse.

Las enzimas demoran al menos más de 3 a 4 horas, por ende, el elemento más importante es la interpretación inicial del proceso es el ECG que permite separar dos grandes grupos de pacientes. Los que tienen elevación del segmento ST y los que no lo tienen.

La elevación del segmento ST es uno de los cambios más precoces y con este elemento, se toman las conductas iniciales. Por esta razón la clasificación más práctica de los síndromes coronarios agudos (SCA) es aquella que los separa en SCA con elevación ST, que es la nos ocupa, y sin elevación ST.

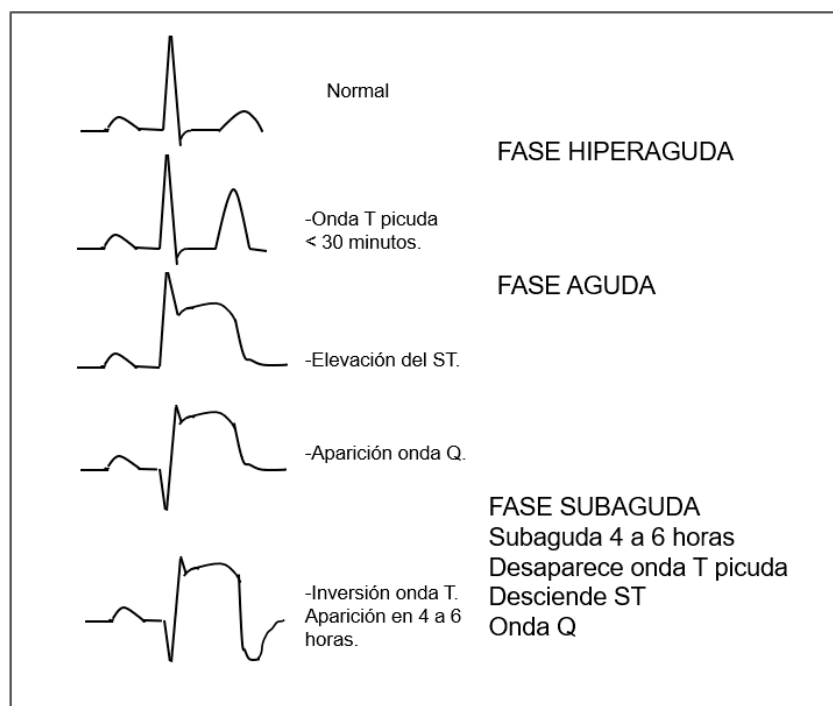
La secuencia de cambios ECG de los pacientes con infarto muestra que los primeros elementos en aparecer son los cambios en la onda T y el segmento ST. La elevación de la onda T, que se hace picuda y simétrica, puede ocurrir dentro de los primeros 30 minutos del evento (Figura 3-5).

Cuando la obstrucción de la arteria coronaria es completa (trombo oclusivo) se produce elevación del segmento ST. Esta elevación aparece dentro de las primeras horas del comienzo de los síntomas (*Morris F*). El segmento ST elevado se interpreta como tal, cuando hay una elevación mayor a 1 mm en el plano frontal y a 2 mm en el plano precordial en dos derivaciones contiguas. Según las guías europeas sería patológica la elevación mayor a 2 mm en los varones mayores de 45 años y 2,5 mm para los varones menores de 45 años. Para las mujeres la elevación sería patológica si supera 1,5 mm.

La aparición de onda Q, indica necrosis transmural y suele demorar algunas horas (figura 3.4).

Si la elevación del ST se observa en las derivaciones que observan la cara diafragmática del corazón, es posible que la localización del infarto sea en la coronaria *derecha* (*Morris F- Zimetbaum P*)

Figura 3.4. Secuencia de los cambios electrocardiográficos en presencia de infarto agudo de miocardio.



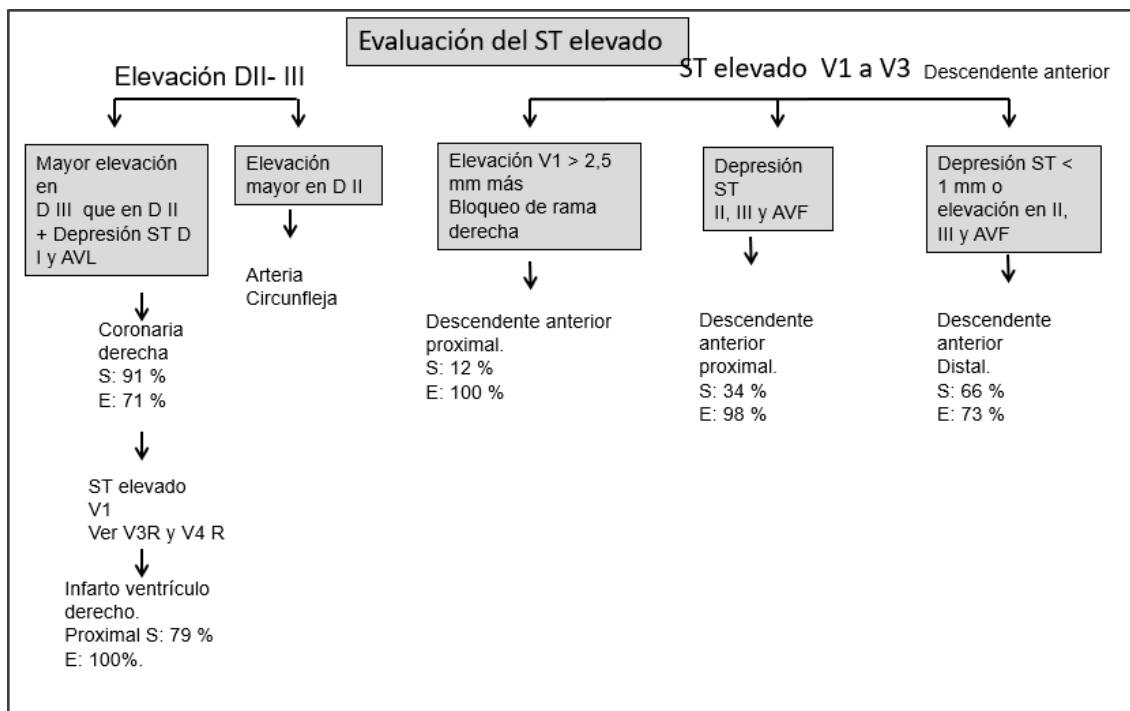
Si la elevación es mayor en la derivación DIII que en DII, la obstrucción es proximal en la arteria coronaria derecha. Si la elevación es mayor en la derivación DII que en D III asociada la elevación de D I y AVL la arteria comprometida es la circunfleja *derecha* (*Morris F- Zimetbaum P*).

Si la elevación del ST es en las derivaciones precordiales de V1 a V4, el infarto es del territorio de la coronaria izquierda. La presencia de una elevación mayor a 2,5 mv, o bien la presencia de descenso del ST en DII, DIII y AVF, es un parámetro de que la obstrucción es proximal. Es más difícil la interpretación de un ECG en presencia de un bloqueo de rama previo. Si se trata de un bloqueo de rama de aparición súbita, se interpreta de la misma manera que la elevación ST. En el caso de pacientes con bloqueos de rama previos, se toma como elementos de sospecha de un IAM en curso una elevación inapropiada del ST concordante con la polaridad del bloqueo *derecha* (Morris F- Zimetbaum P).

El aumento de enzimas es tardío, para el manejo que se propone de revascularización precoz. Las troponinas pueden comenzar a elevarse a las 2 a 4 horas y la CPK a las 4 a 6 horas, por ende, no permiten un diagnóstico con la precocidad que exigen las técnicas de reperfusión cuando hay una obstrucción coronaria completa (Reed G).

La elevación de las troponinas es de suma importancia en el síndrome coronario agudo sin elevación ST. Permite distinguir entre angina inestable e infarto no Q. El valor predictivo negativo de dos determinaciones seriadas de las troponinas, separadas por al menos 1 hora, es de 98% (Reed G).

Figura 3.5. Interpretación de la elevación ST.



Medidas generales

En el episodio agudo se indica ingreso a la unidad coronaria con monitoreo continuo, atento a corregir las posibles complicaciones que se producen en la etapa inicial del síndrome coronario agudo, hasta la estabilización clínica.

Se puede administrar oxígeno, si la saturación es menor a 90%, pero su empleo en otro contexto es materia de debate.

Se puede emplear nitroglicerina endovenosa si hay dolor precordial (*Deepak L- Grant W Reed, Jeffrey E Rossi-Anderson JL*).

Reperusión – SCAEST

La reperusión primaria de emergencia es el tratamiento de elección en el SCA con elevación ST (*Deepak L- Grant W Reed, Jeffrey E Rossi-Anderson JL*).

En modelos animales la muerte de las células miocárdicas, luego de una obstrucción coronaria, se inicia a los 20 minutos de la oclusión y se completa en 6 horas. Como consecuencia, el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la reperusión -preferiblemente por angioplastia- debe ser lo más breve posible (*Bhramajee K*).

El método preferido para obtener la reperusión es la angioplastia primaria (AP), sobre todo si se puede realizar dentro de los 90 minutos (*Reed G*).

Las guías europeas de SCA con elevación ST sugieren que el período de ventana para la AP primaria podría llegar a ser hasta 120 minutos (*Anderson J-Reed G*).

Si la angioplastia se puede demorar más allá de los 120 minutos, se debería realizar inicialmente trombolisis primaria (*Anderson J*).

Para lograr estos objetivos se debe mejorar la red de atención y acortar los plazos entre el primer contacto médico y el ingreso hospitalario para optimizar los resultados (*Doval H-Borraccia R*). En algunos casos puntuales podría prolongarse este periodo, por ejemplo, si el dolor persiste más allá de los 120 minutos, con signos electrocardiográficos de isquemia, o si aparecen arritmias severas con signos compatibles de obstrucción coronaria (*Reed G*).

La angioplastia primaria logra una tasa de reperusión que puede llegar a 88 a 95%, imposible de igualar por cualquier trombolítico. En general los trombolíticos no superan el 30 a 60% de posibilidades de obtener la reperusión (*Doval H-Reed G*). En el marco de metaanálisis la angioplastia primaria ha demostrado ser claramente más eficaz que la trombolisis con una reducción de la mortalidad de un 30% (RR 0,70 IC 0,58 a 0,85), con un NNT de 2 personas de cada 100 tratadas (*Keeley EC*).

La angioplastia inicialmente se hacía con un balón expansible, pero la reoclusión era muy frecuente, y se producía en 30% de los casos. Para reducir el riesgo de oclusión se desarrollaron los stents, que son resortes metálicos que se expanden dentro de la luz arterial. Los stents pueden ser de metal o bien contener un polímero con drogas. El uso de los stents metálicos redujo el riesgo de reoclusión a menos del 20%. Los stents con drogas incorporan polímeros que se hallan embebidos con sirolimus, paclitaxel, everolimus o zotarolimus, que son liberados lentamente. Los stents con drogas tienen la ventaja de reducir aún más el riesgo de trombosis, fibrosis

y remodelado que puede llevar a una obstrucción más tardía con la necesidad de revascularización (*Stefanini G-Borraccia R*). Los stents con drogas permitirían una curación más fisiológica de la placa (*Stefanini G-Borraccia R*).

La trombólisis es otra opción para lograr la reperusión del tejido miocárdico (este tema se desarrollará en anticoagulantes y trombolíticos con más detalle). Se puede administrar estreptoquinasa o activador tisular del plasminógeno, que activan el plasminógeno y lo transforman en plasmina que disuelve el coágulo. La trombólisis demostró -en los estudios iniciales en la era preangioplastia- que reducía la mortalidad 29%. Pero actualmente -comparada con la angioplastia primaria- es menos efectiva. Aunque sería una alternativa posible si no hay disponibilidad del procedimiento o hay demora en el arribo del paciente a la unidad coronaria (*Reed G-Stefanini G-Borraccia R-Bhramajee K*).

En los pacientes que no tiene disponibilidad de angioplastia inmediata, se puede ensayar la fibrinólisis e intentar luego la angioplastia, entre 3 a 24 horas después (*Reed G*).

El mayor beneficios de la trombólisis se obtiene cuanto antes se administren. Cuando son administrados antes de las 6 horas, se pueden salvar 30 vidas por cada 1.000 pacientes tratados. Entre 7 a 12 horas se pueden salvar 20 vidas por cada 1.000 pacientes. De todas maneras, la eficacia de la trombólisis es menor a la angioplastia (como ya hemos resaltado) y no resuelve el problema en forma completa pues solo logra repermeabilizar el vaso, pero la lesión aterosclerótica complicada, generadora del evento, persiste y debe ser solucionada en algún momento.

Una opción es la trombólisis en los pacientes IAMCEST de riesgo alto, que requiere tratamiento de reperusión, sin posibilidad de realización de ATC en menos de 120 minutos en pacientes con riesgo hemorrágico bajo.

Se debe considerar realizar angioplastia de rescate en pacientes con fibrinólisis fallida o reoclusión aguda posfibrinolíticos.

Anticoagulación – Antiagregación

Se desarrollar al final del SACSEST, pues comparten indicaciones comunes.

Síndrome coronario agudo sin elevación ST (SCASEST)

El síndrome coronario agudo sin elevación ST puede tratarse de angina inestable, o bien, si existe aumento de enzimas cardíacas, infarto de miocardio sin elevación ST. El microinfarto podría obedecer a la obstrucción de pequeños vasos coronarios distales, secundario a microembolización de trombos o fragmentos de una placa complicada situada más proximalmente. Produce necrosis parciales de parte del tejido, por ende, no dan onda Q (*Trivi M. Costabel M-Timmi A*).

Angina inestable

Angina inestable tiene tres formas de presentación

- Angina de reposo o con esfuerzos mínimos.
- Angina de reciente comienzo en los últimos 2 meses.
- Angina progresiva que tiene un patrón “in crescendo”, con episodios más graves, más prolongados o frecuentes que previamente o con deterioro de la capacidad funcional precedente.

Fisiopatología

Los mecanismos que llevan al SCA sin elevación ST pueden ser por disrupción (rotura, erosión o fisura) de la placa con un trombo sobreañadido, que en estos casos a diferencia del SCA con elevación ST suele ser una oclusión parcial. Pero por tratarse de una placa inestable el riesgo es la progresión y desarrollo de obstrucción completa, lo que se puede dar en 3 a 5% de los casos.

La obstrucción también puede ser dinámica como el espasmo coronario de las arterias epicárdicas como en la angina de Prinzmetal.

Puede desarrollarse vasoconstricción de los vasos coronarios miocárdicos más pequeños, como puede suceder por empleo de cocaína, o bien por angina con coronarias normales por alteraciones de la microcirculación. La isquemia no obstructiva, puede ser de los vasos epicárdicos o de las vasos más pequeños prearteriolares o arteriolares (*Doyeon Hwang*).

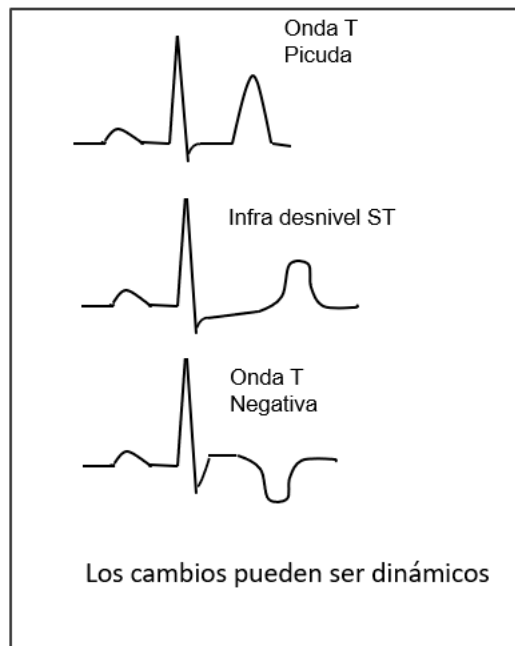
En algunos casos la obstrucción coronaria crónica de tipo mecánico puede agravarse por progresión de la lesión. Se trata de una angina inestable secundaria por progresión de la placa. Es decir, cuando una placa sin trombo ni espasmo alcanza niveles críticos de obstrucción, progresa de la angina estable a la angina de reposo.

Menos común es la disección coronaria espontánea.

El síndrome coronario agudo sin elevación ST se puede precipitar en otros casos por aumento de las demandas motivado por un cambio en las comorbilidades del paciente, por ejemplo, por la presencia de anemia, aumento de la FC por fiebre, arritmia, tirotoxicosis y/o hipotensión arterial.

Algunos pacientes con el patrón anterior de malestar isquémico, fundamentalmente los que tienen dolor prolongado en reposo, desarrollan necrosis miocárdica y elevación de los marcadores cardíacos, pero sin supra desnivel ST. Algunos de ellos pueden tener alteraciones electrocardiográficas como ondas T negativas, infra desnivel del segmento ST. Cambios que pueden ser transitorios (Figura 3-6). El diagnóstico diferencial lo marca la elevación de las enzimas CPK-MB y troponinas T e I. Estas últimas tienen mayor sensibilidad para detectar necrosis miocárdica y capacidad pronóstica.

Figura 3.6. Cambios transitorios en ondas T.



Los pacientes con SCASEST tienen varias características comunes que enumeramos a continuación:

- Mayor edad.
- Múltiples FRCV.
- Antecedentes de enfermedad coronaria.
- Menor función ventricular.
- Menor mortalidad intrahospitalaria.
- Mayor mortalidad a largo plazo.

La mortalidad del SCASEST en la década del setenta era de alrededor de 10 a 20%. Hoy se ha reducido a 4 a 6% con un riesgo de evolución a IAM 3 a 5%.

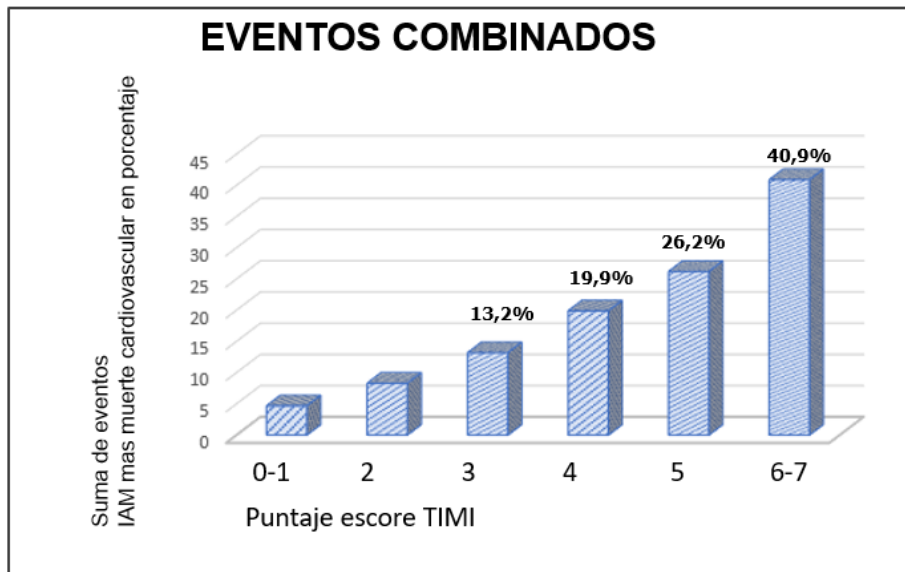
En los pacientes con SCASEST es de fundamental importancia definir el grado de riesgo. Para ellos se han ideado sistemas de puntuación como el score TIMI, el score GRACE o el sugerido por el "American College of Cardiology".

El sistema TIMI toma 7 variables y le otorga un punto a cada una de ellas. La suma de eventos muerte cardiovascular, nuevo infarto, o necesidad de revascularización a 14 días, se incrementa a mayor puntaje inicial (Figura 3.7). Las variables incluidas en score TIMI son:

- Edad 65 años.
- Dolor de pecho en las últimas 24 horas.
- 3 factores de riesgo presentes (diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, historia familiar de enfermedad coronaria o tabaquismo actual).
- Uso de aspirina en los últimos 7 días.
- Enfermedad arterial conocida (estenosis > 50%).
- Desviación del segmento ST 0.5 mm o Nuevo BCRI en el ECG inicial.

- Niveles elevados de troponinas (alguna elevación arriba del rango de referencia para el laboratorio local).

Figura 3.7. Suma de eventos por score TIMI a los 14 días.



Otro sistema de puntuación de elaboración más compleja es el score GRACE (Tabla 3.1) que parece tener más sensibilidad que el anterior. Su cálculo es más complejo.

Tratamiento

Todo paciente con SCASEST se debe internar en una unidad coronaria y colocar acceso endovenoso. Se debe administrar suplementos de O₂ si hay cianosis o congestión pulmonar.

Corregir situaciones precipitantes o agravantes.

Realizar laboratorio basal y monitoreo.

Tratamiento anti isquémico - anti anginosos

- Nitratos.
- Bloqueantes beta.
- Bloqueantes del calcio.

Tratamiento antiagregante

- AAS.
- Clopidogrel.

- Inhibidores de las GP IIb/IIIa.
- Heparina.
- Se debe definir si se hace tratamiento médico conservador vs agresivo inicial.

Tabla 3.1. Escore GRACE.

Edad	Puntos	FC	Puntos	TA	Puntos	Creatinina	Puntos	Killip Kimball	Puntos
40-49	18	< 70	0	< 80	63	≤ 0,39	2	I	0
50-59	36	70-89	7	80-99	58	0,4-0,79	5	II	21
60-69	55	90-109	13	100-119	47	0,8-1,19	8	III	43
70-79	73	110-149	23	120-139	37	1,2-1,59	11	IV	6
≥ 80	91	150-199	36	140-159	26	1,6-1,99	14		
		≥ 200	46	160-169	11	2-3,99	23		
				>200	0	>4	31		
Paro cardiorrespiratorio al ingreso: 43 puntos									
Elevación de enzimas cardíacas: 15 puntos									
Desviación del segmento ST: 30 puntos									
Bajo	< 108			mortalidad hospitalaria < 1%		mortalidad 6 meses <3%			
Intermedio	109-140			mortalidad hospitalaria 1-3 %		mortalidad 6 meses 3 a 8%			
Alto	> 140			mortalidad hospitalaria > 3 %		mortalidad 6 meses >8 %			

FC: Frecuencia cardíaca
TA: tensión arterial

Nitroglicerina

Endovenosa en dosis 25-50 mg diluida en 250-500 ml de solución de dextrosa al 5%. La dosis de inicio es de 5 a 10 ug por minuto, con aumento paulatino cada 3 a 5 minutos, hasta llegar a la dosis máxima de 200 ug/minuto o hasta el alivio del dolor o que se produzca una caída de la TAS por debajo de 90-100 mm Hg (*Trivi M- Eschenhagen T-Parker J*).

Se indica en presencia de dolor de origen isquémico, fallo de bomba agudo o signos de congestión pulmonar. Se mantienen durante 24 a 48 horas, para evitar tolerancia.

La nitroglicerina se contraindica si hay FC menor a 50, o TAS menor a 90 mm hg.

Bloqueantes beta (BB)

Se deben indicar precozmente, por vía oral, en dosis altas hasta lograr el efecto de bloqueo beta. Si no toleran las dosis altas, al menos las dosis máximas toleradas sin desarrollo de hipotensión ni bradicardia. El objetivo es lograra una frecuencia cardíaca basal entre 50 y 60 por minuto (*Trivi M*).

Bloqueantes del calcio

Son eficaces antianginosos, asociados a BB para el tratamiento de la angina refractaria. Se pueden indicar en monoterapia cuando existe contraindicación a los BB.

Antiagregación

La aspirina se administra al ingreso del paciente en dosis de 180 a 325 mg como dosis de carga. La dosis de 300 mg es recomendada por el consenso argentino de manera inmediata (*Trivi M*). La administración inmediata de aspirina en un síndrome coronario agudo reduce la mortalidad más de un 50%, como lo demostró el estudio ISIS hace ya varios años.

La dosis de aspirina de carga es de 162 a 325 mg y la dosis de mantenimiento 81 a 325 mg.

Se debe asociar a la aspirina, un inhibidor de adenosina a todos los pacientes con SCA (*Rodriguez F-Sabouret P*). Esto se denomina terapia antiagregante dual. Los inhibidores de adenosina, son clopidogrel, prasugrel o ticagrelor, que veremos más adelante en antiagregantes plaquetarios.

Clopidogrel se administra en una dosis de carga de 300 mg y luego dosis de mantenimiento de 75 mg diarios por 12 meses. En caso de una angioplastia primaria, la dosis de carga sugerida para clopidogrel sería de 600 mg, con la finalidad de lograr un efecto más rápido, para luego seguir con 75 mg/día por un año (*Rodriguez F-Sabouret P*).

Si el paciente recibió solo trombolíticos, como terapia de reperfusión la duración del clopidogrel podría ser de 4 semanas. (*Anderson J-Rodriguez F*).

Las otras opciones son prasugrel o ticagrelor. Prasugrel en dosis de carga de 60 mg y luego mantenimiento de 10 mg día por un año luego de una angioplastia primaria.

Ticagrelor en una dosis de carga de 180 mg y luego de mantenimiento de 90 mg cada 12 horas por un año (*Rodriguez F*).

Ambas opciones podrían ser tenidas en cuenta si el riesgo de sangrado es mayor, pero su costo es también mucho mayor a clopidogrel (*Rodriguez F-Sabouret P*).

Se ha ensayado el acortamiento de la terapia dual. En un estudio 1-2 meses de terapia dual seguido de clopidogrel por un año, vs 12 meses no se mostró eficaz (*Rodriguez F*).⁶⁷

Los pacientes, a los cuales se les ha colocado stent, tienen un elevado riesgo de trombosis de este. El riesgo es máximo dentro de las 6 semanas de un stent metálico, pero se prolonga por 3 meses en caso de un stent con drogas (*Rodriguez F*).

Se ha planteado tanto el acortamiento de la terapia dual con la finalidad de reducir el riesgo de sangrado como la prolongación de esta para evitar los riesgos de nuevos eventos. Algunos estudios mostraron que el acortamiento a 6 meses brinda similares beneficios que la prolongación a 12 meses (*Hahn JY*). En la misma línea 3 meses comparados a 12 fueron menos eficaces (*De Luca G*). Otras alternativas que se han ensayado en un intento de acortar los tratamientos con cursos cortos de terapia dual, pero en vez de continuar con aspirina, proseguir con clopidogrel o ticagrelor. Estas opciones son eficaces, pero más costosas (*Sabouret P*).

Anticoagulación

Heparina

Desarrollaremos las heparinas más extensamente en el capítulo lo de anticoagulantes. Las heparinas no fraccionadas son de preferencia si se plantea que se hará una intervención urgente en el paciente.

Sin embargo, fuera de esta circunstancia, las evidencias son mayores en favor del uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en la disminución de la incidencia combinada de muerte e IAM respecto de las heparinas no fraccionadas (HNF). El uso de HBPM es más sencillo, comparada a la HNF por tener mejor absorción, mayor biodisponibilidad, bajo perfil de efectos adversos y ausencia de necesidad de controles seriados de coagulación.

La HBPM se contraíndica si el clearance de creatinina es menor a 30 ml/min. Se debe tener precaución con la dosis cuando el peso es muy bajo, menor a 40, o bien si es mayor a 100 kg. La duración es al menos 2 días, hasta un máximo de 8 días. Si el paciente recibió terapia intervencionista, como angioplastia, las heparinas se suspenden luego de ella para dar paso a la antiagregación dual (*Rodriguez F*).

La dosis recomendada de enoxaparina es de 1 mg/kg cada 12 horas, por vía subcutánea. Se recomienda por al menos 48 horas después del evento o hasta la colocación del stent (*Rodriguez F*).

Estatinas

A todos los pacientes en régimen de dosis altas, este tema lo desarrollaremos en el capítulo de hiperlipidemias.

Tratamiento intervencionista

En el caso del SCASEST. A diferencia del SCAEST donde la reperfusión es una emergencia, aquí se establece su rapidez según el riesgo del paciente (*Anderson J*). Los estudios que han comparado la conducta intervencionista comparada con tratamiento médico han demostrado resultados discordantes. En general se reduce el riesgo de nuevos eventos, pero no se ha mostrado reducción de mortalidad.

A los pacientes de alto riesgo se les debe indicar terapia intervencionista en forma rápida. Probablemente dentro de las 24 horas. Se definen como de alto riesgo aquellos pacientes que tienen un score en la escala de GRACE mayor a 140. También aquellos con aumento de tropoinas o depresión en el segmento ST (*Anderson J-Reed G*).

Otras indicaciones de intervención rápida son la presencia de angina refractaria, fallo de bomba o regurgitación mitral de comienzo reciente, se debe intervenir de manera inmediata.

Si los pacientes tienen un riesgo intermedio se podría demorar la conducta intervencionista por 24 a 72 horas.

Complicaciones

Las complicaciones de un SCA pueden ser arritmias cardíacas, entre las cuales tenemos bradicardia sinusal las primeras horas del infarto, sobre todo los de cara diafragmática. Suelen ser auto limitadas y, excepcionalmente, si son muy sintomáticas o la FC es menor a 30 o 40 por minuto, pueden requerir atropina por vía EV dosis de 0,5 a 1 mg, dosis máxima hasta 2 mg.

Se puede desarrollar bloqueo AV, también en los infartos de cara diafragmática, dado que la perfusión de nodo AV es a través de la arteria coronaria derecha en el 60% de los casos.

Se pueden desarrollar arritmias ventriculares. Se consideran tempranas a las producidas dentro de las primeras horas y son consecuencia de la isquemia. Si el territorio infartado es extenso y no hubo reperfusión exitosa, pueden quedar cicatrices en el tejido que pueden ser fuente de arritmias ventriculares más tardías y de peor pronóstico.

Si el IAM es extenso se puede producir desde insuficiencia cardíaca hasta shock cardiogénico, de acuerdo a la extensión de la necrosis, si no se logró la reperfusión.

En IAM transmural se pueden producir trombos murales que pueden embolizar y generar un ACV. Esto sucede en los primeros días del IAM. Pasado los 3 días, puede producirse rotura del músculo papilar con insuficiencia mitral aguda o bien roturas de la pared, que pueden desembocar en una comunicación interventricular o bien en aneurisma ventricular o rotura a pericardio.

Recomendaciones generales

Al momento del alta hospitalaria se debe recomendar medidas generales comunes a todos los pacientes en prevención secundaria como aconsejar el abandono del tabaco que permite una reducción de la mortalidad de 35% (*Doval H-Trivi M-Dalal F*).

También se deben plantear recomendaciones generales sobre dieta y control de peso. La adherencia a la dieta mediterránea, rica en frutos secos, pescados y aceite de oliva. Reducción de peso con objetivo de IMC menor a 25 kg/m².

Entre las primeras se debe proponer una dieta adecuada según el peso corporal, balanceada, y pobre en grasas saturadas. Limitando a menos de 7% su aporte en la dieta, sumado a reducción de la ingesta de colesterol a menos de 200 mg/día. Se debe promover el consumo de vegetales frescos y frutas. La dieta mediterránea rica en frutas secas, frutas, verduras, granos enteros nueces y almendras, sumado a aceite de oliva es de utilidad, pues reduce de manera significativa de los eventos cardiovasculares (*Singh RA- Scot Hall-Magnus Ohman*).

Se debe recomendar actividad física supervisada por centros de rehabilitación. Lo que implica reducción de mortalidad a largo plazo (*Doval H-Trivi M-Dalal F*).

Se deben indicar hipolipemiantes al alta, tema que desarrollaremos más adelante en dislipidemia (*Doval H-Trivi M-Dalal F*).

Bloqueantes beta se deben administrar dentro de las 24 horas del inicio del infarto siempre que no haya inestabilidad hemodinámica y mantenerlos crónicamente (*Doval H-Trivi M-Dalal F*).

IECA en pacientes con infarto anterior y presencia de fracción de eyección reducida por debajo de 40%, se deben indicar dentro de las 24 horas (*Doval H-Trivi M-Dalal F*).

Control de la presión arterial con un objetivo de TA menor a 140/90 mm hg, o bien menor a 130/80 según las recomendaciones más recientes del *American Colledge* que ya hemos debatido en hipertensión.

Reducción de peso corporal con un objetivo de lograr un IMC entre 19 y 24,9 kg/m² (*Magnus Ohman*).

Programa de ejercicios regular bajo supervisión de un cardiólogo en un centro especializado. Las caminatas o ejercicio aeróbico al menos 30 a 60 minutos todos los días.

Diabetes

Pacientes seleccionados, con corta duración de la diabetes, y prolongada expectativa de vida, es razonable un objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA1C) de 7% o menos. Pacientes de mayor edad, historia de hipoglucemia, presencia de complicaciones macro o microvasculares, el objetivo de HbA1C debe ser entre 7% y 9%.

Antiagregantes plaquetarios

Aspirina: 75 a 162 mg diarios deben ser administrados indefinidamente, en ausencia de contraindicaciones en todos los pacientes con angina estable. Si la aspirina está contraindicada se puede emplear clopidogrel 75 mg/día (*Abrams Jonathan-Borracci R-Magnus Ohman*).

Anti anginosos

Este tema se desarrollará más extensamente en el capítulo 4.

Bibliografía

Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. JAMA. 2022 Feb 15;327(7):662-675.

Borracci R. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST Actualización focalizada. 2020 REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA / VOL 88 Suplemento 6 / 2020.

Camici P Coronary microvascular dysfunction N Engl J Med. 2007; 356: 830.

- Costa F, Montalto C, Branca M, Hong SJ, Watanabe H, Franzone A, Vranckx P, Hahn JY, Gwon HC, Feres F, Jang Y, De Luca G, Kedhi E, Cao D, Steg PG, Bhatt DL, Stone GW, Micari A, Windecker S, Kimura T, Hong MK, Mehran R, Valgimigli M. Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in high bleeding risk: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2023 Mar 14;44(11):954-968.
- Dalal F, Dalal HM, Voukalis C, Gandhi MM. Management of patients after primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction. *BMJ*. 2017 Jul 20;358:j3237.
- Damliji AA, Forman DE, Wang TY, Chikwe J, Kunadian V, Rich MW, Young BA, Page RL 2nd, DeVon HA, Alexander KP; American Heart Association Cardiovascular Disease in Older Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Management of Acute Coronary Syndrome in the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Jan 17;147(3):e32-e62.
- De Luca G, Damen SA, Camaro C, Benit E, Verdoia M, Rasoul S, Liew HB, Polad J, Ahmad WA, Zambahari R, Postma S, Kedhi E, Suryapranata H; Collaborators. Final results of the randomised evaluation of short-term dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with a new-generation stent (REDUCE trial). *EuroIntervention*. 2019 Dec 6;15(11):e990-e998.
- DiNicolantonio JJ, Fares H, Niazi AK, Chatterjee S, D'Ascenzo F, Cerrato E, Biondi-Zoccai G, Lavie CJ, Bell DS, O'Keefe JH. β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*. 2015 Mar 21;2(1):e000230..
- Doval H. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología *Revista argentina de Cardiología* / vol 83 suplemento 4 / octubre 2015.
- Eschenhagen T. Treatment of Ischemic Heart Disease En: Goodman & Gilman The pharmacological basis of therapeutics. 13ª ed. 2018. Chap 27 page 489.
- Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, Blankstein R, Boyd J, Bullock-Palmer RP, Conejo T, Diercks DB, Gentile F, Greenwood JP, Hess EP, Hollenberg SM, Jaber WA, Jneid H, Joglar JA, Morrow DA, O'Connor RE, Ross MA, Shaw LJ. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Nov 30;144(22):e368-e454.
- Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, Kim SH, Jeong JO, Bae JH, Kim BO, Cho JH, Suh IW, Kim DI, Park HK, Park JS, Choi WG, Lee WS, Kim J, Choi KH, Park TK, Lee JM, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Gwon HC; SMART-DATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1274-1284.
- Hwang D, Park SH, Koo BK. Ischemia With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Concept, Assessment, and Management. *JACC Asia*. 2023 Apr 18;3(2):169-184.

- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177.
- Morris F, Brady WJ. ABC of clinical electrocardiography: Acute myocardial infarction-Part I. *BMJ*. 2002 Apr 6;324(7341):831-4.
- Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019 Jan 10;380(2):171-176.
- Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2007 Oct 18;357(16):1631-8.
- Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2007 Oct 18;357(16):1631-8.
- Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med*. 1998 Feb 19;338(8):520-31.
- Rodriguez F, Harrington RA. Management of Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):452-460.
- Sabouret P, Spadafora L, Fischman D, Ullah W, Zeitouni M, Gulati M, De Rosa S, Savage MP, Costabel JP, Banach M, Biondi-Zoccai G, Galli M. De-escalation of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: Time to change our strategy? *Eur J Intern Med*. 2023 Apr;110:1-9.
- Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, Manor O, Pella D, Berry EM. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2002 Nov 9;360(9344):1455-61.
- Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2013 Jan 17;368(3):254-65.
- Trivi M, Costabel M. Consenso síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST-2020 REVISTA ARGENTINA
- Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic Plaque Healing. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):846-857.
- Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, Yamamoto K, Obayashi Y, Ogita M, Suwa S, Isawa T, Domei T, Yamaji K, Tatsushima S, Watanabe H, Ohya M, Tokuyama H, Tada T, Sakamoto H, Mori H, Suzuki H, Nishikura T, Wakabayashi K, Hibi K, Abe M, Kawai K, Nakao K, Ando K, Tanabe K, Ikari Y, Morino Y, Kadota K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kimura T; STOPDAPT-2 ACS Investigators. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Apr 1;7(4):407-417.

CAPÍTULO 4

Antianginosos

Eliseo Hernán Ferrari y Carolina Pérez Duhalde

Es un síndrome clínico que cursa con crisis de angina sin cambios en la frecuencia, duración, circunstancias desencadenantes y en la limitación de la capacidad funcional durante al menos los últimos tres meses (*Abrams Jonathan-Borracci R*).

La angina estable tiene elevada prevalencia. Tradicionalmente se consideraba que podría ser la primera manifestación de enfermedad coronaria hasta en un 50% de los casos (*Magnus Ohman*). Esto parece haber cambiado los últimos años, merced a la mejoría en los tratamientos, lo cual ha relegado a la angina estable como forma de presentación, aunque sigue siendo prevalente. La prevalencia parece difícil de definir hoy día, luego del cambio de las formas de presentación. Aun así, se calcula que sería de 4 a 7% (*Borracci R-CONSENSO ARGENTINO 2020*).

Los pacientes que sufren de angina estable tienen un riesgo de IAM no fatal o muerte tres veces mayor, en promedio, que el de la población general. La mortalidad de la angina estable es de 0,5 a 4% por año dependiendo de los grados de severidad (*E Magnus Ohman*).

Fisiopatología

La principal causa de angina estable es la aterosclerosis, que se considera como significativa cuando se obstruye el 70% de los vasos epicárdicos o el 50% del tronco de la coronaria izquierda.

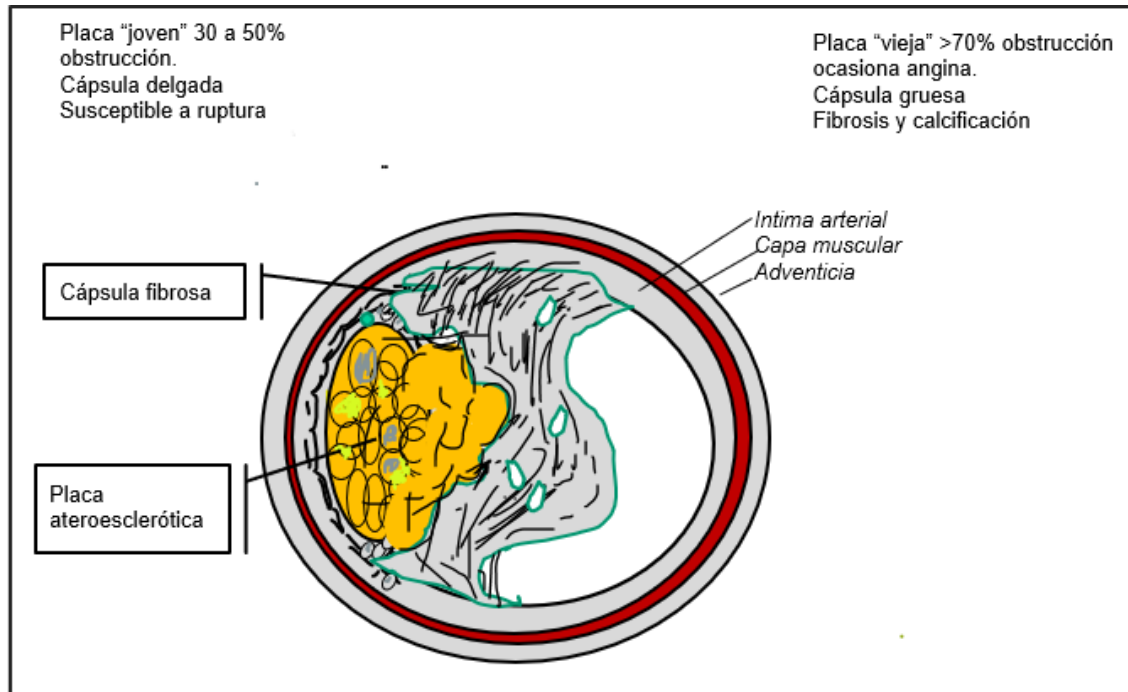
El dolor anginoso se explica por un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno miocárdico (*Magnus Ohman E*).

El dolor anginoso es el resultado de un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio. El aporte se puede reducir por la presencia de una obstrucción coronaria fija o bien por espasmo segmentario. La obstrucción responsable de la angina estable suele ser consecuencia de una placa aterosclerótica.

El proceso de aterosclerosis sistémica genera el depósito de lípidos en el espacio subendotelial (estrías grasas-placas tempranas), a lo que se le suma el desarrollo de disfunción endotelial, infiltración de la placa con células inflamatorias, principalmente macrófagos con la subsecuente generación de necrosis e inflamación, proliferación de células músculo liso y calcificaciones; todo esto conducen al crecimiento de la placa y a la obstrucción coronaria.

La angina de pecho estable suele ser consecuencia de la presencia de placas ateroscleróticas con alto contenido fibroso y, a veces, con calcificaciones (Figura 4-1). Son placas “*duras*”, a diferencia de las placas más recientes, o “*blandas*” que suelen tener mayor componente inflamatorio y, por ende, son más inestables, propensas a complicarse y ocasionar las distintas variantes del síndrome coronario agudo (*Magnus Ohman-Eschenhagen T-Libby P*).

Figura 4.1. Placa aterosclerótica dura menos susceptible a la ruptura.
 Por su volumen puede ocasionar síntomas anginosos.



Otras causas de obstrucción, que pueden colaborar, son el alto tono vascular, la obstrucción difusa de la microcirculación o la oclusión fugaz por trombos plaquetarios. Esto se denomina isquemia no obstructiva. Puede afectar grandes vasos epicárdicos, de 0,5 a 5 mm de diámetro, que sería la angina vasoespástica. Menos frecuente compromete vasos más pequeños como ser prearteriolas de 100 a 500 micrones o arteriolas menores 100 micrones (*Doyeon Hwang*).

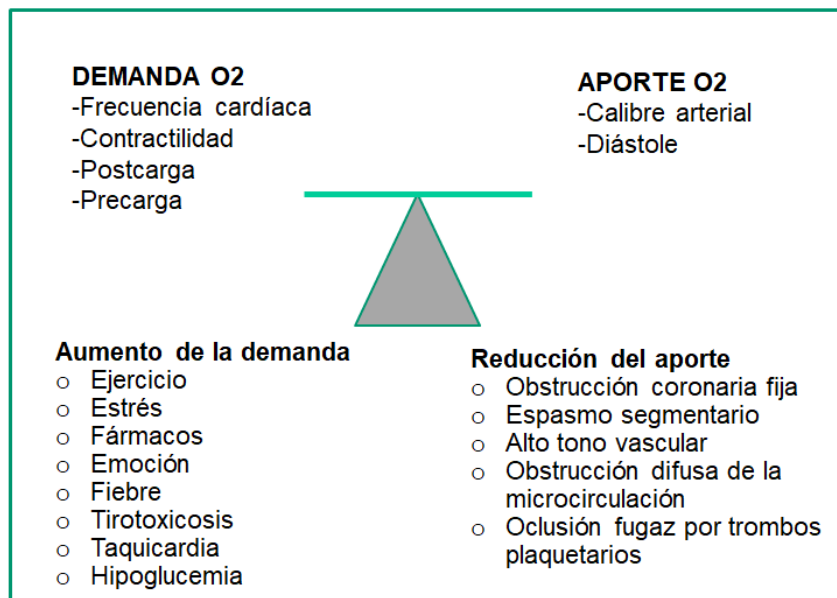
El dolor anginoso puede ser precipitado por un aumento de la demanda de oxígeno como en el ejercicio, estrés, fármacos, emoción, fiebre, tirotoxicosis, taquicardia o hipoglucemia (*E Magnus Ohman-Camici P- Doyeon Hwang*).

La demanda de oxígeno miocárdico se puede atribuir sobre todo a determinantes mayores, que pueden incrementar el consumo. Entre ellos tenemos frecuencia cardíaca, contractilidad, presión sistólica que sería la postcarga y estrés o tensión de pared o precarga (*Eschenhagen T*). Hay situaciones que ocasionan aumento de la demanda de oxígeno miocárdico como ser ejercicio, estrés, fármacos, emoción, fiebre, tirotoxicosis e hipoglucemia (Figura 4.2). Hay tres características del dolor anginoso que son las que más nos permiten sospechar su origen isquémico (*Abrams Jonathan-Borracci R-Magnus Ohman- Gulatti M*).

- a) Dolor de carácter opresivo, retroesternal, de duración típica.
- b) Provocado por el stress o el ejercicio.
- c) Mejora con la nitroglicerina o el reposo.

Si el paciente cumple los tres criterios, se considera como angina típica y la probabilidad de que se trate de dolor anginoso es muy alta, cercana al 90%. Cuando se hallan dos de los caracteres se denomina angina atípica y la probabilidad de origen isquémico es de 60% y si solo cumple un criterio se dice que es dolor precordial no característico y la probabilidad de origen isquémico es de 14%. Se puede ver que 14 a 30% de pacientes con dolor de tipo anginoso pueden tener coronarias normales en las diferentes casuísticas (*Abrams Jonathan-Borracci R-Magnus Ohman*).

Figura 4.2. Aporte y demanda de oxígeno miocárdico.



Sobre la graduación del dolor podemos adoptar la clasificación en 4 grados de la *Sociedad Canadiense de Cardiología* (*Abrams Jonathan-Borracci R-Magnus Ohman*).

- **Grado I:** ausencia de dolor con la actividad ordinaria y aparición ante esfuerzos extenuantes, prolongados, competitivos.
- **Grado II:** limitación ligera de la actividad ordinaria. Dolor al caminar rápido, subir pendientes, caminar bajo stress, frío o post ingesta.
- **Grado III:** limitación manifiesta de la actividad ordinaria. Dolor al caminar a paso normal 100 a 200 m o un piso de escaleras.
- **Grado IV:** angina ante cualquier actividad física o en reposo.

Otra clasificación es la del *New York Heart Association*

- Clase I: cuando aparece ante actividades superiores a las habituales.

- Clase II: ante esfuerzos habituales.
- Clase III: ante esfuerzos mínimos.
- Clase IV: dolor de reposo.

Tratamiento

Objetivos

- Mejorar la calidad de vida, a través de la reducción de las crisis anginosas.
- Mejorar pronóstico y reducción de progresión de la enfermedad y mortalidad cardiovascular.
- Prevenir complicaciones (trombosis).
- Controlar los factores de riesgo cardiovascular

Se recomiendan medidas no farmacológicas y farmacológicas.

Tratamiento no farmacológico

Dieta adecuada, cuyas generalidades fueron mencionadas en el capítulo 3 y se amplían en el capítulo de hiperlipidemias.

Apoyo psicológico y consejo sobre su actividad laboral

Programa de ejercicios regular bajo supervisión de un cardiólogo en un centro especializado.

Las caminatas o ejercicio aeróbico al menos 30 a 60 minutos todos los días.

Control de los factores de riesgo y prohibición del tabaco.

Tratamiento farmacológico

Tratamiento médico, que comprende el tratamiento antianginoso, control de los factores de riesgo y la antiagregación plaquetaria.

Procedimientos de revascularización

Rehabilitación cardiovascular

Drogas antianginosas

La eficacia farmacológica de las drogas antianginosas radica principalmente en modificar los determinantes mayores del consumo de oxígeno, y en menor medida incrementar el aporte sanguíneo. Este último mecanismo si es categórico en la angina vasoespástica mediante la utilización de nitratos o bloqueantes cálcicos.

Otro objetivo en el tratamiento de la angina de pecho es reducir la progresión de la aterosclerosis, disminuir el riesgo de trombosis e infarto, hecho que se alcanza con el uso de ácido acetilsalicílico y estatinas

La operación de revascularización o las intervenciones coronarias percutáneas (angioplastia y la colocación de stent con o sin drogas) son un complemento al tratamiento farmacológico. Cabe destacar que estas intervenciones tienen indicaciones específicas para algún subgrupo de pacientes y no se debe generalizar, ya que aún no ha demostrado superioridad en todos los pacientes en comparación con el tratamiento farmacológico.

Entre ellos tenemos fundamentalmente

- Bloqueantes beta
- Bloqueantes del calcio
- Nitratos
- Otras drogas

Bloqueantes beta

Mecanismo de acción

Se unen al receptor beta e inhiben la acción de noradrenalina y adrenalina sobre sus sitios de acción. Los bloqueantes beta (BB) tienen distintos efectos según la selectividad sobre cada receptor y actividad antagonistas o agonista parcial. Hay BB que actúan solo sobre el receptor beta 1 □□son los denominados selectivos, que son preferidos en el tratamiento de la angina de pecho. Entre ellos tenemos atenolol, metoprolol, bisoprolol, esmolol y nebivolol (*Westfall T*).

Otros BB bloquean los receptores beta 1 y 2, son los BB no selectivos como propranolol, labetalol, carvedilol, sotalol y timolol (*Westfall T*).

Algunos BB pueden tener actividad simpaticomimética intrínseca. Entre ellos tenemos pindolol y acebutolol. Este grupo no se recomiendan en el tratamiento de la angina de pecho y han caído en desuso (*Westfall T*).

También pueden bloquear el receptor alfa y, de esa manera, tienen efectos vasodilatadores adicionales. Entre ellos tenemos carvedilol y labetalol (*Westfall T*).

Algunos BB tienen un efecto bloqueante de los canales de sodio, como carvedilol, metoprolol y propranolol con efectos antiarrítmicos. Sotalol tiene efectos bloqueantes de los canales de potasio y se incluye entre los antiarrítmicos del grupo III. Nebivolol tiene actividad bloqueante beta 1 y 3 con acción sobre el óxido nítrico (*Westfall T-Husted S*).

Efectos antianginosos

Los BB reducen algunos de los determinantes mayores del consumo de oxígeno miocárdico. Entre ellos, la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Mejoran la perfusión miocárdica al prolongar

la diástole (la mayor parte del flujo sanguíneo coronario se produce en esta fase). A los fines prácticos reducen la severidad y frecuencia de los ataques de angina de esfuerzo (*Magnus Ohman-Husted S*).

Los BB demostraron reducir la mortalidad un 20% y el riesgo de muerte súbita 34%, en pacientes con angina de pecho luego de un infarto de miocardio (*Yusuf S*). Aunque estos estudios fueron publicados hace varios años. En virtud de estos hallazgos, parece razonable extender su aplicación a pacientes con angina estable sin infarto previo. Sin embargo, un punto de crítica es que las evidencias no son directas. En los estudios publicados hace varias décadas, no se empleaban estatinas con la intensidad que se sugieren actualmente y los procedimientos de revascularización con modernos antiagregantes no estaban disponibles.

Son considerados como drogas de primera línea en angina estable y deben emplearse en forma rutinaria salvo contraindicaciones (*Magnus Ohman-Husted S*).

Cuando se combinan los BB con bloqueantes del calcio del tipo de las dihidropiridinas, tienen efecto sinérgico. Por el contrario, se debe tener sumo cuidado con la asociación de bloqueantes del calcio no dihidropiridínicos, porque se potencian los efectos inotrópicos negativos, precipitando fallo de bomba, o bien mayor riesgo de bradicardia o de desencadenar trastornos de conducción (*Westfall T-Husted S*).

Como consecuencia de su bloqueo beta pueden producir bradicardia sinusal y bloqueo AV. Reducen la contractilidad miocárdica, por lo que a veces, pueden empeorar transitoriamente los síntomas de los pacientes con fallo de bomba. Pueden producir broncoconstricción y empeorar los síntomas en pacientes con EPOC o asma. Esto es mayor para los BB no selectivos como propranolol y menor para los selectivos como atenolol y bisoprolol, aunque a dosis altas la selectividad se pierde (*Westfall T-Abbasi J*).

Los BB pueden ocasionar frialdad en extremidades, acrocianosis y desarrollo de fenómeno de Raynaud. Pueden ocasionar conductas depresivas. Pueden enmascarar la respuesta simpática a la hipoglucemia y de esa manera restar elementos de alarma a las mismas lo que es importante en pacientes tratados con insulina. Pueden producir impotencia y, a veces, agravamiento de la arteriopatía periférica obstructiva. Incrementan los niveles de triglicéridos de manera leve alrededor de 10 mg/dl y reducen el HDL colesterol 4 mg/dl, aunque estos efectos se atenúan al año. Pueden incrementar la insulinoresistencia (*Westfall T*).

Precauciones. Contraindicaciones. Interacciones. Se desarrolla en el capítulo 5 de BB.

Conveniencia: farmacocinética y dosificación. Se desarrolla con más detalle en el capítulo 5 de BB.

Dosificación

En la tabla 4.1 se detallan las dosis de los principales BB. Cabe destacar que la titulación de las dosis de los distintos BB se realiza cada 1-2 sem, con el objetivo de alcanzar una frecuencia cardíaca de 55-60lpm.

Tabla 4.1. Dosis de los principales betabloqueantes.

DOSIS		
• Atenolol	50 - 100 mg	1 -2 tomas
• Propranolol	40 – 240 mg	2 tomas
• Carvedilol	25 – 50 mg	2 tomas
• Metoprolol	50 – 200 mg	2-3 tomas
• Bisoprolol	5 – 20 mg	1 toma

Bloqueantes del calcio

Mecanismo de acción

Son un grupo de drogas que actúan por inhibición del canal de calcio voltaje dependiente. Se desarrollan con más profundidad en el capítulo 10. Podemos distinguir entre los bloqueantes del calcio el grupo de las dihidropiridinas y las no dihidropiridinas. Los bloqueantes del calcio no dihidropiridinas incluyen verapamilo y diltiazem. Tienen efectos preferentes sobre la contractilidad ocasionando reducción de la misma y sobre el marcapaso y la conducción. Reducen la contractilidad y la frecuencia cardíaca. Reducen el consumo miocárdico de oxígeno, por lo que tienen efecto antianginoso (*Eschenhagen T*).

Verapamilo y diltiazem son útiles en el tratamiento de las arritmias supra ventriculares. Tienen menos eficacia como antihipertensivos que las dihidropiridinas, aunque pueden emplearse para tal efecto en casos puntuales. Las dihidropiridinas son un grupo de drogas con mayor acción sobre los canales de calcio en la vasculatura periférica. Producen vasodilatación arterial, con reducción de la resistencia periférica. Si bien producen reducción de la contractilidad miocárdica por bloquear la entrada de calcio en los cardiomiocitos este efecto se ve contrarrestado por la descarga simpática secundaria que ocasionan (*Eschenhagen T*).

Los bloqueantes del calcio reducen los episodios de angina, aunque comparados a BB resultan menos eficaces y con mayor proporción de efectos adversos. No hay diferencias en mortalidad (*Heinderech P*).

En un metaanálisis que abarcó 47.000 pacientes, los bloqueantes del calcio no se asociaron a aumento de mortalidad cardiovascular o mortalidad total, comparados con otras drogas, y tuvieron un efecto reductor del riesgo de ACV (*Bangalore S*).

Se consideran a los bloqueantes del calcio como droga alternativa en pacientes con intolerancia o contraindicación a bloqueantes beta, o como droga añadida cuando no se logra el control de los síntomas con betabloqueantes solos. Son de elección para angina vasoespástica (*Eschenhagen T*).

No se recomienda asociar bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos a los β bloqueantes por que se podría sumar los efectos inotrópicos negativos y precipitar un cuadro de fallo de bomba. Por el contrario se podría asociar a bloqueantes del calcio dihidropiridinas, pues los β bloqueantes atenúan la descarga simpática que estas drogas producen (*Eschenhagen T-Husted S*).

Nitratos

Los nitratos son pro drogas que se convierten en óxido nítrico. En la pared vascular la acetal dehidro deshidrogenasa produce el ON vasoactivo, que activa la guanilato ciclasa, aumentando el GMPc. El aumento del GMPc produce disminución de la fosforilación de la cadena ligera de miosina (CLM), debido a que se inhibe a la quinasa y se estimula la fosforilasa de CLM, y también una reducción del calcio intracelular; todo esto genera un efecto vasodilatador. Como acción adicional se puede nombrar un efecto inhibitor sobre la agregación plaquetaria (*Eschenhagen T-Parker J-Abrams J-Husted S*).

Los nitratos producen principalmente vasodilatación de las venas y arterias de conductancia, lo que genera poco impacto en la resistencia periférica y una caída de la precarga. Es la reducción de la precarga por venodilatación el principal mecanismo de acción de los nitratos en la agina, de esta manera reducen la tensión de pared, que es uno de los determinantes mayores de consumo de oxígeno miocárdico. Un beneficio adicional que podría generar la disminución de la precarga es la de favorecer la perfusión subendocárdica.

A dosis más altas, que se generan en general con la administración endovenosa, actúan sobre las arteriolas pequeñas y medianas, produciendo así caída de la resistencia periférica y la postcarga. Combinados con BB o BCaDHP reducen la taquicardia refleja, y tienen un efecto sinérgico antianginoso.

También, aunque en menor medida y con cierta discusión, producen vasodilatación de las arterias coronarias epicárdicas con redistribución del flujo sanguíneo de áreas profundidas a zonas isquémicas y apertura de vasos colaterales. Este efecto si es primordial en la angina vasoespástica (*Magnus Ohman-Husted S*).

Usos

- En angina estable mejoran los síntomas y mejoran la capacidad de ejercicio. No hay evidencias de reducción de mortalidad (*Wei J*).
- Durante el episodio anginoso, son las drogas indicadas para el episodio agudo.

- Profilaxis ante situaciones conocidas que ocasionan episodios de angina de pecho.
- Profilaxis ante intolerancia a BB.

Seguridad. Efectos adversos

Los eventos más frecuentes e importantes son la cefalea, náuseas, mareos e hipotensión arterial. Puede también aparecer enrojecimiento de la piel, principalmente a nivel de cuello y cara, con prurito o sin él. Esto se debe a la selectividad que presentan los nitratos a nivel de las arterias de la cara, cuello y meningeas.

Como hemos mencionada a altas dosis puede causar caída de la resistencia periférica, con la posible generación de taquicardia refleja. Se ha descrito la activación del reflejo de Bezold-Jarish que genera hipotensión y bradicardia.

Otro efecto adverso poco frecuente es la hipersensibilidad

El uso de nitratos, repetido y continuo a altas dosis, produce lo que se denomina tolerancia, definida como la pérdida o atenuación de la magnitud de los efectos farmacológicos. Existe una tolerancia verdadera, determinada por la disminución de la transformación de NTG en ON, y pseudotolerancia por activación de distintos mecanismos en la pared vascular. Existen varias teorías que explicarían esta aparición de tolerancia tales como: expansión de volumen, activación neurohumoral, agotamiento de grupos sulfhidrilos y generación de radicales libres. Para limitar la tolerancia se han ideado esquemas asimétricos de administración, logrando así un intervalo libre de dosis entre 8-12hs (*Magnus Ohman-Husted S- Abrams J*).

Precauciones. Contraindicaciones

Los nitratos están contraindicados en pacientes con hipotensión arterial severa y taquiarritmia. También en afecciones que cursan con hipertensión endocraneana, insuficiencia miocárdica debida a estenosis aórtica, mitral o pericarditis constrictiva y glaucoma de ángulo estrecho (*Eschenhagen T*).

Interacciones

Potencia los efectos hipotensores del alcohol, de los antihipertensivos y los opiáceos, pudiendo provocar síncope. Asociado a sildenafil puede producir una profunda hipotensión arterial, por lo que hay que esperar, al menos, 24 horas antes de administrar una dosis. La efectividad de las tabletas orales o sublinguales se reduce por fármacos que causan sequedad bucal, alterando su disolución *in situ* (*Eschenhagen T*).

Conveniencia farmacocinética

Nitroglicerina

La nitroglicerina es rápidamente metabolizada en hígado en 1,2 y 1,3 gliceril dinitrato que conservan poca actividad. Por vía oral tiene una mínima biodisponibilidad y su efecto se agota en poco tiempo (*Eschenhagen T-Abrams J*).

Dinitrato de isosorbide

Administrado por vía oral se metaboliza extensamente en el hígado, lo que reduce por fenómeno de primer paso la biodisponibilidad a un 20 a 25%.¹ La vida media es de 40 a 90 minutos. Da origen a metabolitos activos como el 2- mononitrato y el 5- mononitrato de isosorbide, cuyas vidas medias son de 2 y 5 horas respectivamente y se presume que son los responsables de la eficacia terapéutica del dinitrato (*Eschenhagen T-Abrams J*).

Mononitrato de isosorbide

No tiene metabolismo hepático, por lo que su biodisponibilidad es de 100% de la dosis administrada por vía oral. Su vida media es de 4 a 5 horas (*Eschenhagen T-Abrams J*).

Dosis Nitroglicerina

Adultos, vía sublingual: 0,3 a 0,6 mg, que pueden repetirse en 5 minutos si no hubo mejoría, pero no más de 3 dosis en 15 minutos. Tiene un comienzo de acción más rápido que los otros nitratos. Comienza a actuar en 2 a 5 minutos y sus efectos duran 20 a 30 minutos.

Administrada momentos antes de iniciar una actividad, previene la aparición de una crisis entre 20 y 60 minutos siguientes a su absorción (*Eschenhagen T-Abrams J*).

Dinitrato de isosorbide

Vía sublingual: 2,5 a 5 mg en el episodio anginoso. Por vía sublingual comienza a actuar en 5 a 20 minutos y su efecto dura 45 a 120 minutos (*Eschenhagen T-Abrams J*).

Mononitrato de isosorbide

Dosis

Vía oral, adultos: 20 mg dos a tres veces al día. Comienza a actuar en 30 a 60 minutos, y la duración de acción es 6 a 8 horas. Se debe dejar un periodo libre de 8 a 10 horas para evitar tolerancia (*Eschenhagen T-Abrams J*).

Drogas emergentes

Ivabradina

Inhibe canales If del nódulo sinusal y reduce la frecuencia cardíaca con la misma eficacia que un betabloqueante, aunque se une preferiblemente a los canales abiertos, por lo que su eficacia es mayor cuanto mayor frecuencia cardíaca había previamente. Mejora la perfusión miocárdica en diástole y disminuye el consumo de oxígeno miocárdico (*Husted S*).

En un estudio randomizado se seleccionaron pacientes con angina de pecho estable, edad mayor a 55 años y frecuencia cardíaca basal mayor a 70 por minuto. Se comparó ivabradina vs placebo. La variable primaria fue la suma de IAM no fatal y muerte cardiovascular. La ivabradina no demostró beneficios (RR 1,08 IC 0,96 a 1,20). Como efectos adversos se desarrollaron bradicardia, disturbios visuales y más riesgo de FA. Se registraron 13% de abandonos terapéuticos por efectos adversos (*Tendera M*).

Es una opción de tratamiento en pacientes con ritmo sinusal y FC mayor a 70 por minuto, sumada a otras drogas antianginosos.

Ranolazine

Inhibe las corrientes de Na e inhibe la sobrecarga de calcio. Inhibe la oxidación de AG y aumenta los niveles de ATP. No afecta frecuencia cardíaca ni la contractilidad.⁸ Prolonga la duración de ejercicio y reduce la frecuencia de los ataques anginosos. Tiene como ventaja no interferir en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca. Podría ser una opción en pacientes con persistencia de síntomas y frecuencia cardíaca menor a 70 por minuto (*Husted S- Kosiborod M-Chaitman BR*)

Ranolazine puede producir mareos en 5% de los casos, náuseas 2% y constipación 2%. Puede ocasionar prolongación del intervalo QT. El retiro por efectos adversos puede llegar a 27% al año.

Se metaboliza en el sistema citocromo CYP 3 a 4, el mismo por donde pasan varias drogas que pueden ocasionar importantes interacciones. Entre ellas tenemos: macrólidos, azoles, inhibidores de proteasa y estatinas.

No se halla disponible en nuestro medio

Nicorandil

Es un nitrato derivado de la nicotinamida, que tiene efectos vasodilatadores, estimulante del óxido nítrico. En un estudio se mostró eficaz en reducir tasa de eventos, pero el problema es que desarrolla, con mucha frecuencia, cefalea, que obliga a la suspensión del tratamiento. Por esta razón ha quedado relegado en el tratamiento de la angina de pecho (*Husted S*).

Trimetazidina

Inhibe la enzima mitocondrial 3 cetoacil A triolasa que reduce la oxidación de ácidos grasos a nivel mitocondrial incrementando el metabolismo de la glucosa en el miocardio (*Husted S*).

Desarrolla mareos, fatiga y calambres.

Puede ser una opción en pacientes que persisten sintomáticos pese a estar medicados con asociaciones adecuadas o bien ante intolerancia a alguna de ellas.

Estatinas

Dosis moderadas o altas dosis de estatinas, en ausencia de contraindicaciones o efectos adversos (esto se desarrollará más extensamente en dislipidemia (*Magnus Ohman-Eschenhagen T-Husted*)).

Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los IECA deben ser prescritos en todos los pacientes con angina estable que presenten: hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca (FEV menor a 40%) o insuficiencia renal crónica, salvo que se encuentren contraindicados (*Magnus Ohman-Eschenhagen T-Husted*).

Los bloqueantes del receptor de angiotensina II se recomiendan cuando exista indicación para una IECA, pero no los toleren.

Procedimientos intervencionistas

La revascularización del miocardio isquémico tiene por objeto restaurar el aporte normal de oxígeno proporcionado por las arterias coronarias, recuperándolo así del desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno impuesto por la enfermedad orgánica de las arterias coronarias epicárdicas, con las intenciones de:

- Mejorar la calidad de vida.
- Incrementar su esperanza de vida.
- Prevenir el infarto agudo de miocardio o la muerte súbita.

En estudios de seguimiento la terapia intervencionista no se asoció a mejorías en sobrevida, aunque si obtuvo mejoría sintomática (*Boden W- Steven P- Deedwania P*).

En conclusión, no hay diferencias entre tratamiento médico y terapia intervencionista tanto con angioplastia como con *by pass* en angina estable. Por lo tanto, la indicación de terapéutica intervencionista se reserva para pacientes con síntomas no controlables con tratamiento médico (*Deedwania P- Maron DJ*).

Bibliografía

- Abrams J. The role of nitrates in coronary heart disease. Arch Intern Med. 1995 Feb 27;155(4): 357-64.
- Bangalore S, Fakhri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ. 2017 Jan 19;356:j4..
- Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Am J Med. 2009 Apr;122(4):356-65.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007 Apr 12;356(15):1503-16.
- Borracci Raúl. Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos – 2020 Sociedad Argentina de Cardiología DE CARDIOLOGÍA / VOL 88 Suplemento 6 / 2020
- Camici P Coronary microvascular dysfunction N Engl J Med. 2007; 356: 830
- Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, Wang W, Skettino SL, Wolff AA; Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 Jan 21;291(3):309-16.

Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos – 2020 Sociedad Argentina de Cardiología DE CARDIOLOGÍA / VOL 88 Suplemento 6 / 2020.

Deedwania PC, Carbajal EV. Medical therapy versus myocardial revascularization in chronic coronary syndrome and stable angina. *Am J Med.* 2011 Aug;124(8):681-8.

Eschenhagen T. Treatment of Ischemic Heart Disease En: Goodman & Gilman, The pharmacologic basis of therapeutics. 13ª ed. 2018. Chap 27 page 489.

Gagliardi J. Capítulo “Evidencias en cardiología” VII edición. Hernan Doval Tratamiento de la enfermedad coronaria crónica estable páginas 193-215

Hall SL, Lorenc T. Secondary prevention of coronary artery disease. *Am Fam Physician.* 2010 Feb 1;81(3):289-96.

Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA.* 1999 May 26;281(20):1927-36..

Huang HL, Fox KA. The impact of beta-blockers on mortality in stable angina: a meta-analysis. *Scott Med J.* 2012 May;57(2):69-75.

Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet.* 2015 Aug 15;386(9994):691-701..

Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J. Beta blocker use after acute myocardial infarction in the patient with normal systolic function: when is it "ok" to discontinue? *Curr Cardiol Rev.* 2012 Feb;8(1):77-84.

Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020 Jan 14;41(3):407-477.

Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2013 May 21;61(20):2038-45.

Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med.* 2013 May 23;368(21):2004-13.

Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamazy A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE Jr, Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB Jr, Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y; ISCHEMIA Research Group. Initial

- Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020 Apr 9;382(15):1395-1407.
- Ohman EM. CLINICAL PRACTICE. Chronic Stable Angina. *N Engl J Med.* 2016 Mar 24;374(12):1167-76.
- Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Kostuk W, Chaitman BR, Berman D, Lorin JD, Dada M, Weintraub WS, Boden WE; COURAGE Trial Investigators. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med.* 2015 Nov 12;373(20):1937-46.
- Sedlis SP, Jurkovitz CT, Hartigan PM, Kolm P, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Teo KK, Boden WE, Weintraub WS; COURAGE Study Investigators. Health status and quality of life in patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease treated with optimal medical therapy or percutaneous coronary intervention (post hoc findings from the COURAGE trial). *Am J Cardiol.* 2013 Dec 1;112(11):1703-8.
- Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1091-9.
- Wei J, Wu T, Yang Q, et al. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2011;146:4–12.
- Westfall T, Westfall D. Adrenergic Agonists and Antagonists. En: Goodman & Gilman The pharmacologic basis of therapeutics. 13ª ed. 2018. Chap 12, page 191.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J Collins R y col. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog cardiovasc Dis.* 1985; 27: 335-43.

CAPÍTULO 5

Beta Bloqueantes (BB)

Eliseo Hernán Ferrari y Carolina Pérez Duhalde

Los fármacos beta bloqueantes (BB) se unen reversiblemente al receptor beta adrenérgico e inhiben así la acción de noradrenalina y adrenalina sobre estos sitios de acción. Conforman un grupo heterogéneo de fármacos que se diferencian entre sí según su selectividad sobre cada receptor adrenérgico, y por su actividad antagonista o agonista parcial que ejercen sobre su receptor diana.

Hay bloqueantes que actúan sólo sobre el receptor beta 1, son los denominados beta 1 selectivos, que son preferidos en el tratamiento de la angina de pecho. Entre ellos tenemos como ejemplos al atenolol, metoprolol, bisoprolol, esmolol y nebibolol.

Otros en cambio, bloquean tanto los receptores beta 1 y 2, son los denominados BB no selectivos como el propranolol, labetalol, carvedilol, sotalol y timolol.

Algunos BB, como el pindolol y acebutolol, tienen actividad agonista parcial sobre los receptores beta, lo que se conoce como presencia de actividad simpaticomimética intrínseca. Este grupo de BB no se recomienda en el tratamiento de la angina de pecho o la insuficiencia cardíaca, y en los últimos años han caído en desuso (Westfall T, Westfall D).

Una característica especial del carvedilol y labetalol es su capacidad de bloquear también al receptor alfa y, de esa manera, suman a su acción un efecto vasodilatador más potente. Cabe destacar que el nebibolol tiene un efecto estimulante del óxido nítrico, que le conferiría también propiedades vasodilatadoras adicionales (Figura 1).

Algunos BB tienen como efecto adicional la capacidad de modular la actividad de los canales de sodio o potasio, lo que les confiere una actividad antiarrítmica complementaria. Ejemplo de esto es el carvedilol, metoprolol y propranolol que bloquean a los canales de sodio; y el sotalol que bloquea a los canales de potasio (antiarrítmicos del grupo III). (Van Bortel LM, Fici F).

Tabla 5.1. Principales beta bloqueantes.

	Beta 1	Beta 2	alfa	VD	Liposolubilidad
Metoprolol	+++	-	-	-	++
Atenolol	+++	-	-	-	-
Bisoprolol	+++	-	-	-	+
Nevibolol	+++	-	-	+	++
Carvedilol	+++	+++	++	+	+++
Propranolol	++	++	-	-	+++
Labetalol	+++	+++	++	+	+

Usos e indicaciones

Los BB son fármacos de amplio uso en la medicina y quienes han demostrado un buen perfil de seguridad a lo largo de los años. Sus principales indicaciones médicas son las patologías cardiovasculares tales como:

- Hipertensión arterial.
- Insuficiencia cardíaca.
- Cardiopatía isquémica.
- Arritmias.

Hipertensión arterial

Los BB reducen la presión arterial a través de diversos mecanismos. Disminuyen la frecuencia cardíaca y la contractilidad del miocardio, lo que genera una reducción del gasto cardíaco y el consumo de oxígeno, también inhiben la secreción y actividad de la renina plasmática, y la liberación de norepinefrina de las terminaciones simpáticas; todo esto implica una reducción a largo plazo de la resistencia periférica y por lo tanto un descenso de la presión arterial. (*Westfall T, Westfall D*).

Fueron consideradas drogas de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial por muchos años. Si bien disminuyen la presión arterial, en valores similares al resto de los fármacos antihipertensivos, en la actualidad no hay evidencia firme que demuestre que sean superiores frente a los otros fármacos (diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de aldosterona (ARAI) y bloqueantes cálcicos (BCC))

en la reducción de variables duras, es decir complicaciones cardiovasculares y mortalidad debido a la hipertensión arterial. (*Alberto Ranieri De Caterina, MD*).

En una revisión sistemática de 10 estudios (*Messerly F*) en pacientes ancianos (N: 16.164) los diuréticos fueron más eficaces que los BB. El riesgo de accidente cerebro vascular (ACV) se redujo con diuréticos un 39% (OR 0,61 IC de 0,51 a 0,72), el riesgo de cardiopatía Isquémica se redujo un 26% (OR 0,74 IC de 0,64 a 0,85), la mortalidad cardiovascular un 25% (OR 0,75 IC de 0,64 a 0,87) y la mortalidad total un 14% (OR 0,86 con IC de 0,77 a 0,96).

Un metaanálisis de 17 estudios randomizados que utilizaron atenolol como droga de inicio planteó ciertas dudas sobre la eficacia clínica en el tratamiento de la hipertensión arterial (*Bo Carlberg*). En 4 estudios, con un total de 6825 pacientes, el atenolol fue comparado con placebo y no mostró reducción de mortalidad total (RR 1,01), ni mortalidad cardiovascular (RR 0,99). Analizando específicamente la mortalidad cardiovascular el atenolol mostró una tendencia a aumentarla, aunque sin significación estadística (RR 1,16 IC de 1,00 a 1,34); y cuando se lo compara con las otras drogas, se observó un aumento de la mortalidad alrededor de un 13% (RR 1,13 IC 1,02 a 1,25).

En otro metaanálisis (*Lindholm L*), de 16 estudios con un total de 105.951 pacientes, una vez más los BB evaluados mostraron ser menos eficaces en comparación con el resto de los fármacos antihipertensivos en la reducción de los eventos cardiovasculares. En el análisis comparativo con otras drogas antihipertensivas los BB aumentaron el riesgo de ACV un 16% (RR 1,16 IC 1,04 a 1,30) y no demostraron diferencias en la mortalidad (RR 1,03 IC 0,99 a 1,08) o en el riesgo de infarto de miocardio (IAM). Comparados con placebo, si los BB lograron reducir el riesgo de ACV un 19 %, RR 0,81 (0,71 a 0,93). Cabe destacar que este trabajo fue criticado y cuestionado por no incluir todos los estudios relevantes, por presentar poblaciones heterogéneas y porque no se tuvieron en cuenta las diferencias de presión conseguidas en las ramas de tratamiento.

En una revisión sistemática y metaanálisis publicado por la base de datos COCHRANE, con un total de 23.613 pacientes (*Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration*), los β -bloqueantes comparados con placebo no mostraron efectos sobre mortalidad total (RR 0,99 IC de 0,88 a 1,11), ni reducción de riesgo de cardiopatía isquémica (RR 0,93 IC de 0,81 a 1,07). Si bien demostraron reducir el riesgo de ACV un 20% (RR 0,80 IC de 0,66 a 0,96), comparados con otras drogas antihipertensivas fueron menos eficaces en terminos generales.

En síntesis, los beta bloqueantes han sido claramente inferiores en la prevención del ACV, principal complicación de la hipertensión arterial, como también en la mortalidad total y complicaciones cardiovasculares cuando se los compara con otros fármacos antihipertensivos (IECA, diuréticos tiazídicos, ARA II y bloqueantes cálcicos). Cabe destacar que también fueron menos eficaces que los IECA, ARA II y bloqueantes cálcicos en la regresión o el retraso del daño de órgano blanco (HVI, GIM carotídeo, rigidez aórtica).

Esta evidencia es la que ha llevado a cuestionar la eficacia de este grupo de fármacos frente a otros antihipertensivos en el tratamiento de la hipertensión arterial no complicada.

Hay varias teorías farmacológicas esgrimidas que explicarían el menor beneficio de los BB frente a los otros grupos de fármacos.

Los BB generan menor reducción de la presión a nivel aórtico respecto a la caída obtenida a nivel braquial, esto explicaría la menor regresión de la HVI.

Otro punto a resaltar es que es el atenolol el BB evaluado mayormente en los grandes metaanálisis el cual, al ser hidrosoluble, logra menor penetración en sistema nervioso y obtiene menor reducción de los niveles de activación simpática por la mañana con lo cual el grado de protección sería más limitado. También producen discreta ganancia de peso y probablemente generen efectos adversos a nivel metabólico, con aumento de la insulinoresistencia. Esto no parece ser igual para todos ellos, de hecho, una comparación entre metoprolol vs carvedilol en pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial demostró menor ganancia de peso con carvedilol y mejor control metabólico (*Alberto Ranieri De Caterina, MD*).

Por la evidencia detallada anteriormente creemos que los BB no deben ser considerados como tratamiento de primera línea en la hipertensión arterial no complicada, en particular en mayores de 60 años.

Consideramos es razonable mantener a los BB como grupo farmacológico de elección, principalmente en pacientes hipertensos que presenten otras comorbilidades asociadas, tales como la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o arritmias, como la fibrilación auricular.

Insuficiencia cardíaca

El exceso de actividad simpática en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) lleva a un deterioro progresivo de la función cardiovascular y al empeoramiento paulatino del fallo de bomba.

La eficacia farmacológica de los BB radica en su acción inhibidora de la actividad simpática y de la activación neuro humoral. Reducen la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno, mejorando la función sistólica e incrementando la fracción de eyección; controlando así los síntomas de fallo de bomba. Es importante destacar que reducen el riesgo de desarrollo de arritmias, una de las principales causas de morbi-mortalidad de la IC.

La eficacia clínica de los BB ha sido ampliamente demostrada en los ensayos clínicos, evidenciando una mejoría de la clase funcional y una reducción significativa de las internaciones hospitalarias y mortalidad total; sobre todo a expensas de muerte súbita y progresión de enfermedad. (*Eric Eichorn -Abraham W. B*).

El estudio americano de carvedilol reclutó 1094 pacientes con IC grado II a IV y se les administró carvedilol sumado al tratamiento convencional que recibían por la IC. Luego de 6,5 meses de seguimiento se observó una reducción de la mortalidad de alrededor de un 65%, como también se redujo la necesidad de internación hospitalaria por reagudizaciones de la IC cerca de un 27% (*Colucci W*).

En el estudio *COPERNICUS (Packer M)* se reclutaron 2289 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada en estadio III y IV, eurolémicos, con una fracción de eyección <25%. Los resultados demostraron a los 10,4 meses de seguimiento que el carvedilol logró una reducción de la mortalidad de un 35%. La importancia de este estudio radica en que generó nueva evidencia de beneficios de estas drogas en un subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca severa, que hasta ese momento no habían sido evaluados tan profundamente.

El bisoprolol fue evaluado en dos grandes estudios, *CIBIS I y II*. En el estudio *CIBIS I*, que reclutó pacientes con insuficiencia cardíaca grado III y IV, demostró una reducción de la mortalidad cardiovascular de 20% y una disminución de la necesidad de internación hospitalaria en un 30%. En el estudio *CIBIS II*, pacientes con IC con fracción de eyección menor al 35% y clase funcional III y IV, se observó una reducción de la mortalidad de un 34% y de muerte súbita en un 44% y de las internaciones por ICC cercana a un 36% (*CIBIS investigators*).

El metoprolol, BB cardio selectivo, se evaluó en el estudio *MERIT* en pacientes con insuficiencia cardíaca grado III y IV y fracción de eyección menor a 40%. Al igual que en el resto de los estudios, el metoprolol demostró reducir la mortalidad un 31% y menor número de internaciones hospitalarias (*Hjlamarshon A*).

En el estudio *COMET (Wilson P)* se comparó el carvedilol con metoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca grado II a IV. Se reclutaron 3029 pacientes que se separaron en dos grupos. Un grupo recibió en forma escalonada 25 mg cada 12 horas de carvedilol y el otro grupo 50 mg cada 12 horas para metoprolol. Los resultados mostraron una reducción discreta de la mortalidad en el grupo carvedilol de alrededor de 17 % (RR 0,83 con IC: 0,74 a 0,93 p. 0.0017). A este estudio se le cuestiona el empleo de dosis más bajas de metoprolol en comparación con otros ensayos clínicos, variable que claramente pudo haber afectado los resultados obtenidos.

El nebulol se ensayó en el estudio *SENIORS*, en pacientes ancianos con IC. Demostró al igual que los estudios anteriores reducción de la mortalidad y hospitalización de manera significativa.

El estudio *CAPRICORN* muestra como dato de interés, que el beneficio de los betabloqueantes se extiende a los pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática.

En síntesis, podemos aseverar que los BB mejoran la clase funcional, aumentan la fracción de eyección un 5-9%, reducen la mortalidad cardiovascular en forma significativa cerca de un 31% (muerte súbita y progresión de IC) y reducen las hospitalizaciones por fallo de bomba cerca de un 29-38%. Cabe destacar que los más evaluados en los ensayos clínicos son el carvedilol y metoprolol (Alan S. Go, MD; Jingrong Yang, MA- Kramer J); aunque tanto el nebulol como el bisoprolol también cuentan con algunos estudios que los respalden.

Si bien se discute si hay o no un efecto de clase, en la actualidad se sugiere indicar para el tratamiento de IC a quienes cuentan con mayor evidencia: carvedilol, metoprolol, bisoprolol y nebulol.

Como resultado del análisis de todos estos trabajos y recientes metaanálisis podemos concluir que hay pruebas suficientes como para recomendar el tratamiento BB en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca estable con disfunción sistólica, indistintamente de su severidad o CF.

El tratamiento con BB debe ser siempre añadido al esquema convencional con IECA. Este tema se desarrolla con más profundidad en el capítulo 2.

Es prudente comenzar el tratamiento con cualquier BB a dosis bajas, por ejemplo, el carvedilol se inicia con 3,125 mg dos veces al día y se aumenta la dosis cada 2 semanas, tratando de llegar a la dosis de 25 mg o 50 mg dos veces por día. Cabe aclarar que la titulación de la dosis de los BB va a estar determinada por la frecuencia cardíaca (FC) objetivo que en reposo es de 55-60 latidos por minuto (lpm). En el caso del metoprolol es conveniente empezar con dosis bajas de 12,5 mg/día en una sola toma, aumentando cada 2 semanas según la tolerancia del paciente hasta llegar a la dosis de 150 a 200 mg/día (*Riccardi R*).

Los BB se deben administrar preferiblemente cuando el paciente no presente síntomas de congestión, es decir se encuentre en peso seco. Al inicio del tratamiento puede haber un empeoramiento transitorio de los síntomas, aunque cabe destacar que en el estudio *COPERNICUS* en las primeras semanas de seguimiento no se registraron casos.

Otro dato para resaltar es que los bloqueantes beta con actividad alfa, como el carvedilol, producen mayor vasodilatación arterial, debido a lo cual al inicio del tratamiento el paciente puede tener mareos e inestabilidad atribuidos al efecto bloqueante alfa. Suele desarrollarse tolerancia a estos efectos con la repetición de las dosis.

Cardiopatía isquémica

Los BB presentan eficacia farmacológica en el tratamiento de la cardiopatía isquémica ya que reducen algunos de los determinantes mayores del consumo de oxígeno miocárdico; entre ellos, la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Mejoran también la perfusión miocárdica al prolongar la diástole, debido a que la mayor parte del flujo coronario se produce en esta fase (*Jonathan Abrams*).

La angina vasoespástica presenta otra fisiopatología con lo cual el uso de BB puede empeorar su clínica.

En cuanto a la eficacia clínica de los BB, a los fines prácticos podríamos decir que reducen la severidad y frecuencia de los ataques de angina de esfuerzo, siendo superiores a los bloqueantes cálcicos. Los estudios que los comparan con nitratos no han sido suficientes para sacar conclusiones válidas.

Los estudios sobre mortalidad sólo se limitan a pacientes que han sufrido un infarto previo. En este subgrupo de pacientes, un metaanálisis que incluyó 35000 individuos evidenció una reducción del 20% en el riesgo de muerte por todas las causas y un 34% en el riesgo de muerte súbita. En otro estudio observacional, realizado en Inglaterra, el cual incluyó 2430 pacientes que presentaron IAM, el subgrupo que venía recibiendo betabloqueantes tuvo una reducción del 50% en el riesgo de muerte (*Yusuf S. - Bangalore S, Steg G, Deedwania P*).

Cabe destacar que los beneficios son menores para los pacientes con Infarto no Q y que el tratamiento debe iniciarse lo antes posible (*Steen E Husted, E Magnus Ohman*

En todos los estudios se incluyeron betabloqueantes que no presentan actividad simpaticomimética intrínseca (propranolol, atenolol, metoprolol, timolol).

En resumen, salvo que existan contraindicaciones, todos los pacientes con angina de pecho estable deben recibir BB, sin actividad simpaticomimética intrínseca.

Las recomendaciones de las guías “*American Heart Association*” y “*American College of Cardiology*” (AHA-ACC) para el uso de BB son:

- IAM previo grado I A.
- Sin IAM grado I B.

Arritmias cardíacas.

En pacientes con fibrilación auricular (FA), los BB son de utilidad para lograr el control de la frecuencia cardíaca particularmente en la forma aguda, esto tiene relación en parte con el exceso de catecolaminas. También son eficaces en la FA crónica en la reducción de la FC, reservando a los bloqueantes del calcio ante la intolerancia, contraindicación o fallo terapéutico de los BB. Desarrollaremos más detenidamente esta indicación en el capítulo de antiarrítmicos.

Otra indicación como antiarrítmicos es la taquicardia paroxística supra ventricular o, taquicardias auriculares o ventriculares acompañadas de prolapso de válvula mitral.

Hipertensión portal (HP)

Son de utilidad en prevención primaria y secundaria en pacientes con várices esofágicas (chicas con puntos rojos o CHILD C) y/o gástricas demostradas por endoscopia, ya que reducen el riesgo de sangrado o resangrado.

La indicación son los BB no selectivos, como el propranolol o nadolol, ya que han demostrado mayor eficacia en el tratamiento de la HP. En los últimos años se incluyó el uso del carvedilol ya que ha demostrado mayor eficacia en reducir el gradiente de presión venosa hepática (GPVH), aunque aún no ha sido comparado cabeza a cabeza con los BB tradicionales en estudios randomizados.

La utilidad de los BB en la HP radica en que el bloqueo Beta 1 ocasiona vasoconstricción esplácnica y reduce el flujo sanguíneo portal, y el bloqueo beta 2 incrementa el aumento del tono alfa.

Se recomienda utilizar betabloqueantes no selectivos como propranolol en dosis de 40 mg/día (20mg/12hs), e ir aumentando la dosis gradualmente hasta alcanzar el objetivo del tratamiento que es llevar la FC a 55-60 lpm (lograr descenso de más de 25% de la basal) o la dosis máxima tolerable por el paciente. Se recomienda la evaluación cardiológica previa en estos pacientes a fin de evaluar posibles contraindicaciones (*Laura Turco*).

Otras indicaciones

- Abstinencia alcohólica.
- Hipertiroidismo: como tratamiento sintomático, ya que logran mejorar los síntomas derivados del exceso de catecolaminas. También reducen los niveles de T3, debido a que inhiben a la deiodinasa que genera la conversión periférica de T4 a T3.
- Síndrome de supresión de benzodiazepinas y como ansiolítico al suprimir los efectos de las catecolaminas.
- Tratamiento del temblor esencial.
- Disquinesia tardía (por el uso de neurolepticos).
- Profilaxis de la migraña (*Thomas Eschenhagen*).

Efectos adversos

La mayoría de los efectos adversos asociados al uso de los BB son derivados de su actividad inhibitoria sobre los receptores B. Pueden producir bradicardia, bloqueo AV y efecto inotrópico negativo que puede tener repercusiones, principalmente en pacientes con fallo de bomba (*Thomas Eschenhagen*). No es recomendable intentar un tratamiento beta bloqueante en individuos que presenten bradiarritmias o frecuencia cardíaca de base alrededor de 50-55 lpm (*Ko D*).

También se ha observado aparición de broncoespasmo y empeoramiento del EPOC y asma. Este efecto es mayor para los BB no selectivos como el propranolol, mientras que los selectivos beta 1, como el atenolol, serían mejor tolerados. Es de destacar que la selectividad es dosis dependiente y se pierde cuando la dosis supera los 100 mg/día. Pese a todo lo planteado en términos teóricos y farmacodinámicos, los resultados de los estudios han sido contradictorios, y el deterioro de las pruebas de función respiratoria es mínimo. En conclusión, en la actualidad no se ha podido demostrar claramente el empeoramiento del asma o EPOC con el uso de BB (*Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cochrane Database Syst Rev 2005*).

Cabe destacar, que, en un análisis retrospectivo de prescripciones en pacientes con EPOC, en una base de datos de Escocia, se observó que los BB se asociaron a una reducción de la mortalidad global de alrededor de un 22% (*Philip M*). La posible explicación de dichos resultados radica en que es frecuente que los pacientes con EPOC tengan enfermedad cardiovascular asociada, situación vinculada a los mecanismos patogénicos comunes a ambas condiciones tal como lo es el tabaquismo. Esta evidencia determina, que en presencia de cardiopatía isquémica sea razonable administrar un BB aun en pacientes con EPOC. En síntesis, sólo se contraindicará el uso de BB en pacientes con EPOC y asma severa.

Los BB producen empeoramiento de la arteriopatía periférica, desarrollo de acrocianosis y frialdad de miembros inferiores. Este fenómeno es causado por un aumento del tono alfa, como consecuencia de la inhibición beta. Este efecto es máximo con los BB no selectivos como el propranolol, y es menos evidente con los selectivos, e inexistente con los que tienen

efectos alfa y beta bloqueantes (*Westfall T*). Se considera una contraindicación del uso de BB a la presencia de arteriopatía periférica severa con dolor de reposo o que presente cambios tróficos (úlceras o necrosis).

Se puede desarrollar impotencia y pérdida de la libido en cerca de un 5 a 10% de los individuos bajo tratamiento con BB.

En pacientes con diabetes los BB pueden enmascarar la recuperación de una hipoglucemia, lo cual adquiere máxima relevancia en pacientes con labilidad en el control glucémico. Cabe destacar que su impacto clínico aún no ha sido establecido, y es importante señalar que la diabetes nunca es contraindicación del uso de BB.

Pueden producir intolerancia al ejercicio y fatiga. También se han reportado pesadillas, depresión y deterioro del rendimiento intelectual, en mayor medida con los BB liposolubles como el propranolol (*Westfall T*).

Los BB pueden generar hiperlipidemia con caída del HDL Colesterol, aumento de los triglicéridos y VLDL colesterol, sobre todo con los BB no selectivos como el propranolol (*Kasiske B*). El impacto clínico de este efecto adverso aún no se ha demostrado claramente.

Otro evento no deseado que se describe con el uso de estos fármacos es la aparición de hiperpotasemia, debido a la inhibición de la bomba sodio-potasio ATPasa. Esta es la explicación del uso de los agonistas B en el manejo terapéutico de la hiperpotasemia.

Otro efecto adverso que se ha descrito es la posibilidad de producir discreta ganancia de peso, y probablemente provocar efectos adversos a nivel metabólico con aumento de la insulinoresistencia. En el estudio *UKPDS* los pacientes tratados con atenolol tuvieron un aumento de peso de alrededor de 3,4 kg. En el Estudio *GEMINI* se comparó metoprolol vs carvedilol en un total de 1106 pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial. El peso medio de los pacientes fue de 97 kg al ingreso, aumento 1,2 kg en el grupo metoprolol vs. 0,17 kg en el grupo carvedilol. El valor de Hb A1c no se modificó en los tratados con carvedilol y se incrementó 0,15 % en los tratados con metoprolol (*Messerly F*).

Tener en cuenta que la suspensión de los BB debe ser realizada con una reducción paulatina de la dosis diaria, ya que la interrupción abrupta puede generar un estado de hiperactividad simpática.

Clasificación

Los beta bloqueantes se clasifican de acuerdo su selectividad y si tienen actividad antagonista pura o agonista parcial (*Westfall*).

No selectivos

Son aquellos que tienen actividad bloqueante beta 1 y beta 2.

Propranolol

Es una droga liposoluble con metabolismo hepático elevado, lo que lleva a un fenómeno de primer paso que limita su biodisponibilidad oral a un 30%. Por su liposolubilidad tiene buen pasaje a SNC. La vida media es de 4 horas, pese a lo cual en el tratamiento antihipertensivo se puede ensayar un esquema de dos dosis diarias. La dosis recomendada es 40 a 240 mg/día.

Beta 1 selectivos

Son aquellos que sólo poseen actividad B1.

Atenolol

Tiene una biodisponibilidad oral de cerca de un 50%, y al ser más hidrosoluble que el Propranolol presenta menos metabolismo hepático. Es excretado por orina con una vida media plasmática de 5 a 8 horas. Como bien señalamos anteriormente su selectividad, repercutiría menos en la función respiratoria, aunque con dosis mayores a 100 mg/ día su selectividad se perdería. Por ser hidrosoluble no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo cual no ocasionan efectos en el SNC. La dosis recomendada es de 25 a 100 mg/ día.

Metoprolol

Tiene un fenómeno de primer paso importante lo que limita su biodisponibilidad. La vida media plasmática es de 3 a 4 horas. Las dosis recomendadas son de 100 mg/día. Dosis inicio 12,5mg/día y dosis máxima 200mg/día.

Alfa y Beta bloqueantes

Son los BB que suman a su actividad una inhibición de la actividad alfa. Se toleran mejor en presencia de vasculopatías periféricas o acrocianosis.

Carvedilol

Presenta buena absorción por vía oral con un pico en 1 ó 2 horas, pero al tener un metabolismo de primer paso en hígado, su biodisponibilidad es de un 25-35% aproximadamente. Se une en un 98% a las proteínas plasmáticas. Su vida media es de 7 a 10 horas. Dosis inicial 3,125mg/12hs y dosis máxima 50mg/12hs.

Labetalol

Se absorbe bien a nivel intestinal y su absorción se incrementa con la ingesta de alimentos. Tiene una biodisponibilidad de aproximadamente un 20% a 40%. Se metaboliza rápidamente en

el hígado y su vida media es de aproximadamente 8 horas. Dosis inicial 100mg/12 y dosis máxima 400mg/12hs (2400mg/día en 3 o 4 tomas)

Agonistas parciales

Producen menos bradicardia y mejor tolerancia al ejercicio. En la actualidad han caído en desuso con el advenimiento de los Bloqueantes Alfa y Beta.

Contraindicaciones y precauciones

Los BB se contraindican en pacientes con hipotensión, trastornos de la conducción como bloqueo AV de segundo o tercer grado, bradiarritmias (FC menor a 50) e insuficiencia cardíaca con inestabilidad hemodinámica.

Si los pacientes con BB desarrollan bradicardia sintomática, en principio se pueden ajustar otras drogas que pueden interactuar empeorando el cuadro, como ser digoxina, amiodarona o verapamilo; y se debe realizar ECG para asegurarse que la bradicardia sea sinusal. Se puede suspender si la bradicardia es sintomática o la FC es menor a 50 lpm. No se deben suspender de manera abrupta porque ocasionan regulación hacia arriba de los receptores adrenérgicos, lo que podría producir taquicardia, vasoconstricción y precipitar un síndrome coronario agudo (*Westfall*).

Otro criterio de suspensión es la aparición de bloqueo AV de 2 o 3 grado.

Se debe tener precaución con el uso de los BB en pacientes que presenten arteriopatía periférica. Los BB aumentan tono alfa y producen aumento de la resistencia periférica que podría empeorar el cuadro clínico y, de hecho, es responsable de algunos de los efectos adversos como acrocianosis y fenómeno de Raynaud. Los BB que tienen efectos bloqueantes alfa, como el carvedilol, serían mejor tolerados (*Westfall*). En síntesis, se considera contraindicación la arteriopatía periférica severa, con dolor en reposo y/o con cambios tróficos (úlceras o necrosis).

En los pacientes diabéticos insulino dependientes cuando presentan labilidad en el control glucémico, los BB pueden enmascarar algunos síntomas de hipoglucemia y podrían retardar su recuperación. Esto implica sólo una precaución en su utilización, pero nunca una contraindicación absoluta.

Como detallamos anteriormente en el ítem de efectos adversos, existe una preocupación con respecto al empeoramiento de los síntomas y cuadros de broncoespasmo en los pacientes asmáticos o EPOC. Cerca de un 20 a 40% de los pacientes con EPOC tienen cardiopatía isquémica asociada, lo cual es explicado porque los factores causales son comunes para ambas entidades. De hecho, se calcula que un tercio de las muertes en individuos que padecen EPOC son de causa cardiovascular. En una revisión de la base de datos COCHRANE no se pudo demostrar

deterioro de la función pulmonar con el uso de BB, aunque la respuesta a los efectos broncodilatadores de los agonistas beta 2 se reducía discretamente. Por ende, en pacientes con EPOC y cardiopatía isquémica se deben emplear los BB, salvo en los casos de EPOC muy severos.

Bibliografía

- A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation*. 1994 Oct;90(4):1765-73.
- Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2524-33.
- Bangalore S Pharmacological management of hypertension in diabetes Beta blockers as fourth line therapy for hypertension *Int J Clin Practice* 2008;62:1643.
- Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *The American journal of medicine*. 2014;127:939-953.
- Bangalore S, Messerli FH. Beta-blockers as fourth-line therapy for hypertension: stay the course. *Int J Clin Pract*. 2008;62(11):1643-1646.
- Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012 Oct 3;308(13):1340-9.
- Bradley HA, Wysong CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2006 Nov;24(11):2131-41.
- Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, Mukherjee D, Lichstein E. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 16;346:f55.
- Colucci W. Carvedilol heart Failure study *Circulation* 1996;94:2800-2806.
- De Caterina AR, Leone AM. Why beta-blockers should not be used as first choice in uncomplicated hypertension. *Am J Cardiol*. 2010 May 15;105(10):1433-8.
- DiNicolantonio JJ, Fares H, Niazi AK, Chatterjee S, D'Ascenzo F, Cerrato E, Biondi-Zoccai G, Lavie CJ, Bell DS, O'Keefe JH. β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*. 2015 Mar 21;2(1):e000230.
- Eichorn E. The paradox of beta blockers in heart failure. *Arch Inter. Med*. 1998; 92:527-534..
- Eschenhagen T. Treatment of Ischemic Heart Disease En: Goodman & Gilman. The pharmacologic basis of therapeutics. 13^a ed. 2018. Chap 27 page 489.
- Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, et al. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *European heart journal*.2019;40:190-194.
- Frishman WH. Carvedilol. *N Engl J Med*. 1998 Dec 10;339(24):1759-65.

- Gagliardino J, Doval H. Tratamiento de la enfermedad coronaria crónica estable. "Evidencias en cardiología" VII edición. páginas 193-215
- Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2014 Mar;60(3):643-53.
- Go AS, Yang J, Gurwitz JH, Hsu J, Lane K, Platt R. Comparative effectiveness of different beta-adrenergic antagonists on mortality among adults with heart failure in clinical practice. *Arch Intern Med.* 2008 Dec 8;168(22):2415-21.
- Guo QH, Zhu ZM, Feng YQ, Lin JX, Wang JG. Blood pressure lowering effects of β -blockers as add-on or combination therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2023 Mar;25(3):227-237.
- Gupta A Beta blockers in myocardial infarction *JAMA* 2018;359:1269.
- Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA.* 1999 May 26;281(20):1927-36.
- Heinderech P. Meta-analysis of trial comparing beta blokers, Calcium antagonist and Nitrates for Stable angina. *JAMA* 1999;281:20/1927-35.
- Hjlamarshon A. Effects of Controlled release Metoprolol on total mortality, Hospitalizations and wellbeing in patients with Heart Failure. *MERIT HF. JAMA* 2000; 283:1295-1301.
- Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet.* 2015 Aug 15;386(9994):691-701.
- Kasiske B Effects off Antihypertensive Therapy on serum lipids *Ann Int Med* 1995;122:133
- Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Curtis JP, Foody JM, Sedrakyan A, Krumholz HM. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2004 Jul 12;164(13):1389-94.
- Kramer J. Comparative Effectiveness of Different of B Blockers in elderly patients Heart Failure *Arch. Int. Med.* 2008; 168: 2422
- Krum H Effects of initiating carvedilol in patients with severe heart Failure *JAMA* 2003;289:712.
- Lindholm L should Beta blockers first choice in the treatment of primary hypertension *Lancet* 2005;366:1545-53.
- Mehta RH, Eagle KA. Secondary prevention in acute myocardial infarction. *BMJ.* 1998 Mar 14;316(7134):838-42.
- Messerly F. Are Beta blockers efficacious as first line therapy in the elderly *JAMA* 1998; 279:23/1903-1908.
- Messerly F. Body weight changes with beta blockers use *Am J Med* 2007; 120: 610.
- Packer M. Effect of Carvedilol on survival in severe heart failure *N Engl J Med* 2001; 344:1651.
- Philip M Short Effect of β blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study Cite this as: *BMJ* 2011;342:d2549.
- Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli M, Adamo M, Pagnesi M, Rosano G, Metra M, von Haehling S, Tomasoni D. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. *ESC Heart Fail.* 2022 Dec;9(6):3667-3693..

- Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice. Guidelines Management of adult patients with ascitis due to cirrosis 2012. *Hepatology* 2013; 57 (4): 1651-3.
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;2005(4):CD003566.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999 Jan 2;353(9146):9-13.
- The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrosis of the liver and esophageal varices. A prospective multi-center study. *NEJM* 1996; 4; 101-104.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction; Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012 Oct 16;126(16):2020-35.
- Turco L, Villanueva C, La Mura V, García-Pagán JC, Reiberger T, Genescà J, Groszmann RJ, Sharma BC, Merkel C, Bureau C, Alvarado E, Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, Peck-Radosavljevic M, Augustin S, Sarin SK, Bosch J, García-Tsao G. Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Feb;18(2):313-327.e6.
- Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8(1):35-44.
- Westfall T, Westfall D. Adrenergic Agonists and Antagonists. En: Goodman & Gilman The pharmacologic basis of therapeutics. 13^a ed. 2018. Chap 12, page 191.
- Wilson P Comparison of carvedilol and metoprolol in Heart Failure *Lancet* 2003;362:7.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J Collins R y col. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog cardiovasc Dis.* 1985; 27:335-43.
- Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease:treatment following myocardial infarction. *JAMA* 1988, 260:2088-93.

CAPÍTULO 6

Hipertensión Arterial

Eliseo Ferrari y Julián Minetto

Definición

Es difícil y arbitrario poner un punto de corte definido a los registros de presión arterial, dado que el riesgo cardiovascular relacionado a hipertensión es una especie de valor continuo sin un umbral preciso. La definición de hipertensión arterial adoptada por las guías europeas nos habla de un valor umbral de presión arterial, por encima del cual se podría realizar una intervención terapéutica que obtenga beneficios clínicos demostrados en ensayos clínicos. Por lo cual bajo esta definición podríamos considerar los valores clásicos. Tomado así, las guías europeas definen la presencia de hipertensión cuando en dos o más visitas separadas por, al menos, una semana, los promedios de dos o más mediciones de presión arterial son iguales o mayores a 90 mm Hg para la tensión arterial diastólica (TAD) y 140 mm Hg para la tensión arterial sistólica (TAS). Se considera como hipertensión sistólica aislada, cuando la presión arterial sistólica es mayor a 140 mm Hg, y la presión diastólica, inferior a 90 mm Hg (*Guías europeas de hipertensión 2018 European Heart Journal (2018) 00, 1–98*).

Esta definición se ha mantenido en los últimos años sin mayores controversias. Hasta que recientemente las guías del “*American College of Cardiology*” (ACC) propusieron un cambio en los valores de corte, definiendo como hipertensión un valor mayor a 130-80 mm Hg.

En el estudio PSC (“*Prospective Studies Collaboration*”), sobre una base de datos de casi un millón de personas se vio que, a partir de un valor de presión sistólica (TAS) de 110-115 mm hg y de diastólica (TAD) de 70 a 75 mm hg, todo aumento de la TAS de 20 mm hg o de 10 mm hg de la TAD produce un aumento a más del doble del riesgo de muerte por ACV y cardiopatía isquémica en edades entre 40 a 69 años, aunque cae a la mitad entre 80 a 89 años.

Epidemiología

Es uno de los problemas más serios de salud a nivel mundial, pues se le atribuyen a la hipertensión alrededor de 9,3 millones de muertes cada año. Se calcula que es el principal factor de riesgo cardiovascular modificable (*Anthony J Viera*).

A nivel mundial se calcula que prevalencia de hipertensión es de 30 a 45%. Según la OMS la prevalencia es mayor en África (donde llegaría a 46%), mientras que en América del Norte y América del Sur es de alrededor de 35%.⁸

La prevalencia se incrementa con la edad, llegando a 60 a 70% en los mayores de 70 años (*Guías europeas de hipertensión 2018*). La prevalencia se halla en aumento y se calcula que para el año 2025 habrá un incremento en más de un 10% de los valores previos.

La prevalencia de hipertensión en la Argentina se calcula entre un 28 a 35%, con enorme variabilidad según las encuestas (*Marin MJ, Fabregues*). Se han publicado estudios los últimos 30 años con enorme dispersión de los valores. El estudio RENATA (*Marin MJ, Fabregues*) en la Argentina mostró una prevalencia de HTA de 34%, valores similares a los referidos por la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo en el año 2009 (*Martin R. Salazar*).

Los resultados que disponemos nos muestran que muchos pacientes desconocen que son hipertensos y muchos no están adecuadamente controlados. En nuestro medio, en el estudio RENATA, el control fue adecuado solo en 26% de los pacientes.

En el estudio NHANES, en Estados Unidos, se pudo observar que se incrementa el porcentaje de pacientes que conocen que son hipertensos desde un 75% a un 82%, con la consecuente reducción de eventos (*Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD*). En el estudio PURE¹³ multicéntrico, llevado a cabo tanto en comunidades rurales como urbanas, con la inclusión de 142.042 personas, la prevalencia de hipertensión alcanzó un valor de 40,8%. De ellos 87,5% recibían tratamiento antihipertensivo, pero sólo 32% estaban adecuadamente controlados.

Diagnóstico

Uno de los inconvenientes en el diagnóstico de hipertensión es la variabilidad entre las tomas. Se requieren varias tomas de presión arterial antes de catalogar a un paciente como hipertenso. La presencia de un fenómeno de alerta eleva la presión arterial en la consulta en muchos casos. Se ha denominado a este fenómeno hipertensión de guardapolvo blanco y se observa en alrededor de 20 a 30% de las consultas.

El diagnóstico de HTA debe hacerse luego de varias mediciones separadas por dos o más visitas. En cada oportunidad debería tomarse la presión arterial al menos dos veces con un intervalo de un minuto. No hay acuerdo preciso sobre cuántas tomas serían necesarias y esto varía según los valores de presión arterial registrados y comorbilidades del paciente. En general, salvo la existencia de daño de órgano blanco, complicaciones establecidas vinculadas a HTA o valores muy elevados de presión arterial, se deben hacer varias tomas a fin de confirmar el diagnóstico (*Guías europeas de hipertensión 2018*). Una posibilidad que se plantea sería realizar control domiciliario de la presión arterial (MDPA), hecho por el paciente o su familia, pero antes de todo se debe asegurar la reproductibilidad y la calidad de las tomas en el domicilio. Si esto se logra, deberían realizarse registros durante al menos 3 o 4 días o mejor aún una semana con, al menos, una toma matinal y una vespertina. En cada ocasión el paciente debe estar sentado cómodamente, con su

brazo apoyado y se debe repetir la toma al minuto. Se debe tomar la presión en ambos brazos y se adopta como registro el valor más elevado (*Neil R Poulter, Dorairaj Prabhakaran*).

La otra opción es realizar un monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA). Las guías NICE del Reino Unido sugieren que es costo efectivo, pues evitaría múltiples visitas médicas y permitiría evitar tratamiento innecesario. Ambos sistemas –el MAPA o el MDPA– permiten separar aquellos pacientes que tienen hipertensión únicamente en la visita al médico, lo que se denomina “hipertensión de guardapolvo blanco”. Situación que difiere en las diferentes casuísticas, pero sería al menos 25% de los pacientes. Esto es mucho más probable de ver en pacientes con hipertensión leve.

Clasificación

La presión se puede clasificar de acuerdo a sus valores en estadios. Existe un sistema de clasificación sugerido las guías del “*American College of Cardiology*” (ACC) a fines del año 2017 (*Whelton PK, Carey RM, Aronow WS*). Las guías europeas de hipertensión arterial, del año 2018 sugieren un sistema de clasificación diferente, como veremos (Tabla 6.1)).

Como podemos ver, las guías americanas adoptan otros valores de presión arterial. El estadio I corresponde a valores de TA de 130 mm Hg para la presión arterial sistólica y más de 80 mm Hg de TA para la diastólica. El estadio II sería TAS y TAD mayores a 140/90 mm Hg.

Tabla 6.1. Clasificación de la hipertensión de acuerdo con las guías del ACC (*American College of Cardiology*) y de la Sociedad Europea de Hipertensión 2017/18.

SOCIEDAD EUROPEA DE HIPERTENSIÓN 2018

Categoría	Presión sistólica	Presión diastólica
Óptimo	<120 mm Hg.	<80 mm Hg.
Normal	120-129 mm Hg.	80-85 mm Hg.
Normal alto	130-139 mm Hg.	85- 89 mm Hg.
Estadio 1	140-159 mm Hg.	90-99 mm Hg.
Estadio 2	160-179 mm Hg.	100-109 mm Hg.
Estadio 3	>180 mm Hg.	>110 mm Hg.

Guías del ACC 2017

Clasificación	Valor TAS	Valor TAD
Normal	<120 mm Hg.	<80 mm Hg.
Elevada	120-129	<80 mm Hg.
Estadio 1	130-139	80-89 mm Hg.
Estadio 2	>140	>90 mm Hg.

Hay alguna controversia respecto a los valores adoptados y no todas las sociedades han tomado este nuevo punto de corte. Los autores de las guías norteamericanas sugieren que muy pocos pacientes requerirían tratamiento farmacológico adicional pues la meta más estricta es solo para los pacientes con riesgo cardiovascular más elevado, que supere 10% a 10 años, mientras que para el resto de los pacientes en estadio I, solo se necesitarían cambios de hábitos de vida. La realidad es que con los valores propuestos por las guías americanas, la prevalencia de hipertensión en Estados Unidos se elevaría desde 31,9% (con el punto de corte de 140/90 mm Hg) a 46%, con el nuevo valor de 130/80 mm Hg. De la misma manera se elevaría el número de pacientes hipertensos de 72 a 103 millones de personas, y se reduciría el porcentaje de pacientes controlados de 53,4% a 39% (*Paul Munter*).

Figura 6.1. Factores de riesgo.

FACTORES DE RIESGO
<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 55 años en hombres y > 65 años en mujeres. • Sexo masculino. • Tabaquismo. • Dislipemia • Antecedentes familiares de hipertensión arterial • Antecedentes familiares de ECV prematura • Obesidad o sobrepeso • Menopausia prematura. • Estrés psicosocial. • Hiperuricemia. • Sedentarismo • Diabetes • FC >80

La toma de decisiones sobre el manejo del paciente se debe hacer teniendo en consideración el riesgo cardiovascular global, donde entra en juego la presencia de factores de riesgo (Figura 2), presencia de daño de órgano blanco (Figura 3), y enfermedad cardiovascular establecida (Figura 4) (*Guías europeas de hipertensión 2018*). Las guías europeas sugieren emplear como calculador de riesgo el sistema *ESCORE*, que tomando parámetros muy sencillos como presión arterial edad, sexo, valores de colesterol y tabaquismo calculan la mortalidad cardiovascular a 10 años.

La presión diferencial es la diferencia existente entre la presión arterial sistólica y la diastólica. Es un factor de riesgo adicional cuando se halla elevada por encima de 55-60 mm Hg. Este fenómeno se observa, sobre todo, en los ancianos y tiene relación con el remodelado del árbol vascular.

Figura 6.2. Daño de órgano blanco.

Daño asintomático de órgano blanco
Rigidez arterial: Presión de pulso > 60 mm Hg. VOP > 10 m/segundo.
Signos de Hipertrofia ventricular.
Sokolov > 35 mm.
R AVL > 11 mm.
Índice de Cornell > 2440 mm/miliseq.
Voltaje de Cornell > 28 mm varón y 20 mm mujer.
Ecocardiograma con HVI masa mayor a 115 grs/m ² . en el varón y 95 en la mujer.
Índice tobillo brazo < 0,9.
Enfermedad renal crónica con clearance 30 a 60 ml/minuto.
Microalbuminuria > 30 mg/día
Retinopatía avanzada.

Objetivo de presión arterial

El objetivo general en los pacientes con hipertensión es obtener registros de presión arterial menores a 140/90 mm Hg, adoptando las guías europeas (*Guías europeas de hipertensión 2018*).

La actualización de las guías del ACC propone un punto de corte menor, con inicio de tratamiento, con un objetivo de obtener valores por debajo de 130/80 mm Hg. Las guías incluyen en el estadio I, incluye a pacientes antes considerados normotensos con registros de TAS/TAD de 130 a 139 mm hg y 80 a 89 mm Hg (*Whelton PK, Carey RM, Aronow WS*). Sus recomendaciones se basan sobre todo en el resultado del estudio SPRINT.

Figura 6.3. Enfermedad cardiovascular.

Enfermedad Cardiovascular establecida o renal establecida
Enfermedad cerebrovascular
Cardiopatía isquémica.
Fallo de bomba.
Enfermedad arterial periférica sintomática
Presencia de placas ateromatosas
Fibrilación auricular.

El estudio *SPRINT* (*The SPRINT Research Group*) fue de diseño abierto y desarrollado por el “*National Heart Lung Blood*” *NHLB*, en Estados Unidos. Tuvo como objetivo comparar dos objetivos diferentes de presión arterial en pacientes hipertensos con elevado riesgo cardiovascular. En esta categoría entraron pacientes con un riesgo mayor a 15% a 10 años, o con enfermedad renal crónica con clearance entre 20 a 60 ml/minuto. Excluyeron a pacientes con insuficiencia renal con clearance menor a 20 ml/minuto y pacientes con diabetes.

Un grupo de pacientes tuvo como objetivo obtener un valor de presión arterial sistólica (TAS) menor a 140 mm Hg (denominado grupo cuidado usual) y otro grupo una TAS menor a 120 mm Hg (grupo tratamiento intensivo). Se reclutaron 9.631 pacientes. La variable primaria elegida fue la suma de cualquier evento cardiovascular, IAM fatal y no fatal y ACV. La presión arterial sistólica (TAS) se redujo al año en promedio a un valor de 139,7 mm Hg en el grupo cuidado usual y 121,4 mm Hg en el grupo intensivo. Al cabo de 3,2 años la TAS llegó a un valor de 134,6 y 121,5 mm Hg respectivamente. El estudio se suspendió prematuramente luego de 3,2 años. Según el criterio de los autores se había producido una reducción significativa del evento primario y la mortalidad y no se justificaba, en ese contexto, la prosecución. La variable compuesta suma de cualquier evento cardiovascular se desarrolló en 5.2% en el grupo intensivo vs 6.8% en el grupo tratamiento standard. La reducción fue de 25% (RR 0,75 IC de 0,64 a 0,89). El NNT resultante fue de 61 pacientes en 3.2 años de seguimiento. También se redujo la mortalidad total un 27% (RR 0,73 IC 0,60 a 0,90).

Los valores de presión arterial mostrados en el estudio *SPRINT* llevaron a plantear un objetivo diferente de presión que el sugerido previamente. Esto llevó al ACC en su última guía a cambiar los valores presión arterial. Pero hay varias observaciones que, por lo menos, mueven a crítica y, tal vez, preguntarse si esta decisión no sería un poco apresurada.

En primer lugar, en el estudio *SPRINT* se excluyeron poblaciones representativas de buena parte de los hipertensos, por ende, sus resultados no pueden ser generalizadas a toda la población.^{9,24,25,122} Se calcula que aproximadamente 16% de los pacientes hipertensos cumplen los criterios de reclutamiento del estudio *SPRINT*, por ende, sus resultados se aplicarían *a priori* a un grupo poblacional relativamente pequeño.

El objetivo más estricto lleva, consecuentemente, a la polifarmacia, comprometiendo la adherencia a expensas de mayores efectos adversos, entre ellos hipotensión postural y, desde ya, mayores costos. Los efectos adversos fueron más comunes en el grupo intensivo y se desarrollaron en 4,7% del grupo intensivo vs 2.5% en el grupo standard. Esto implica un aumento de riesgo de 87% (RR 1.87 IC de 1.50 a 2.33) con un NNH (número necesario para producir un efecto adverso) de 46 en 3.2 años (*Anthony J Viera*).

El diseño abierto del estudio pudo haber llevado a un mayor cuidado general de los pacientes del grupo intensivo. De hecho, las diferencias de presiones entre ambos grupos superan las esperables para los efectos atribuidos a un solo medicamento, que usualmente no suelen ser mayores de 5 a 8 mm Hg.

Se cuestiona el mecanismo de toma de presión arterial, directamente observado. Este registro podría sobreestimar los valores. Probablemente los valores presentados serían un 10 a 15 mm Hg mayores, con lo cual no difieren de los estudios precedentes.

Como suele suceder toda vez que se suspende prematuramente un estudio, se tiende a sobreestimar los beneficios y subestimar los riesgos. Sin embargo, recientemente se han publicado los resultados de la prolongación del estudio *SPRINT* a 4 años y muestran que los efectos beneficiosos de un tratamiento intensivo se sostienen a largo plazo.

Otros estudios no obtuvieron los mismos resultados que estudio *SPRINT*. El estudio *HOPE 3* (Eva M. Lonn, M.D., Jackie Bosch) comparó una estrategia de administrar una asociación can-desartan + hidroclorotiazida vs placebo a pacientes con presión arterial menor a 160 mm Hg con riesgo cardiovascular intermedio. Se entiende por tal, un riesgo calculado de eventos cardiovasculares de alrededor de 1% por año. La presión media sistólica (TAS) y diastólica (TAD) de los pacientes reclutados fue 138.1/81.9 mm Hg. Se redujo la TAS 10.0 ± 13.1 mm Hg en el grupo tratado comparado a 4.0 ± 12.9 en el grupo placebo. La TAD se redujo en el grupo activo 5.7 ± 8.2 mm Hg vs. 2.7 ± 7.9 en el grupo placebo. Al cabo de 5,6 años no se demostraron diferencias en el evento primario, que se desarrolló en 4,1% del grupo tratamiento activo vs 4,4 del grupo placebo (RR 0,93 IC de 0,79 a 1,10). Si analizamos por subgrupos se obtiene algún beneficio en los pacientes con TAS mayor a 143 mm Hg, con lo cual no podemos sugerir un cambio en los objetivos de tratamiento en base a los resultados de este estudio

Otro estudio que evaluó la intensificación terapéutica, aunque en una población especial de diabéticos tipo 2, fue el *ACCORD* (*ACCORD Study Group*). Reclutó a pacientes con diabetes tipo 2, y comparó dos objetivos distintos de TA, un grupo tuvo por objetivo una TAS menor a 140 mm Hg y otro grupo menor a 120 mm Hg. No se demostraron diferencias entre cada grupo de tratamiento con la intensificación del objetivo de presión arterial.

Como podemos ver, los datos no son concluyentes. Estos estudios generan la discusión si se debería modificar el objetivo de presión arterial como ya lo propuso el ACC. En el caso del estudio *HOPE 3*, cabría la discusión si se beneficiarían los pacientes con hipertensión estadio I, pero con bajo riesgo, una población pobremente representada en la mayoría de los trabajos precedentes.

En una revisión COCHRANE se incluyeron datos de 11 estudios randomizados con un seguimiento medio de 3,7 años, con inclusión del *SPRINT*. No se pudieron demostrar diferencia en mortalidad cardiovascular ni total, con un objetivo más estricto menor a 135/85 vs el usual de 140/90 (Arguedas JA, Leiva V, Wright JM)

Se desarrollaron más efectos adversos en el grupo con control estricto de TA, como síncope y fallo renal. Esto llevó a la *American Family Physicians* (AFP) a proponer como razonable un objetivo de TA menor a 140/90 mm Hg para los pacientes de 20 a 65 años (Coles S, Fisher L, Lin KW, Lyon C, Vosooney AA *American Family Physician*).

Se podría concluir que, con los datos hasta aquí presentes, el objetivo de presión arterial en general sería un valor de TA menor a 140/90 mm Hg como sugieren las guías europeas. En pacientes jóvenes, menores a 50 años, probablemente se podrían intentar un valor menor a 130/80 mm Hg, aunque las evidencias son discutibles (Guías europeas 2018).

En pacientes de 50 a 74 años el objetivo podría ser menor, y tal vez se podría intentar un valor menor a 130 mm Hg.

En algún momento se planteó que habría un riesgo por reducción excesiva de la presión arterial con el tratamiento instituido. Esta hipótesis de curva en J de la presión arterial implicaba un posible aumento de mortalidad en pacientes con valores menores de TA. Sin embargo, esta hipótesis quedó relegada luego de los resultados del estudio *HOT*, del propio estudio *PSC*, y el

extenso meta-análisis publicado por *MR Law* y colaboradores, que luego analizaremos. En todos estos casos no se pudo documentar aumento de mortalidad o complicaciones con un mayor descenso de presión arterial. Pese a todo, en pacientes con enfermedad coronaria sería prudente evitar caídas de la presión arterial diastólica por debajo de 75 mm Hg porque se podría agravar la isquemia coronaria.

En pacientes con hipertensión (HTA) estadio I, con riesgo bajo o moderado (hasta 2 FR) sin daño de órgano blanco, se podría ensayar tratamiento no farmacológico por un lapso prudencial. Un reciente meta análisis mostró eficacia con tratamiento farmacológico también en este grupo de pacientes, por lo que no sería recomendable demorar demasiado el inicio de tratamiento farmacológico.

Las guías del ACC sugieren tratamiento no farmacológico a los pacientes con valores de TAS/TAD mayores a 130-80 mm Hg, estadio I, si el riesgo cardiovascular es menor a 10% por, al menos, 3 a 6 meses. En los pacientes con HTA estadio II, recomiendan tratamiento farmacológico.

En hipertensión estadio I, pero alto riesgo, por la presencia de 3 o más factores de riesgo, síndrome metabólico o daño de órgano blanco, se aconseja tratamiento farmacológico (*Guías europeas 2018*). Como se puede ver, la detección de daño de órgano blanco, por ende, adquiere fundamental relevancia y, de por sí solo, inclina la balanza a iniciar tratamiento farmacológico.

En pacientes con presión normal alta se aconseja tratamiento no farmacológico, con control periódico del paciente, aunque depende la sumatoria de factores de riesgo.

En pacientes con hipertensión estadio II o III, es decir, con valores mayores a 160-100 mm Hg se inicia tratamiento farmacológico desde el inicio (*Guías europeas 2018*).

Tabla 6.2. Objetivos de tratamiento en hipertensión arterial comparación de guías europeas y americanas (Whleton- Aronow).

Diferentes objetivos de presión arterial para pacientes menores de 65 años		
GUÍAS EUROPEAS 2018	GUÍAS AMERICAN COLLEGE of CARDIOLOGY 2017	GUÍAS AMERICAN FAMILY PHISICIANS 2022
Paciente menor a 65 años. < 140/90 mm Hg. Preferiblemente <130/80 *	Riesgo cardiovascular > 10 % a 10 años < 130/80 mm Hg.	< 140/90 mm Hg

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico constituye una parte fundamental en el manejo de los pacientes hipertensos. Se debe indicar a todos los pacientes, independientemente de si reciben tratamiento farmacológico o no. En pacientes de riesgo bajo, estadio I sin daño de órgano blanco, puede llegar a ser el único tratamiento si se logran las metas deseadas (*Guías Europeas 2018 – Guías American Family Physician*). No todas las guías están de acuerdo en este ítem, las guías de la “*International society of hypertension*” y proponen inicio de tratamiento farmacológico en estadio I.

Reducción de peso

El exceso de peso se correlaciona con la hipertensión, sobre todo la obesidad troncal. Con reducción de peso se logran caídas de la tensión arterial además de mejorar la insulinoresistencia, el grado de control de la diabetes si se halla presente y la hipertrofia ventricular. La presión arterial se reduce alrededor de 1 mm Hg por cada kg de peso perdido. Con una reducción del peso de alrededor de 5 kg se pueden obtener reducciones de la TA de 3,3 a 4,4 mm Hg (*Guías Europeas 2018*).

Es recomendable reducir la ingesta de grasas saturadas, colesterol e ingesta calórica. El aporte de potasio, magnesio, o calcio no es necesariamente recomendado a todos los pacientes. Evidencias de estudios de cohorte muestran que una dieta rica potasio y pobre en sodio se asocia a menor riesgo cardiovascular.

Se recomienda consumo de pescado al menos 2 veces por semana. Se debe promover el consumo de vegetales frescos y frutas. La dieta mediterránea, rica en frutas secas y aceite de oliva, reduce la mortalidad cardiovascular (*Guías Europeas 2018*).

Ingesta de sodio

La dieta rica en sal contribuye a la elevación de la presión arterial, aunque la respuesta de la población a la reducción en el consumo es heterogénea. Existe un grupo de personas denominadas sensibles a la sal, que tienen mayor respuesta a la restricción de la sal. Representarían un 30 a 50% de las personas, siendo más común este comportamiento en ancianos, pacientes de raza negra y obesos (*Theodore A. Kotchen*). El consumo de sal se asocia a hipertensión y mayor riesgo cardiovascular (*Liping Huang, Kathy Trieu-Yuan Ma*).

Se calcula que el ingreso promedio de sal en la población general es alrededor de 7,5 a 12 gramos día. En Estados Unidos el ingreso promedio es alrededor de 10 grs/día y en algunos países europeos supera los 12 gramos diarios (*Kathy Trieu-Yuan Ma*).

Hace muchos años el estudio *DASH* demostró que una reducción del ingreso de sodio a menos de 100 mEq día, sumado a una dieta rica en frutas, vegetales y granos y pobre en grasas saturadas, lograba significativas reducciones de la tensión arterial (*Sacks Frank*).

La reducción en la ingesta de sal parece reducir, la mortalidad cardiovascular.³⁴ Sin embargo, existen controversias sobre la posibilidad de una curva de mortalidad en J, donde un aporte muy bajo de sal podría ser perjudicial. Esta relación surge de estudios observacionales y es controversial.

Como recomendación general, se debe limitar el consumo de sal a menos de 5 o 6 gramos, o 2,4 gramos de sodio o 100 mmol por día.^{9,17,18} Las guías del ACC sugieren limitar el consumo de sodio a menos de 1500 mg/día. Este nuevo objetivo es muy difícil de lograr y no parecería que se logren mayores beneficios entre un valor de 2.400 mg, comparado a uno más estricto de 1500 mg por día de sodio por día.

La reducción del ingreso de sodio se logra eliminando los quesos, alimentos en lata, pan, fiambres, embutidos y evitando el agregado de sal a la comida. La reducción promedio de la presión que se obtiene con una dieta estricta es de 4 a 6 mm Hg.

Hay que tener presente que la mayor parte del ingreso de sodio es por la presencia de sal oculta en muchos alimentos, por lo que se debe educar a los pacientes en la lectura de las etiquetas de los productos de consumo diario.

Abandono del tabaco

El tabaco ejerce un efecto presor transitorio que se agota en minutos, pero, por, sobre todo, es un factor de riesgo mayor para cardiopatía isquémica y otras enfermedades cardiovasculares (*Guías Europeas 2018*).

Alcohol

Se recomienda moderación en la ingesta no sobrepasando los 8 a 15 gramos diarios, o hasta 100 grs por semana (*Guías Europeas 2018*).

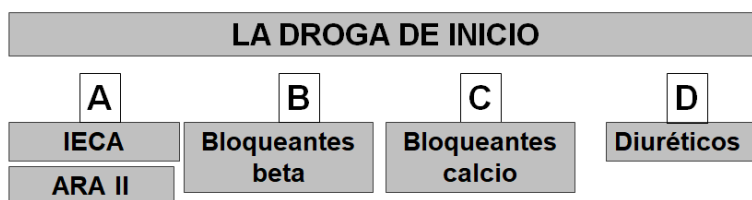
Actividad física

Es recomendable un programa de actividad aeróbica. Se recomienda un mínimo de actividad de 150 minutos por semana, repartidos en sesiones de 30 a 45 minutos 4 o 5 veces por semana. Esto logra una reducción de la tensión arterial en promedio de 4 a 9 mm Hg (*Guías Europeas 2018*).

Tratamiento farmacológico

Existen cinco grupos de drogas de primera línea en el tratamiento antihipertensivo, que como sugieren las guías NICE del Reino Unido, podemos denominar como A-B-C-D. Las mismas son: diuréticos (D), bloqueantes beta (B), bloqueantes del calcio (C), inhibidores de enzima convertidora e inhibidores del receptor de la angiotensina II (A) (Figura 6) (*Richard McManus, Mark Caulfield- ReechaSofat*).

Figura 6.4. Drogas de primera línea.



Se han publicado múltiples estudios comparativos y extensos metaanálisis que han procurado demostrar diferencias entre las distintas drogas. Sin embargo, los resultados han mostrado diferencias menores y, en esencia, el efecto parece depender más de la reducción de la presión arterial que a cada droga en particular, aunque la mayor cantidad de trabajos corresponden a los diuréticos.

Las diferentes guías publicadas los últimos años difieren en sus recomendaciones. Las guías americanas JNC VII recomendaban a los diuréticos como drogas de primera línea en el tratamiento, salvo comorbilidades (*James PA, Oparil S*). Los diuréticos tienen como ventaja ser de las drogas más evaluadas y no superadas por ninguna otra, aunque se discute la relevancia de sus efectos metabólicos y el riesgo de diabetes a largo plazo (*Morris Brown*).

Las guías europeas plantean que cualquier droga de las mencionadas puede ser elegida como primera línea y que la selección partiría más del riesgo cardiovascular y las comorbilidades. Postura similar adopta la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) y las más recientes del ACC (*Aram Chobaniam*).

Se ha cuestionado a los BB como drogas de primera línea, pues no han demostrado reducir las complicaciones cardiovasculares derivadas de la hipertensión, de la misma manera que los diuréticos o las otras drogas (*Alberto Ranieri De Caterina, MD*).

Si bien la mitad de los pacientes tiene hipertensión leve, y podrían responder a monoterapia, en muchas ocasiones se necesita asociar más de una droga para lograr el objetivo de presión arterial.

Las guías NICE del Reino Unido recomendaban en pacientes jóvenes, menores de 55 años, seleccionar una droga inhibidora del sistema renina-angiotensina-aldosterona y, para los mayores de 55 años, un bloqueante del calcio o un diurético. Sin embargo, en una actualización de las mismas guías surgieron reparos sobre el riesgo metabólico de los diuréticos.

Los diuréticos ocasionan mayores riesgos metabólicos, afectan el bienestar y se cuestiona que tienen menos impacto sobre la variabilidad de la presión arterial respecto a los bloqueantes del calcio. Sin embargo, la variabilidad nunca ha sido testada adecuadamente como para saber si esto tiene efecto en la morbilidad cardiovascular (*Morris Brown, Kennedy Cruickshank*).

Las diferencias entre las distintas drogas son menores, y, muchas veces, sujetas a sesgos de publicación de los diferentes ensayos clínicos. Lo más importante es el descenso de la presión arterial más allá de la droga empleada, dentro de los grupos previamente mencionados.

Los niveles de evidencias en las comparaciones de drogas antihipertensivas los analizaremos al final de capítulo.

Principales drogas

Diuréticos.Tiazidas

Los diuréticos de elección en el tratamiento de la hipertensión son las tiazidas. Inhiben el *simporter* sodio-cloro en el túbulo contorneado distal y tiene una acción natriurética menor. Las tiazidas producen una caída del volumen plasmático con reducción, en el corto plazo, del gasto cardíaco y la presión arterial. Sin embargo, el gasto cardíaco tiende a retornar a lo normal en 4 a 6 semanas, al igual que el volumen plasmático, pero la presión permanece baja, lo mismo que la resistencia periférica. Por lo tanto, el efecto a largo plazo sería una reducción de la resistencia periférica cuyo mecanismo no se conoce totalmente (*Edwin K. Jackson-Michael E. Ernst*)

Las tiazidas logran reducciones de tensión arterial sistólica (TAS) de 10 a 15 mm Hg y para la tensión arterial diastólica (TAD) de 5 a 10 mm Hg, con lo cual un 50% de los pacientes responden en monoterapia. La mayoría de los pacientes responden a dosis bajas, alrededor de 12,5 mg/día de clortalidona. Hay pacientes más sensibles al efecto de la ingesta de sal como desencadenante del aumento de la presión arterial, los que se han dado en llamar “sal sensibles”; entre ellos tenemos los ancianos, los obesos y los individuos de raza negra. Este tipo de comportamiento se daría en 30 a 50% de la población norteamericana, que los convierte en más respondedores a los diuréticos (*Marvin Moser, MD-Ehud Grossman*).

Eficacia en variables duras

Los diuréticos son drogas eficaces, pues han demostrado claramente una reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en el tratamiento de la hipertensión. Reducen riesgo de ACV y fallo de bomba, superando en el primer punto a los IECA, y en el segundo a los bloqueantes del calcio (*Marvin Moser, MD-Ehud Grossman*).

Los diuréticos demostraron reducción significativa de eventos en el marco de ensayos clínicos controlados contra placebo, con evidencias para clortalidona e hidroclorotiazida (*SHEP Cooperative Research Group-Medical Research Council of Work*).

Más recientemente indapamida demostró eficacia en hipertensión en pacientes ancianos, en el marco del estudio *HYVET*.

En conclusión, en los diferentes ensayos clínicos controlados, los diuréticos reducen riesgo de ACV 29 a 38%, fallo de bomba 41 a 49%, cardiopatía isquémica 14 a 21% y muerte de cualquier causa 10 a 11%.

En una revisión de la base de datos *COCHRANE* los diuréticos demostraron reducir en términos absolutos la tasa de eventos en 5 años 5,5% y el NNT fue de 18 pacientes con lo cual se convierten en una estrategia efectiva y de bajo costo (*Buy Qyin*).

Las guías americanas JNC VII, hace algunos años, recomendaban los diuréticos en primera línea de tratamiento. Una actualización de estas guías, (el JNC VIII), ya no mantuvo esa recomendación. Sugiriendo que cualquier tratamiento podría ser de primera línea y la elección dependería de las condiciones generales del paciente (*James PA, Oparil S*).

En general las guías NICE del Reino Unido sugieren su uso más selectivo en pacientes mayores de 55 años o pacientes de raza negra. Las guías, sin embargo, expresan reparos en contra de los diuréticos en primera línea por los trastornos metabólicos que producen.

Las guías europeas proponen un esquema de selección más amplio sugiriendo que la eficacia de cualquiera de las drogas de primera línea es la misma y la selección depende de cada paciente y sus condiciones comórbidas.

La tendencia actual es emplear menores dosis de diuréticos, como ser 12,5-25 mg /día de hidroclorotiazida o clortalidona, con lo cual el riesgo potencial de los efectos adversos puede reducirse sin afectar la eficacia (*Marvin Moser, MD-Ehud Grossman*).

Pese a la eficacia de los diuréticos, su uso ha declinado ostensiblemente en los Estados Unidos en los últimos años, dependiendo de falta de estímulos, en favor de las nuevas combinaciones de drogas promovidas por la industria farmacéutica.

Los diuréticos pueden considerarse como drogas de primera línea en pacientes que presentan hipertensión con insuficiencia cardíaca, hipertensión sistólica aislada o hipertensión no complicada en pacientes ancianos.

Existe alguna controversia acerca de alguna diferencia en eficacia entre las distintas tiazidas, aunque la evidencia es controvertida. En un estudio comparativo, clortalidona (CTD) logró una reducción de eventos de 49%, (HR: 0.51 - IC 0,43 a 0,61) comparada con placebo. Hidroclorotiazida comparada con placebo también logró una reducción de eventos de 35%, (HR 0.65 - IC: 0,55 a 0.75). Pero comparadas ambas, la reducción de eventos fue mayor para el grupo CTD vs HCTZ (HR: 0.79 IC: 0.68 a 0.92). Los resultados de este estudio, se han cuestionado por no tratarse de un ensayo clínico controlado (*Michael P. Dorsch, Brenda W. Gillespie*).

En otro estudio de carácter observacional y retrospectivo de cohortes, se analizó la aparición de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes que iniciaban un tratamiento con diuréticos por la presencia de HTA. Se reclutaron 14.104 pacientes que emplearon clortalidona y 287.390 que utilizaron hidroclorotiazida. No se demostraron diferencias en el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM), fallo de bomba y suma de eventos, entre ambos fármacos (HR: 1.00; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.85 a 1.17). La clortalidona se asoció con mayor riesgo de hipopotasemia (riesgo relativo [RR]: 2.72; IC 95%: 2.38 a 3.12), hipomagnesemia, hiponatremia y diabetes tipo 2 (RR: 1.21; IC 95%: 1.12 a 1.30). Si bien es un estudio de carácter observacional, aporta información sobre el uso de diuréticos en el mundo real (*Hripcsak G, Suchard MA, Shea S*).

En base a estas evidencias algunos autores proponen seleccionar clortalidona e indapamida (estudio *HYVET* que desarrollaremos más adelante) entre las tiazidas como antihipertensivos, por sobre la hidroclorotiazida, pero es un tema de controversia por lo que hemos expuesto.

Recientemente se ha publicado un estudio comparativo entre clortalidona (CTD) e hidroclorotiazida (HTZ). Se reclutaron 13.523 pacientes de más de 65 años de edad. Un grupo recibió HTZ dosis de 25 a 50 mg día y otro grupo CTD 12,5 a 25 mg. El seguimiento fue de 2,4 años, al cabo de los cuales no se pudieron demostrar diferencias entre ambas en la suma de eventos. Si bien se puede criticar el diseño abierto del estudio (*Aaref Ishani*).

Seguridad. Efectos adversos

Las tiazidas pueden producir hipopotasemia, aunque la pérdida de potasio suele ser discreta y dosis dependiente. En uno de los mayores estudios sobre empleo de diuréticos, el *ALHHAT*, clortalidona redujo el nivel de potasio 0,2 mEq/l. La hipopotasemia podría colaborar en la alteración del metabolismo de la glucosa y por ende el mayor riesgo de diabetes. El uso concomitante de una IECA o un ARA II reduce el riesgo de hipopotasemia (*Michael E. Ernst, Pharm.D*).

Los diuréticos ocasionan aumento del colesterol total en un 5 a 7%. También aumentan el colesterol LDL y los triglicéridos, con reducción del colesterol HDL.⁹ Mucho se discute el valor de estos hallazgos. Sin embargo, este efecto no se ha observado en todos los trabajos y parece ser transitorio, agotándose a los 6 a 12 meses y no parece tener impacto en la tasa de eventos cardiovasculares en los pacientes con hipertensión (*Kasiske B*).

Los diuréticos pueden empeorar la insulinoresistencia e incrementar los niveles de glucosa. En algunos estudios se vio un aumento de la incidencia de diabetes en los pacientes tratados con diuréticos, como se observó en el estudio *CAPP* y *ALLHAT*. El *NNH* (*Number Need Harm*), es decir, el número de pacientes necesarios para que se desarrolle un efecto adverso, en este caso aparición de un nuevo caso de diabetes, fue en cada uno de estos estudios de 125 y 167 respectivamente. En otros trabajos no se observaron diferencias en el riesgo de diabetes, como sucedió en el estudio *M.R.C. (Medical Research Council of Working Party)*. Si bien se plantea que el hiperinsulinismo podría ser potencialmente aterogénico, no hay evidencias de que el desarrollo de insulinoresistencia por diuréticos influya en una mayor morbilidad cardiovascular.

Un meta-análisis en red de los principales estudios publicados, que incluyó 145.152 pacientes, comparó entre sí las principales drogas antihipertensivas y el riesgo de diabetes que ellas ocasionan. Tomando los diuréticos como comparadores, los ARA II redujeron riesgo de diabetes 43%, (RR 0,57 IC de 0,46 a 0,72); los IECA lo redujeron 33% (RR 0,67 IC 0,56 – 0,80), y los bloqueantes del calcio 25%, (RR 0,75 IC de 0,62 – 0,90). Mientras que los BB no tuvieron efecto, (RR 0,90 IC de 0,75-1,09). Este meta análisis parecería demostrar que los diuréticos podrían aumentar el riesgo de diabetes en forma discreta, comparados a otras drogas (*Elliott W*). La desventaja de este tipo de análisis es la gran heterogeneidad de las muestras, pues comparamos entre sí drogas que inicialmente no formaban parte del estudio. Por otra parte, la diabetes no fue la variable de estudio en estos trabajos y los criterios de diagnóstico de diabetes cambiaron en 1997 cuando muchos de los trabajos incluidos son anteriores a esa fecha. Una extensión de este meta análisis concluye que los diuréticos aumentarían el riesgo de diabetes alrededor de un 34% (RR 1,34 – 1,13-1,63) (*Simon A*).

Como conclusión, parecería que los diuréticos podrían aumentar el riesgo de diabetes en forma modesta, alrededor de 3 o 4%. La hipopotasemia podría tener un rol causal. Por ende, su manejo adecuado reduciría el riesgo, entre otras cosas, con asociación a fármacos que la reducen como los IECA. Muchos de los casos de hiperglucemia se corrigen con la suspensión del fármaco. No se ha descripto mayor riesgo de eventos vinculados al aumento de la glucemia ocasionada por los diuréticos, pero el tiempo de observación, probablemente (*Marvin Moser, MD-Ehud Grossman*).

Las tiazidas incrementan los niveles de ácido úrico en 0,8 a 1,5 mg/dl y pueden precipitar ataques gotosos en individuos predispuestos. Este efecto se atenúa con las dosis más bajas recomendadas en el tratamiento de la hipertensión actualmente (*Marvin Moser, MD-Ehud Grossman*). En un estudio poblacional de casos y controles, se observó que los diuréticos aumentan riesgo de gota en forma significativa, mucho más que cualquier otro antihipertensivo (RR 2,36 IC 2,21 a 2,52). Los BB también aumentan el riesgo, pero en menor medida (RR 1,48 IC 1,40 a 1,57). Algo similar ocurre con los IECA, (RR 1,24 IC 1,17 a 1,42) y los ARA II (RR 1,29 IC 1,16 a 1,43). Mientras que losartan, a diferencia del resto de los ARA II, se asoció a menor riesgo de desarrollo de gota, RR 0,81 (IC 0,70 a 0,94) al igual que los bloqueantes del calcio RR 0,87 (IC de 0,82 a 0,93). La explicación a este efecto es que los bloqueantes del calcio producen aumento del filtrado glomerular y, por ende, la uricosuria, y losartan tiene a su vez efecto uricosúrico con capacidad de reducir los niveles de ácido úrico un 20 a 25% (*Choi HK, Soriano LC*).

Se ha reportado mayor riesgo de hiponatremia. Se desarrolla las primeras semanas de tratamiento, sobre todo en mujeres añosas y de bajo peso. El mecanismo es multicausal. El diurético produce inhibición del simporter sodio /cloro en TCD, que es el sector diluyente. Las tiazidas ocasionan reducción de la volemia y estimulación de la liberación no osmótica de ADH, con retención de agua. Aumentan la permeabilidad al agua en los túbulos colectores con aumento de la expresión de receptores de acuaporina. La hiponatremia es más común con las tiazidas que con los diuréticos potentes. Se desarrolla de manera brusca en cuestión de horas y suele aparecer dentro de las 2 semanas del inicio de tratamiento (*Barber J, McKeever TM, McDowell SE*).

Los diuréticos pueden comprometer el bienestar del paciente por el desarrollo de impotencia, calambres y debilidad. La impotencia se observa en 5 a 10% de los pacientes. Este efecto se puede mejorar en ocasiones con una reducción de la dosis. Es difícil evaluar el papel de los diuréticos como factor causal dado que la mayor parte de las veces son pacientes ancianos y tienen múltiples alteraciones previas.-Pueden ocasionar nocturia e incontinencia, aunque con dosis matinales este efecto se atenúa (*Marvin Moser, MD-Ehud Grossman*).

Los diuréticos tiazídicos se contraindican en presencia de insuficiencia renal con filtrado glomerular menor a 30 ml/min y en insuficiencia hepática. Sin embargo, un reciente estudio sugirió la posibilidad de utilizar clortalidona en pacientes con enfermedad renal crónica y filtrados menores a 30 ml/min en casos de hipertensión resistente (*Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE*).

Dosis

Clortalidona: En hipertensión arterial la dosis recomendada es 12,5 a 25 mg/día

Hidroclorotiazida: 12,5 a 50 mg/día.

Indapamida: 1,25 mg a 2,5 mg/día en una sola toma diaria.

Betabloqueantes (BB)**Mecanismo de acción**

Los BB inhiben los receptores beta, bloqueando de esa manera la acción de la adrenalina y noradrenalina. El efecto antihipertensivo se explica por reducción del gasto cardíaco, inhibición de la liberación de renina y de angiotensina II, bloqueo de los receptores alfa pre sinápticos que liberan noradrenalina y disminución de la actividad vasomotora central (*Wallin D*).

Reducen la tensión arterial y permiten en monoterapia obtener el control en la mitad de los pacientes hipertensos, aunque su eficacia se reduce en los ancianos.⁷ Por mucho tiempo los β bloqueantes fueron considerados drogas de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial. Los últimos años se han publicado estudios en los cuales no demostraron reducir las complicaciones cardiovasculares derivadas de la hipertensión de la misma manera que los diuréticos o las otras drogas.

En una revisión sistemática, se compararon BB con diuréticos en pacientes ancianos sobre un total de 16.164 pacientes tomados de 10 estudios. Los diuréticos demostraron ser más eficaces que los BB. Con el empleo de diuréticos se redujo el riesgo de ACV un 39% (RR 0,61 IC de 0,51 a 0,72), el riesgo de cardiopatía isquémica 26% (RR: 0,74 IC de 0,64 a 0,85), la mortalidad cardiovascular se redujo 25% (0,75 IC 0,64 a 0,87) y la mortalidad total 14% (RR 0,86 con un intervalo de confianza de 0,77 a 0,96) (*Messerly F*).

Un meta análisis de 17 estudios randomizados –que utilizaron atenolol como droga de inicio– planteó dudas sobre su eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial. Atenolol comparado con placebo, sobre 4 estudios con un total de 6.825 pacientes, no redujo mortalidad total (RR 1,01), ni mortalidad cardiovascular (RR 0,99). Comparado con otras drogas, atenolol demostró aumentar la mortalidad alrededor de un 13% (RR 1,13 IC 1,02 a 1,25). Sobre la mortalidad cardiovascular hubo una tendencia a aumentar la mortalidad sin significación estadística (RR 1,16 IC de 1,00 a 1,34) (*Bo Carlberg*).

En otro meta análisis se han evaluado los efectos de los β bloqueantes sobre los principales eventos cardiovasculares comparados con otras drogas. Se analizaron 16 estudios con un total N: 105.951 pacientes. Los β bloqueantes, comparados con otras drogas, aumentaron el riesgo de ACV 16% (RR 1,16 IC 1,04 a 1,30). No demostraron diferencias en el riesgo de mortalidad (RR 1,03 IC 0,99 a 1,08) o riesgo de infarto de miocardio. Sin embargo, comparados con placebo los BB redujeron riesgo de ACV, aunque en menor medida que otros antihipertensivos. Sin embargo, este trabajo fue criticado porque no fueron incluidos todos los estudios relevantes, las

poblaciones eran heterogéneas y no se tuvieron en cuenta las diferencias de presión conseguidas en las diferentes ramas de tratamiento (*Lindholm L*).

Explicaciones a su menor eficacia

Se postula que los motivos que explicarían esta menor eficacia serán entre otros una menor reducción de la presión arterial comparados con otros antihipertensivos, como se ha observado en los estudios LIFE, y ASCOT, que analizaremos más adelante (*Alberto Ranieri De Caterina, MD*).

Los BB son menos eficaces en reducir la presión aórtica central que los diuréticos y los IECA, ARA II y bloqueantes del calcio, una acción que algunos han dado en llamar “efecto pseudo antihipertensivo”.

Los BB producen discreta ganancia de peso y probablemente producen efectos adversos a nivel metabólico con aumento de la insulinoresistencia.

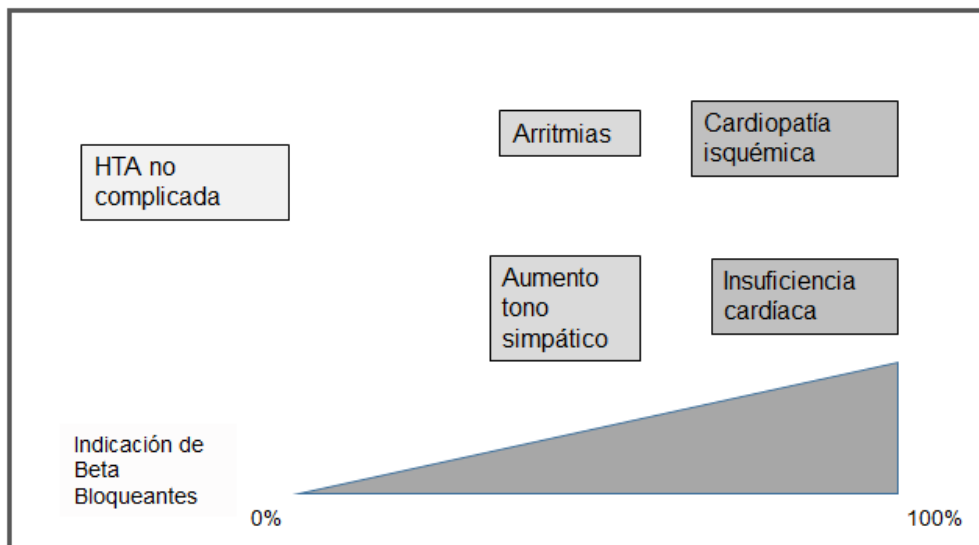
En el estudio UKPDS los pacientes tratados con atenolol tuvieron un aumento de peso de alrededor de 3,4 kg en promedio. El estudio GEMINI comparó metoprolol vs carvedilol en pacientes diabéticos hipertensos. Los pacientes tratados con metoprolol tuvieron mayor aumento de peso (1,2 kg promedio en el grupo metoprolol vs 0,17 kg en el grupo carvedilol). El valor de Hb A1c no se modificó en los tratados con carvedilol, pero se incrementó 0,15% en los tratados con metoprolol (*Messerly F*).

Se ha postulado que otra de las razones que explicaría la falta de eficacia sería vinculado al tipo betabloqueante seleccionado, dado que atenolol fue el más utilizado en los estudios. Suponiendo con ello que otros BB serían más eficaces. Atenolol es hidrosoluble, por esta razón, logra menos penetración en el sistema nervioso y obtiene menor reducción de los niveles de activación simpática por la mañana, con lo cual el grado de protección es más reducido. Además, la vida media de atenolol no permite control de la TA durante las 24 horas si se administra en una toma diaria (*Alberto Ranieri De Caterina, MD*).

Se postula que los nuevos BB como carvedilol, bisoprolol y nebulolol –que tendrían un perfil hemodinámico más favorable– serían más eficaces. Sin embargo, no han sido evaluados en el marco de ensayos clínicos controlados para este fin en pacientes hipertensos, aunque sí se han ensayado exitosamente en insuficiencia cardíaca (*Alberto Ranieri De Caterina, MD*).

Como conclusión se puede considerar a los BB como drogas de primera línea en el tratamiento de la hipertensión en pacientes con hipertensión asociada a cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o taquiarritmias (Figura 7). Otras indicaciones posibles de betabloqueantes como drogas de elección son las asociaciones con hipertiroidismo, migraña o temblor esencial.

Figura 6.5. Indicaciones de *b* bloqueantes.



Inhibidores de enzima convertidora (IECA)

Inhiben la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II no solamente en circulación sino también en los tejidos. Los IECA reducen los niveles de angiotensina II y en forma adicional también de aldosterona. Aumenta los niveles del heptapéptido angiotensina 1-7 de propiedades vasodilatadoras. Incrementan los niveles de quininas que ocasionan un efecto vasodilatador adicional (*Schmieder R*).

Logran controlar la hipertensión en monoterapia en 35 a 70% de los casos. Combinados con diuréticos logran un efecto adicional en 15 a 25% (*Williams G*). Se plantea que los pacientes más jóvenes, con niveles más elevados de renina responderían mejor a un IECA. Sin embargo, los pacientes ancianos también mostraron responder adecuadamente. En el estudio australiano de hipertensión *ANBP II*, en pacientes de 65 a 84 años, la comparación IECA vs diuréticos, mostró la misma eficacia. Aunque los efectos sobre la protección del ACV fueron algo menores para los IECA.

El estudio *CAPP* (*Hansson L*) demostró que los IECA tiene la misma eficacia que diuréticos y betabloqueantes. Con menor protección para desarrollo de ACV respecto a diuréticos.

En el estudio *PROGRES*, randomizado doble ciego, se reclutaron 6.105 pacientes luego de un ACV o AIT. Se comparó en un grupo perindopril vs placebo y en otro grupo la combinación perindopril + indapamida. Se redujo el riesgo de desarrollo de un nuevo ACV 28% (RR 0,72 IC 0,62 a 0,83) en el grupo tratamiento combinado. Algo menor fue el efecto del tratamiento único con perindopril.

El estudio *HOPE* demostró la eficacia de los IECA en el tratamiento de pacientes con elevados factores de riesgo independientemente de los valores de tensión arterial.

En un meta análisis, de la base de datos *COCHRANE*, los IECA demostraron reducir riesgo de mortalidad un 17% (RR 0,83 IC 0,72 a 0,95), ACV 35% (RR 0,65 IC de 0,52 a 0,82), cardiopatía isquémica 19% (RR 0,81 IC de 0,70 a 0,94) y eventos cardiovasculares 24% (RR 0,76 IC de 0,67 a 0,85) (*Quyn Buy*).

En suma, los IECA reducen las complicaciones crónicas de la hipertensión de manera similar a diuréticos y betabloqueantes. Protegen menos contra el riesgo de ACV, comparados a diuréticos, pero ocasionan menos riesgo de diabetes y no hay diferencias en mortalidad cardiovascular.

Combinados con diuréticos, logran un efecto sinérgico y mostraron reducir mortalidad y riesgo cardiovascular en pacientes con ACV. En tratamiento combinado, también se han mostrado eficaces asociados con bloqueantes del calcio. Reducen la masa ventricular izquierda en los pacientes que tienen hipertrofia ventricular secundaria en mayor medida que otras drogas (*M Ritter*). Protegen al riñón de los efectos de la hipertensión, reducen proteinuria y reducen progresión del daño renal (*Chen T*).

Se considera a los IECA como drogas de primera línea en el tratamiento antihipertensivo. Son drogas de elección para el tratamiento de poblaciones especiales como los diabéticos. Parece ser tener menor eficacia en prevención de ACV. Otros usos o indicaciones de los IECA son hipertensión y crisis renales de la esclerodermia, hipertensión e insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica, independientemente de los valores de presión arterial.

Hipertensión y nefropatías, los IECA reducen la proteinuria y disminuyen la progresión a la IRC en los pacientes con glomerulonefritis y nefropatía diabética (*M Ritter*). En los pacientes con infarto agudo de miocardio, en el período peri infarto reducen la mortalidad. Sobre todo, en los pacientes con disfunción sistólica.

Respecto a los efectos adversos, los desarrollaremos más extensamente en el capítulo de inhibidores de enzima convertidora.

Dosis

Adultos: con enalapril se recomienda comenzar con dosis bajas. Cuando llegamos a dosis 10 a 20 mg/día de enalapril y no se logra reducir en forma apropiada la presión arterial, se puede agregar una segunda droga, preferiblemente un diurético.

Otras opciones terapéuticas con IECA son el ramipril y perindopril, que sus dosis se titulan entre 2.5 mg y 10 mg/día. Estas opciones se pueden emplear una vez al día.

Inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARA II)

Inhiben en forma competitiva el receptor de la angiotensina II (AT), particularmente el subtipo AT1 (*Randa Hilal-Dandan*). Reducen la resistencia periférica sin ocasionar aumento de la frecuencia cardíaca. Han demostrado igual eficacia que el enalapril en el control de la hipertensión arterial (*Goodfriend T*).

En el estudio *LIFE* se compararon atenolol vs losartan como tratamiento primario en pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda detectada por ECG. No se demostraron diferencias en la mortalidad total, aunque se redujo la aparición de nuevos casos de diabetes y hubo menor riesgo de ACV en el grupo tratado con losartan. Debe tenerse en cuenta que el atenolol no era el comparador adecuado porque la edad media de los pacientes era de 65 años y los betabloqueantes no son recomendados como antihipertensivos en ancianos; por ello, las conclusiones de este estudio no son generalizables para la práctica clínica habitual (*Dalhoff B*).

En el estudio *SCOPE* se evaluó el efecto del candesartan vs placebo sobre eventos cardiovasculares en pacientes ancianos con HTA leve. No se demostraron diferencias significativas en la variable primaria (*Lithell H, Hansson L*).

Una comparación entre valsartan y amlodipina (el estudio *VALUE* en un grupo de pacientes hipertensos mayores de 50 años) no demostró diferencias entre ambos esquemas de tratamiento (*VALUE randomized trial*).

En el estudio *TRANSCEND* se evaluó la eficacia de telmisartan en pacientes con hipertensión de alto riesgo cardiovascular por la presencia de diabetes, o enfermedad cardiovascular previa que no hubieran tolerado un IECA. Telmisartan no demostró diferencias significativas en la morbilidad cardiovascular (*S Yusuf; K Teo*).

Estos trabajos –independientemente de algunas discusiones metodológicas–, al ser analizados en conjunto, no muestran diferencias estadísticamente significativas con los otros grupos de drogas.

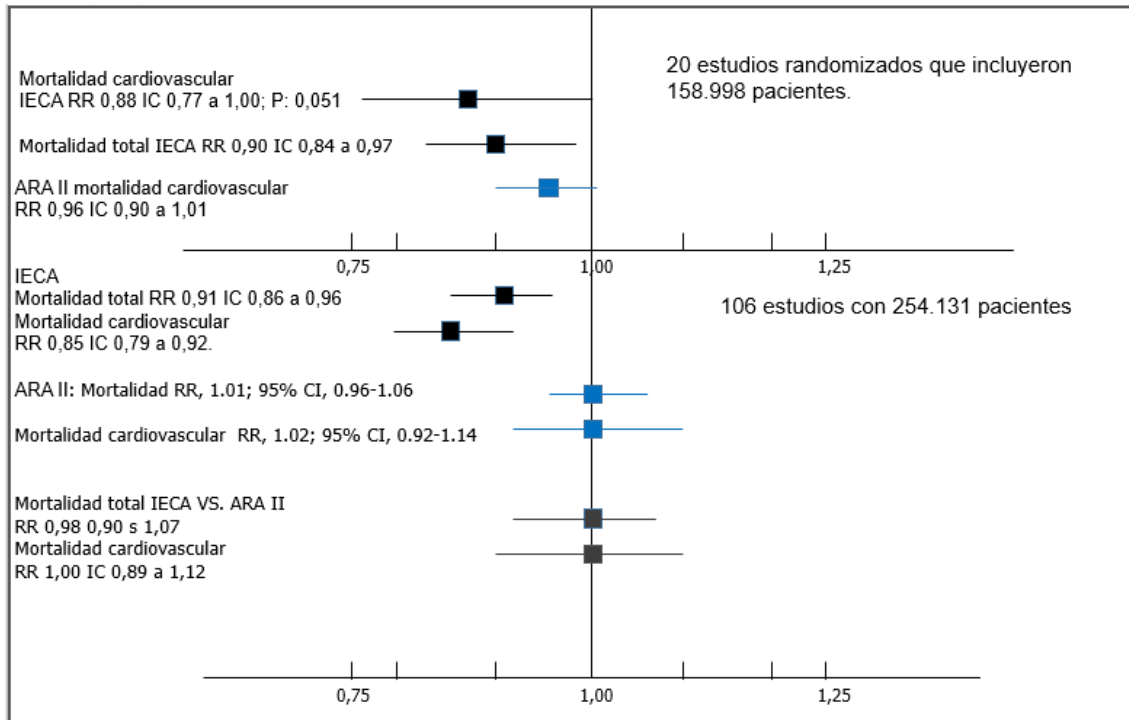
En una revisión sistemática de estudios, comparativa entre IECA y ARA II, no se demostraron diferencias entre ambos. El control de la presión arterial no tuvo una diferencia significativa entre ambos grupos de drogas. Se logró el objetivo de tensión arterial en monoterapia en 55% de los casos con cualquiera de las dos. Tampoco se demostraron diferencias en la mortalidad ni sobre la evolución de la masa ventricular izquierda, medidas en ecocardiogramas seriados. Con respecto a los efectos adversos, los pacientes tratados con IECA tuvieron más tos que los tratados con ARA II, 9,9%, vs 3,2% en el grupo ARA II (*Matchtar D*).

Estudios más recientes y con particular énfasis en la evaluación de variables duras han dado resultados contradictorios. En un meta análisis compararon los efectos de los IECA vs ARA II sobre mortalidad total y cardiovascular. Se analizaron 20 estudios randomizados que incluyeron 158.998 pacientes. Los IECA mostraron reducción de la mortalidad total un 10% (HR 0,90 IC 0,84 a 0,97). Los ARA II no mostraron el mismo efecto sobre mortalidad total (HR 0,99). Sobre la mortalidad cardiovascular los IECA mostraron una tendencia a la reducción en el límite de la marginalidad estadística (HR 0,88 IC 0,77 a 1,00; P: 0,051). Los ARA II no tuvieron efectos en la mortalidad cardiovascular (HR 0,96 IC 0,90 a 1,01) (*Laura C. van Vark, Michel Bertrand*).

Otro meta análisis con mayor número de pacientes, que abarcó 106 estudios con 254.131 pacientes, mostró que los IECA son eficaces en reducción de mortalidad total (HR 0,91 IC 0,86 a 0,96), mortalidad cardiovascular (HR 0,85 IC 0,79 a 0,92). Además, reducen todas las compli-

caciones crónicas de la hipertensión como IAM, ACV y fallo renal. Los ARA II no reducen mortalidad total ni cardiovascular. Reducen riesgo de ACV (HR 0,91 IC 0,85 a 0,97), diabetes, fallo renal y duplicación de creatinina (Figura 8) (*Sripal Bangalore, MD, MHA; Robert Fakhri*).

Tabla 6.3. Comparación IEC y ARA II en mortalidad total y cardiovascular.



Sin embargo, en el mismo meta análisis cuando analizaron la comparación entre IECA y ARA II no se demostraron diferencias, excepto en el retiro por efectos adversos, que fue mayor para los tratados con IECA. Los autores de este meta análisis atribuyen las diferencias al diseño de los estudios más que a una verdadera diferencia de eficacia entre ambos tratamientos. Los estudios con IECA son anteriores al año 2000 y los del ARA II posteriores. Esto explicaría que hay una menor tasa de eventos en el grupo placebo comparado al grupo ARA II.

Más allá de cualquier controversia, se puede concluir que los ARA II no son más eficaces que los IECA y son más costosos.

El concepto del bloqueo dual, asociando IECA y ARA II, surge sobre la base de conceptos fisiopatológicos de un posible efecto sinérgico entre ambos grupos de drogas. Algunos estudios habían mostrado beneficios menores en variables subrogadas, como mejoría de proteinuria o, en el caso de ICC, reducción de admisiones hospitalarias. Sin embargo, el estudio *ONTARGET* que luego analizaremos en el capítulo de inhibidores del sistema renina angiotensina, demostró beneficios menores, con alto riesgo de efectos adversos.

Como conclusión de este trabajo, no hay claros beneficios en asociar este grupo de drogas.

Como para confirmar esta observación, un metaanálisis nos muestra que el añadido de un ARA II a un IECA, o viceversa, no añade mayores beneficios e incrementa el riesgo de efectos adversos (*Hans-Joachim Anders, M.D.*).

Dado que los ARA II muestran algunos puntos negativos en comparación a otros grupos, no existen diferencias comparados a los IECA, y su costo es significativamente mayor. Solamente deben considerarse cuando deba utilizarse un IECA, pero exista demostrada intolerancia al mismo.

Posología. Dosis

Vía oral: Losartan: 25 a 50 mg/día, administrado dos veces vez al día. Después de varias semanas puede aumentarse hasta un máximo de 100 mg/día.

Otras opciones son:

Valsartan inicio 40 mg por día, hasta una dosis máxima 160 mg/día.

Candesartan desde 8 mg a 32 mg día.

Telmisartan desde 20 mg a 80 mg al día.

Bloqueante del calcio

Son un grupo de drogas que actúan por inhibición del canal de calcio voltaje-dependiente. Se clasifican en dihidropiridinas (DHP) y no DHP, entre las cuales tenemos verapamilo y diltiazem.

Son drogas eficaces como antihipertensivas y logran controlar la hipertensión en estadios I y II en 40 a 45% de los casos. Con el añadido de una segunda droga, logran un control adicional en 75 a 80% de los casos (*Abernethy D*).

Varias dihidropiridinas han demostrado eficacia en estudios comparativos contra placebo.

Nitrendipina demostró reducción de riesgo de ACV en ancianos con hipertensión sistólica (*Staensen J, Fagard R*).

Felodipina también mostro igual eficacia (*Hansson L- Brown M*), al igual que nifedipina de acción prolongada en pacientes con hipertensión.

Entre los no dihidropiridínicos diltiazem se mostró eficaz en pacientes hipertensos. En general los no dihidropiridínicos se suelen reservar para uso en arritmias supra ventriculares o cardiopatía isquémica por sus efectos inotrópicos y bradicardizantes.

Los bloqueantes del calcio no muestran diferencias con los diuréticos, empleados en primera línea en pacientes ancianos (*Hansson L*).

En el estudio *ALLHAT*, que analizaremos más adelante, la comparación clortalidona vs amlodipina no demostró diferencias significativas, (RR 0,98 IC 0,9–1,07), pero en análisis de variables secundarias, el riesgo de fallo de bomba fue algo mayor en el grupo amlodipina, (RR 1,38 IC 1,25 a 1,52) y el riesgo de ACV fue similar en ambos grupos (RR 0,93 IC 0,82 a 1,06).

Si bien los bloqueantes del calcio parecen reducir significativamente el riesgo de ACV, comparadas con IECA, BB y ARA II, no parecen proteger de la misma manera contra el riesgo de fallo de bomba, e, incluso, comparados a otras drogas, parece aumentarlo.

Los resultados recientes del estudio *ASCOT* y *ACOMPLISH* que luego analizaremos, han llevado a las guías británicas NICE a repositionar favorablemente el uso de bloqueantes del calcio como primera línea de tratamiento. Sin embargo, estos trabajos tienen puntos de controversias que ponen en tela de juicio la interpretación de sus resultados, como lo veremos más adelante.

En un meta análisis de la base de datos *COCHRANE*, los bloqueantes del calcio mostraron reducción de riesgo de ACV 42% (RR 0,58 IC de 0,41 a 0,84), eventos cardiovasculares 29% (RR 0,71 IC de 0,57 a 0,87). Pero no redujeron mortalidad RR 0,86 IC de 0,698 a 1,09) (*Quyn Buy*).

Por el contrario, las dihidropiridinas de acción rápida, como la nifedipina, se desaconsejan porque podrían aumentar la mortalidad cardiovascular. Se atribuye a un efecto vasodilatador rápido que podría aumentar la descarga simpática de manera refleja y ocasionar arritmias e isquemia miocárdica (*Furberg C*). Este efecto no parece extenderse a las dihidropiridinas de acción prolongada.

Los bloqueantes del calcio tienen la misma eficacia que los diuréticos en reducir los eventos cardiovasculares. Aumentan en algunos estudios el riesgo de fallo de bomba y hay pruebas que las dihidropiridinas de acción corta no serían recomendables porque aumentan la mortalidad cardiovascular.

Análisis de la medicina basada en la evidencia en la selección de drogas

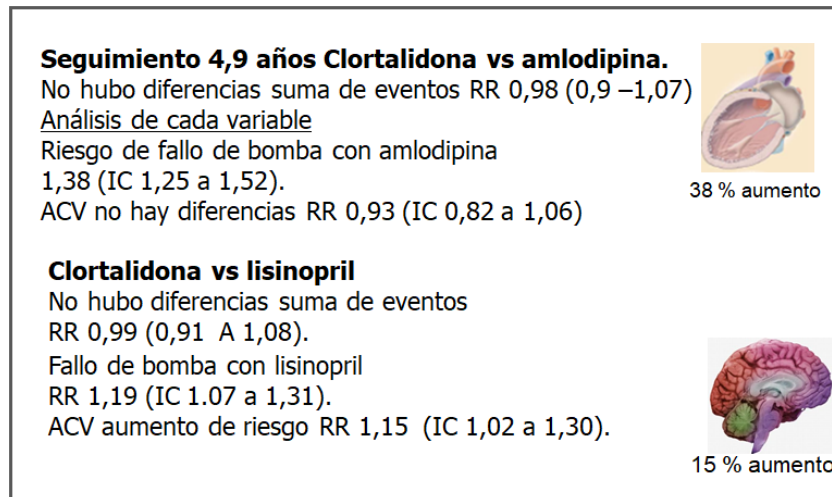
Se han publicado muchos estudios comparativos y meta análisis entre diferentes estrategias de tratamiento farmacológico. Trataremos de analizar las más importantes.

El estudio *ALLHAT* comparó amlodipina, clortalidona, lisinopril y doxazosina entre 42.418 pacientes hipertensos con uno o más factores de riesgo cardiovascular. La rama doxazosina se suspendió prematuramente por desarrollo de efectos adversos serios, por lo que la comparación continuó entre las otras tres. Al cabo de 4,9 años, no hubo diferencias significativas para los eventos cardiovasculares mayores entre amlodipina y clortalidona, (RR de 0,98 IC de 0,90 a 1,07). En las variables secundarias, amlodipina tuvo un riesgo mayor de fallo de bomba (RR 1,38 IC 1,25 a 1,52) respecto al grupo diuréticos. La comparación entre clortalidona y lisinopril tampoco mostró diferencias significativas en la variable primaria eventos cardiovasculares (RR fue de 0,99).

El riesgo de fallo de bomba fue algo mayor para el grupo lisinopril (RR: 1,19 IC 1,07 a 1,31) y el riesgo de ACV también aumentó (RR: 1,15 IC 1,02 a 1,30) (Figura 9). El riesgo de diabetes fue algo mayor para la clortalidona. Se desarrolló diabetes en 11,6% de los pacientes del grupo

clortalidona, vs 9,8% en el grupo amlodipina y 7,8% en el grupo lisinopril. Los beneficios de la clortalidona se mantuvieron en los pacientes con síndrome metabólico y en diabéticos. En los pacientes de raza blanca se mantuvo el mayor riesgo de fallo de bomba en los tratados con amlodipina (*ALLHAT trial*).

Figura 6.6. Resultados del estudio ALHATT.



Un meta-análisis en red, que tomó datos de 42 estudios e incluyó 192.478 pacientes, confirma los resultados del *ALLHAT*. Cuando comparamos IECA vs diuréticos, se observó una reducción del riesgo de ICC, RR: 0,88 (0,80-0,96). Sobre el riesgo de ACV, también fue menor para los diuréticos RR: 0,86 (0,77-0,97). Cuando se comparó diuréticos vs bloqueantes del calcio, no hubo diferencias sobre el riesgo de cardiopatía isquémica, RR: 0,89 (0,76 a 1,01). Sobre el desarrollo de ICC, el riesgo se reduce con el uso de diuréticos respecto a los bloqueantes del calcio (algo similar a otros estudios) RR: 0,74 (0,67-0,81). No hubo diferencias para el desarrollo de ACV (RR: 1,02 IC de 0,91-1,14), al igual que para eventos cardiovasculares y mortalidad (RR: 0,94 IC de 0,89-1,00 y RR: 0,95 IC de 0,87-1,04) respectivamente (*Psaty B*).

El meta-análisis *BPLTT*, que incluyó 162.341 pacientes con un seguimiento medio de 2 a 8 años, no pudo demostrar diferencias sustanciales entre las diferentes drogas estudiadas. Cuando comparamos los bloqueantes del calcio con los diuréticos, se observa una clara reducción del riesgo de fallo de bomba con los diuréticos.

En definitiva, parecería que lo más importante sería la reducción de la presión arterial, más que la elección de la droga.

Dos estudios han reavivado la discusión sobre la selección de drogas. El estudio *ASCOT B PLA*, y *ACOMPLISH* que analizaremos más profundamente en el capítulo de bloqueantes del calcio. Estos estudios sugerirían a priori, que la combinación IECA/bloqueantes del calcio sería superior a la combinación IECA/diuréticos; sin embargo, las limitaciones metodológicas de ambos no permiten aseverar tal afirmación.

Uno de los mayores meta-análisis tuvo como objetivo comparar los efectos de las diferentes clases de drogas sobre el riesgo de ACV y cardiopatía isquémica. Analizó un total de 147 estudios, con un total de 446.000 pacientes.

Por cada reducción de la TAS en 10 mm Hg y 5 mm Hg de reducción en la TAD, se reduce el riesgo de ACV 41% (RR 0,59 IC 0,52 a 0,67) y el riesgo de IAM 22% (RR 0,78 IC 0,73 a 0,83) sin mayores diferencias entre cada grupo de drogas. La reducción se mantiene hasta una TAS de 110 y TAD de 70, sin informe por debajo de estos valores. Los betabloqueantes fueron comparados contra placebo en 32 estudios, y con otras drogas en 5 estudios. Los pacientes –reclutados luego del evento coronario agudo– tuvieron una reducción más significativa de un 31%, RR 0,69 IC de 0,62 a 0,76. Cuando los pacientes fueron reclutados más tardíamente, no hubo diferencias significativas, RR 0,87 IC de 0,71 a 1,06. Los bloqueantes beta han demostrado un beneficio adicional en el período agudo del infarto, con una reducción adicional de 29%. Pero esta diferencia no se extiende al período crónico de la cardiopatía isquémica. No hay diferencias significativas entre las 5 clases de drogas, incluidos los bloqueantes beta. Sobre el riesgo de ACV, la reducción es más significativa para los bloqueantes del calcio (RR 0,91 IC 0,84 a 0,98) comparados con otras drogas. La posible explicación a este fenómeno es que logran una reducción mayor de la presión aórtica y, en esto, se diferencian de los bloqueantes beta. Sobre el riesgo de fallo de bomba, los bloqueantes del calcio lo reducen comparados con placebo, pero, comparados con otras drogas, lo aumentan en forma significativa (RR 1,22 IC 1,10 a 1,35) (*MR Law, JK Morris*).

Combinación de drogas

Muchos pacientes con hipertensión necesitan dos o más drogas para lograr el objetivo de TA. En contraposición la mitad de los hipertensos tiene HTA leve y, por ende, podría responder a monoterapia. Cuando se decide el tratamiento combinado, existen múltiples posibilidades exploradas (Figura 10). Considerando las evidencias clínicas y los efectos hemodinámicos, una de las drogas debería ser, por norma, un diurético tiazídico a bajas dosis.

La combinación de drogas a bajas dosis puede ser una estrategia terapéutica preferible al incremento de la dosis en pacientes con control inadecuado de la presión arterial. Estos resultados explican por qué en los pacientes con valores de TAS/TAD por encima de 20/10 mm Hg por sobre el objetivo de presión arterial podría considerarse iniciar la terapia con dos fármacos.

Uno de los mayores metaanálisis publicados en pacientes con hipertensión fue realizado con análisis de 50 ensayos clínicos controlados que evaluaban los efectos de dos drogas de diferentes grupos combinadas. En el mismo se evidenció que la combinación de dos drogas a dosis usuales produce un efecto aditivo que duplica la eficacia superando al aumento de dosis de una droga individual. La reducción de dosis permite por otra parte mejorar la tolerancia David (S. Wald, MD, Malcolm Law).

Conclusión

Las guías del ACC han reducido los puntos de corte para la definición de hipertensión y, por ende, aumentarían la prevalencia de hipertensión.

Hay varios puntos de crítica a las guías del ACC. Entre ellos podemos mencionar:

El punto de corte para indicar tratamiento farmacológico se ha fijado en 10%. Este valor surge de estimaciones indirectas. Por un lado, el estudio *SPRINT*, que hemos analizado, tomaba un punto de corte mayor 15%, estimado con el sistema de puntuación *Framingham*.

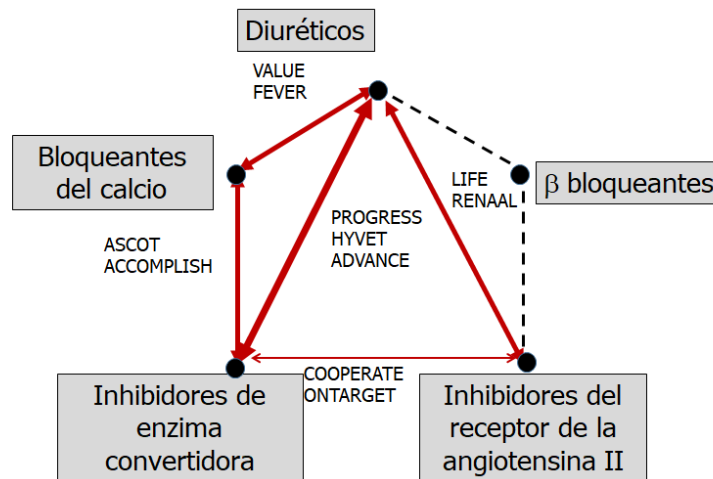
Las guías del ACC toman el sistema de puntuación con el cálculo de riesgo norteamericano empleado en hiperlipidemias, que luego analizaremos. Además, los resultados del estudio *SPRINT* no se replicaron en otros estudios como hemos expuesto en objetivos.

Es muy difícil lograr un valor menor a 130 mm hg en un paciente geronte, sobre todo si tiene aumento de la presión de pulso, pues exponemos a los pacientes a hipotensión ante el remodelado de su árbol arterial.

Probablemente las Guías europeas se adaptan más a nuestro medio y las recomendaciones parecen ser más conservadoras

En ese sentido haciendo un análisis de riesgo beneficio probablemente un objetivo de TA menor a 140 /90 mm Hg sea más razonable como sugieren las más recientes recomendaciones de la *American Family Physicians*.

Figura 6.7. Combinaciones de drogas.



*Nota. Las líneas más gruesas indican las combinaciones más evaluadas.
Las líneas discontinuas combinaciones no recomendadas*

Bibliografía

Abernethy D. Calcium Chanel blockers N Engl. J Med 1999;341:1447-1456.

ACCORD Study Group. Effects of intensive blood -pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Eng J Med. 2010;362(17):1575-85.

- Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, Tu W. Chlor-thalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021 Dec 30;385(27):2507-2519. doi: 10.1056/NEJMoa2110730. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34739197; PMCID: PMC9119310.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002 Dec 18;288(23):2981-97. doi: 10.1001/jama.288.23.2981. Erratum in: *JAMA* 2003 Jan 8;289(2):178. Erratum in: *JAMA.* 2004 May 12;291(18):2196. PMID: 12479763.
- Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2016 Nov 24;375(21):2096-2098. doi: 10.1056/NEJMcibr1608564. PMID: 27959742.
- Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(12):CD004349
- Bakris G, Sorrentino M. Redefining Hypertension - Assessing the New Blood-Pressure Guidelines. *N Engl J Med.* 2018 Feb 8;378(6):497-499. doi: 10.1056/NEJMp1716193. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29341841..
- Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Ogedegbe G, Weintraub H, Messerli FH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. *Mayo Clin Proc.* 2016 Jan;91(1):51-60. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.019. PMID: 26763511.
- Bangalore S, Toklu B, Gianos E, Schwartzbard A, Weintraub H, Ogedegbe G, Messerli FH. Optimal Systolic Blood Pressure Target After SPRINT: Insights from a Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Med.* 2017 Jun;130(6):707-719.e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.004. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28109971.
- Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2010 Feb 18;362(7):590-9. doi: 10.1056/NEJMoa0907355. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089957; PMCID: PMC3066566.
- Brown M. Morbidity and Mortality in patients randomized to double blind treatment with a long acting Calcium channel blocker or Diuretic *Lancet* 2000; 356:366-71.
- Brown MJ, Cruickshank JK, Macdonald TM. Navigating the shoals in hypertension: discovery and guidance. *BMJ.* 2012 Jan 13;344:d8218. doi: 10.1136/bmj.d8218. PMID: 22246268..
- Buy Q. First Line treatment for hypertension *Am Fam Phys* 2010; 81: 1333.
- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet.* 2004 Nov 6-12;364(9446):1684-9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17355-8. Erratum in: *Lancet.* 2005 Feb 19;365(9460):656. PMID: 15530629.
- Chen T Chronic kidney disease *JAMA* 2019; 322:1294

- Chobanian AV. Hypertension in 2017-What Is the Right Target? *JAMA*. 2017 Feb 14;317(6):579-580. doi: 10.1001/jama.2017.0105. PMID: 28135357.
- Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LAG. Calcium channel blockers, losartan, and the risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012; 344: d8190.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013 Sep 4;310(9):959-68. doi: 10.1001/jama.2013.184182. PMID: 24002282.
- Coles S, Fisher L, Lin KW, Lyon C, Vosooney AA, Bird MD. Blood Pressure Targets in Adults With Hypertension: A Clinical Practice Guideline From the AAFP. *Am Fam Physician*. 2022 Dec;106(6):Online. PMID: 36521481.
- Dalhoff B Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for end point reduction in hypertension study LIFE *Lancet* 2002; 359:995.
- De Caterina AR, Leone AM. Why beta-blockers should not be used as first choice in uncomplicated hypertension. *Am J Cardiol*. 2010 May 15;105(10):1433-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.068. Epub 2010 Mar 30. PMID: 20451690.
- Devereaux R Effects of Losartan in hypertensive patients *Ann Int Med* 2003; 139:169
- DiNicolantonio JJ, Mehta V, O'Keefe JH. Is Salt a Culprit or an Innocent Bystander in Hypertension? A Hypothesis Challenging the Ancient Paradigm. *Am J Med*. 2017 Aug;130(8):893-899. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.03.011. Epub 2017 Apr 1. PMID: 28373112..
- Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension*. 2011 Apr;57(4):689-94. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161505. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21383313.
- drugs be simplified? *BMJ* 2012;343:d8078doi: 10.1136/bmj.d8078 (Published 13 January 2012.
- Elliott W. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive Drugs a Network Meta analysis. *Lancet* 2007; 369:201-8.
- Ellison DH, Welling P. Insights into Salt Handling and Blood Pressure. *N Engl J Med*. 2021 Nov 18;385(21):1981-1993. doi: 10.1056/NEJMra2030212. PMID: 34788509.
- Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med*. 2009 Nov 26;361(22):2153-64. doi: 10.1056/NEJMra0907219. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1877. PMID: 19940300.
- Eva M. Lonn, M.D., Jackie Bosch, Ph.D., Patricio López-Jaramillo, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., Lisheng Liu, M.D., Prem Pais, M.D., Rafael Diaz, M.D., Denis Xavier, M.D., Karen Sliwa, M.D., Ph.D., Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease DOI: 10.1056/NEJMoa1600175

- Furberg C Nifedipine increase mortality in patients with heart disease *Circulation* 1995; 92:1326-31.
- Goodfriend T. Angiotensin receptors and their inhibition *N. Engl. J. Med.* 1996; 334:25/1649-56.
- Grossman E, Verdecchia P, Shamiss A, Angeli F, Reboldi G. Diuretic treatment of hypertension. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 2(Suppl 2): S313-S319. doi:10.2337/dc11-s246
- Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) *European Heart Journal* (2018) 00, 1–98
- Hanson L. Randomized trial of effects of Calcium antagonist compared with Diuretic and beta blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. The Nordic Diltiazem study *Lancet* 2000; 356:359-64 789.
- Hansson L Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in Elderly. *Lancet* 1999; 354:1751-55.
- Hansson L. Effect of Angiotensin converting enzyme inhibition with compared conventional therapy on cardiovascular morbidity and Mortality *Lancet* 1999; 353: 611-16.
- Hansson L. Effects of intensive blood pressure lowering in patients with hypertension *The Lancet* 1998;351:1755-1762.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000 Jan 20;342(3):145-53.
- Hilal-Dandan R. Renin and Angiotensin en Goodman & Gilman. *The Pharmacological basis of therapeutics.* 13^a ed. Ch 26 Page 471
- Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, Chen R, You SC, Pratt N, et al., Comparison of cardiovascular and safety outcomes of chlorthalidone vs hydrochlorothiazide to treat hypertension, *JAMA Intern Med* 180(4):542-551, 2020
- Huang L, Trieu K, Yoshimura S, Neal B, Woodward M, Campbell NRC, Li Q, Lackland DT, Leung AA, Anderson CAM, MacGregor GA, He FJ. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2020 Feb 24;368:m315. doi: 10.1136/bmj.m315. PMID: 32094151; PMCID: PMC7190039.
- Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, Lew RA, Woods P, Glassman PA, Taylor AA, Hau C, Klint A, Huang GD, Brophy MT, Fiore LD, Ferguson RE; Diuretic Comparison Project Writing Group. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2022 Dec 29;387(26):2401-2410. doi: 10.1056/NEJMoa2212270. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36516076. *
- Jackson EK Drugs Affecting Renal Excretory Function en Goodman & Gilman´s *THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS* 13th ed. Chap 25 page 445
- James PA, Oparil S, Carter BL, 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014 Feb 5;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427. Erratum in: *JAMA.* 2014 May 7;311(17):1809. PMID: 24352797.

- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311:507-520.
- Julius S, Kjeldsen SE,; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004 Jun 19;363(9426):2022-31. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9. PMID: 15207952.
- Kasiske B Effects off Antihypertensive Therapy on serum lipids *Ann Int Med* 1995;122:13349
- Kotchen TA, Cowley AW Jr, Frohlich ED. Salt in health and disease--a delicate balance. *N Engl J Med*. 2013 Mar 28;368(13):1229-37. doi: 10.1056/NEJMra1212606. PMID: 23534562.
- Kyzer J Epidemiologic review of Calcium Channel blockers *Arch. Int. Med*. 2001; 161: 1145.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009 May 19;338: b1665. doi: 10.1136/bmj. b1665. PMID: 19454737; PMCID: PMC2684577.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
- Lindholm L should Beta blockers first choice in the treatment of primary hypertension *Lancet* 2005; 366:1545-53
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *JHypertens*2003; 21: 875–86
- Ma Y, He FJ, Sun Q, Yuan C, Kieneker LM, Curhan GC, MacGregor GA, Bakker SJL, Campbell NRC, Wang M, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hofman A, Gansevoort RT, Cook NR, Hu FB. 24-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022 Jan 20;386(3):252-263. doi: 10.1056/NEJMoa2109794. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34767706; PMCID: PMC9153854.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc. PMID: 23817082.
- Marin MJ, Fabregues G, Rodríguez PD, y col. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. *Rev Argent Cardiol* 80(2):121–129, 2012.

- Matchtar D. systematic review comparative effectiveness of Angiotensin converting enzyme inhibitors and Angiotensin II receptor blocker for hypertension *Annals Int Med.* 2008; 148:16-29.
- McManus RJ, Caulfield M, Williams B; National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE hypertension guideline 2011: evidence based evolution. *BMJ.* 2012 Jan 13;344: e181. doi: 10.1136/bmj. e181. PMID: 22246269.
- Medical Research Council of Working Party on mild and to moderate Hypertension *BMJ* 1977;1:1437.
- Messerli F. Half a Century of Hydrochlorothiazide: Facts, Fads, Fiction, and Follies the American Journal of Medicine (2011) 124, 896-899.
- Messerly F Are beta blockers efficacious as first line therapy for hypertension in the elderly *JAMA* 1998; 279:1903
- Messerly F. Body weight changes with beta blockers use *Am J Med* 2007; 120: 610.
- Moser M, Feig PU. Fifty years of thiazide diuretic therapy for hypertension. *Arch Intern Med.* 2009 Nov 9;169(20):1851-6. doi: 10.1001/archinternmed.2009.342. PMID: 19901136.
- Munter P. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *CIRCULATION* 2018 Jan 9;137(2):109-118.
- Muth C blood pressure target in primary car *BMJ* 2016;352: i813.
- O'Donnell M, Mentz A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, Yan H, Lee SF, Mony P, Devanath A, Rosengren A, Lopez-Jaramillo P, Diaz R, Avezum A, Lananias F, Yusuf S, Yusuf R, Chifamba J, Kabali C, Dagenais G, Lear SA, Teo K, Yusuf S; PURE Investigators. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2014 Aug 14;371(7):612-23. doi: 10.1056/NEJMoa1311889. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1267. PMID: 25119607.
- Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, Damasceno A, Delles C, Gimenez-Roqueplo AP, Hering D, López-Jaramillo P, Martinez F, Perkovic V, Rietzschel ER, Schillaci G, Schutte AE, Scuteri A, Sharman JE, Wachtell K, Wang JG. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet.* 2016 Nov 26;388(10060):2665-2712. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31134-5. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27671667.
- Olsen MH, Angell SY, Asma S, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet* 2016; 388: 2665–712.
- Perkovic B Redefining blood pressure target *N Engl J Med* 2015; 373: 2175.
- Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet.* 2015 Aug 22;386(9995):801-12. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61468-9. Epub 2015 Mar 29. PMID: 25832858.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001 Sep 29;358(9287):1033-41. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5. Erratum in:

- Lancet 2001 Nov 3;358(9292):1556. Erratum in: Lancet 2002 Jun 15;359(9323):2120. PMID: 11589932.
- Psaty B Health Outcomes associated with various antihypertensive therapies JAMA 2003; 289:2534.
- ReechaSofat Could NICE guidance on the choice of blood pressure lowering
- Ritter M. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension BMJ 2011; 342:d1673doi: 10.1136/bmj.d1673.
- S Yusuf; K Teo; C Anderson; J Pogue; L Dyal; I Copland; H Schumacher; Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events The Lancet; 2008; 372: 1174.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 2001 Jan 4;344(1):3-10. doi: 10.1056/NEJM200101043440101. PMID: 11136953..
- Salazar MR, Espeche WG, Leiva Sisniegues BC. ESTUDIOS NACIONALES DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y FACTORES DE RIESGO en libro de Hipertensión de la SAHA capítulo 10 página 38-42.
- Schargrotsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Ayçaguer LC, Touboul PJ, Boissonnet CP, Escobedo J, Pellegrini F, Macchia A, Wilson E; CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. Am J Med. 2008 Jan;121(1):58-65. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.038. PMID: 18187074.
- Schmieder R. Renin Angiotensin system Lancet 2007; 369: 1208-19.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the elderly JAMA 1991; 265:3255-65
- Simon A Incident diabetes in clinical trials Lancet 2007; 369: 1513.
- SPRINT Research Group; Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Johnson KC, Kitzman DW, Oparil S, Rahman M, Reboussin DM, Rocco MV, Sink KM, Snyder JK, Whelton PK, Williamson JD, Wright JT Jr, Ambrosius WT. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2021 May 20;384(20):1921-1930. doi: 10.1056/NEJMoa1901281. PMID: 34010531; PMCID: PMC9907774.
- Staensen J, Fagard R, Lutgarde T, et al. Randomized double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Lancet 1997; 350:757-765.
- Taler SJ. Initial Treatment of Hypertension. N Engl J Med. 2018 Feb 15;378(7):636-644. doi: 10.1056/NEJMcp1613481. PMID: 29443671.
- The Seventh report of The Joint National Committee on Prevention, detection and treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289:2560.

- The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103-16.
- Therapeutic Letter Does SPRINT change our approach to blood pressure targets? January - February 2016 The University of British Columbia Department of Anesthesiology, Pharmacology & Therapeutics 2176 Health Sciences Mall Vancouver, BC Canada V6T 1Z3.
- Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003 Nov 8;362(9395):1527-35. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14739-3. PMID: 14615107.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026. Epub 2020 May 6. PMID: 32370572.
- Valente M Renal function after new treatment with Renin Angiotensin converting system blockers *BMJ* 2017;356:1122 doi:101136/bmj.1122
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(16):2088-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehs075. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22511654; PMCID: PMC3418510.
- Vankata S, Ram MD Angiotensin receptors Blokera *Am J Med* 2008; 121: 656.
- Viera AJ, Hawes EM. Management of mild hypertension in adults. *BMJ*. 2016 Nov 21;355:i5719. doi: 10.1136/bmj.i5719. PMID: 27872051.
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009 Mar;122(3):290-300. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038. PMID: 19272490.
- Wallin D. B Adrenergic Blocking agents in the treatment of hypertension *Arch. Int. Med*. 1987;147:654.
- Wang G. Chinese trial on hypertension in elderly *Arch. Int. Med*. 2000; 160:211-220.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. Published online November 13, 2017. <http://hyper.ahajournals.org/content/early/2017/11/10/HYP.0000000000000066>.
- Whelton PK, Carey RM, Mancia G, Kreutz R, Bundy JD, Williams B. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/Hypertension Guidelines: Comparisons, Reflections, and Recommendations. *Circulation*. 2022 Sep 13;146(11):868-877. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054602. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35950927

Williams G. Converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension N Engl J. Med. 1988;319:23/1518-1526

Wing L A Comparison of outcomes with Angiotensin converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in elderly N Engl J Med. 2003;348:583.

Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD, Hong Y, Burt V. Trends in blood pressure among adults with hypertension: United States, 2003 to 2012. Hypertension 2015; 65:54-61. doi:10.1161/.

CAPÍTULO 7

Manejo de las situaciones especiales en hipertensión. Anciano

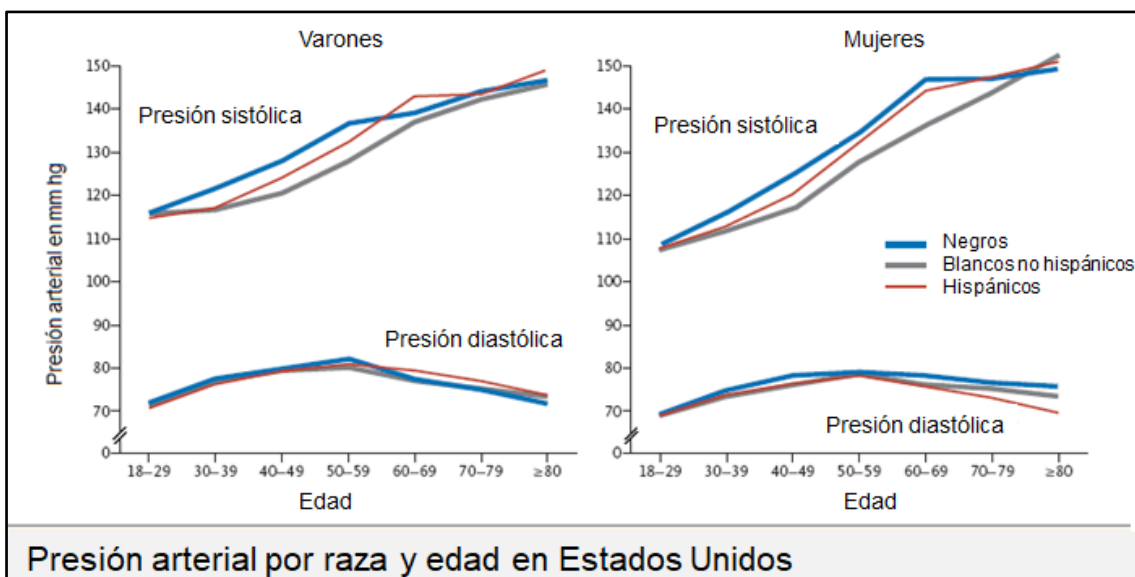
Eliseo Hernán Ferrari y Julián Minetto

La hipertensión (HTA) en el anciano es una condición muy común, habitualmente no tratada adecuadamente. En países como Estados Unidos la prevalencia de HTA en ancianos alcanza el 60 a 70% de las personas mayores de 60 años (Chobanian 2007).

En la Argentina la prevalencia de HTA en el anciano alcanza un 46 a 81% según fuentes de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial.

En los ancianos es frecuente que se observe un aumento sostenido de la presión arterial sistólica, mientras la presión diastólica se mantiene o se reduce. En análisis del comportamiento de la TA en grupos poblacionales, podemos observar que partir de los 50 años un aumento sostenido de la presión sistólica, mientras la presión diastólica se mantiene (Figura 7.1).

Figura 7.1. Evolución de la presión arterial según la edad.
(adaptado Eliseo Ferrari de Chobanian 2007).



En general los ancianos tienen un menor gasto cardíaco, menor volumen minuto y mayor resistencia periférica. Se suele producir un remodelado de la pared arterial, con incremento del calcio y colágeno y fragmentación de la elastina que termina afectando la distensibilidad de la

arteria. El aumento de la rigidez arterial se observa, sobre todo, en grandes arterias como aorta y sus ramas. Esto facilita el desarrollo de disfunción endotelial, con liberación de enzimas inflamatorias como las metaloproteasas. Los niveles de renina se hallan reducidos en los ancianos y se observa un incremento de la sensibilidad a la sal. Además, tienen mayor variabilidad de la presión arterial, lo que aumenta el riesgo cardiovascular. En las grandes arterias hay depósito de calcio, fragmentación de la elastina y aumento de la rigidez de la pared arterial. (Chobanian 2007) Suelen tener mayor riesgo de hipotensión ortostática y de hipotensión postprandial, lo que aumenta riesgo de eventos cardiovasculares.

La diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica aumenta en los ancianos, consecuencia del remodelado del árbol vascular, y esto constituye un factor de riesgo adicional.

Los ancianos tienen menor sensibilidad de los barorreceptores, por lo que se requieren mayores cambios de la presión arterial para generar una respuesta compensatoria.

El tipo de presentación más común en los ancianos es el aumento de la presión arterial sistólica que, a su vez, es un factor de riesgo mayor para desarrollo de distintas complicaciones cardiovasculares, como ACV e infarto de miocardio. (Duprez 2008)

Manejo de la hipertensión en el anciano

El objetivo de TA arterial en el paciente anciano es materia de discusión. Las guías norteamericanas JNC VIII plantearon en su momento, que podría ser razonable un valor de TAS menor a 150 mm Hg en pacientes mayores de 60 años. Las guías europeas sugieren un valor de TAS menor a 140 mm Hg, con algunos reparos en identificar el anciano con fragilidad que podría desarrollar hipotensión ortostática.

Por lo tanto, el objetivo debe plantearse individualmente de acuerdo con las condiciones generales y las diferentes comorbilidades del paciente anciano.

En general los ancianos con fragilidad no se benefician de un control muy estricto de la presión arterial.

Se podría pensar que un objetivo razonable sería un valor de TAS entre 130 a 140 mm Hg y de TAD de 80 a 89 mm Hg. (Williamson 216).

En este aspecto, las nuevas guías del “*American Collage of Cardiology*” ACC generan aún más controversia pues sugieren un objetivo menor a 130/80 mm Hg en los pacientes ancianos sin comorbilidades, no institucionalizados, y sin demencia.

Respecto a la elección de la droga de primera línea los diuréticos en bajas dosis son drogas de primera línea en el tratamiento de la hipertensión en el anciano.

Los diuréticos han mostrado claramente eficacia en hipertensión en ancianos en múltiples estudios. En el *SHEP* un estudio doble ciego se incluyó a 4.736 pacientes con hipertensión sistólica (definidos en este caso como TAS mayor a 160 mm hg). Se evaluó la clortalidona como droga inicial con una dosis de 12,5 a 25 mg/día. En 5 años se observó una reducción en el desarrollo de ACV de 36%, cardiopatía isquémica de 27% y fallo de bomba 55%. Se observaron

cambios menores en los niveles de colesterol y triglicéridos, que no parecen haber tenido implicancias en la morbilidad cardiovascular.

El estudio *STOP II* comparó la eficacia de las nuevas drogas sobre el tratamiento convencional con diuréticos y betabloqueantes. Se reclutaron 6.614 pacientes de 70 a 84 años con valores de tensión arterial mayores a 180-105 mm Hg. La variable primaria elegida fue la suma de IAM fatal y no fatal, ACV y otros eventos cardiovasculares. No se demostraron diferencias entre el tratamiento convencional y los nuevos tratamientos.

Los bloqueantes cálcicos se han mostrado efectivos y los estudios han demostrado reducción de la morbimortalidad cardiovascular con este grupo de drogas.

El estudio *Syst-Eur* de HTA sistólica en el anciano— fue un estudio randomizado doble ciego que reclutó pacientes de edad mayor a 65 años y valores de TAS mayores de 160 mm hg, con un valor de TAD menor a 95 mm Hg. Participaron 4.695 pacientes, que fueron separados en dos grupos: un grupo a nitrendipina de 10 a 40 mg/día y otro a placebo. Al cabo de dos años se demostró una reducción en la mortalidad por ACV de un 42%, lo que obligó a una prematura suspensión del estudio. No se observaron diferencias en la evolución de la cardiopatía isquémica, probablemente por el lapso de estudio demasiado breve.

Los IECA han demostrado su eficacia en el marco del estudio australiano de hipertensión (*ANBP II*) en pacientes ancianos y son de primera línea en pacientes con insuficiencia cardíaca y nefropatía diabética. Los α bloqueantes son efectivos en los ancianos, aunque no se deben recomendar para el tratamiento, pues ocasionan aumento de riesgo de fallo de bomba. Son útiles para el tratamiento de los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata. Sin evidencias clínicas de reducción de eventos.

Los β bloqueantes se pueden emplear en casos de cardiopatía isquémica, pero se desaconsejan en otros casos por su menor eficacia. (Williams 2018)

Los ARA II fueron evaluados en el estudio VALISH que comparó en un grupo de 3.079 ancianos un objetivo de presión arterial sistólica (TAS) menor a 140 mm Hg vs uno menos estricto mayor a 140 mm Hg. La droga de inicio fue valsartan. La suma de eventos no varió entre ambos grupos de tratamiento, concluyendo que no hay evidencias, en este grupo poblacional, que un control más estricto brinde alguna ventaja.

El estudio *HYVET* incluyó un grupo de pacientes pobremente evaluados hasta ese entonces. Los pacientes eran edad mayor a 80 años y tenían HTA sistólica. Los criterios de inclusión fueron bastantes estrictos pues la idea era evaluar ancianos relativamente sanos. Por esa razón se excluyeron pacientes con creatinina mayor a 1,7 mg/dl, pacientes que hubieran tenido un ACV previo, insuficiencia cardíaca o gota. Los pacientes fueron tratados con indapamida 1,5 mg en fórmulas de liberación lenta y si no se lograba el objetivo se agregaba perindopril en dosis de 2 a 4 mg. La variable primaria elegida fue el desarrollo de ACV, excluyendo AIT. La variable secundaria fue mortalidad total, mortalidad cardiovascular, mortalidad por ACV o coronaria. Se observó una reducción en el riesgo de ACV de 30%, (RR 0,70 IC de 0,49 a 1,01) una reducción en el riesgo de muerte por ACV RR 0.61 (0.38–0.99), reducción en la tasa de muerte de cualquier

causa 21%, RR 0.79 (0.65–0.95) y tendencia a la reducción en la muerte cardiovascular 23% (RR 0.77 IC 0.60–1.01)

En el estudio *SPRINT 75* (Williamson 2016) se incluyó un grupo de 2.636 pacientes mayores de 75 años y riesgo cardiovascular alto, tomados del estudio original que ya analizamos en la discusión de objetivos de presión arterial. Se excluyeron pacientes con diabetes, insuficiencia cardíaca con FEY reducida, antecedentes de ACV, demencia, pérdida de peso mayor a 10 kg en últimos 6 meses y expectativa de vida menor de 3 años. Un grupo recibió tratamiento antihipertensivo con el objetivo usual de TAS <140 mm Hg y otro grupo un objetivo más exigente (TAS <120mm). Se utilizó como variable primaria eventos cardiovasculares no fatales y muerte por causa cardiovascular y, como variable secundaria, muerte total. En un seguimiento de 3 años, se demostró una reducción significativa de eventos de 34% (HR 0,66 IC de 0,51 a 0,89). Este estudio demostró la reducción de los eventos y mortalidad totales y cardiovascular en el grupo intensivo con buena tolerancia, pues no hubo diferencia en el retiro por efectos adversos.

Un estudio de similares características fue el STEP trial (Zhang 2021) que reclutó pacientes de edad 60 a 80 años, excluyendo a los que tenían ACV previo, IAM previo, diabetes y otras múltiples comorbilidades, que hicieron que se reclutase en esencia, pacientes ancianos sanos. Los pacientes provenían de una comunidad China Han. Se compararon dos objetivos diferentes de presión arterial. Una TAS <130 vs. <150 mm Hg. N: 8511 y el estudio duro 4 años. La TAS se redujo 127.5 mm Hg en el grupo intensivo vs 135.3 mm Hg en el grupo usual. La tasa de eventos se redujo 26% en términos relativos, de 3.5% vs 4.6% (HR 0.74 IC de 0.60 to 0.92), riesgo de ACV 33% (HR: 0.67 CI, 0.47 to 0.97) y el de ICC 73% (HR 0.27 CI, 0.08 to 0.98).

En una revisión sistemática de estudios en pacientes mayores de 60 años donde se compararon las dos estrategias de tratamiento, en un grupo de 27.414 pacientes de 6 estudios. El objetivo de tratamiento intensivo con un objetivo de PA sistólica por debajo de 140 mm Hg se asoció a una reducción del 21% en la suma de eventos (HR 0,79; IC del 95 %, 0,71-0,88; P < 0,001). Se necesitaron 9,1 meses para prevenir 1 evento cada 500 pacientes.

Los resultados de estos estudios implican que la intensificación terapéutica puede ser eficaz, aunque los resultados son modestos y necesitan más de una año y tal vez más para hacerse evidentes, con lo cual una de las principales limitantes es el estado general del paciente geronte antes de decidir el tratamiento.

Conclusiones

- El objetivo de TA en los ancianos es una presión arterial menor a 140 mm Hg. Podría buscarse un objetivo menor a 130 en ancianos sanos con expectativa de vida mayor a 3 años.
- Los diuréticos en bajas dosis son las drogas de primera línea en el tratamiento de la hipertensión en el anciano.
- Los bloqueantes cálcicos son efectivos y han demostrado reducción de la morbimortalidad cardiovascular y son considerados de primera línea.

- Los β bloqueantes se pueden emplear en casos de cardiopatía isquémica o arritmias.
- Los IECA son una alternativa útil en pacientes con insuficiencia cardiaca y Nefropatía diabética.
- Los alfa bloqueantes reducen la TA, pero aumentan riesgo de ICC. No deberían emplearse como antihipertensivos salvo cuando hay síndrome prostático concomitante.

Hipertensión e Insuficiencia renal crónica (IRC)

Se define a la insuficiencia renal crónica (IRC) como la presencia de un daño renal estructural o funcional que se prolonga por más de tres meses (Chen 2019). El daño puede consistir en alteraciones estructurales detectadas en test de imágenes. También pueden ser alteraciones funcionales del riñón como marcadores de daño renal, como microalbuminuria, proteinuria o alteraciones del sedimento de orina. Ambas situaciones pueden o no acompañarse de una caída persistente (más allá de 3 meses) en el filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/minuto.

La prevalencia de IRC es elevada, estimada en 9 a 16% de la población. Por lo pronto según la OMS se atribuyen a la IRC alrededor de 864.226 muertes en el transcurso del año 2012, lo que representaría alrededor de 1,5% de las causas de mortalidad global.

Adoptando esta definición, la prevalencia de IRC se ha incrementado los últimos años. En Estados Unidos aproximadamente se calcula que un 14% de las personas tienen un FG menor a 60 ml/minuto. Algo similar se observa en Australia, donde 1 de cada 6 personas tienen un FG menor a 60 ml/minuto. Sin embargo, es materia de debate el valor de esta definición por varias razones. Una de las controversias es la variabilidad del filtrado. Se calcula que más de un tercio de los pacientes con FG menor a 60 ml/minuto lo normalizan en el plazo de 1 año. Esta misma variabilidad existe para la microalbuminuria, que también en un tercio de los casos se normaliza espontáneamente en el seguimiento.

El riesgo de progresión para los pacientes en estadios precoces de la enfermedad renal crónica es bajo. En estudios de seguimiento en pacientes con estadio III de enfermedad renal crónica (es decir FG de 30 a 60 ml/minuto), solo 1% progresaron a IRC avanzada en 8 años de seguimiento.

La diabetes *mellitus* ha pasado a ser la causa más frecuente de IRC en el mundo occidental, representando alrededor de un 30 a 50% de los casos. La hipertensión es otra causa frecuente, con mayor riesgo para los pacientes de raza negra. La hipertensión de larga data puede llevar al desarrollo de nefrosclerosis, cuyo diagnóstico se realiza luego de descartar las principales causas de IRC. Las enfermedades glomerulares no diabéticas representan un 8 a 13% de las causas de IRC. Otras causas de insuficiencia renal son las nefropatías intersticiales en 3 a 20% y el riñón poliquístico 3 a 10%.

En presencia de HTA es usual que se produzcan cambios en la hemodinámica renal. Hay vasoconstricción de la arteriola aferente que reduce el flujo sanguíneo glomerular, como consecuencia de la activación del feedback túbulo glomerular y del reflejo miogenico vasoconstrictor desencadenado por el aumento de presión arterial. En el transcurso del tiempo se desarrollan

cambios estructurales en la arteriola aferente como ser depósito hialino que lleva a engrosamiento y pérdida de elasticidad. Esto se denomina arterioloesclerosis hialina y si bien es común de la edad, la HTA lo acelera. También se produce activación del SARA y fundamentalmente el aumento de la angiotensina II que ocasiona vasoconstricción de la arteriola eferente. Se produce en forma secundaria un aumento de la presión intraglomerular que facilita el deterioro paulatino de la función renal.

El flujo sanguíneo renal se reduce por menor afluencia de sangre a los vasos rectos. Esto ocasiona isquemia de los túbulos y pérdida adicional de nefronas (Webster 2016). El aumento de la presión intraglomerular facilita la proteinuria. Esta última facilita la injuria tubular y liberación de citoquinas por las células tubulares. La reacción inflamatoria que esto desencadena ocasiona progresión a la fibrosis intersticial. Hay expansión del mesangio que es facilitada por la angiotensina II, que ocasiona flujo de macromoléculas como Ig G y factores de crecimiento que facilitan la fibrosis.

Manejo

El control de la presión arterial debe ser uno de los objetivos principales para evitar el progresivo deterioro de la función.

Las guías europeas 2018 y el JNC VIII sugieren un objetivo de presión arterial menor a 140/90mm Hg, tal vez hacia 130/80, que podría ser más estricto si hay microalbuminuria.

Las guías americanas del ACC sugieren un objetivo más estricto de TA, menor a 130/80 mm Hg en general.

Las guías *KDIGO*, de reciente publicación sugieren son más estrictas y sugieren un objetivo menor a 120/80 mm Hg.

Como recomendaciones generales, se debe restringir el consumo de sal. Se aconsejan medidas higiénicas como restricción de proteínas a un valor que no ocasione compromiso nutricional, como podría ser 0,8 a 1 grs/kg/día que reduciría la proteinuria y el deterioro del filtrado.

Los pacientes deben recibir una droga que actúe sobre el sistema renina angiotensina, por sus efectos reno protectores. Este grupo de drogas reduce los niveles de angiotensina II. De esta manera disminuye la vasoconstricción de la arteriola eferente y la proliferación y fibrosis mesangial. Sus efectos se han demostrado sobre todo en la IRC originada por hipertensión, glomerulopatías y nefropatía diabética.

No hay grandes diferencias entre los IECA y los ARA II en cuanto a su eficacia. Ambos grupos de drogas demostraron reducción del riesgo de desarrollo de IRC. Además, ambas reducen la microalbuminuria y proteinuria.

Cuando comparamos los efectos de los IECA con los inhibidores del receptor de la angiotensina II en pacientes con IRC vemos que ambos grupos de drogas demostraron reducción del riesgo de desarrollo de IRC. Además, reducen la microalbuminuria y proteinuria.

Tabla 7.1. Estadificación de la IRC.

Estadio	Descripción	FG: ml/min.
1	Injuria no aguda FG preservado.	> 90
2	Daño renal leve	60-89
3	Moderado	30-59 A 45 a 59 B 30 a 44
4	Severo	15-29
5	Falla renal	< 15

Dado los efectos favorables de la inhibición del SARA se propuso que la combinación IECA + un ARA II podría mejorar los resultados de cada grupo por separado. Esto resultaba de la hipótesis de que habría un fenómeno de escape de los efectos del IECA. Las primeras evidencias en favor de esta hipótesis surgieron del estudio *COOPERATE* con solo 263 pacientes, donde la suma de IECA y ARA II había mostrado algún beneficio. A partir de esas evidencias se llevó a cabo el estudio *ONTARGET*, que evaluó el efecto de la suma de IECA y ARA II. Se seleccionaron pacientes con enfermedad vascular, coronaria, arteriopatía periférica o diabetes con daño de órgano blanco. El estudio fue doble ciego y se separaron en tres grupos. Un grupo recibió telmisartan 80 mg/día; otro grupo ramipril 10 mg/día y el tercer grupo la combinación de ambas drogas. La variable primaria elegida fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto no fatal y ACV. La variable primaria en el grupo telmisartan se desarrolló en 16,7% y 16,3% en el grupo tratamiento combinado IECA + ARA II. Por lo tanto, no se detectaron diferencias entre las diferentes ramas de tratamiento.

En un metanálisis (Nakao 2003) se evaluó la combinación de IECA+ ARA II en una población más seleccionada de pacientes con IRC. La suma IECA -ARA II logra prevenir de manera discreta el riesgo de evolucionar a IRC e induce mayor regresión de albuminuria, pero en contraposición ocasiona mayor riesgo de fallo renal agudo e hiperkalemia.

Los bloqueantes del calcio favorecen la vasodilatación de la arteriola aferente y tal vez no reducen la presión intraglomerular de la misma manera que los IECA. Los estudios con estas drogas son contradictorios. Tal vez podrían considerarse como drogas de segunda línea para lograr el control de la HTA ante la necesidad de tratamientos combinados. Las dihidropiridinas pueden aumentar la proteinuria por efecto vasodilatador de la arteriola aferente.

Los diuréticos se pueden administrar en pacientes con IRC. Las tiazidas no son eficaces con clearance menor a 30 ml/min, esto usualmente corresponde a valores de creatinina mayores a 2,5 mg/dl.

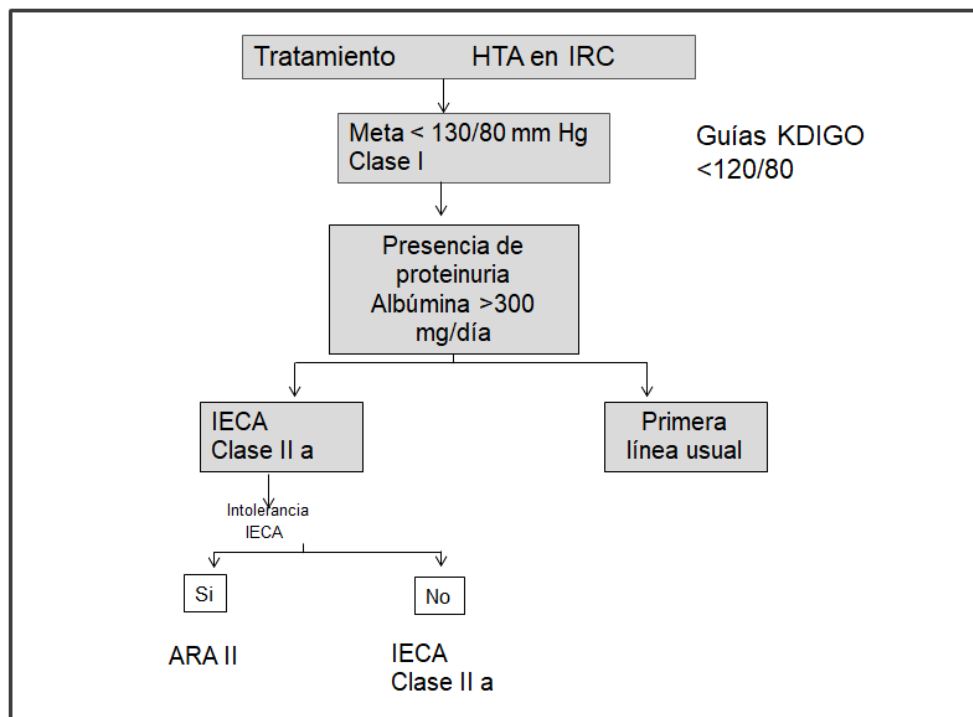
En un reciente estudio en pacientes con filtrados glomerulares menores a 30 ml/min sin terapia de sustitución renal el uso de clortalidona demostró eficacia en reducción de tensión arterial a pesar de los bajos filtrados y con una buena seguridad en combinación con otros fármacos

hipertensivos proponiéndose su utilización en hipertensión no controlada en esta población especial (Agarwal 2021).

Se debe tener cuidado con el riesgo de hiperpotasemia desencadenado por la administración de IECA o ARA II, en presencia de IRC. También se debe monitorear la función renal por el riesgo de empeoramiento inicial. Esto puede ser consecuencia de la caída de la presión intraglomerular por vasodilatación de la arteriola eferente. Este efecto no es más que una consecuencia hemodinámica de la acción de la inhibición del SARA, y en realidad podría ser predictivo de beneficios a largo plazo sobre la preservación de la función renal. Por esa razón se recomienda que a la semana de iniciado el tratamiento se solicite una nueva función renal y electrolitos. Si la creatinina aumenta menos de un 30%, se considera dentro de lo esperable. Si el aumento es mayor o la creatinina se incrementa más de 1 mg/dl sobre el valor basal se debería considerar la suspensión del tratamiento con IECA. Una de las posibilidades a tener en cuenta en estos casos es la presencia de hipertensión renovascular bilateral.

Se debe tener suma prudencia en la administración de IECA cuando los valores de creatinina son mayores a 3 mg/dl y probablemente se contraindican si la creatinina es mayor a 3,5 mg/dl salvo que el paciente este en diálisis.

Figura 7.2. Manejo de la hipertensión arterial en insuficiencia renal.



Hipertensión – Diabetes Mellitus

La diabetes es una enfermedad con elevada prevalencia, que afecta alrededor de 7 a 9% de las personas. Más de la mitad de los pacientes con diabetes fallecen por causas cardiovasculares (American Diabetes Care 2022). La presencia de HTA en los pacientes diabéticos es mayor que

en la población general, alrededor de 1,5 a 3 veces. En los pacientes con diabetes tipo 1, la presencia de hipertensión suele asociarse a nefropatía diabética, complicación que se presenta en 20 a 40% de los pacientes. En los pacientes con diabetes tipo 2, la hipertensión se asocia fundamentalmente a síndrome metabólico e insulinoresistencia.

Las complicaciones crónicas de la diabetes tienen una relación directa con la hipertensión. La nefropatía diabética es la causa más común de insuficiencia renal crónica (IRC) en el mundo occidental representando más del 40% de los casos. La retinopatía diabética es una de las principales causas de ceguera en el mundo occidental. Todas estas complicaciones se incrementan en forma marcada en presencia de hipertensión arterial.

En diferentes estudios se evaluó el objetivo de presión arterial en pacientes con diabetes. En el estudio *ACCORD* se compararon dos objetivos diferentes de presión arterial: un grupo tuvo como objetivo un valor de presión arterial sistólica (TAS) menor a 120 mm Hg y otro un objetivo menor a 140 mm Hg. La TAS y la TAD se redujeron en promedio 133/70 mm Hg en el grupo cuidado usual y 119/64 mm Hg en el grupo cuidado intensivo. No se demostraron diferencias en la variable primaria elegida, suma de eventos (RR 0,88 IC 0,73 a 1,06), ni mortalidad cardiovascular, aunque se redujo el riesgo de ACV en el grupo intensivo, pero ese efecto se terminó contrabalanceando con el aumento de efectos adversos vinculados a exceso de tratamiento, como aumento de la creatinina y trastornos hidroelectrolíticos.

En el estudio *HOT* se compararon diferentes valores de presión arterial diastólica como objetivos de tratamiento, en un grupo de 18.790 pacientes con hipertensión. La droga de inicio fue felodipina, a la que se agregaban diferentes medicamentos según necesidad. Para un grupo los objetivos de TAD fueron menor a 90 mm Hg, otro grupo menor a 85, y otro, menos a 80 mm Hg respectivamente. No se observaron diferencias en el total de pacientes. Pero en análisis de subgrupos, en 1.501 pacientes con diabetes se pudo observar un beneficio adicional en aquellos donde se buscó como objetivo una TAD menor a 80 mm Hg. En base a estas evidencias, algunas guías sugirieron un valor de TAD menos a 80-85 mm Hg en diabetes.

En el estudio *ADVANCE* se comparó perindopril más indapamida vs placebo en pacientes con diabetes tipo 2. La presión arterial media del grupo placebo fue 145- 81 mm Hg y se redujo en promedio 5,6 mm Hg para la TAS y 2,2 mm Hg para la TAD. Se redujeron los eventos cardiovasculares en forma significativa en el grupo tratado, aunque el grupo destinado a placebo tuvo valores de presión arterial compatibles con hipertensión. Un objetivo menor a 140 mm Hg, en este caso se mostró efectivo.

El estudio *SPRINT* demostró que valores más bajos de presión arterial obtienen beneficios adicionales. Sin embargo, en este estudio se excluyeron a pacientes con diabetes, por lo que sus resultados no pueden ser aplicados a este grupo de pacientes.

Las guías de la Sociedad Americana de Diabetología en el año 2022 sugieren iniciar tratamiento si los valores son mayores a 140/90 mm Hg, con el objetivo de reducirlo a 130/80 mm Hg, para los pacientes con riesgo cardiovascular calculado menor a 15%.

En pacientes de alto riesgo se podría intentar un valor menor a 130/80 mm Hg si es logrado de manera inocua para el paciente.

Respecto a la droga de inicio, también hay varias publicaciones cuyos resultados son discordantes.

El estudio UKPDS no demostró diferencias entre las drogas elegidas, que fueron atenolol vs captopril, sino que lo relevante era el control estricto de la presión arterial. En el estudio FACET se comparó fosinopril vs amlodipina en pacientes diabéticos hipertensos. Ambas drogas fueron eficaces para controlar la tensión arterial, pero solo fosinopril redujo mortalidad cardiovascular. En la misma línea el estudio ABCD comparó nisoldipina vs enalapril en pacientes con hipertensión y diabetes. Los pacientes asignados a enalapril tuvieron menos eventos cardiovasculares al cabo de 5 años de seguimiento.

Se podría concluir que cualquier tratamiento es efectivo, aunque se recomienda a los IECA o ARA II como drogas de elección según recomendaciones de la ADA "*American Diabetologic Association*" y la "*National Kidney Foundation*".

Droga de inicio y asociaciones

Los beta bloqueantes no son recomendados como primera línea. Pueden afectar el control metabólico. Pueden atenuar los síntomas de alarma de la hipoglucemia y comprometer la recuperación de esta. De esta manera que puede haber mayor riesgo de neuroglucopenias. Este efecto es mayor para los β bloqueantes no selectivos por inhibición de la glucogenólisis. Estas alteraciones tienen más importancia en los diabéticos insulino dependientes con un control lábil.

Los bloqueantes del calcio son drogas de segunda línea en los diabéticos con nefropatía. Las dihidropiridinas producen vasodilatación de la arteriola aferente y aumentan presión intraglomerular con incremento de la proteinuria.

Las bajas dosis de diuréticos se pueden emplear en los diabéticos. Los diuréticos han demostrado claramente reducir las complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes.

La inhibición del SARA es beneficiosa en los pacientes con diabetes y, de hecho, las principales guías recomiendan el inicio de tratamiento con una IECA o un ARA II. Sin embargo, los distintos metaanálisis publicados estos años no han podido demostrar que los ARA II son más eficaces que los IECA. Es más parecen no reducir mortalidad total o cardiovascular a diferencias de los IECA.

Como conclusión: se propone iniciar tratamiento con drogas inhibitoras del sistema renina-angiotensina en los pacientes con diabetes y HTA, preferiblemente un IECA y si desarrolla intolerancia se puede emplear un ARA II.

Hipertensión y nefropatía diabética

La nefropatía diabética es la causa más frecuente de IRC en el mundo occidental representando alrededor de un 40% de los pacientes que entran en diálisis por esta razón. Es más posible que se desarrolle IRC en pacientes con diabetes tipo 1, con un riesgo global de 30 a 40%. En

diabetes tipo 2 se observa IRC en 15 a 20% de los casos. Sin embargo, dado que predominan los casos de diabetes tipo 2, es más frecuente observar pacientes en diálisis entre este grupo de diabéticos (American Diabetes Care 2022).

La nefropatía diabética incipiente o leve se define por la presencia de microalbuminuria persistente. Se define como microalbuminuria cuando hay un valor de albúmina en orina de 30 a 300 mg/día. Otra forma de definirla es como una relación albúmina-creatinina mayor a 30 mg/gramo de creatinina. Dada la variabilidad de los valores, se deben tomar al menos dos muestras en diferentes períodos de tiempo para arribar al diagnóstico de microalbuminuria. Si bien se toma el valor mayor a 30 mg/gramo de creatinina como punto de corte se debe remarcar que es difícil establecer un valor umbral y el riesgo cardiovascular se incrementa de manera continua, de la mano de microalbuminuria

El paso siguiente es el desarrollo de proteinuria. Esta se produce en 22 a 50% de los pacientes en 5 a 10 años de desarrollada la microalbuminuria. A partir de esta instancia, el deterioro del filtrado glomerular es inexorable a un ritmo de 10 a 12 ml/minuto por año (Figura 9).

Figura 7.3. Algoritmo de tratamiento propuesto en hipertensión más diabetes.

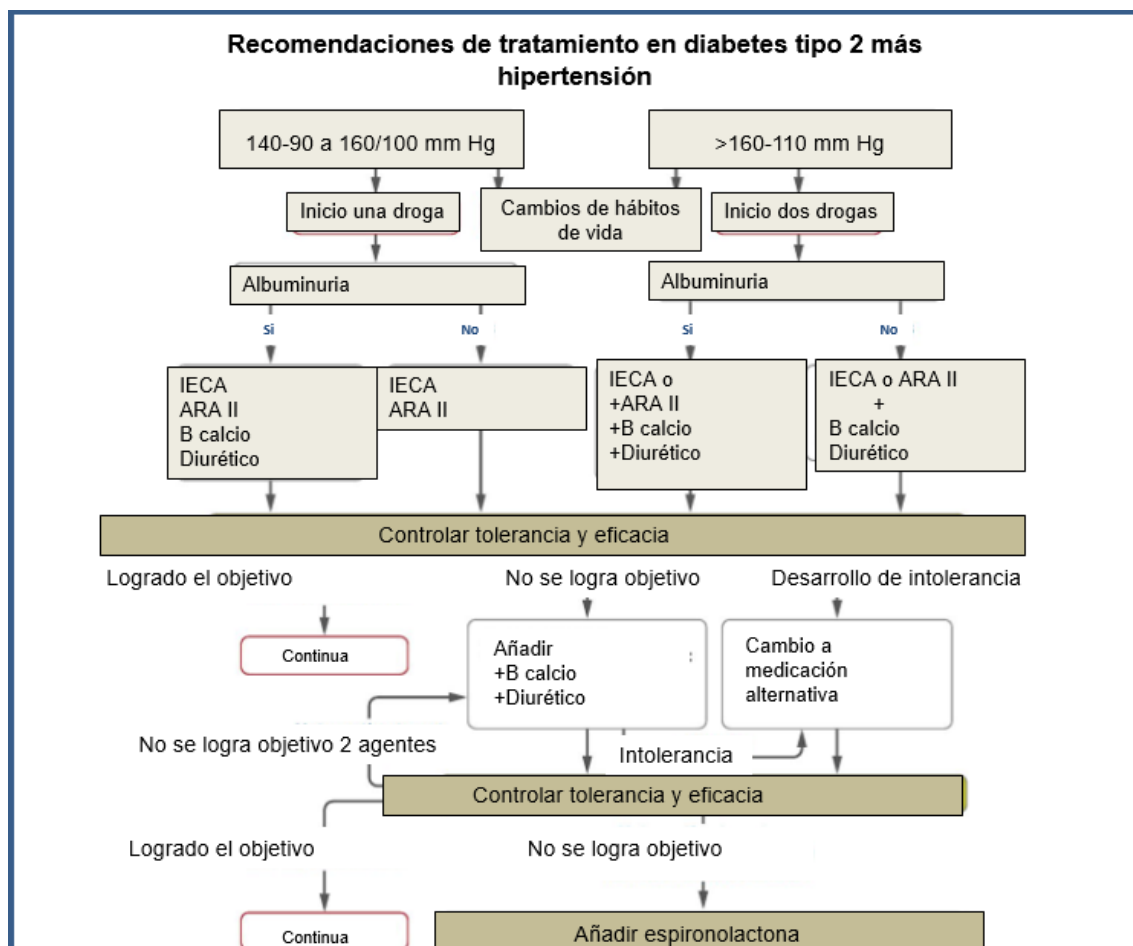
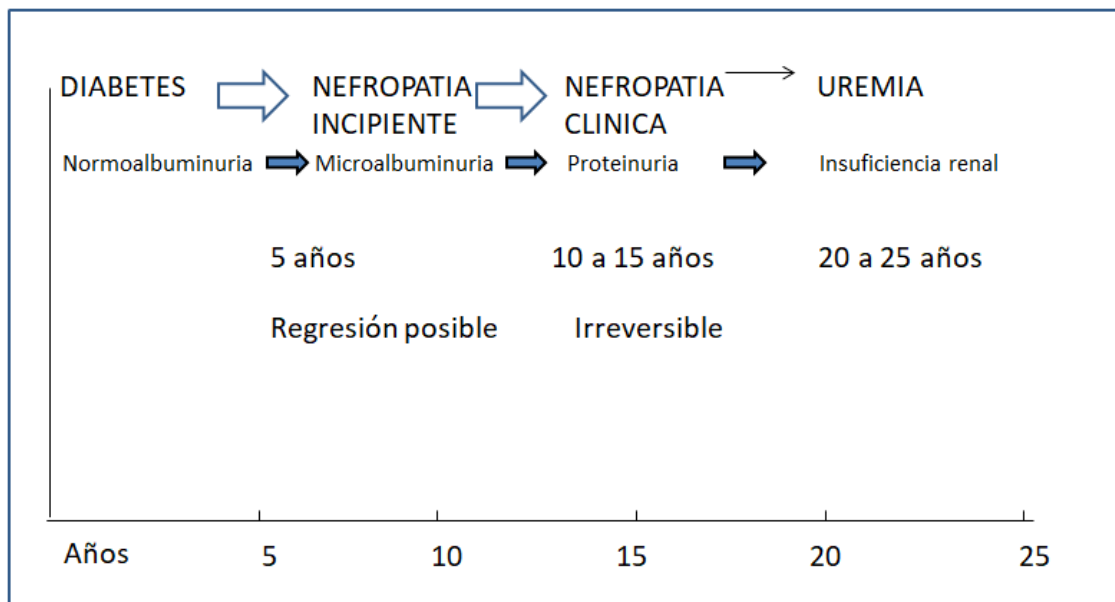


Figura 7.4. Historia natural de la nefropatía diabética.



Los IECA se consideran drogas de elección en los pacientes con diabetes mellitus e hipertensión. Reducen en forma significativa la proteinuria cuando se halla presente y logran aminorar o hasta revertir la microalbuminuria en las etapas incipientes de la nefropatía.

Los ARA II, al igual que los IECA reducen la presión intraglomerular y la proteinuria, incluso de manera más eficaz que otros antihipertensivos.

En un metaanálisis (Strippoli 2004) se compararon los efectos de la IECA y los ARA II en pacientes con nefropatía diabética. Los IECA mostraron reducción de la mortalidad cardiovascular 21%; (RR 0,79 IC 0,63 a 0,99). Los ARA II no mostraron los mismos beneficios (RR 0,99 IC 0,85 a 1,17). Ambas drogas fueron eficaces en otras variables evaluadas, como ser duplicación del valor de creatinina, regresión de la microalbuminuria y reducción del riesgo de evolucionar a IRC. Este hallazgo se replicó en otro metaanálisis⁴⁵ en pacientes hipertensos con diabetes. Los IECA redujeron la mortalidad total 13% y mortalidad cardiovascular 17%. Los eventos cardiovasculares se redujeron 14%. Los ARA II no redujeron ni mortalidad total (RR 0,94; IC del 95%, 0,82-1,08), ni cardiovascular (RR 1,21; IC del 95%: 0,81-1,80).

Se debe recomendar, además:

- Reducción de la ingesta de proteínas a 0,8 gr/Kg día
- Reducción del aporte de sodio a menos de 2,3 grs/día
- Control glucémico con un objetivo de HbA1c menor a 7%.

Recientemente un nuevo grupo de drogas se ha incorporado al manejo terapéutico de la diabetes. Estas drogas demostraron además de reducir la glucemia, importantes efectos sobre el riesgo cardiovascular, la evolución de nefropatía y el riesgo de insuficiencia cardiaca (McGuire 2021). Son los inhibidores del cotransporte SGL-T2 en el túbulo contorneado distal y los análogos del GLP1. Una limitante importante es el alto costo de ambos grupos de drogas.

Los inhibidores del SGLT2, mostraron reducir la presión intraglomerular, sumado a ellos tienen efectos antiinflamatorios. Reducen proteinuria y progresión de la nefropatía. Se deben indicar en los pacientes con nefropatía instalada con proteinuria, o en estadio III de la IRC (Heerspink 2020).

En pacientes con nefropatía diabética avanzada con macroalbuminuria canaglifozina (CRE-DENCE 2019) demostró reducción de la progresión a IRC terminal. de la misma manera dapaglifozina mostró los mismos beneficios (DAPA-CKD 2020) ambos en ensayos clínicos controlados aleatorizados.

El objetivo de presión arterial en un paciente con nefropatía diabética es menor a 140/90 mm Hg, pero si se puede obtener un valor menor a 130/80 sería deseable. Otro grupo de drogas que mostro beneficios en pacientes con nefropatía diabética son los antagonistas del receptor de mineralocorticoides. En un estudio clínico aleatorizado y randomizado finerenona redujo progresión de la nefropatía y redujo la suma de eventos (FIDELIO 2020). No se sabe si este beneficio se extiende a otras drogas del mismo grupo como eplerenona o espironolactona que se hallan en nuestro medio.

Hipertrofia ventricular izquierda (HVI)

La HTA puede ocasionar varias alteraciones en el corazón. La sobrecarga de presión sostenida produce hipertrofia. La hipertrofia ventricular izquierda que se observa en los pacientes con HTA adopta una forma concéntrica, caracterizada por una multiplicación de los sarcómeros en paralelo, con el consiguiente engrosamiento del miocardio. Una forma menos común es la hipertrofia excéntrica que lleva multiplicación en serie de los sarcómeros con agrandamiento e hipertrofia. (Ennis 2010).

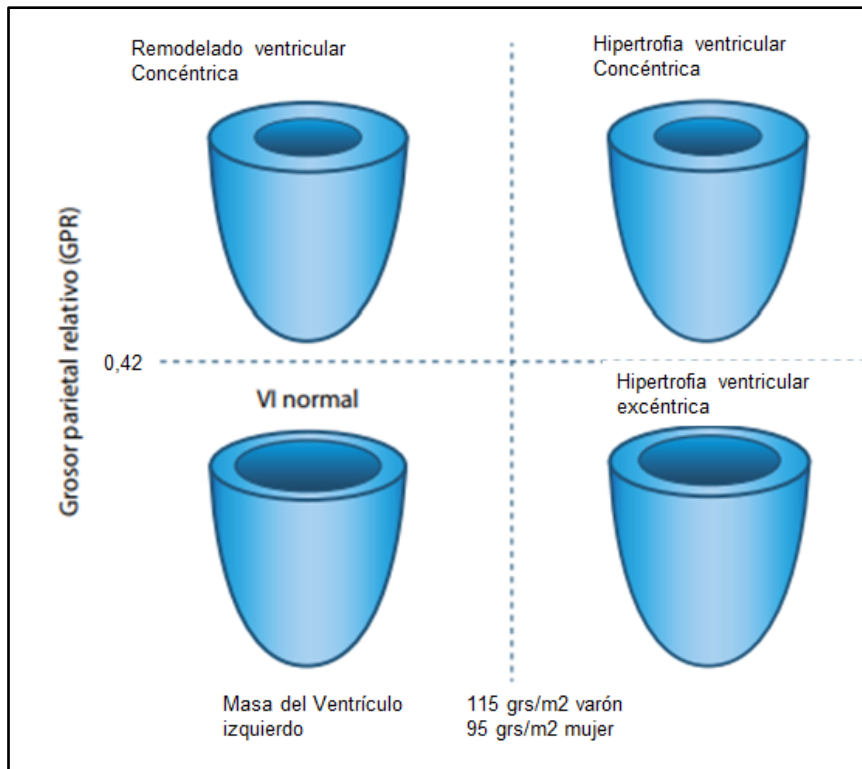
La HVI puede ser fisiológica. En este caso hay multiplicación proporcional de los cardiomiocitos, y desarrollo capilar acompañante. Esto se da en el contexto de sobrecargas de presión como, por ejemplo, en la práctica de ejercicio de tipo isométrico.

En la HVI patológica, como en la hipertensión se producen varias anomalías en la estructura del corazón. Hay un incremento del colágeno intersticial, que se asocia a niveles elevados de angiotensina II. El crecimiento capilar no acompaña a la hipertrofia y se genera una isquemia relativa en el tejido. Se produce remodelado, que lleva a hipertrofia, asociado a cambio en la morfología de las cámaras. La hipertrofia suele ser concéntrica sin dilatación de las cámaras (Figura 10). Pero puede terminar en una miocardiopatía dilatada con el tiempo.

Se define a la HVI como una masa ventricular mayor a 95 gramos/m² para la mujer y 115 gramos/m² para el varón, calculada por la fórmula de Devereaux en el ecocardiograma.

La HVI se asocia con un peor pronóstico cardiovascular con aumento de riesgo de ACV, infarto, muerte súbita, IRC o cualquier evento cardiovascular. Los pacientes con hipertrofia tienen un aumento de la mortalidad entre 2 y 5 veces.

Figura 7.5. Tipos de remodelado ventricular por hipertrofia.



Se han ensayado diferentes drogas en el tratamiento de pacientes con HVI. Incluso se han publicado metaanálisis, de los cuales se critica la heterogeneidad de las poblaciones y la duración, como para que sus comparaciones sean suficientemente sólidas.

En un metaanálisis comparativo (Klingbeil 2003) de 80 estudios, con 4.000 pacientes, comparó la eficacia de las diferentes drogas en reducir la HVI. La reducción media en la HVI fue de 9%, medida como masa ventricular, aunque, cuando se compararon las diferentes drogas, las más efectivas fueron aquellas que inhibían el sistema renina-angiotensina. Los ARA II lograron una reducción de 13%, los bloqueantes del calcio 11%, IECA 10%, diuréticos 8% y betabloqueantes 6%.

Respecto a la prevención del fallo de bomba, un metaanálisis en red (Sciarreta 2011) de los principales estudios, con un total de 223.313 pacientes enrolados, demostró que todos los tratamientos, excepto los bloqueantes alfa, son más efectivos que placebo en reducir el desarrollo de ICC.

Cardiopatía isquémica

El objetivo de tratamiento es obtener un valor de TA menor a 140/90 mm Hg, aunque en pacientes con ACV previo infarto o AIT se podría optar por un valor menor a 130/80 mm Hg. Las guías del ACC recomiendan un valor más bajo, menor a 130/80 mm Hg. Sin embargo, hay que

tener precaución en este caso con una reducción demasiado estricta de la TAD, pues el flujo coronario depende de esta fase del ciclo cardíaco (Rosendorff 2015).

Los beta bloqueantes son las drogas de elección en los pacientes con hipertensión y cardiopatía isquémica. En pacientes con infarto previo han demostrado reducir mortalidad.

Los IECA son de utilidad en los pacientes con un infarto extenso o con disfunción ventricular. En algunos trabajos en pacientes con cardiopatía isquémica, han mostrado reducir complicaciones derivadas de la HTA.

Los bloqueantes del calcio no dihidropiridinas son una opción si el paciente persiste hipertenso, pese al tratamiento indicado. Han demostrado eficacia en el control de la HTA y no se observan diferencias significativas entre esquemas de tratamiento basados en atenolol o verapamilo en pacientes con cardiopatía isquémica. Los bloqueantes del calcio no dihidropiridínicos no deben asociarse a betabloqueantes por que la sumatoria de los efectos inotrópicos negativos puede ser peligrosa para los pacientes.

Los diuréticos reducen eventos al igual que en otros pacientes y son drogas de empleo sobre todo en los casos donde se requiere más de un medicamento para el control adecuado de la presión arterial.

Insuficiencia cardíaca

En los pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertensión la primera línea de tratamiento debe ser el uso de un IECA, asociado a diuréticos cuando hay expansión de volumen. Los IECA han demostrado reducción de la mortalidad y progresión del fallo de bomba en todos sus estadios (Heidenreich 2021).

Los BB reducen la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca, por lo que se deben indicar en el tratamiento una vez que el paciente se halla compensado clínicamente. Los fármacos BB que han sido evaluados en insuficiencia cardíaca sistólica son metoprolol, carvedilol, bisoprolol y nebivolol.

Los ARA II no son más eficaces que los IECA y deberían reservarse cuando hay intolerancia a los mismos, principalmente tos o angioedema. La suma de IECA y ARA II no brinda beneficios adicionales y ocasiona más efectos adversos.

El objetivo propuesto por las guías del ACC es un valor de TA menos a 130/80mm Hg.

Hipertensión y enfermedad cerebrovascular

La hipertensión arterial ocasiona aumento del riesgo de ACV de tipo isquémico y hemorrágico. También ocasiona lesiones en la sustancia blanca que, al acumularse con los años, pueden llevar a deterioro cognitivo y demencia. Se produce hipertrofia y remodelado de los vasos arteriales en el sistema nervioso central. Los vasos perforantes sufren hialinosis, engrosamiento de

la capa media, que ocasiona resistencia al flujo sanguíneo. Esto facilita el desarrollo de hipoperfusión en territorios cerebrales profundos, sujetos a irrigación provista por arterias terminales sin colaterales. En la sustancia blanca periventricular se desarrollan focos de isquemia que pueden producir, a largo plazo, deterioro cognitivo. También hay una relación entre desarrollo de demencia por enfermedad de Alzheimer o de causa cerebrovascular (Vicario 2010).

Este remodelado de los vasos sanguíneos cerebrales, desplaza la curva de autorregulación del flujo vascular cerebral hacia la derecha. Algo que puede ser de mucha importancia en la urgencia y emergencia hipertensiva. Una reducción excesiva de la presión arterial podría facilitar desarrollo de lesiones de la sustancia blanca por menor perfusión y, de esa manera, empeorar el deterioro cognitivo.

En el periodo agudo del ACV, hay que ser cuidadoso. Valores muy altos de TA aumentan el riesgo de ACV isquémico recurrente. No hay datos para el manejo de la TA en fase hiperaguda, dentro de las 12 hs, aunque se considera que la zona de penumbra isquémica puede estar en riesgo ante disminuciones de la TA.

Si se va hacer trombolisis: el objetivo es $\leq 185/110$ y mantener la TA en $180/105$ por al menos 24 hs.

No se va hacer trombolisis: no se recomienda tratar, excepto que tenga un valor de TA mayor a $220/120$, o enfermedad coronaria activa, insuficiencia cardíaca, disección aórtica, encefalopatía hipertensiva, IRA, eclampsia/Pre Eclampsia. El objetivo en tal caso sería bajar la TA 15% en las primeras 24 hs. Se debería utilizar medicación vía IV, de vida media corta y titulable. Se debe manejar en salas de terapia intensiva o emergencia (Powers 2021).

Se debe indicar tratamiento farmacológico con el objetivo de lograr una TA $<140/90$ mm Hg. Las guías norteamericanas sugieren un objetivo menor a $130/80$ mm Hg. Probablemente un objetivo menor como ser $120/70$ de sistólica y hasta 70 mm Hg de TAD sería recomendado. La reducción de la variabilidad es otro objetivo, y para ellos parecen más efectivos los bloqueantes del calcio y diuréticos.

Respecto a la droga o combinación de drogas sugeridas el estudio *PROGRES* demostró que la asociación de un IECA más un diurético en pacientes con ACV previo es muy eficaz. El estudio *HYVET* demostró que el uso de indapamida en pacientes muy ancianos redujo el riesgo de desarrollo de enfermedad de Alzheimer un 19%, y el ingreso a geriátricos en forma significativa un 17%, RR 0,83 IC 0,71 a 0,97. Pero la naturaleza del estudio abierto marca la necesidad de mayores trabajos que evalúen el rol de los IECA y diuréticos y el riesgo de demencia.

Los estudios parecen demostrar que la reducción en el riesgo de ACV está vinculada fundamentalmente a la disminución de la presión arterial, más que a la elección de la droga. Algunas diferencias menores parecen percibirse como ser una menor eficacia de los BB, respecto a diuréticos o bloqueantes del calcio. La presencia de hipotensión ortostática agrava el deterioro cognitivo. Los pacientes con deterioro cognitivo importante no parecen obtener beneficios adicionales con la reducción de la presión arterial, con lo cual parecería que los beneficios del tratamiento antihipertensivo serían más importantes en las etapas iniciales y no en estadios tardíos. Producido el ACV el tratamiento se reinicia dentro de los 2 o 3 días. si se trata de un AIT, el tratamiento antihipertensivo no se difiere.

EPOC

Es muy común la coexistencia de estas situaciones prevalentes. Los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo cardiovascular (Finks 2020). Se atribuye este aumento de riesgo a varias condiciones como ser un estado inflamatorio crónico, incrementado por el estrés oxidativo que genera el hábito tabáquico.

El objetivo de TA es un valor entre 130-139 80 a 89 mm hg.

Los diuréticos son drogas eficaces, no aumentan riesgo de exacerbaciones del paciente con EPOC. Se debe tener cuidado con el riesgo de hipopotasemia, vinculado al uso de b2 en el tratamiento broncodilatador.

Los IECA o ARA II son eficaces, pero tienen en el caso de los IECA el riesgo potencial de ocasionar tos, que puede empeorar el control de la enfermedad.

Los β Bloqueantes no son de primera línea, pero en casos de EPOC, con hipertensión y cardiopatía isquémica se deberían indicar, prefiriendo para esta condición los β 1 selectivos como bisoprolol o metoprolol.

Los bloqueantes del calcio pueden ser empleados como primera línea.

Hipertensión resistente

Se denomina como tal aquellos casos donde la tensión arterial permanece encima de 140-90 mm Hg pese a un tratamiento adecuado con, al menos, tres drogas antihipertensivas que, como mínimo, incluyan un diurético (Carey 2021).

La prevalencia estimada es 0,5 a 14%, aunque varía según los criterios utilizados para la definición. Si adoptáramos los valores de TA sugeridos en las nuevas guías del ACC, obviamente, se elevarían las cifras de manera significativa. De todas maneras, hay que diferenciar los pacientes con verdadera hipertensión resistente, de los casos de hipertensión no controlada, los cuales pueden tratarse de pacientes con mala adherencia o tratamiento inadecuado. Se calcula que, al menos, la mitad de los casos no son verdaderamente resistentes. Otras veces los pacientes reciben un tratamiento inadecuado ya sea en las dosis inapropiadas o una combinación no recomendada.

Se puede tratar de un diagnóstico erróneo, por ejemplo una medición inapropiada por el tamaño del manguito, sobre todo en pacientes obesos. Otra posibilidad es el un fenómeno de "guardapolvo blanco" que ocurre en un 20 a 30% de los pacientes. Estos casos deberán sospecharse en pacientes supuestamente resistentes, donde hallamos poca repercusión en órgano blanco.

A veces el tratamiento es inadecuado. La pobre tolerancia o la falta de adherencia al tratamiento es una causa mayor. En un estudio se observó que hasta 40% de los pacientes suspenden el tratamiento antihipertensivo dentro del año del inicio y la adherencia, en general, es menor al 50%, constituyéndose en una de las causas más importantes de hipertensión mal controlada.

Otra causa frecuente es la mala adherencia a las medidas no farmacológicas, con excesiva ingesta de sal, que se puede estimar con la medición de sodio en orina de 24 horas.

La obesidad se asocia a retención de sodio, activación simpática, activación del SARA y mayores niveles de aldosterona e insulinoresistencia, todos factores que colaboran en aumento de la presión arterial. El consumo de alcohol puede ser causa de falta de respuesta si se ingieren más de 30 bebidas semanales. Arbitrariamente se considera que una bebida tiene una medida de 10 grs de alcohol.

Hay múltiples drogas que pueden ocasionar resistencia al tratamiento, como ser los AINEs, que incrementan la presión en alrededor de 5 mm de Hg y, además, enmascaran los efectos de los diuréticos y los IECA. Otras drogas que ocasionan aumento de la presión arterial son los anticonceptivos, la pseudoefedrina, los agentes simpaticomiméticos, el modafinilo, los corticoides, eritropoyetina y hierbas medicinales que contiene efedrina o Ma Huang.

Las causas secundarias son menos comunes como causa de hipertensión resistente y representan alrededor de 10% de los casos, entre ellas una de las causas más comunes es la IRC (Moser 2006). Otras causas son:

- Enfermedades tiroideas.
- Exceso de mineralocorticoides.
- Feocromocitoma.
- Exceso de glucocorticoides.
- Apnea del sueño.
- Estenosis de las arterias renales

Situaciones menos comunes

- Hipercalcemia.
- Tumores del SNC.
- Síndrome carcinoide.
- Porfiria.
- Acromegalia.

El manejo de la HTA resistente consiste en varios aspectos.

Cumplimiento de la dieta con restricción de sodio, con un consumo menor a 6 gramos de sal o 2,4 gramos de sodio.

Añadido de diuréticos tiazídicos, si el paciente no los estaba recibiendo y siempre que la función renal lo permita.

Empleo de IECA-ARA II, aunque hay que tener cuidado en los pacientes con IRC por el riesgo de hiperpotasemia.

La espirolactona se ha consolidado como droga alternativa de cuarta línea en el tratamiento de la hipertensión refractaria. Logra reducciones de la tensión arterial de alrededor de 21 mm Hg para la TAS. En el estudio clínico PATHWAY-2 (Williams 2015) fue comparada con otras opciones en pacientes con hipertensión refractaria y se mostró como la alternativa más eficaz para reducir la presión arterial vs bisoprolol y doxazosina.

Hipertensión en el embarazo

Se define como tal todo aumento de la presión arterial mayor a 140/90 mm Hg durante el embarazo. Las recomendaciones del “*American College of Obstetricians and Gynecologists*” son mantener este valor, pese a las recientes recomendaciones del ACC de reducir el umbral de definición de hipertensión a valores menores a 130/80 mmHg (Hurrels 2022).

Una limitación a esta definición es que el registro de la PA en el consultorio sigue siendo el método principal para el diagnóstico de HA durante el embarazo en la práctica diaria. El MAPA permitiría definir con mayor precisión otras condiciones como ser la HTA de guardapolvo blanco, cuando los valores registrados por el MAPA son menores a 135/85 mm Hg. Otra situación que puede suceder en la gestación es la hipertensión enmascarada si los registros de TA son elevados en el domicilio, pero normales en la consulta médica. Ambas situaciones implican un incremento de riesgo de transformación en HTA gestacional o preeclampsia.

La hipertensión arterial en el embarazo es una de las principales causas de muerte durante la gestación y se desarrolla en 5 a 10% de las mujeres gestantes en Estados Unidos. Aumenta la probabilidad en presencia de embarazos de alto riesgo, definidos por la presencia de comorbilidades en embarazos anteriores como diabetes, HTA, enfermedad renal crónica; o por ciertos hallazgos durante el embarazo actual (diabetes gestacional, HA del embarazo y embarazo múltiple).

La fisiopatología de la HTA en el embarazo se basa mucho en aspectos no totalmente conocidos y su tratamiento es prácticamente empírico. La fisiopatología es multifactorial. Las manifestaciones maternas secundarias a la hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia se resuelven rápidamente después del parto. Esto sería una evidencia fuerte que la fisiopatología está relacionada con la placenta.

Se propone que la placenta libera factores antiangiogénicos que provocan disfunción endotelial sistémica. Esto llevaría a una diferenciación trofoblástica inadecuada. Otro factor que colabora en el desarrollo es la resistencia a la insulina (Magee 2022). Se ha identificado una proteína proangiogénica (PIGF) liberada por la superficie del sincitiotrofoblasto que cubre las vellosidades placentarias en la circulación materna y actúa como una señal endocrina para promover la función endotelial sistémica normal. En un embarazo normal, el nivel de PIGF materno puede llegar a un pico a las 28 a 30 semanas de gestación, disminuyendo más allá de las 36 semanas cuando la velocidad de crecimiento fetal normal se desacelera. En los pacientes con preeclampsia se observan niveles muy bajos de PIGF, lo que puede ser predictivo no solo del diagnóstico sino del pronóstico.

Clasificación

- HTA crónica.
- HTA gestacional.
- Preeclampsia.
- HTA crónica con preeclampsia sobreimpuesta.
- Complicaciones: eclampsia, emergencia HTA y HELLP.

Hipertensión arterial crónica

Se define como tal cuando los valores tensionales son mayores a 140/90 mm Hg, previos al embarazo o que aparecen antes de la semana 20 de gestación. El uso de drogas antihipertensivas en HTA moderada brinda pocos beneficios en el curso de la enfermedad. La mayor parte de los casos son idiopáticos.

Hipertensión arterial gestacional

Se define cuando la aparición de valores de TA mayores a 140/90mm se produce luego de las 20 semanas de gestación. Suele tener buen pronóstico y desaparece con el parto.⁷ Si la presión arterial es mayor a 160/100 se debe tratar como preeclampsia, aún sin proteinuria.

El manejo es ambulatorio, con control quincenal. Solicitar cada 15 días función renal, proteinuria, hemograma con recuento de plaquetas, hepatograma y ácido úrico. Control diario de TA.

Preeclampsia

Es un síndrome caracterizado por la aparición de HTA, luego de la semana 20 del embarazo acompañado de daño de uno o más de los siguientes parénquimas:

- Proteinuria
- Trombocitopenia
- Insuficiencia renal
- Deterioro de la función hepática
- Edema pulmonar
- Compromiso del sistema nervioso central.

Su fisiopatología se relaciona con un desarrollo insuficiente de la vascularización placentaria en el embarazo temprano, lo que resulta en una hipoperfusión/hipoxia/isquemia placentaria relativa. Esto desencadena la liberación de factores antiangiogénicos placentarios en la circulación materna provocando una disfunción endotelial sistémica materna (microangiopatía), principalmente a nivel de órganos blanco que incluyen cerebro, hígado, riñón y placenta (Scott 2022).

Podríamos concluir que la preeclampsia es un desorden sistémico en la cual la hipertensión es parte del problema. La presencia de proteinuria habla de daño endotelial, lo que cambia el pronóstico y la gravedad de la enfermedad.

Las manifestaciones más serias –que implican una forma grave– son presión arterial mayor 160/110, proteinuria mayor a 2 gramos día, alteraciones visuales, cefalea, dolor epigástrico,

trombocitopenia y alteraciones de la función hepática. En todos estos casos se debe internar a al paciente.

HTA crónica con preeclampsia sobreimpuesta

Cuando se desarrolla preeclampsia en pacientes con HTA crónica previa.

Complicaciones

Las complicaciones del síndrome HELLP son ruptura hepática en 1%, hemorragia peritoneal, CID (coagulación intravascular diseminada), fallo multiparenquimatoso con necrosis tubular aguda. La mortalidad materna es 1 a 4% y la mortalidad perinatal 10 a 20%.

El síndrome **HELLP** se denomina así por la presencia de hemólisis (ruptura de los glóbulos rojos), elevación de enzimas hepáticas (*liver* en inglés), y trombocitopenia, que es la reducción de las plaquetas (*low platelet*) de la sangre con el riesgo de sangrado. El síndrome HELLP se puede desarrollar en aproximadamente 4 a 12% de los pacientes con preeclampsia severa.

La forma de presentación clínica del síndrome HELLP más común es el dolor epigástrico, asociado a náuseas y vómitos. El dolor en el cuadrante derecho está presente en 90% de los pacientes y es desencadenado por infartos hepáticos múltiples. Si bien la hipertensión es común, hay un 12 a 18% de los casos que no se presentan con hipertensión.

Los pacientes pueden tener edema como consecuencia de la proteinuria. Las pacientes pueden tener ictericia y aumento de las enzimas hepáticas como TGO y TGP secundario al daño hepatocelular. El laboratorio es fundamental para el diagnóstico del síndrome HELLP. Se suele hallar anemia con aumento de la enzima LDH como consecuencia de hemólisis y plaquetopenia.

Tratamiento no farmacológico

Ni el reposo ni la dieta hiposódica demostraron beneficios significativos. Se les debe recomendar dieta normosódica, excepto en la HTA crónica.

Debe evitarse el uso de drogas contraindicadas durante la gestación, como IECA/ARAI y diuréticos. Su manejo es similar al de la HTA gestacional no proteinúrica.

Tratamiento farmacológico

El objetivo principal de la terapia antihipertensiva es la prevención del ACV y disminuir el riesgo de encefalopatía hipertensiva. Se trata de prolongar el embarazo hasta lograr un feto viable. En la HTA leve, definida como aquella con un valor entre 140 a 159 y 90 a 109 mm Hg, se discute el papel de las drogas antihipertensivas.

Además, se discute si el descenso de la TA, puede llegar a comprometer la circulación útero-placentaria. Un metaanálisis (Ashworth 2006) demostró que la terapia antihipertensiva limita el crecimiento fetal. Un descenso de la TAM de 10 mm Hg disminuye el peso al nacer. Esto es independiente del tipo de HTA y de la droga utilizada. En contraposición el estudio CHIPS (Magee 2016) mostro algunos beneficios en mujeres con un objetivo de TAD menor a 90 mm Hg.

En el estudio CHAP (Tita 2022), de reciente publicación se compararon 2 estrategias de tratamiento en hipertensión leve en el embarazo. Participaron del estudio 2408 mujeres. Un grupo recibió tratamiento antihipertensivo si su presión superaba 140-159 mm Hg de TAS y 90 a 110 mm Hg de TAD (grupo intervención) y otro grupo solo si la TAS/TAD superaba los 160/110 mm Hg. La variable primaria fue evolución a formas severas, muerte neonatal, parto prematuro o complicaciones obstétricas. La diferencia entra ambos fue 30,2% en el grupo tratamiento activo vs. 37,0%, para el grupo control. (HR 0,82 IC 0,74 a 0,92; $p < 0,001$). El porcentaje de peso al nacer pequeño para la edad gestacional por debajo del décimo percentil fue 11,2% en el grupo de tratamiento activo y 10,4% en el grupo control (HR 1,04; 0,82 a 1,31; $P = 0,76$). La incidencia de enfermedades maternas graves y complicaciones fue del 2,1 % y el 2,8 %, respectivamente (HR 0,75 IC 0,45 a 1,26), y la incidencia de complicaciones neonatales graves fue de 2,0% y 2,6% (razón de riesgo, 0,77; IC del 95%, 0,45 a 1,30). Se desarrolló preeclampsia en 24,4% vs 31,1 % (HR 0,79; IC 0,69 a 0,89), y la incidencia de parto prematuro fue del 27,5 % y del 31,4 % (HR 0,87; IC del 95 %, 0,77 a 0,99).

En conclusión, en HTA leve cuando los valores son menores a 160/110, se recomienda iniciar tratamiento con el objetivo de reducir los valores a 130-139/80-89 mm Hg.

Las drogas más evaluadas son alfametildopa, labetalol y nifedipina.

Alfametildopa en dosis de 250 mg cada 6 horas como inicio y dosis máxima de 2 gramos día.

Otra opción es labetalol 100 a 400 mg/día por dosis cada 8 horas. Dosis máxima 1200 mg/día.

Si fuese necesario, pueden combinarse. Como segunda línea puede utilizarse nifedipina de liberación prolongada. Hay amplia experiencia con estas drogas, que demostraron ser seguras y eficaces en el embarazo. No hay experiencia con amlodipina.

En el manejo agudo de la Hipertensión arterial severa

En caso de hipertensión severa, definida como un valor mayor a 160/110 mm Hg, se debe reducir la presión arterial de manera rápida.

La droga de elección en estos casos es labetalol por vía endovenosa. En un ECC comparado con nicardipina y α -metildopa, demostró ser eficaz y seguro en embarazo.

Hidralazina es también una droga con amplia experiencia de uso en el embarazo. Actualmente es de 2^{da} línea, ya que demostró provocar mayor hipotensión materna que otros antihipertensivos. Los bloqueantes cálcicos nifedipina 30mg (VO) y nicardipina (IV) tienen experiencia más limitada, aunque parecen ser seguros. No se debe usar nifedipina de acción rápida.

Nitroprusiato y los IECA están contraindicados.

Se debe indicar la maduración pulmonar fetal con glucocorticoides en embarazos menores a 34 semanas de edad gestacional.

En pacientes con preeclampsia severa/eclampsia indicar sulfato de magnesio EV para prevenir y tratar las convulsiones. Esto se desarrolla más extensamente en crisis hipertensivas.

Bibliografía

- Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, Tu W. Clorothalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021 Dec 30;385(27):2507-2519. doi: 10.1056/NEJMoa2110730. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34739197; PMCID: PMC9119310.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010. Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Mar 07;: Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Sep 1;45(9):2178-2181. PMID: 34964815.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S175-S184. doi: 10.2337/dc22-S011. Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Mar 1;45(3):758. Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Sep 1;45(9):2182-2184. PMID: 34964873..
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, Egan BM, Flack JM, Gidding SS, Judd E, Lackland DT, Laffer CL, Newton-Cheh C, Smith SM, Taler SJ, Textor SC, Turan TN, White WB; American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018 Nov;72(5):e53-e90. doi: 10.1161/HYP.0000000000000084. PMID: 30354828; PMCID: PMC6530990.
- Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1294-1304. doi: 10.1001/jama.2019.14745. PMID: 31573641; PMCID: PMC7015670.
- Chobanian A Systolic hypertension in the elderly *N Engl J Med* 2007; 357:789.
- Duprez D, Systolic Hypertension in the Elderly: Addressing an Unmet Need *American Journal of Medicine* (2008) 121, 179-184.
- Ennis I, Del Milagro Yeves A. Fisiopatología de la hipertrofia cardíaca: hipertrofia cardíaca fisiológica y patológica. Libro Hipertensión de SAHA capítulo 62 página 304. 2010
- Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2021;143:540–552

- Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jan 23;382(4):353-363. doi: 10.1056/NEJMra1805377. PMID: 31971680.
- Hansson L Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in Elderly. *Lancet* 1999; 354:1751-55.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e1033. Erratum in: *Circulation*. 2022 Sep 27;146(13):e185. Erratum in: *Circulation*. 2023 Apr 4;147(14):e674. PMID: 35363499.
- Hurrell A, Webster L, Chappell LC, Shennan AH. The assessment of blood pressure in pregnant women: pitfalls and novel approaches. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S804-S818. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.026. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33514455.
- Scott G, Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, Magee LA. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1222-S1236. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.018. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32828743..
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021 Mar;99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003. PMID: 33637192.
- Magee LA, Smith GN, Bloch C, Côté AM, Jain V, Nerenberg K, von Dadelszen P, Helewa M, Rey E. Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022 May;44(5):547-571.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.03.002. PMID: 35577426.
- McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021 Feb 1;6(2):148-158. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511. PMID: 33031522; PMCID: PMC7542529.
- Moser M, M.D Resistant or Difficult-to-Control Hypertension *N Engl J Med* 2006;355: 385-92.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the

- Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30. Erratum in: *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e440-e441. PMID: 31662037
- Rosendorff C; Writing Committee. Treatment of Hypertension in Patients with Coronary Artery Disease. A Case-Based Summary of the 2015 AHA/ACC/ASH Scientific Statement. *Am J Med*. 2016 Apr;129(4):372-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.045. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26655222.
- Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ*. 2004 Oct 9;329(7470):828. doi: 10.1136/bmj.38237.585000.7C. Epub 2004 Sep 30. PMID: 15459003; PMCID: PMC521570.
- Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, Hughes BL, Bell J, Aagaard K, Edwards RK, Gibson K, Haas DM, Plante L, Metz T, Casey B, Esplin S, Longo S, Hoffman M, Saade GR, Hoppe KK, Foroutan J, Tuuli M, Owens MY, Simhan HN, Frey H, Rosen T, Palatnik A, Baker S, August P, Reddy UM, Kinzler W, Su E, Krishna I, Nguyen N, Norton ME, Skupski D, El-Sayed YY, Ogunyemi D, Galis ZS, Harper L, Ambalavanan N, Geller NL, Oparil S, Cutter GR, Andrews WW; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022 May 12;386(19):1781-1792.
- Vicario S, Cerezo G. Fisiopatología de la demencia y del daño vascular cerebral en la hipertensión arterial en libro de hipertensión de SAHA capítulo 68 página 334. 2010
- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27887750.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
- Williamson J et al Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:2673-82. doi:10.1001/jama.2016.7050
- Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of intensive blood pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* 2021;385:1268-79.

CAPÍTULO 8

Urgencia y emergencia hipertensiva

Eliseo Hernán Ferrari y Jorge Montefiore

Las urgencias y emergencias hipertensivas son un grupo heterogéneo de situaciones caracterizadas por un aumento de la presión arterial (PA) capaz de producir alteraciones estructurales o funcionales en los tejidos. Aunque no son los valores absolutos de TA los que definen el cuadro, es frecuente observar valores de presión sistólica y diastólica superiores a 180/ 120 mm Hg respectivamente (*Varon J- Whelton PK- Lau E, M-Peixoto A*).

Más que el valor de presión arterial, lo que condiciona la crisis hipertensiva (CH) es la velocidad de incremento y el porcentaje de elevación de PA con respecto a su basal. Por consiguiente, valores más bajos de TA pueden causar una CH en ciertas circunstancias, como ser en niños con glomerulonefritis aguda, que pueden desarrollar encefalopatía hipertensiva con valores de 150/100 mm Hg. Por el contrario, podemos observar pacientes HTA crónicos mal controlados con aumentos graves de PA sin efectos CV importantes (*Varon J- Whelton PK- Lau E, M-Peixoto A*)

Emergencias hipertensivas

Son aquellas crisis hipertensivas que se acompañan de daño agudo de órgano blanco (DAOB) clínico o subclínico (evidenciado por métodos complementarios), que implican un compromiso vital inmediato del órgano y potencialmente de la vida del paciente, con una morbilidad y mortalidad intrahospitalaria considerable (Tabla 1) (*Varon J- Whelton PK- Lau E, M-Peixoto A*).

Tabla 8.1. Daño de órgano blanco.

<ul style="list-style-type: none">-Cerebro: infarto, hemorragia y leucoencefalopatía hipertensiva (TAC/RNM).-Retina: retinopatía grado III-IV (hemorragias, exudados algodonosos y edema de papila).-Corazón: síndrome coronario agudo (ECG, troponinas) e insuficiencia cardíaca descompensada.-Vasos: disección aórtica (TAC, ETE).-Riñón: insuficiencia renal aguda (creatinina sérica, sedimento urinario, etc.).-Placenta: eclampsia.

Las Emergencias Hipertensivas requieren un **descenso rápido** de las cifras de PA a cifras “seguras” según la entidad clínica, en un lapso de minutos o pocas horas (en general menos de una hora), con **medicación parenteral** e ingreso a una Unidad de Cuidados Intensivos. Constituyen una **verdadera emergencia médica** (*Balahura Ana-Maria*).

Urgencias hipertensivas

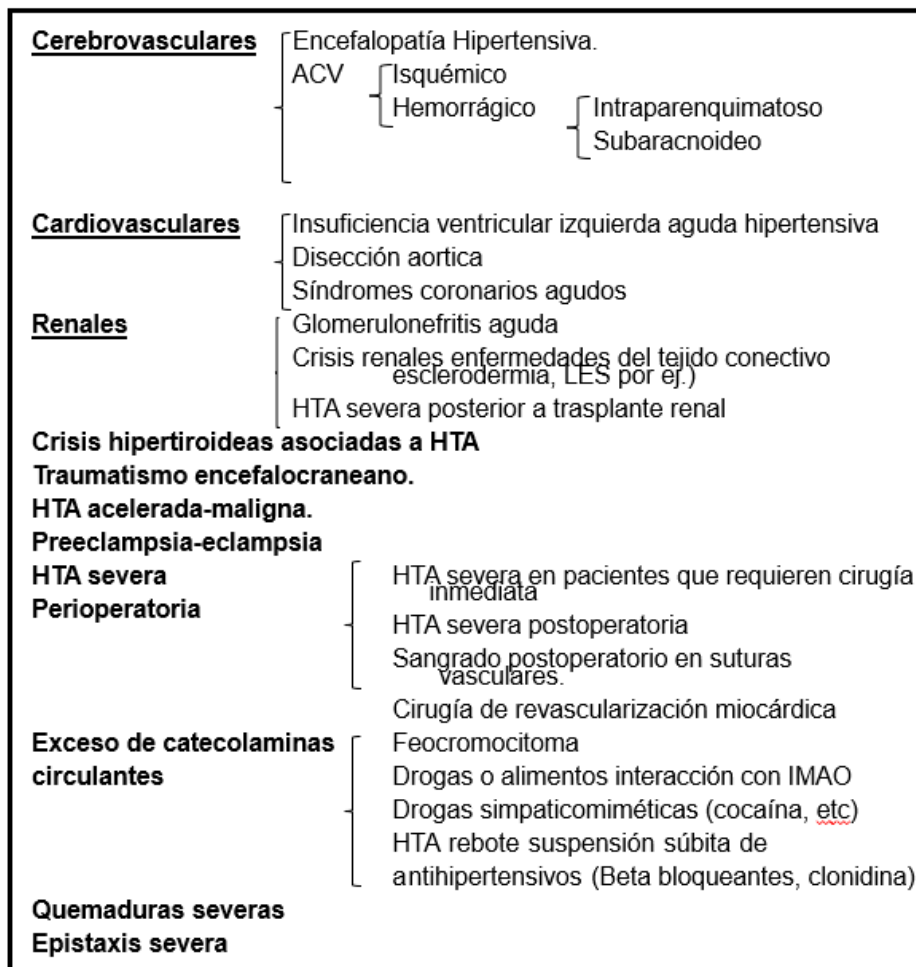
Son aquellas crisis hipertensivas en las que no existe DAOB agudo (clínico o subclínico) que implique compromiso vital inmediato. Permiten una corrección gradual de las cifras de PA, en un periodo de 24-48 horas. Constituyen la mayor parte de las CH atendidas en los servicios de emergencias. Dentro de las urgencias se encuentran pacientes con diferente riesgo de progresión a una emergencia hipertensiva.

Hay un grupo de pacientes con bajo riesgo de progresión, que algunos autores definen como HTA severa aislada. Se caracterizan por: Ausencia de antecedentes de cardiopatía, nefropatía o ACV previos. Se suelen encontrar asintomáticos o con signo-sintomatología leve e inespecífica, como sensación de inestabilidad o malestar general. No tienen evidencias de daño de órgano blanco agudo.

Otro grupo, en cambio, exige realizar estudios complementarios y observación clínica prolongada por mayor riesgo de progresión a una emergencia hipertensiva. Algunos autores lo definen como HTA severa de riesgo indeterminado. Se caracterizan por: Evidencias de daño de órgano blanco previo (cardiopatía, nefropatía, ACV, etc.). Pueden tener signo-sintomatología que no pueden vincularse categóricamente con la elevación de la PA (cefalea gravativa intensa, vértigo, visión borrosa, vómitos, disnea, precordialgia atípica, epistaxis). No presentan evidencias de DAOB agudo (*Lau E*).

Existen un grupo de situaciones en las que la PA se encuentra elevada de manera secundaria por circunstancias que tienen un efecto presor transitorio, como episodios de dolor, estados de ansiedad, stress, hipoxia, retención urinaria, etc. Sin evidencia de daño agudo de órganos diana. La base de su tratamiento será inicialmente colocar al paciente en reposo en y resolver la causa desencadenante (*Varon J- Whelton PK- Lau E, M-Peixoto A- Balahura Ana-Maria*).

Figura 8.1. Clasificación de la emergencia hipertensiva.



Epidemiología

Las emergencias y urgencias hipertensivas representan un 0,5 a 3% del total de las consultas a servicios de emergencia. La mortalidad hospitalaria ha mejorado con el tiempo y actualmente oscila entre el 0,2% y el 11%.

Las crisis hipertensivas son más comunes en mayores de 60 años, en individuos sin cobertura de seguro médico, con condiciones socioeconómicas vulnerables, alcohólicos, consumidores de drogas ilícitas y en varones (*Varon J, Marik P-Romain Boulestreau-Peixoto A- Balahura Ana-Maria*).

Etiología y fisiopatología

Cualquier desorden que produzca hipertensión arterial puede ser causa de una CH, siendo la causa más frecuente la HTA esencial en pacientes con control inadecuado. Las causas secundarias de HTA son mucho menos frecuentes.

Podemos organizar las causas de crisis hipertensivas en:

- con HTA conocida

- Suspensión del tratamiento.
- Tratamiento inadecuado o hipertensión no controlada (mala elección del antihipertensivo, no usar dosis dividida o nocturna, dosis insuficiente).
- Desarrollo de hipertensión secundaria (renovascular, hiperaldosteronismo, etc.)
- Drogas (descongestivos, corticoides, AINE, ciclosporina).
- Suspensión brusca de betabloqueantes o clonidina.

- sin HTA previa conocida

- Hipertensión esencial
- HTA Secundaria

Renal: Enfermedad Parenquimatosa renal (pielonefritis crónica, glomerulonefritis, vasculitis, nefritis intersticial IRC, etc.), Estenosis de la arteria renal.

Endócrina: Hiperaldosteronismo, Síndrome de Cushing, Feocromocitoma, Hipertiroidismo, tumor carcinoide, tumor secretor de renina.

Drogas: cocaína, abstinencia alcohólica, anticonceptivos, corticoides, AINEs, IMAO, anfetaminas, fenciclidina, ciclosporina, eritropoyetina, vasoconstrictores nasales, esteroides anabolizantes, glucocorticoides y mineralocorticoides.

Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Embarazo. HTA gestacional -Preeclampsia/Eclampsia.

Enfermedades neurológicas: Hipertensión endocraneana, SAOS,

Enfermedades disautonómicas, Síndrome de Guillain-Barré, Enfermedades del SNC, Traumatismo de cráneo, ACV, tumores, etc. Hipertensión endocraneal, accidente cerebrovascular, intoxicación por plomo, porfiria.

Otras: Estrés agudo (incluida cirugía), hiperventilación psicógena, quemaduras, abstinencia de alcohol, preoperatorio.

HTA acelerada / maligna

El paso inicial para que se produzca HTA acelerada/maligna es un brusco aumento en la resistencia vascular. Puede ser consecuencia de liberación de sustancias vasoconstrictoras, como angiotensina II, NE, SRAA. También colabora la hipovolemia secundaria al aumento marcado de la PA y de la presión de filtración glomerular (natriuresis por presión) que exacerba los mecanismos vasoconstrictores. Suelen liberar citoquinas proinflamatorias.

El endotelio juega un rol central en el control de la PA a través de la secreción de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y la prostaciclina, frente a estímulos químicos como acetilcolina, norepinefrina y sustancia P o físicos, como el estrés por cizallamiento (figura 3). La

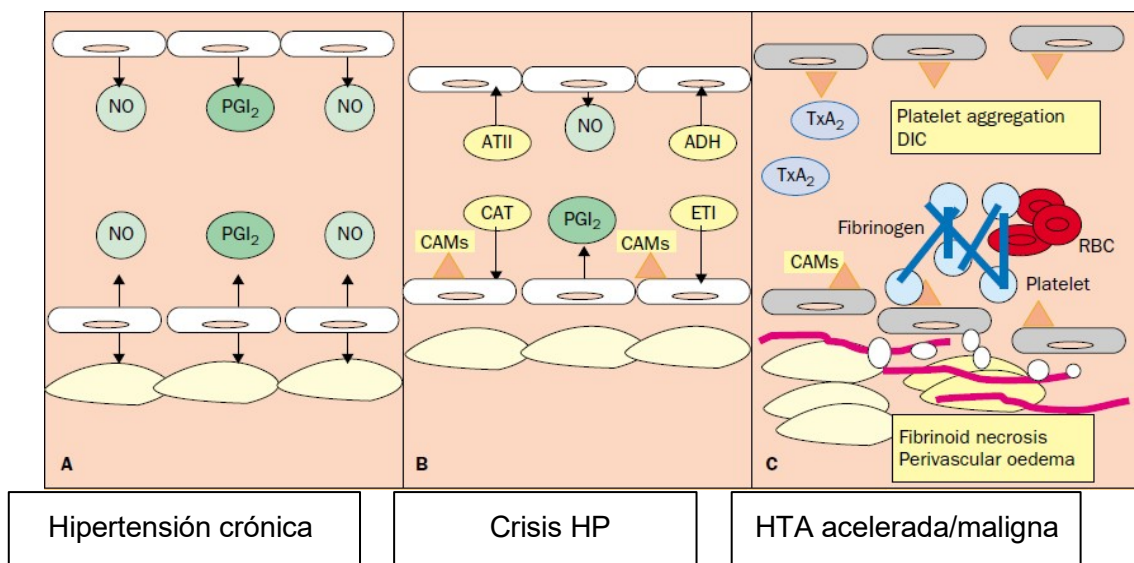
respuesta del endotelio ante un aumento de la PA es el incremento de la liberación de sustancias vasodilatadoras en forma autócrina/parácrina (*Kaplan M-Peixoto A*).

Cuando la HTA es sostenida y severa, esta respuesta endotelial compensadora se ve superada, llevando a una “descompensación” endotelial, la cual promueve más HTA y daño endotelial. Se genera así un aumento de la resistencia periférica y más daño endotelial. Siempre que la PA esté elevada y se mantenga por encima de ciertos valores críticos, se ponen en marcha varios mecanismos locales y sistémicos que causan mayor aumento en la TA y daño vascular, eventualmente culminando en el desarrollo de HTA acelerada-maligna. El estrés por cizallamiento produce liberación de mediadores proinflamatorios, aumento del calcio citosólico endotelial, liberación de sustancias que producen vasoconstricción y expresión de moléculas de adhesión celular. Estas moléculas de adhesión promueven inflamación local que lleva al aumento de la permeabilidad endotelial, inhibe el sistema fibrinolítico local y activa la cascada de la coagulación. Esto perpetúa la disfunción endotelial y promueve más inflamación, vasoconstricción y trombosis (*Kaplan M-Peixoto A*).

El sustrato anatomopatológico de esta condición es la hiperplasia miointimal y la necrosis fibrinoide de las arteriolas. La misma se expresa en exudados y hemorragias retinianos en el fondo de ojo, insuficiencia renal progresiva (es una glomerulopatía con proteinuria y microhematuria), coagulación intravascular diseminada, isquemia o hemorragia cerebral y fallo cardíaco.

De acuerdo a estos mecanismos fisiopatológicos, el tratamiento de la HTA acelerada/maligna no debería incluir inicialmente diuréticos o restricción de sodio, excepto exista sobrecarga del volumen intravascular. Característicamente también, la disminución de la PA conlleva un deterioro previsible e inmediato de la función renal, aunque a largo plazo ésta se beneficia con el tratamiento antihipertensivo.

Figura 8.2. Mecanismo de daño endotelial en hipertensión acelerada.



Urgencia hipertensiva

El manejo de las UH es uniforme debido, entre otras cosas, a la ausencia de ensayos clínicos de alta calidad al respecto. Las recomendaciones están basadas en estudios observacionales y opiniones de expertos (*Balahura Ana-Maria-Fuchs F*).

No existen evidencias provenientes de ECC que demuestren beneficios con un descenso agudo de la TA en la urgencia hipertensiva. Más bien los descensos demasiado rápidos podrían ocasionar isquemia y hasta precipitar eventos cardiovasculares (*Balahura Ana-Maria-Fuchs F-Peixoto A-Kessler F*).

El objetivo es reducir la PA a $\leq 160/100$ mm Hg en el lapso de varias horas a días, sin superar un descenso mayor al 25-30% de la PA basal. La “meta de PA” (por ejemplo $< 140/90$) debe considerarse en un plazo de semanas (*Marik Paul-Peixoto A*).

Emergencias hipertensivas

Recordamos que es una situación clínica en la cual se produce una elevación brusca de la PA (habitualmente $>180/120$ mm Hg) con DAOB. La reducción de la PA debe realizarse en un lapso breve con medicación EV y en un área de cuidados críticos. Se recomienda la colocación de una vía arterial para mejor monitoreo de la PA y la respuesta a la medicación antihipertensiva instaurada (*Peixoto A*).

Encefalopatía hipertensiva

Los lechos arteriales, en especial los del cerebro, corazón y riñón, presentan un mecanismo de autorregulación que les permite mantener un flujo sanguíneo constante ante fluctuaciones de la presión de perfusión (Figura 3). Frente a disminuciones de la PA, se produce vasodilatación arteriolar y reducción de la resistencia vascular con conservación del flujo sanguíneo. Cuando la PA media se reduce más allá de 60 mm Hg, se alcanza una vasodilatación máxima y reducciones posteriores generan hipoperfusión cerebral. Esto puede ocasionar manifestaciones como síncope o depresión de la conciencia.

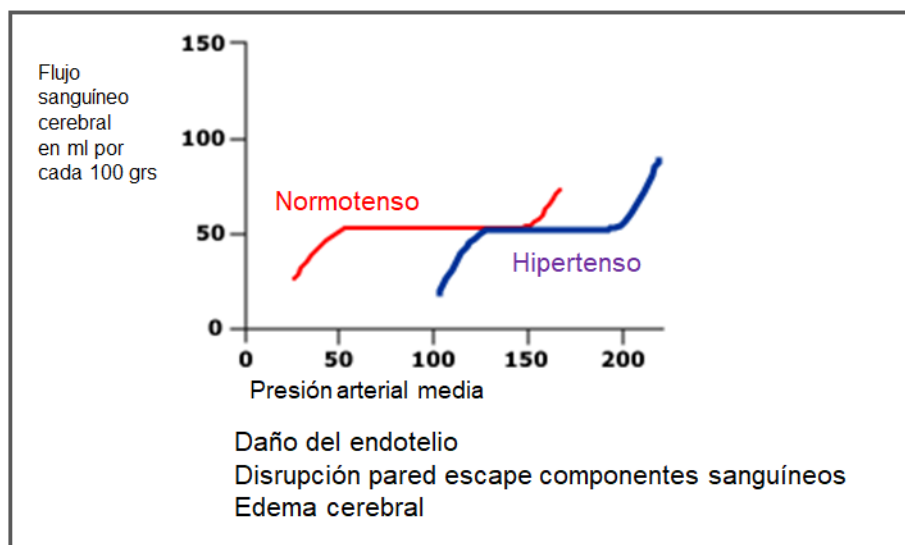
Por el contrario, frente a elevaciones de la PA, se produce vasoconstricción y aumento de la resistencia para prevenir elevaciones del flujo sanguíneo. Cuando la PA media alcanza valores de alrededor de 120 mm Hg, la vasoconstricción es máxima. Superado este límite, incrementos adicionales de la PA aumentan el flujo sanguíneo cerebral. La hiperperfusión cerebral provoca hipertensión endocraneana con síntomas muy variados que incluyen cefalea, vértigo, alteraciones visuales, convulsiones, y alteraciones progresivas del estado de conciencia hasta llegar al

coma. Habitualmente cursa sin foco neurológico. La hiperreflexia y el Babinsky + bilateral es característico, mientras que el fondo de ojo evidencia una retinopatía grado III o IV (aunque vale recordar que un fondo de ojo normal no excluye diagnóstico). Es frecuente la asociación con una anemia hemolítica microangiopática, e insuficiencia renal aguda – como manifestaciones de un severo daño y disfunción endotelial-.

Posteriormente se producen alteraciones en la estructura vascular, incremento de la permeabilidad vascular y edema cerebral. Si bien típicamente las manifestaciones clínicas mejoran de forma inmediata al reducir la PA, las alteraciones estructurales y el edema explican que algunos pacientes requieran horas o días para revertir el cuadro clínico. En la tomografía computada, o más claramente en la resonancia magnética nuclear, pueden evidenciarse imágenes típicas de leucoencefalopatía posterior reversible (*Vaughan C-Marik P-Flannigan R- Romergrzyko G, Geocadin R*).

La velocidad con que se eleva la presión arterial determina la probabilidad de producir encefalopatía hipertensiva. La HTA crónica previa disminuye las chances de tener una encefalopatía hipertensiva a través de cambios vasculares adaptativos estructurales como hipertrofia del musculo liso vascular, y funcionales, que generan desplazamiento de la curva de autorregulación del flujo sanguíneo. Por consiguiente, el límite superior de la autorregulación puede elevarse a 150-200 mm Hg. Esta mayor tolerancia al aumento de PA también implica un límite inferior de autorregulación sea más alto, con mayor riesgo de hipoperfusión ante descensos de la PA. Contrariamente, en pacientes sin HTA crónica previa, la encefalopatía hipertensiva puede ocurrir con valores de PA sustancialmente menores. En las curvas de presión-flujo se observa que el límite inferior de autorregulación, tanto en población hipertensa como normotensa, es aproximadamente el 75% de la PA media, lo que explica la recomendación general de no disminuir la presión arterial en forma aguda más de un 25%, para evitar a la hipoperfusión cerebral.

Figura 8.3. Autorregulación flujo sanguíneo cerebral en hipertensión.



La encefalopatía hipertensiva constituye la EH más paradigmática, por la relación muy directa de causa efecto de la elevación de la PA, y de la mejoría sustantiva con el descenso de la misma. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de una PA muy alta, asociado a síntomas neurológicos de instalación insidiosa, (en un lapso no menor a 24-48 horas) vinculados con el síndrome de hipertensión endocraneana: cefalea, trastornos visuales, náuseas y vómitos, con algún grado de deterioro del nivel de conciencia. Sin tratamiento, el paciente rápidamente evoluciona a la hemorragia cerebral, convulsiones, deterioro progresivo conciencia, coma y la muerte. Con tratamiento, la sobrevida a los 40-52 meses es del 90% reversible (*Vaughan C-Marik P-Flannigan R- Romergryko G Geocadin R*).

Debe reducirse rápidamente la TAD hasta al límite inferior de autorregulación. Operativamente se debería descender la PA 20-25% en la 1era hora, logrando valores de 160/105-100 en 2-6 horas. Siempre respetando la premisa de no disminuir más de un 25% la TAM y bajo un monitoreo constante del estado neurológico (*Peixoto A*).

Este control de la TA permite una recuperación gradual de las lesiones vasculares necrotizantes, y frecuentemente ocasiona un empeoramiento de la función renal moderada por hipoperfusión renal que suele ser transitoria, mejorando en un lapso de uno a tres meses.

Un descenso más agresivo de la TA es innecesario, pudiéndose superar el rango de autorregulación dando lugar a episodios isquémicos cerebrales o coronarios.

Se deben utilizar drogas antihipertensivas de administración parenteral, siendo de elección labetalol EV. Como drogas de segunda línea puede utilizarse nitroprusiato o urapidilo.

HTA severa asociada a enfermedades estructurales del SNC

La mayoría de los pacientes con enfermedades estructurales agudas del SNC presentan HTA.

La HTA puede ser perjudicial al facilitar el resangrado en una hemorragia subaracnoidea, o provocar expansión de un hematoma intraparenquimatoso. También puede desencadenar edema agudo de pulmón. Por otro lado, la HTA puede ser una *respuesta compensatoria* para mantener la perfusión cerebral cuando existe hipertensión intracraneana (reflejo de Cushing).

La presión de perfusión cerebral resulta del gradiente entre la PA media y la presión intracraneana (PPC= TAM-PIC). En consecuencia, lesiones intracraneales pueden provocar aumento reflejo de la PA media en un intento de mantener la perfusión cerebral. En estas circunstancias, el descenso de la PA media puede precipitar isquemia cerebral.

Las enfermedades estructurales que característicamente pueden asociarse a HTA severa en un intento de mantener la PPC por el aumento de la PIC son el ACV hemorrágico, masa ocupante encefálica, y el traumatismo encefalocraneano. En el ACV isquémico, si bien no existe un incremento de la PIC, la perfusión cerebral es extremadamente dependiente de la PA.

El manejo de la PA en pacientes con daño neurológico dependerá de la patología subyacente, aunque deben considerarse como premisas generales:

- Disminuir la PA solo ante la presencia de valores extremos y bajo estricto monitoreo neurológico, el cual puede incluir la medición de la presión intracraneana si está indicado, con inmediata suspensión ante el mínimo indicio de deterioro neurológico.
- El descenso deberá ser de pequeña magnitud y lento.
- Se deben utilizar drogas titulables que permitan un adecuado control de la PA sin exacerbar la hipertensión endocraneana.

ACV isquémico

Más del 80% de los ACV isquémicos cursan con cifras elevadas de PA durante el período agudo, las cuales ulteriormente normalizan. La elevación de la PA es una respuesta transitoria, ya que desciende en forma espontánea en un lapso de 5-10 días posteriores al evento isquémico.

Uno de los principales objetivos del manejo de un ACV isquémico es preservar y evitar la necrosis de la zona de penumbra isquémica. En dicha zona, el flujo sanguíneo es muy dependiente de la PA sistémica, debido a la intensa vasodilatación de los vasos distales a la obstrucción. De esta forma la elevación aguda y espontánea de la PA, permite mantener la perfusión en la zona distal a la obstrucción “presión dependiente”.

En el ACV isquémico existe una relación entre morbimortalidad y las cifras de PA, que tiene una característica forma de “U”. Tanto valores elevados como bajos de PA se asocian a mayores complicaciones. Sin embargo, los valores umbrales de PA no están claramente establecidos y pueden variar de paciente a paciente.

Existe evidencia que valores de PA muy elevados se asocian a un mayor riesgo de recurrencia del ACV, transformación hemorrágica del infarto isquémico, edema cerebral y muerte (*Maud A*).

Recomendaciones para el manejo de la TA en ACV isquémico agudo

Si bien sigue siendo un punto crítico y controvertido a la vez, existe cierto consenso en que la actitud debe ser conservadora, pudiendo establecerse las siguientes recomendaciones (*Vaughan C-Marik P-Flannigan R-Peixoto A-Maud A*).

Pacientes que no recibirán tratamiento de reperfusión con fibrinolíticos

En general no se deben tratar la HTA en forma aguda salvo que tengan una elevación de la extrema PA (PA sistólica ≥ 220 mm Hg y/o diastólica ≥ 120 mm Hg).

El ritmo de disminución de la presión arterial debe ser lento, con un objetivo de descenso no mayor a 15% en las primeras horas.

Se debe asegurar un estricto monitoreo neurológico y de la función renal, con suspensión inmediata ante el menor deterioro.

Las drogas de elección son labetalol IV, nicardipina IV*, Urapidilo o Nitroprusiato de Sodio

Pacientes candidato a recibir tratamiento de reperfusión con trombolíticos

El periodo de ventana para reperfundir con trombolíticos es de 3 a 4,5 horas desde el inicio de los síntomas. Si el paciente ingresa en ese lapso se debe reducir la presión arterial si la PAS ≥ 185 mmHg y/o PAD ≥ 110 mmHg antes administrar trombolíticos, y se debe mantener la PA $<180/105$ mm Hg durante las primeras 24 hs de administrados. Es aconsejable disminuir la PAM 15% en la primera hora (Campbell B. -Hankey G).

-Las drogas recomendadas son el labetalol IV, urapidilo o nitroprusiato de Sodio (*Peixoto A*).

Luego de las primeras horas de evolución, se plantea cuando habría que instaurar o reiniciar el tratamiento anti-HA. Se sugiere reiniciar el tratamiento cuando el paciente se encuentre neurológicamente estable y sin contraindicaciones para el mismo, en un lapso que va del 3° al 10° día de ocurrido el ACV. En pacientes con enfermedad aterosclerótica, se prefiere una reducción más lenta de la PA, reinstaurando las drogas recién a los 7-10 días, debido a que son dependientes de cierto grado de elevación de la PA para mantener el flujo sanguíneo cerebral en las regiones isquémicas.

En los pacientes HTA tras un **AIT** se recomienda el tratamiento antihipertensivo en forma inmediata (salvo contraindicación y/o deterioro neurológico) (*Peixotto A*).

ACV hemorrágico intraparenquimatoso

La PA se eleva habitualmente en el ACV hemorrágico. La elevación de la TA se asociaría a mayor morbimortalidad, que se atribuye a expansión del hematoma, recurrencia del sangrado, y a un mayor edema perihematoma. En el otro extremo una reducción muy intensa de la tensión arterial podría precipitar mayor isquemia.

En la actualidad se plantea como un objetivo razonable lograr una PAS a menos de 140 mm Hg dentro de las 6 horas del ACV hemorrágico (*Balahura Ana-Maria*).

La droga de elección es labetalol o urapidilo. El nitroprusiato de sodio como segunda línea dado que puede incrementar la presión intracraneana.

Hemorragia intracraneana

La reducción de la PA en pacientes con hemorragia intracerebral (HIC) o hemorragia subaracnoidea (HSA) pueden ser beneficiosa al reducir el riesgo de mayor sangrado y daño vascular. Sin embargo, estos pacientes pueden presentar hipertensión intracraneana, por lo cual el objetivo no debe ser la PA media sino el mantenimiento de una presión de perfusión cerebral (PPC) por encima de 60-70 mm Hg. Por lo tanto, en ciertos pacientes es necesaria la medición de la presión intracraneana para que las reducciones de la PA aseguren al mismo tiempo una PPC >60 mm Hg.

Hemorragia subaracnoidea

Los pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA) desarrollan frecuentemente aumento de la PIC secundaria a hidrocefalia aguda e hiperemia reactiva, de manera que la PPC puede verse afectada. La perfusión cerebral puede afectarse aún más, debido a que tras el sangrado se produce un intenso vasoespasmo ocasionándose así, un mayor daño cerebral isquémico (*Macdonald L*).

El manejo óptimo y los objetivos de PA en la HSA son los menos claros de todos los tipos de ACV. Si bien disminuir la PA reduce el riesgo de resangrado, puede aumentar el riesgo de isquemia. Un objetivo razonable podría ser una PAS <160 o PAM <110 mm Hg, siempre con medición conjunta de PIC garantizando una PPC 60-80 mm Hg.

El labetalol es la droga de elección, debiéndose respetar los principios generales de manejo de PA ante lesiones estructurales del SNC. Se desaconsejan la NTG debido al incremento de la PIC que puede ocasionar por su efecto vasodilatador cerebral.

Una vez excluido el aneurisma, el manejo de la PA arterial es más liberal e incluso, en presencia de vasoespasmo sintomático, se recomienda la inducción de hipertensión arterial con noradrenalina.

Insuficiencia cardiaca aguda

Se define la insuficiencia cardiaca aguda como una situación de inicio súbito, de novo o con progresión de los signos y síntomas de falla de bomba previos, que requieren tratamiento urgente (*Weintraub NL*).

El edema agudo de pulmón puede ser una consecuencia del fallo de bomba si se produce extravasación del líquido hacia el alveolo, cuando las presiones capilares se elevan. La elevación de la resistencia periférica en presencia de un VI con reducción de su contractilidad y distensibilidad puede precipitarlo.

En este contexto, la PA debe ser rápidamente normalizada, sugiriéndose reducir la PAS < 140 mm Hg dentro de la primera hora (*Peixoto A*). Para reducir la presión hidrostática pulmonar, es prioritario administrar fármacos antihipertensivos vasodilatadores como la nitroglicerina intravenosa, así como oxígeno (si la saturación es menor a 92%) y diuréticos de asa (reducirán la precarga mediante la reducción del retorno venoso al generar natriuresis así como venodilatación), con el objetivo final de disminuir la congestión pulmonar y resolver la hipoxemia.^{4,5,8}. Conjuntamente es muy útil sentar o semisentar al paciente a 45°, lo cual permite reducir el retorno venoso y de esa manera la precarga.

Diseción aórtica

Consiste en el desgarro de la íntima, que permite la entrada de sangre en la capa muscular de la pared aórtica y la separa en forma longitudinal, comprometiendo así las diferentes ramas de la misma. El desgarro progresa en función de la velocidad de eyección (dP/dT) y el nivel de TA. La reducción de la contractilidad y el volumen sistólico permiten disminuir la amplitud de la onda del pulso y la progresión de la diseción. Una reducción aislada de la resistencia periférica podría generar un aumento del dP/dT y favorecer la diseción. Por este motivo, la administración de vasodilatadores debe precederse siempre de un bloqueante beta adrenérgico.

Los objetivos del tratamiento médico son, en primer lugar, la administración de Betabloqueantes IV (labetalol, propanolol o esmolol) – los cuales reducen la PA; FC, y la velocidad de eyección (dP/dT). Se debe descender la frecuencia cardíaca a 60-70 latidos/minuto y la PAS a 100-120mm Hg (*Peixoto A- Christoph A*).

Posteriormente, se administran vasodilatadores de acción corta con el objeto de llegar a una PA 90/60 mm HG (el objetivo es descender la PA a los valores más bajos compatibles con el mantenimiento de la perfusión tisular, lo cual sólo con los BB no se alcanza), para este objetivo se usa habitualmente nitroprusiato de sodio. También debe indicarse analgesia con morfina, ya que el dolor favorece la propagación del *flap* de diseción por liberación de catecolaminas.

Se deben monitorear los pulsos periféricos, la diuresis y el estado neurológico para diagnosticar cualquier empeoramiento debido a complicaciones y realizar interconsulta inmediata con cirugía cardiovascular (*Peixoto A- Christoph A*).

Preeclampsia grave – Eclampsia

Constituyen una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal a nivel mundial. Su incidencia es inversa a los indicadores socioeconómicos. Es una enfermedad grave con compromiso multisistémico, en el cual la vida de la madre y del feto están seriamente amenazadas, en la que la HTA es sólo una de sus manifestaciones, no obstante, la HTA *per se* puede ser deletérea y debe tratarse (*Páez Olga-Magee L*).

Preeclampsia

Consiste en un trastorno multisistémico progresivo caracterizado por la aparición después de la semana 20 de gestación o en el parto temprano de:

1) HTA y proteinuria (≥ 300 mg/día – o Proteinuria ++-), o 2) HTA y disfunción OB con o sin proteinuria.

El tratamiento consiste en interrumpir el embarazo una vez lograda la madurez pulmonar fetal que permita la sobrevivencia del neonato, sin exponer a grandes riesgos a la madre.

La disminución de las cifras de PA disminuye únicamente el riesgo de complicaciones cardiovasculares maternas, en particular ACV hemorrágico e insuficiencia cardíaca descompensada.

La disminución de la PA puede ocasionar hipoperfusión fetoplacentaria con sufrimiento fetal y retardo del crecimiento (*Magee L*).

El **objetivo de PA** es una PAS de entre 130-150 mm Hg, y una PAD de entre 80-100 mm Hg independientemente de la severidad de la preeclampsia, se requiere internación en todos los casos.

Se deben instaurar reposo en decúbito lateral izquierdo.

No se debe indicar dieta hiposódica

La caída de la PA nunca debe ser mayor al 25% de la PAM en dos horas, debido al riesgo de isquemia cerebral y coronaria.

Todos los medicamentos antihipertensivos atraviesan la placenta, debiendo seleccionarse drogas que sean efectivas, con efectos materno-fetales menores.

El agente de elección para la fase de tratamiento agudo es el labetalol.

Simultáneamente se debe iniciar la fase de tratamiento de mantenimiento con medicación oral, con el que continuará una vez superada la emergencia.

Las drogas recomendadas son alfa- metildopa -500-2000 mg/día- y labetalol -200-800mg/día-. Como de segunda elección puede considerarse a la nifedipina de liberación prolongada-10-40 mg/día-. La amlodipina es una alternativa con menos experiencia en el embarazo.

Debe remarcarse la contraindicación de IECA/ARA2, bloqueantes alfa, y diuréticos (*Magee L*).

Las convulsiones deben prevenirse o tratarse con sulfato de magnesio IV. en toda mujer embarazada, parturienta o puérpera con preeclampsia grave, ya que ha demostrado reducir el riesgo de aparición y recurrencia de eclampsia. Se administra en forma IV, siendo la dosis de carga un bolo de 5 mg a pasar en 20 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento 1-1,5 gr/hora con bomba de infusión continua. El SO4Mg ha demostrado ser superior a las benzodiazepinas, la fenitoína y otros anticonvulsivantes tanto para la prevención como tratamiento de las convulsiones eclámpticas. Debe mantenerse la infusión durante 24 horas.

Los niveles terapéuticos se encuentran entre 4-8 mEq/L. Con valores cercanos a 10 mEq/L desaparece el reflejo rotuliano, y a niveles mayores ocurre depresión respiratoria, paro respiratorio, bradicardia y paro cardíaco. Se debe monitorizar su toxicidad evaluando el reflejo rotuliano y determinando la frecuencia respiratoria.

La eclampsia es una complicación de la preeclampsia, con crisis convulsivas tónico- clónicas y/o coma, no atribuibles a otras causas (Ej., Epilepsia, isquemia e infarto de arterias cerebrales, hemorragia intracraneal, consumo de drogas). Puede presentarse hasta días después del parto. Es consecuencia de la encefalopatía hipertensiva y el daño endotelial que provocan edema vasogénico reversible, aunque puede evolucionar a infarto y hemorragia cerebral.

HTA perioperatoria

La HTA crónica es el motivo médico más frecuente por el cual se difiere una cirugía. Es también un factor de riesgo menor para el desarrollo eventos adversos cardiovasculares en el período perioperatorio (*Peixoto A*).

La PA es fuertemente influida por los efectos de la anestesia. De esta forma, los pacientes hipertensos tienen mayor labilidad cardiovascular que se expresa en más episodios tanto de HTA como de hipotensión arterial. Además, la hipertensión preexistente aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia renal, ACV y enfermedad coronaria. Por lo tanto, la PA debería estar normalizada (<140/90 mm Hg) desde varios meses antes de la cirugía electiva, aunque no es necesario posponer las cirugías programadas en pacientes con una PA < 170/110 mm Hg.

En el caso de que la PA sea mayor a 170/100 mm Hg, se deberán suspender las cirugías programadas. Si se trata de una cirugía de urgencia, se deberá tratar con un antihipertensivo parenteral. En el caso de pacientes con tratamiento antihipertensivo previo, éste se deberá mantener hasta la mañana del día de la cirugía y reiniciarlo en el postoperatorio, ya sea por vía oral o parenteral con un agente similar, en el caso de que la vía oral no sea posible.

HTA aguda postoperatoria –HTA AP

Es la elevación significativa de la PA durante el postoperatorio inmediato, en la mayoría de los casos dentro de las 2 primeras horas. El factor de riesgo principal es el antecedente de HTA preoperatoria, contribuyendo también causas como dolor agudo, excitación, hipercapnia, hipoxia y retención urinaria.

La HTA AP puede ocasionar complicaciones neurológicas -ACV hemorrágico e isquémico-, cardiovasculares -IAM, EAP-, o del sitio quirúrgico graves, por lo que requiere un tratamiento inmediato.

No existe consenso respecto a las cifras de PA a partir de la cual se debe iniciar tratamiento antihipertensivo en las cirugías no cardíacas. En cirugías cardíacas se recomienda el tratamiento ante PA >140/90 mm Hg o PA media \geq 105 mm Hg.

La droga antihipertensiva recomendada es un agente IV de acción corta, como labetalol, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, urapidilo o nicardipina.

Antes de iniciar cualquier tratamiento antihipertensivo, se deben descartar y corregir rápidamente las causas reversibles de HTA tales como dolor, hipotermia, agitación, hipercapnia, hipoxia, hipervolemia, retención urinaria, etc.

Los sujetos en tratamiento antihipertensivo crónico deben reanudar su medicación después de la operación.

HTA severa e hiperfunción catecolaminérgica

En estos casos se produce una elevación de la PA por un aumento agudo de la actividad catecolaminérgica. Es un cuadro infrecuente, excepto aquellos casos asociados al consumo de drogas simpaticomiméticas, tales como cocaína, anfetaminas, etc. En un segundo lugar mucho menos común, se ubican las crisis hipertensivas relacionadas con feocromocitoma y las relacionadas con la suspensión brusca de antiadrenérgicos de acción corta como clonidina y propranolol. Finalmente, puede obedecer a disfunción autonómica, por ejemplo, en el marco de una lesión medular, Síndrome de Guillán-Barre, etc. Las restantes causas son excepcionales.

Clásicamente las drogas de elección son los antagonistas alfa adrenérgicos como la **fenotolamina** (bloqueante alfa puro) y el **labetalol** (antagonista alfa y beta). Esta última quizá la droga ideal, ya que el antagonismo beta es muy importante para el tratamiento de frecuentes arritmias asociadas a la crisis adrenérgica. Aunque los beta bloqueantes son útiles para el tratamiento de las arritmias concomitantes, nunca deben ser usados antes del bloqueo alfa, ya que el antagonismo beta aislado conduce a vasoconstricción sistémica y coronaria, disminuyendo la supervivencia.

El manejo de la PA en feocromocitoma excede los objetivos de este capítulo. Solamente diremos que, en la etapa preoperatoria, el control de la PA requiere inicialmente un bloqueante alfa (fenoxibenzamina, prazosin, terazosina). Posteriormente se administra, en forma paulatina, un betabloqueante no selectivo (propranolol). Se debe tener en cuenta que son pacientes con riesgo de hipotensión ortostática debido a la depleción de volumen intravascular. De este modo, debe indicarse una alta ingesta de sodio luego de iniciar el bloqueante alfa. Por otro lado, los betabloqueantes deben titularse muy lentamente, ya que pueden precipitar fallo cardíaco en presencia de miocardiopatía secundaria al exceso de catecolaminas.

En el caso de CH por supresión brusca de un bloqueante adrenérgico, el control de la PA se logra con la readministración de la droga suspendida

Tabla 8.2. Causas de HTA severa catecolamenérgica.

Causas de HTA Severa catecolaminérgica	
1. Feocromocitoma	
2. Ingestión de simpaticomiméticos	a. Abuso de cocaína y/o anfetaminas b. Descongestivos y anorexígenos
3. Supresión brusca de clonidina	
4. Ingestión de inhibidores de la MAO	a. Cerveza, vino, queso, pescados ahumados b. Simpaticomiméticos de acción indirecta c. L-dopa y dopamina d. Alfametildopa
5. Neurológicos	a. Trauma medular. b. Síndrome de Guillan Barre c. Otras: ACV, tumores, etc.
6. Otras: tirotoxicosis, hipoglucemia, grandes quemados	

Apéndice. Drogas de uso parental en EH

Nitroglicerina (NTG)

Los nitratos orgánicos son profármacos que deben ser metabolizados por denitración para ejercer sus efectos al liberar óxido nítrico. El óxido nítrico actúa como factor relajante endotelial. A dosis bajas actúa preferentemente sobre músculo liso de las venas, con caída del retorno venoso, presión diastólica final (PDF) y volumen diastólico final (VDF) y de la precarga. También producen dilatación de arterias grandes de cabeza, cuello, y coronarias epicárdicas, sin afectar sustancialmente el tono arteriolar y por ende la resistencia periférica total (RP). Por vía IV en dosis altas, se adiciona una vasodilatación arteriolar sistémica, con caída de la RP y consecuentemente de la TA. Disminuye la precarga por aumento de la capacitancia venosa, y vasodilatación de las arteriolas que lleva a una caída de la RP y de la poscarga. La caída de la TA puede producir una respuesta simpática refleja de diversa intensidad (*Eschenhagen Thomas*).

En el marco de las CH, la NTG por vía IV, se utiliza principalmente en el SCA, siendo también de suma utilidad en el manejo de insuficiencia ventricular aguda normo o hipertensiva.

Los principales efectos adversos derivan de su acción vasodilatadora. Pueden producir cefalea pulsátil, en especial con la administración IV, muchas veces de intensa, aunque suele disminuir con el tiempo, y rara vez exige la reducción de la dosis. Es frecuente el rubor facial, y menos frecuente el exantema generalizado. El principal efecto adverso en el contexto del uso de NTG en CH, es la hipotensión arterial, que suele acompañarse de taquicardia refleja. Pueden producir aumento la presión intracraneal, por lo que se desaconseja su uso si la misma está elevada o si existe riesgo de hipertensión endocraneana.

La exposición continua a nitratos, como la infusión continua IV por varias horas, ocasiona frecuentemente tolerancia, una progresiva y marcada atenuación de todos sus efectos farmacológicos.

Tras la administración de la NTG IV es rápida y extensamente reducida por diferentes vías metabólicas liberando ON, comenzando su acción tras 2-3 minutos. Se biotransforma en hígado por vías enzimáticas -glutatión reductasa hepática y aldehído deshidrogenasa- y no enzimáticas. Su vida media es de 3-4 minutos. Su acción finaliza a los 5-10 minutos de suspender la infusión, revirtiéndose así fácilmente sus efectos hemodinámicos.

Son contraindicaciones absolutas la hipotensión severa, TA sistólica menor de 90 mm Hg y la hipertensión endocraneana. NTG puede interactuar con inhibidores de la fosfodiesterasa utilizados en disfunción sexual como sildenafil, tadalafil, vardenafil. Su administración conjunta puede ocasionar hipotensión severa sin adecuada respuesta a la expansión de volumen, e incluso IAM. Se recomienda un lapso no menor a 6 horas entre ambos medicamentos.

Se administra en infusión IV. La dosis inicial es de 5 µg/min, pudiéndose aumentar en 5-10 µg/min cada 5 minutos, hasta un ritmo de infusión máximo de 60-100 µg/min. Preparación: 2 ampollas (25 mg) en 50 ml de DX5% a 4 ml/h= 1 µg/kg/min (para una persona de 70 Kg) (*Eschenhagen Thomas*).

Nitroprusiato de sodio

Es un vasodilatador arteriolar y venoso sumamente potente, de rápida y corta duración de acción que se puede utilizar en la mayoría de las emergencias hipertensivas. Es sensible a la luz solar. Su mecanismo de acción radica en la liberación de ON. A diferencia de la NTG ejerce una marcada vasodilatación arteriolar que es independiente de la dosis y no ocasionaría tolerancia. Produce una dilatación arteriolar y venular generalizada, no selectiva, que ocasiona una caída de la postcarga, precarga y TA, sin afectar los flujos regionales. La caída de la poscarga ocasiona una escasa respuesta simpática, determinando un mínimo incremento de la frecuencia cardíaca, con la consecuente disminución del consumo de oxígeno miocárdico (*Eschenhagen Thomas*).

Puede afectar negativamente determinados flujos sanguíneos regionales. En pacientes con enfermedad coronaria puede inducir fenómeno de robo coronario, habiéndose descripto aumento de la mortalidad en cuadros isquémicos agudos.

Está indicado en emergencias hipertensivas. Es particularmente útil para controlar la TA en la disección aortica y el edema agudo de pulmón hipertensivo.

Por su intensa acción vasodilatadora puede inducir hipotensión arterial severa. Puede ocasionar náuseas, vómitos, cefalea, sudoración, flash facial e hipotensión con mareos.

Menos frecuente es toxicidad por la acumulación de sus metabolitos cianuro y tiocianato. El tiocianato, 100 veces menos toxico que el cianuro, puede ocasionar anorexia, náuseas, fatiga, debilidad, espasmos musculares, convulsiones, desorientación y psicosis tóxica, cuando sus concentraciones séricas superan los 10 mg/dl. Son factores predisponentes el tiempo de infusión prolongado (24-48 hs) y el deterioro de la función renal. Los efectos adversos por acumulación de tiocianato están vinculados con la capacidad de interferir en la respiración celular. Inicialmente ocasiona acidosis láctica, y luego encefalopatía, convulsiones, daño neurológico focal permanente, coma y paro cardiaco. Son factores de riesgo el tiempo prolongado de administración y un ritmo de infusión alto, la disfunción hepática y la reducida disponibilidad de tiosulfato (principal limitante del metabolismo del CN). La administración de tiosulfato, que actúa como donante de azufre, o cianocobalamina, que se combina con el CN para dar un compuesto no toxico, disminuye la acumulación de cianuro sin afectar la eficacia del NPS, por lo que se recomienda la administración de alguno de ellos para prevenir o tratar la intoxicación por cianuro.

Se administra únicamente por infusión intravenosa con bomba de infusión continua y con estricto e invasivo monitoreo de TA. Debe utilizarse una cubierta protectora ya que es sumamente inestable, inactivándose ante la exposición a la luz.

Su efecto empieza dentro de los 30 segundos, alcanzando el pico hipotensor a los 2 minutos. El efecto desaparece a los 2-3 minutos de haber detenido la infusión. Es rápidamente reducido en GR y en células musculares lisas, liberando cianuro y óxido nítrico. El cianuro, que constituye el 44% de la masa total de la molécula de NPS, se metaboliza rápidamente en el hígado a tiocianato en una reacción que requiere tiosulfato (*Eschenhagen Thomas*).

La dosis inicial es de 0,5 µg/kg/min y la máxima recomendada de 2 µg/kg/min. Si bien la dosis máxima es de 10 µg/kg/min, dosis mayores 1,5µg/kg/min agravan el riesgo de toxicidad sin aportar un beneficio significativo.

Si bien se ha hipotetizado que genera menos impacto que la NTG sobre la presión intracraneana debe reservarse como droga de segunda línea en contexto de pacientes con lesión cerebral aguda.

Debe diluirse únicamente en dextrosa.

Preparación: 2 ampollas (100 mg) 50 ml de DX5% a 0,4 ml/h= 0,2 ug/kg/min (para una persona de 70 Kg). No se recomienda la administración durante más de 24-48 hs. Si se infunde en forma prolongada debe determinarse la concentración sérica de tiocianato, que no debe superar los 0,1 mg/ml. Si la administración es a un ritmo mayor de 2 µg/kg/min debe disponerse de tiosulfato y/o hidroxianocobalamina, mientras que si supera los 4 µg/kg/min debe administrar uno de ellos en conjunto con el NPS, para evitar toxicidad por cianuro. En caso de intoxicación por tiocianato en pacientes con disfunción renal está indicada la hemodiálisis (*Eschenhagen Thomas*).

Labetalol

Es un antagonista competitivo beta adrenérgico no selectivo y de los receptores alfa1. Bloquea en forma no selectiva los receptores beta 1 y 2, pero sobre este último tiene actividad de agonista parcial. Además, bloquea al receptor alfa 1 con una potencia cinco a diez veces menor que el bloqueo Beta. Como agente de 3ra generación agrega efectos vasodilatadores adicionales: inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina (efecto de amina simpaticomimética indirecta), activación de canales de K y liberación de ON.

Disminuye la TA a expensas de una reducción de la RP. La caída de la TA no disminuye el flujo sanguíneo regional ni aumenta la PIC, manteniéndose así la perfusión cerebral, coronaria y renal. No aumenta la frecuencia cardíaca, ni ocasiona una caída del gasto cardíaco.

Se puede utilizar en la mayoría de las emergencias hipertensivas, exceptuando la insuficiencia cardíaca aguda. Por la seguridad demostrada, es de elección en trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo.

Es habitualmente bien tolerado. El efecto adverso más frecuente es la hipotensión arterial, que, dado la vida media, debe tratarse inicialmente con expansión de volumen. También pueden ocurrir mareos, náuseas, vómitos, parestesias, broncoespasmo y bloqueo cardíaco.

Se contraindica en disfunción ventricular aguda. Deberá considerarse otro antihipertensivo toda vez que el efecto betabloqueante pueda empeorar la situación clínica (Bloqueo AV, ASMA, EPOC, etc.)

Si bien disponible en forma oral, en el marco de la emergencia hipertensiva se administra por vía IV. Pese a ser escasamente liposoluble se elimina principalmente en el hígado,

donde es rápidamente inactivado a través de una reacción de oxidación y posterior glucuronidación; solo un pequeño porcentaje se elimina inalterado por orina. Su vida media es de 6 hs. Tras la administración IV el efecto hipotensor aparece en alrededor de 2-5 minutos, el pico de su acción entre los 5-15 minutos, desapareciendo su efecto a las 2-4 horas aproximadamente.

Se presenta en ampollas de 20 mg La dosis de carga es de 20 mg IV en 2 minutos. Se pueden emplear dosis adicionales de 40 a 80 mg a intervalos de 10 minutos hasta lograr la TA deseada o un total de 300 mg. Otra alternativa es luego de la dosis de carga de 20 mg IV, comenzar con una infusión continua de 0,5-2 mg/min hasta 300 mg/día (*Eschenhagen Thomas*).

Esmolol

Antagonista competitivo selectivo de los receptores Beta-1adrenérgicos, de duración ultracorta. Tiene poca o ninguna actividad simpaticomimética intrínseca. Su rápida y corta duración de acción lo hace atractivo en aquellos pacientes críticos en donde los efectos adversos del bloqueo beta (bradicardia, insuficiencia cardíaca, hipotensión, etc.) puedan ser particularmente graves y requieran la reversión rápida del efecto.

Está particularmente indicado en HTA graves perioperatoria y asociada a disección aortica. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, rubor, bloqueo cardíaco de primer grado, bradicardia, precipitación de fallo de bomba, broncoconstricción, dolor en el lugar de la perfusión.

Contraindicaciones. Precauciones. En disfunción ventricular aguda. Deberá considerarse otro antihipertensivo toda vez que el efecto betabloqueante pueda empeorar la situación clínica (Bloqueo AV, ASMA, EPOC, etc.).

Se administra únicamente por vía intravenosa. Es rápidamente inactivado, a través de la hidrólisis de los enlaces éster, por esterasas eritrocitarias, por lo que su eliminación no depende de la función hepática ni renal. Su acción se inicia dentro de los 60 segundos de su administración, con una duración total de la misma de 10-20 minutos como máximo.

Se administra bolo de 500 µg/kg a pasar en un minuto, seguida de infusión de 50µg/kg/min la cual puede ir incrementándose hasta un máximo de 300 µg/kg/min.

Preparación: 1 ampolla (2500 mg) en 250 ml de DX5% a 21 ml/h= 50 ug/kg/min (para una persona de 70 Kg) (*Eschenhagen Thomas*).

Fentolamina

Bloquea los receptores Alfa adrenérgicos 1 y 2 por igual de forma reversible. Disminuye en forma significativa la RP y el tono venoso, dando lugar a una respuesta simpática refleja considerable que ocasiona un aumento del GC, y taquicardia refleja con riesgo de isquemia

y arritmias. La respuesta hipotensora es tanto mayor cuanto mayor sea el tono catecolaminérgico, por lo que tiene un marcado efecto en las elevaciones de la TA secundarias a crisis catecolaminérgicas.

Estimula al músculo liso gastrointestinal y aumenta la secreción gástrica, a través del bloqueo de receptores de 5-HT, liberación de histamina, y un agonismo muscarínico en el tracto gastrointestinal.

Es útil en el tratamiento de la crisis hipertensiva por exceso de catecolaminas - feocromocitoma, supresión brusca de clonidina, ingestión de tiramina durante el uso de IMAO.

Los efectos adversos se dan fundamentalmente en el sistema cardiovascular y en el tubo digestivo. La hipotensión es el principal efecto adverso; pudiendo causar taquicardia refleja grave, isquemia miocárdica, incluso IAM, y arritmias graves. Ortostatismo, mareos, flash y cefalea son otros eventos frecuentes. La estimulación a nivel del tubo digestivo ocasiona dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, siendo el más grave la precipitación de úlcera péptica.

Debe usarse con mucha precaución en pacientes con enfermedad coronaria o historia de úlcera péptica. El inicio de acción ocurre dentro de los 2 minutos de administrado, el pico hipotensor a los 10 minutos, finalizando su acción a los 15-30 minutos desde su administración. Se metaboliza en el hígado amplia y rápidamente.

Se presenta en ampollas de 10 mg, administrándose en bolos de 5-15 mg cada 5-15 minutos, con monitoreo estricto de la TA debido al riesgo de hipotensión grave (*Eschenhagen Thomas*).

Antagonistas de los canales de calcio

Los antagonistas cálcicos (ACA) útiles en las EH son los dihidropiridínicos (DHP). Actualmente el principal representante en las EH es la nicardipina, en tanto la nifedipina ampliamente utilizada hasta hace algunos años debe ser abandonada debido a sus efectos adversos serios a nivel cardiovascular.

La nimodipina se utiliza por vía oral en el marco de la hemorragia subaracnoidea, donde mostró en algunos estudios disminuir isquemia cerebral por vasoespasmo, siendo este efecto independiente de su acción sobre la TA. Recientemente se ha aprobado la clevidipina para el manejo de ciertas emergencias hipertensivas (*Eschenhagen Thomas*).

Nicardipina

Dihidropiridina de segunda generación. Tiene una alta selectividad por lecho vascular cerebral y coronario, donde ejerce acción vasodilatadora importante. En el contexto del ACV, aumenta el flujo sanguíneo por evitar el vasoespasmo cerebral asociado. En pacientes con enfermedad coronaria la evidencia es contradictoria, si bien generaría un balance positivo entre el aporte y

consumo de oxígeno miocárdico, algunos autores opinan que la coronariopatía sería una contraindicación relativa por el fenómeno pro isquémico de las DHP.

Es de utilidad en la mayoría de CH.

Puede producir taquicardia, cefalea, mareos, sofocos, náuseas, edema. Flebitis local. Esta formalmente contraindicado en IC aguda. Se debe tener precaución con su uso en pacientes con enfermedad coronaria. Se administra de forma IV. Sus efectos se inician entre los 5 a 10 minutos, con una duración de acción muy variable, entre 15 minutos hasta 4 hs., lo que impide una rápida titulación.

La dosis, que es independiente del peso del paciente, es 5-15 mg/hora.¹⁴ Se recomienda una dosis inicial de 5 mg, evaluar la respuesta cada 5 minutos y dar dosis suplementarias de 2,5 mg hasta lograr el objetivo de TA o al llegar al máximo de 15 mg/hora (*Eschenhagen Thomas*).

* La forma parenteral no está disponible en Argentina.

Clevidipina

Es una DHP de tercera generación de administración IV, es un vasodilatador arteriolar sumamente selectivo y de acción ultracorta, desarrollada para el manejo de situaciones en donde es crítico un control estricto de la TA.

Tras su administración ocasiona rápida caída de RP, reduciendo la postcarga sin ocasionar respuesta simpática refleja pese a su rápido efecto. El volumen sistólico y el gasto cardíaco pueden aumentar.

La duración de acción ultracorta, ya que es rápidamente metabolizado por esterasas eritrocitarias- por lo que su eliminación no se afecta ante alteraciones de la función renal ni hepática.

Pequeños ensayos clínicos mostraron que la clevidipina es muy eficaz en el control de la hipertensión del perioperatorio, postoperatorio, y de gran utilidad tras cirugía cardíaca. Ha demostrado buena tolerancia y escasos efectos adversos no graves como: cefaleas, precordialias y náuseas (*Eschenhagen Thomas*).

**No disponible en Argentina

Nifedipina

Nifedipina de acción corta administrada en forma oral o sublingual ha sido ampliamente utilizada para el manejo de las crisis hipertensivas. Sin embargo, desde hace tiempo está fuertemente desaconsejada su utilización por sus efectos adversos cardiovasculares, cerebrales y renales.

Tras su administración la TA cae significativamente en minutos, con un efecto máximo a los 30-60 minutos. Esta caída rápida, profunda y de difícil control de la TA, puede ocasionar episodios de isquemia miocárdica severa, cerebral y renal, habiéndose notificado casos de IAM fatal

y no fatal asociados a la administración de nifedipina. Los pacientes más vulnerables a estos efectos perjudiciales de la nifedipina serían los hipertensos crónicos, personas con enfermedad vascular establecida y los ancianos.

En función de la gravedad de los eventos adversos y de la falta de evidencia de algún beneficio, la FDA concluye que se debe abandonar el uso de Nifedipina sublingual u oral de acción corta para el tratamiento de las crisis hipertensivas debido a que no es seguro ni eficaz (*Eschenhagen Thomas*).

Nimodipina

DHP con alta solubilidad en lípidos con acción vasodilatadora altamente selectiva sobre vasos cerebrales.

Tras una hemorragia subaracnoidea se genera un intenso vasoespasmo cerebral secundario que ocasiona daño neurológico isquémico. En ese marco la Nimodipina reduciría dicho daño gracias a la disminución del vasoespasmo e independientemente de acción alguna sobre la TA.

La FDA aprobó el uso de la Nimodipina oral o por sonda nasogástrica, para la prevención y tratamiento del vasoespasmo que ocurre en el marco de la HSA. Un efecto adverso frecuente son los calambres musculares. Si se la administra por vía intravenosa o parenteral puede causar eventos adversos graves, incluso la muerte, por lo que a FDA ha retirado dichas formas de administración.

Enalaprilato

Preparado IV y principio activo del profármaco enalapril. Su efecto es variable en función del volumen plasmático y de la actividad de renina. Su principal indicación es la crisis hipertensiva con fallo ventricular izquierdo agudo. Las principales desventajas son la variabilidad en relación a su efecto sobre la TA, con el potencial riesgo de caída brusca de la TA e hipotensión severa, principalmente cuando hay una alta actividad de renina como son los pacientes deplecionados de volumen entre otros.

Son frecuentes también cefalea y mareos. Se encuentra contraindicado en el marco de IAM. Su acción comienza a los 15-30 minutos, con una duración de 12 a 24 hs. Se administra en forma IV, en un lapso no menor a 5 minutos. La dosis inicial es de 1,25mg cada 4-6 hs, la cual puede ir aumentándose en 1,25 mg cada 12-24 hs hasta llegar a un máximo de 5 mg cada 6 hs.

Fenoldopam

Vasodilatador arteriolar periférico de rápida acción, de administración parenteral. Es un Agonista de receptores de dopamina D₁. Ocasiona vasodilatación periférica con caída de la RP y de la TA. Su acción vasodilatadora incluye los vasos coronarios, mesentéricos, y arteriolas aferentes y eferentes del glomérulo renal.

Se lo considera útil en las mayorías de las emergencias hipertensivas. Al igual que otros vasodilatadores directos, los principales efectos adversos incluyen cefalea, flash facial, sudoración, taquicardia refleja, hipotensión y mareos. No son raros las náuseas y vómitos. Aumenta la presión intraocular por lo que se debe evitar en pacientes con glaucoma

Se administra sólo por infusión IV continua. El metabolismo hepático es rápido, principalmente por conjugación. Su inicio de acción es dentro de los 5 minutos, respuesta hipotensora máxima a los 15 minutos. Duración de acción es de entre 30 a 60 minutos, con una vida media de 10 minutos.

La dosis inicial es 0,1 µg/kg/min, pudiendo incrementarse de a 0,05-0,1µg/kg/min cada 15 a 20 minutos hasta lograr el objetivo de TA. Nunca se debe superar la dosis máxima de 1,6 µg/kg/min. No debe utilizarse por más de 48 hs.

Hidralazina

Es un vasodilatador arteriolar directo, a través de la disminución de las concentraciones de calcio intracelular. Produce caída de la RP, postcarga, y de la TA, generando una intensa respuesta simpática refleja con aumento de la frecuencia cardíaca, de la actividad del sistema renina- angiotensina-aldosterona y retención hidrosalina.

En emergencia hipertensiva del embarazo –Eclampsia-, debido a que no afecta el flujo utero-placentario y a la gran experiencia sobre la seguridad fetal.

Los eventos adversos más frecuentes incluyen cefalea, náuseas, rubor, hipotensión, mareos, taquicardia y palpitaciones. Un efecto adverso de importancia es la isquemia miocárdica expresada en forma de ángor o incluso IAM, vinculada con un aumento del MVO₂ resultante del aumento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad secundaria a la respuesta simpática refleja.

También induce fenómenos de hipersensibilidad, e incluyen artralgias (5-10%), mialgias, lupus inducido por fármacos, anemia hemolítica, vasculitis y glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Aunque se absorbe bien en el tubo digestivo, su biodisponibilidad es sólo del 25% debido a que rápidamente es N-acetilada en el intestino e hígado. El pico de su efecto hipotensor ocurre dentro de los 30-120 minutos de la ingestión. Su vida media es 1-3 horas, pero su efecto hipotensor dura entre 10 y 12 horas. En el manejo de emergencias hipertensivas se la utiliza en bolo de 5-20 mg IV , repitiendo la dosis cada 4-6 horas (*Eschenhagen Thomas*).

La forma parenteral no está disponible en Argentina

Urapidilo

Es un vasodilatador que presenta un mecanismo de acción dual: a nivel periférico es un antagonista selectivo de los receptores α_1 adrenérgicos postsinápticos y, a nivel central, regula la presión arterial y el tono simpático mediante una inhibición de los receptores α_1 adrenérgicos y una estimulación de los receptores 5-HT_{1A} serotoninérgicos. El descenso de la presión arterial es secundario a la reducción de la resistencia periférica sin modificación del gasto ni de la frecuencia cardíaca. Hasta el momento, no se ha comprobado ningún efecto sobre el equilibrio hidroelectrolítico, metabolismo de los lípidos, tolerancia a los hidratos de carbono, las funciones hepáticas y renales y/o las constantes hematológicas. Después de la administración intravenosa, la concentración plasmática disminuye durante 10 minutos y después permanece constante durante aproximadamente 1 hora. La unión con las proteínas plasmáticas es del 80%. Urapidil se metaboliza a nivel hepático. Se elimina por orina, entre 50% y 70% en forma de metabolitos y de 15% a 20% como droga sin modificar, y el resto por heces (*Eschenhagen Thomas*).

Se administra por vía intravenosa y la dosis se titula según respuesta clínica.

Las principales reacciones adversas incluyen cefaleas, vértigo, sudación, agitación, fatiga, palpitaciones, bradicardia severa, extrasístole, que pueden implicar sensaciones de opresión tórácica o ahogo. En la mayor parte de los casos, estos efectos se deben a un descenso rápido de la presión arterial, desaparecen en unos minutos y no precisan la interrupción del tratamiento.

Las contraindicaciones son la estenosis aortica y la hipersensibilidad.

Se utiliza en el manejo de la CH del postoperatorio, HA asociada a cuadros neurológicos y hay evidencia de su utilidad en los desórdenes hipertensivos asociados al embarazo (*Eschenhagen Thomas*).

Bibliografía

- Alrahbi S, Alaraimi R, Alzaabi A, Gosselin S. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *CJEM*. 2018 Mar;20(2):256-259.
- Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; **368**: 2355–65.
- Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Charlotte Cordonnier, Andrew Demchuk, Wendy Ziai, Craig S Anderson Association/American Stroke Association (Stroke. 2011;42:00-00.) Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management *Lancet* 2018; 392: 1257–
- Balahura AM, Moroi ŞI, Scafa-Udrişte A, Weiss E, Japie C, Bartoş D, Bădilă E. The Management of Hypertensive Emergencies-Is There a "Magical" Prescription for All? *J Clin Med*. 2022 May 31;11(11):3138.
- Barrett HL, Callaway LK. Hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ*. 2017 Jul 13;358:j3245. doi: 10.1136/bmj.j3245.

- Boulestreau R, van den Born BH, Lip GYH, Gupta A. Malignant Hypertension: Current Perspectives and Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2022 Apr 5;11(7):e023397.
- Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet.* 2020 Jul 11;396(10244):129-142.
- Dworzynski K, Roberts E, Ludman A, Mant J; Guideline Development Group of the National Institute for Health and Care Excellence. Diagnosing and managing acute heart failure in adults: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2014 Oct 8;349:g5695.
- ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* 2018: doi:10.1093/ehjcvp/pvy032
- Eschenhagen T. Treatment of Hypertension en en Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 13th ed. Chap 28 page 507
- Flanigan JS, Vitberg D. Hypertensive emergency and severe hypertension: what to treat, who to treat, and how to treat. *Med Clin North Am.* 2006 May;90(3):439-51.
- Fuchs F. Is it Time to Retire the Diagnosis "Hypertensive Emergency"? *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e028494. DOI: 10.1161/JAHA.122.028494
- Gross BA, Jankowitz BT, Friedlander RM. Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage: A Review. *JAMA.* 2019 Apr 2;321(13):1295-1303. doi: 10.1001/jama.2019.2413.
- Hameed MA, Dasgupta I, Gill P. Poor adherence to antihypertensive drugs. *BMJ.* 2016 Jul 21;354:i3268.
- Hankey GJ. Stroke. *Lancet.* 2017 Feb 11;389(10069):641-654.
- Kaplan NM. Chapter 37: Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th Edition.* 2015
- Kessler C. Evaluation and Treatment of Severe Asymptomatic Hypertension *Am Fam Physician.* 2010; 81(4):470-476.
- Kitiyakara C, Guzman NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *JASN* 1998; 133
- Lau ES, Vaidya A, Schaefer IM, Scirica BM. Hypertensive Heartbreak. *N Engl J Med.* 2021 May 27;384(21):e80.
- Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2017 Feb 11;389(10069):655-666.
- Magee L. Preeclampsia *N Engl. J Med* 2022; 386: 1817
- Marik PE, Rivera R. Hypertensive emergencies: an update. *Curr Opin Crit Care.* 2011 Dec;17(6):569-80.
- Maud A, Rodriguez GJ, Vellipuram A, Sheriff F, Ghatali M, Gupta V, Khatri R, Cruz-Flores S. Impact of Early Blood Pressure Lowering in Patients Presenting with Acute Ischemic Stroke. *Curr Cardiol Rep.* 2021 May 7;23(6):63.
- Maud A, Rodriguez GJ, Vellipuram A, Sheriff F, Ghatali M, Gupta V, Khatri R, Cruz-Flores S. Impact of Early Blood Pressure Lowering in Patients Presenting with Acute Ischemic Stroke. *Curr Cardiol Rep.* 2021 May 7;23(6):63.
- Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection. *Lancet.* 2015 Feb 28;385(9970):800-11.

- Obregón S, Kotliar C. TERAPEUTICA DE LA EMERGENCIA HIPERTENSIVA en LIBRO DE HIPERTENSIÓN DE SAHA capítulo 123 página 582
- Okonkwo M, Nash CM. Duration of Postpartum Magnesium Sulphate for the Prevention of Eclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2022 Apr 1;139(4):521-528.
- Páez O. Terapéutica de la hipertensión arterial crónica en el embarazo- libro de hipertensión de SAHA capítulo 132 página 625.
- Peixoto A. Acute severe hypertension *N Engl J Med* 2019; 381:1843.
- Penmatsa KR, Teki P, Gupta A. Hypertension in the hospitalized patient: An update. *Nefrologia (Engl Ed).* 2021 Nov-Dec;41(6):605-611.
- Pigretti SG, Alet MJ, Mamani CE, Alonzo C, Aguilar M, Alvarez HJ, Ameriso S, Andrade MG, Arcondo F, Armenteros C, Arroyo J, Beigelman R, Bonardo P, Bres Bullrich M, Cabello C, Camargo G, Camerlingo S, Cárdenas R, Cháves H, Ciardi C, Ciarrochi N, Cirio J, Claverie S, Colla Machado P, Costilla M, Díaz MF, Dossi D, Gimenez ME, Giber F, Gómez Schneider M, González L, Hlavnika A, Ioli P, Isaac CF, Izaguirre A, Klein F, Kuschner P, Lerman D, López R, Markevich V, Miranda JC, Murgieri M, Odzak A, Pahnke P, Persi G, Pizzorno J, Pollan J, Pujol Lereis V, Requejo F, Robledo L, Rosales J, Rubin R, Sabio R, Tejada Jacob V, Tumino L, Valdez P, Videtta W, Vilela A, Villaroel Saavedra V, Winkel M, Zurrú MC. Consenso sobre accidente cerebrovascular isquémico agudo [Consensus on acute ischemic stroke]. *Medicina (B Aires).* 2019;79 Suppl 2:1-46. Spanish.
- Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1033–43.
- Romergryko G. Geocadin, M. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome *N Engl J Med* 2023;388:2171-8.
- Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5 pt 1):981-991.
- Stanistreet B, Nicholas JA, Bisognano JD. An Evidence-Based Review of Elevated Blood Pressure for the Inpatient. *Am J Med.* 2020 Feb;133(2):165-169.
- Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest.* 2000 Jul;118(1):214-27.
- Vaughan C. et al. Hypertensive Emergences *Lancet* 2000; 356:411-17
- Weintraub NL Acute heart failure syndromes: emergency department presentation, treatment, and disposition: current approaches and future aims: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 1975-96
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* Published online November 13, 2017. <http://hyper.ahajournals.org/content/early/2017/11/10/HYP.0000000000000066>. Accessed November 13, 2017.

CAPÍTULO 9

Inhibidores de Enzima Convertidora (IECA)

Eliseo Hernán Ferrari y Debora Nör

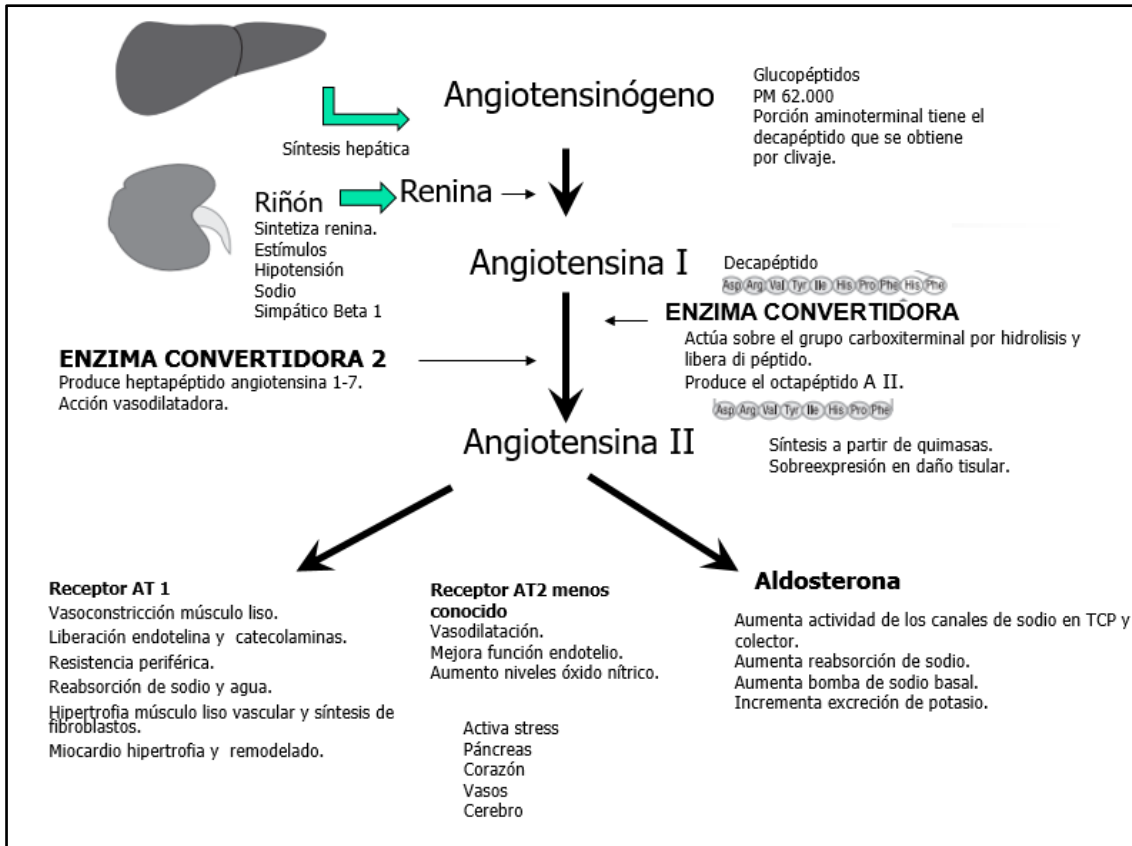
Mecanismo de acción

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son fármacos ampliamente utilizados en la práctica médica habitual. Como su nombre lo indica, actúan inhibiendo la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II, reduciendo así los niveles de angiotensina II y aumentando los valores de renina (Figura 1) (*Williams G*).

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor del músculo liso e induce liberación de endotelina y catecolaminas, las cuales contribuyen adicionalmente a la contracción del músculo liso endotelial. Es por ello que aumenta la resistencia periférica y la tensión arterial. A nivel miocárdico produce hipertrofia y remodelado del mismo (*Williams G-Schmieder R*).

En el riñón, La angiotensina II, actúa sobre el glomérulo renal ocasionando un aumento de la presión intraglomerular por vasoconstricción de la arteriola eferente y de esta manera ocasiona hiperfiltración, favoreciendo la reabsorción de sodio y agua (Figura 2). Esto facilita el deterioro de la función con desarrollo de glomeruloesclerosis. La inhibición de la acción de la angiotensina II ejerce un efecto vasodilatador mayor sobre esta arteria y parece proteger del daño secundario a la hipertensión al glomérulo renal (*Williams G-Parmerly W-Schmieder R-Vernkata C- Randa Hilal-Dandan*).

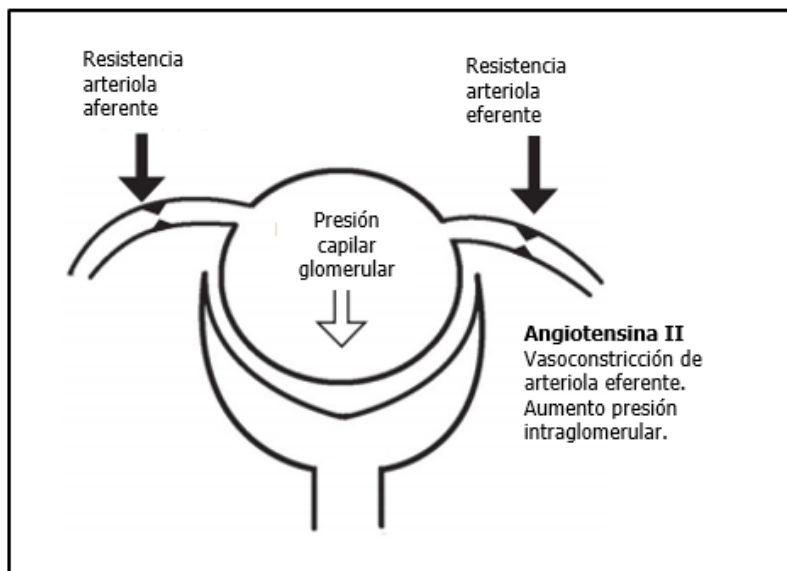
Figura 9.1. Acciones del sistema renina angiotensina aldosterona.



La mayoría de estos efectos, la angiotensina II lo hace ejerciendo su acción sobre los receptores específicos denominados AT1, que se encuentran en musculo liso vascular y en el riñón.

En forma adicional también se reducen los niveles de aldosterona. Dado que la enzima convertidora degrada las quininas, al aumentar estas ejercen un efecto vasodilatador adicional. (Williams G-Parmerly W-Schmieder R-Vernkata C- Randa Hilal-Dandan).

Figura 9.2. Acción de la angiotensina II en el glomérulo renal.



Principales Indicaciones de los IECA

- Hipertensión arterial
- Insuficiencia cardíaca.
- IRC
- Reducción de la proteinuria (sobre todo en pacientes diabéticos)

IECA e Hipertensión arterial

Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina II (IECA) reducen la resistencia periférica, al producir vasodilatación, logran disminuir los valores de tensión arterial. No producen taquicardia refleja como otros vasodilatadores. Logran controlar la hipertensión en monoterapia en 35 a 70% de los casos. Combinados con diuréticos logran un efecto adicional en 15 a 25%. Además, reducen la masa ventricular izquierda en los pacientes que tienen hipertrofia ventricular secundaria y protegen al riñón de los efectos de la hipertensión. Inhiben la degradación de la bradiquinina y por este mecanismo ejercen un efecto vasodilatador adicional (*Williams G-Parmerly W-Schmieder R-Vernkata C- Randa Hilal-Dandan*).

Niveles de evidencia en Hipertensión

Los IECA se han mostrado eficaces para reducir la presión arterial. En general es esperable una reducción, hasta lograr los objetivos en monoterapia en alrededor de 35 a 70% de los casos, promedio 55% de los pacientes. Los IECA tienen un efecto sinérgico con la mayor parte de los antihipertensivos que permiten un control adicional en más del 20% de los casos.

Los principales estudios con el uso de IECA como antihipertensivos se enumeran a continuación.

El estudio *CAPP* comparó captopril vs tratamiento con beta bloqueantes y diuréticos en pacientes con hipertensión. Fue un estudio multicéntrico de diseño abierto con evaluación ciega de los resultados. Reclutó a 10.985 pacientes que fueron tratados con captopril en un grupo vs beta bloqueantes y diuréticos el otro brazo de estudio. La variable primaria fue una combinación de IAM fatal y no fatal, ACV y muerte cardiovascular. No se demostraron diferencias entre ambos grupos en las variables primarias (RR 1,05). El riesgo de ACV fue algo mayor con captopril (RR 1,25, IC 1,01 a 1,55). El desarrollo de eventos cardiovasculares tuvo una reducción no significativa (RR de 0,77 con un intervalo de confianza de 0,75 a 1,04). El riesgo de diabetes fue algo menor con captopril RR 0,86 IC 0,74 a 0,99. Por lo tanto concluimos que no hubo grandes diferencias en los distintos grupos de tratamiento, aunque en los pacientes con diabetes los beneficios del tratamiento antihipertensivo con IECA eran mayores que con diuréticos. La reducción

del riesgo de ACV fue mayor en el grupo que recibió diuréticos como droga inicial (*Hansson L.- The CAPP investigators*).

El estudio *HOPE* fue un estudio randomizado, doble ciego, que tuvo como objetivo investigar el rol de los inhibidores de enzima convertidora en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Los pacientes se seleccionaron por la presencia de enfermedad cardiovascular establecida, o diabetes más algún factor de riesgo adicional. Se seleccionaron un total de 9297 pacientes de alto riesgo. El grupo experimental recibió ramipril 10 mg/día y el grupo control placebo. Las variables primarias fueron Infarto, ACV o muerte de causa cardiovascular. El estudio tuvo una duración de 4,9 años. La edad media era de 55 años, los pacientes fueron de alto riesgo, con 81% de ellos con antecedentes de cardiopatía isquémica. El grupo ramipril tuvo una reducción significativa de los eventos primarios de alrededor de un 22% (RR 0,78 IC 0,70 a 0,86). También se redujo la mortalidad de origen cardiovascular 26 % (RR 0,75 IC de 0,64 a 0,87) y el riesgo de Infarto un 20 % (RR 0,80 IC de 0,70 a 0,90) (*The HOPE Investigators*).

El *ANBP II* fue un estudio randomizado, abierto con evaluación ciega de las variables. Se reclutaron 6083 pacientes de 65 a 84 años con hipertensión arterial. La variable primaria elegida fue la suma de todos los eventos cardiovasculares y muerte de cualquier causa. El seguimiento fue de 4,1 años. La reducción en la variable primaria fue de 11 %, estadísticamente no significativa (RR 0,89 IC 0,79 a 1,00). El riesgo de un primer evento cardiovascular tuvo una reducción de 12% (RR 0,88 con un intervalo de confianza de 0,7 a 1,00). La reducción en la tasa de eventos cardiovasculares fue algo mayor con enalapril que los diuréticos, sobre todo para los varones. La reducción de eventos en varones fue de 32%, (RR 0,68 con IC 0,47 a 0,8). En mujeres no se demostraron diferencias entre los tratamientos, el RR fue 1,00. Se observó un aumento de desarrollo de ACV en el grupo tratado con IECA con un RR 1,91 (*Wing L*).

El estudio *PROGRESS* tuvo como objetivo evaluar un régimen antihipertensivo consistente en la asociación de un IECA más un diurético en pacientes con ACV previo. Fue un estudio randomizado doble ciego. Reclutó a pacientes con ACV o AIT reciente dentro de los 5 años previos. Los pacientes podían o no ser hipertensos y se permitió que recibieran otros tratamientos antihipertensivos, menos un IECA. Se incluyeron 6105 pacientes que se separaron en un grupo placebo (N: 3054) y un grupo intervención a mono droga perindopril o tratamiento combinado según criterio médico (N: 3051). La tensión arterial basal de los pacientes fue 147/86 mm Hg. La reducción de la presión arterial en el grupo tratado con la asociación perindopril – indapamida fue de 12,3 para la tensión arterial sistólica (TAS) y 5 mm Hg para la tensión arterial diastólica (TAD). Los tratados con monoterapia tuvieron una reducción de 4,9 y 2,8 mm hg respectivamente. La variable primaria elegida fue desarrollo de un nuevo ACV. Al cabo de 4 años se desarrolló el evento en 307/3051 pacientes del grupo activo (10%) y 420/3064 del grupo control (14%). La reducción fue de 28% estadísticamente significativa (RR 0,72 con un intervalo de confianza de 0,62 a 0,83). El grupo tratamiento único tuvo una reducción no significativa (RR 0,95 con IC de 0,77 a 1,19). Se puede criticar en este estudio que los valores basales de TA fueron elevados dado que se tomó un valor mayor a 160/90 mm Hg como definición de hipertensión. En

otra rama del mismo estudio de demostró una reducción del deterioro cognitivo en el grupo bajo tratamiento antihipertensivo (*The PROGRESS Investigators*).

En un metaanálisis, de la base de datos *COCHRANE*, los IECA demostraron reducir riesgo de mortalidad un 17% (RR 0,83 IC 0,72 a 0,95), ACV 35% (RR 0,65 IC de 0,52 a 0,82), cardiopatía isquémica 19% (RR 0,81 IC de 0,70 a 0,94) y eventos cardiovasculares 24% (RR 0,76 IC de 0,67 a 0,85) (*Quin B*).

Una revisión sistemática de estudios comparativa entre IECA y ARA II (antagonistas del receptor de angiotensina II) no demostró ninguna diferencia entre ellos. El grado de control de la presión arterial no obtuvo diferencias significativa entre ambas drogas. Se logró el objetivo de tensión arterial en monoterapia en 55% de los casos con ambas drogas. Sobre el outcome mortalidad y disminución de masa ventricular izquierda tampoco se encontraron diferencias. Con respecto a los efectos adversos Los pacientes tratados con IECA tuvieron más tos que los tratados con ARA II 9,9%, vs. 3,2% (*Lee V*).

Tabla 9.1. Principales estudios con los IECA.

<p>CAPP</p> <p>Hansson L. Effect of Angiotensin converting enzyme inhibition with compared conventional therapy on cardiovascular morbidity and Mortality Lancet 1999;353/611-16.</p>	<p>N: 10985</p>	<p>Captopril un brazo y β bloqueantes y diuréticos el otro brazo.</p>	<p>Stroke 1,25 (IC 1,01 a 1,55). Eventos cardiovasculares 0,77 (0,75 a 1,04). Diabetes 0,86 (IC 0,74 a 0,99).</p>
<p>HOPE</p> <p>Effects f ACE Ramipril on cardiovascular events in high risk patients N Engl. J. Med 2000;342:145-152.</p>	<p>Factores de riesgo independientemente TA. 9297 pacientes de alto riesgo.</p>	<p>Ramipril vs. placebo</p>	<p>Muerte CV 0,74 IC 0,64 a 0,87 IAM 0,80 IC 0,70 a 0,90 ACV 0,68 IC 0,56 a 0,84</p>
<p>ANBP II</p> <p>Wing L A Comparison of outcomes with Angiotensin converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in elderly N Engl J Med. 2003;348:583.</p>	<p>Ancianos con hipertensión. N: 6083 seguimiento por 4,1 años.</p>	<p>Enalapril y diuréticos</p>	<p>Evento cardiovascular fue RR 0,88 0,7 a 1,00. Varones fue 0,68 IC 0,47 a 0,8. Mujeres fue 1,00. Aumento ACV en el grupo tratado con IECA con un RR 1,91</p>

Conclusión evidencia IECA en Hipertensión

Se considera a los IECA actualmente como drogas de primera línea en el tratamiento antihipertensivo. Son drogas de elección para el tratamiento de poblaciones especiales como los diabéticos. Otros usos o indicaciones de los IECA son hipertensión y crisis renales de la esclerodermia, hipertensión e insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica independientemente de los valores de presión arterial o de la presencia de síntomas. En pacientes

con Hipertensión y nefropatía, los IECA reducen la proteinuria y disminuyen la progresión a la IRC en los pacientes con glomerulonefritis y nefropatía diabética. En los pacientes con infarto agudo de miocardio en el período periinfarto reducen la mortalidad (Sobre todo, en los pacientes con secuela de disfunción sistólica)

IECA e Insuficiencia cardíaca

El primer trabajo que evaluó los IECA en insuficiencia cardíaca fue el estudio *CONSENSUS*. En este estudio 253 pacientes con ICC avanzada clase III y IV fueron reclutados. Al cabo de 6 meses se observó una mejoría sintomática, reducción del tamaño de las cavidades y reducción de la mortalidad muy significativa de un 40% (*CONSENSUS study group*).

El estudio *SOLVD* en su rama prevención reclutó solo a pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática. Demostró que la administración de enalapril reduce la progresión hacia formas más avanzadas de la insuficiencia cardíaca y reduce internaciones por fallo de bomba descompensado, aunque no influía en la mortalidad (*SOVD investigators*).

Un metaanálisis que abarcó 7105 pacientes demostró que los IECA reducen la mortalidad en forma significativa un 23 %, (RR 0,77 con IC 0,66 a 0,88). Disminuyen la progresión de la disfunción ventricular izquierda y reducen las internaciones por fallo de bomba un 33%, (RR 0,67 con un IC de 0,61 a 0,74) (*Garg R*). En otro metaanálisis que abarcó 12.763 pacientes se demostró que los IECA reducen la mortalidad en forma significativa un 20 % (RR 0,80 IC 0,74 a 0,87). Disminuyen la tasa de internaciones por fallo de bomba un 33 %, (RR 0,67 con un IC de 0,61 a 0,74) y riesgo de re infarto 21%, (RR 0.79 con un IC de 0.70 a 0.89) (*Flather M*).

Hipertensión e IRC

La hipertensión arterial causa cambios en la hemodinamia renal. Hay vasoconstricción y aumento de la resistencia de la arteriola aferente. La activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y, fundamentalmente, la actividad de la angiotensina II, ocasiona vasoconstricción de la arteriola eferente. De esta manera, se produce un aumento de la presión intraglomerular que facilita el deterioro paulatino de la función renal. Se reduce el flujo sanguíneo en el parénquima renal por menor afluencia de sangre a los vasos rectos, esto ocasiona isquemia de los túbulos y pérdida adicional de nefronas (*Palmer B*).

El aumento de la presión intraglomerular facilita la proteinuria. Esta última facilita la injuria tubular y liberación de citoquinas por las células tubulares. La reacción inflamatoria que esto desencadena ocasiona progresión a la fibrosis intersticial. Hay expansión del mesangio que es facilitada por la angiotensina II que ocasiona flujo de macromoléculas como IgG y factores de crecimiento que facilitan la fibrosis (*Palmer B-Xie X*).

El control de la presión arterial debe ser uno de los objetivos principales para evitar el progresivo deterioro de la función. Las guías europeas proponen tratar si la TA es mayor a 140/90, con

un objetivo inicial menor a 130/80 mm Hg (*Guías Europeas de Hipertensión 2018*). Las guías KDIGO proponen un objetivo más estricto que otras, con valores sugeridos de TA menores a 120/80 mm Hg.

Los pacientes con HTA y IRC deben recibir un IECA, a menos que estén contraindicados, por sus efectos renoprotectores. Al reducir los niveles de angiotensina II reducen la vasoconstricción de la arteriola eferente y la proliferación y fibrosis mesangial. Sus efectos se han demostrado en la IRC originada por hipertensión, glomerulopatías y nefropatía diabética, sobre todo. En esta última se han observado mayormente sus efectos protectores respecto a otros tratamientos antihipertensivos. Solo se suspenderán con niveles de clearance cercanos a 30ml/ h (Palmer B-Ritter M).

Reducción de la proteinuria

La presencia de proteinuria produce injuria tubular y liberación de citoquinas por las células tubulares. La reacción inflamatoria que esto desencadena ocasiona progresión a la fibrosis intersticial. La inhibición del SRAA ejerce un efecto antifibrótico, preserva la función de los podocitos, reduce la presión intraglomerular y, por ende, la proteinuria alrededor de 30 a 35 %. Por ende, pacientes con proteinuria se verán beneficiados con la administración de un IECA (*Schmieder R.- Messerly F*).

Seguridad. Efectos adversos

Los IECA Pueden producir hipotensión luego de la primera dosis en pacientes seleccionados: aquellos que están realizando dieta hiposódica, que reciben diuréticos, deshidratados, dializados, con insuficiencia cardíaca o en aquellos tratados con múltiples fármacos, incluyendo diuréticos.

La hiperkalemia puede evolucionar hasta en 10% de los pacientes en un año de tratamiento con IECA. Los pacientes de mayor riesgo son los que padecen insuficiencia renal, diabéticos o tratados con ahorradores de potasio, beta bloqueantes o antiinflamatorios (*Raerdon L*).

La tos es un efecto adverso común a todos los IECA. Usualmente evoluciona entre 1 semana y 6 meses del inicio de la terapia, se desarrolla en 5 a 20% de los casos. Generalmente desaparece en 3 a 5 días de suspendido el medicamento.

Pueden producir Angioedema en 0,1% de los pacientes. Pueden precipitar fallo renal agudo en pacientes con hipertensión renovascular bilateral. Los IECA pueden producir un aumento de a creatinina al inicio de tratamiento, vinculado a la caída de la presión intraglomerular. Si el aumento supera el 30% del valor basal sería prudente suspender el medicamento (*Valente M*).

Otros efectos menos frecuentes son, rash cutáneo, disgeusia (sobre todo con captopril) y neutropenia.

Conveniencia

Farmacocinética. Diferencias de integrantes de grupo

Enalapril

Enalapril es un pro fármaco que se absorbe por vía oral y su biodisponibilidad es del 60%. Necesita del metabolismo en hígado (fenómeno del primer paso hepático) para convertirse en su metabolito activo, enalaprilato. Su concentración máxima llega luego de 3 a 4 horas de administrado. La vida media de enalapril es aproximadamente de 1,3 horas, pero su metabolito activo tiene una vida media de 11 horas. Su efecto antihipertensivo se hace evidente a las 4 a 6 horas de su ingesta (*Randa Hilal-Dandan*).

Lisinopril

Lisinopril es el análogo del enalaprilato, a diferencia de enalapril, es activo. Se absorbe de forma variable por tubo digestivo con una biodisponibilidad de 30%. No se reduce su absorción con los alimentos. El pico de concentración en plasma se logra en 7 horas. Se excreta por riñón y su vida media es 12 horas. La dosis oral de lisinopril varía de 5 a 40 mg. En una o dos tomas diarias (*Randa Hilal-Dandan*).

Perindopril

El perindopril es un pro fármaco y que se transforma en perindoprilato por vía hepática. Tiene una biodisponibilidad oral de 75%, no afectada por los alimentos. Se metaboliza a perindoprilato y a metabolitos inactivos que se excretan predominantemente por los riñones. El pico de concentración en plasma se obtiene en 3-7 horas. La vida media es de 3 a 10 horas. Aunque puede prolongarse a más de 30 horas en los metabolitos activos. La dosis oral varía de 2 a 16 mg diarios en una o dos tomas (*Randa Hilal-Dandan*).

Benazepril

Benazepril es un pro fármaco que se debe transformar en benazeprilat. Se absorbe rápidamente, pero de forma incompleta alrededor de 37% después de la administración oral. Se metaboliza casi por completo a benazeprilat. Se conjuga en glucurónidos de benazepril y benazeprilat, que se excretan en la orina y la bilis. El pico de concentración se logra en 1 a 2 horas y la

vida media es 10 a 11 horas. La dosis oral de benacepril varía de 5 a 80 mg al día (dosis única o dividida) (*Randa Hilal-Dandan*).

Precauciones

Puede generar aumento de los valores de creatinina e incluso IRA, sobre todo en aquellos pacientes que tienen riesgo de padecer hipertensión renovascular, como ser, en los diabéticos, varones mayores de 50 años, o con enfermedad vascular conocida previa. Es aconsejable, en estos casos, solicitar creatinina y potasio entre 1 y 2 semanas del inicio de tratamiento.

Se debe tener precaución con su empleo en los pacientes con creatinina >3 mg/dl. También pueden facilitar el desarrollo de nefropatía isquémica en pacientes con estenosis severa arterial, al reducir o anular el filtrado glomerular. Debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad vascular periférica o con aterosclerosis generalizada debido al riesgo de enfermedad renovascular.

Tener precaución en pacientes que reciben concomitantemente fármacos que retienen potasio por la hiperkalemia que pueden producir. Insuficiencia hepática y renal.

Interacciones

El Alcohol y los anestésicos aumentan los efectos hipotensores.

Los AINEs antagonizan el efecto hipotensor y aumentan el riesgo de lesión renal. Ketorolac, diuréticos ahorradores de potasio, o aquellas sustancias que contienen sales de potasio en su composición pueden provocar hiperkalemia. Los betabloqueantes, las heparinas, y los inmunosupresores como ciclosporina y tacrolimus también aumentan el riesgo de hiperpotasemia.

Se incrementa el riesgo de leucopenia y de hipersensibilidad cuando se administra con allopurinol.

Antiácidos, tetraciclinas, reducen su absorción. El uso concomitante reduce la eliminación de litio (*Randa Hilal-Dandan*).

Contraindicaciones

Se debe tener suma prudencia en la administración de IECA cuando los valores de creatinina son mayores a 3 mg/dl. Están contraindicados en el embarazo o en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los IECAs. No se deben administrar a pacientes con porfiria. Pueden facilitar el desarrollo de nefropatía isquémica en pacientes con estenosis severa arterial, al reducir el filtrado glomerular por una caída de la presión intraglomerular, secundaria a dilatación de la

arteriola eferente renal. Se debe monitorear la función renal por el riesgo de empeoramiento inicial en estos pacientes, máxime si tienen enfermedad cardiovascular.

A la semana de iniciado el tratamiento se debería solicitar una nueva función renal y electrolitos. Si la creatinina aumenta más de un 30%, o la creatinina más de 1 mg/dl sobre el valor basal se deben suspender.

Se deben tener en cuenta que las reacciones adversas alérgicas son cruzadas con todos los IECAs.

No se deben administrar a la mujer embarazada. Son Categoría de riesgo C y D en el segundo y tercer trimestre del embarazo y, en estos períodos puede producir la muerte del feto. Se recomienda alimentación alternativa durante la lactancia.

Los IECA están totalmente en pacientes con antecedentes de rash o angioedema por enalapril. No es recomendable administrarlos en pacientes con porfiria.

Posología. Dosis

En pacientes con hipertensión se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día, con cuidado especial cuando los pacientes están recibiendo diuréticos o tienen deterioro de la función renal. En otros casos se puede empezar con dosis algo mayores como 5mg dos veces por día. La dosis de mantenimiento varía entre 5 a 40 mg como máximo por vía oral dividida en 1-2 veces por día; cuando se administra como monoterapia es recomendable si no se consigue la PA adecuada llegar a dosis máxima antes de combinar con otro fármaco, de acuerdo a la tolerabilidad del paciente.

En insuficiencia cardíaca: Se debe comenzar con dosis bajas 2,5 mg/cada 12 horas y aumentar cada 5 a 7 días. Se debe tratar de llegar a 20 mg/día. Es recomendable realizar control de potasio y creatinina a la semana del inicio de tratamiento

Tabla 9.2. Dosis de diferentes IECAs.

Droga	Tomas	Dosis
Captopril	2	12,5 a 150 mg/día
Enalapril	1 o 2	2,5 a 40 mg/día
Ramipril	1 o 2	1,5 a 10 mg/día
Lisinopril	1	1,5 a 10 mg/día
Trandolapril	1	1 a 4 mg
Benazepril	1 o 2	5 a 20 mg
Perindopril	1 o 2 tomas	5 a 10 mg

Inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARA II)

Los inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARAII) Inhiben en forma competitiva el receptor de la angiotensina II, particularmente el subtipo 1. Este subtipo de receptor tiene las acciones más preponderantes a nivel cardiovascular, como ser vasoconstricción, retención de sodio, proliferación de la célula muscular lisa y fibroblastos. También tiene efectos pro inflamatorios y pro oxidantes en los tejidos. El subtipo 2 del receptor de la angiotensina II, tiene efectos opuestos, de vasodilatación e inhibición de la proliferación celular. Aumenta los niveles de óxido nítrico, reduce apoptosis neuronal y facilita reclutamiento de nuevos vasos en nichos isquémicos. Parecería que juega un rol preeminente en tejido embrionario.

Cuando administramos un inhibidor de receptor de ATII, los niveles de renina se incrementan, al igual que la angiotensina I y II. Reducen la resistencia periférica sin ocasionar aumento de la frecuencia cardiaca. Han demostrado igual eficacia que enalapril en el control de la hipertensión arterial, con efecto sostenido durante las 24 hs (*Randa Hilal-Dandan-Schmieder R*).

Indicaciones

Hipertensión

Son eficaces antihipertensivos logrando el control en forma similar a cualquier droga de primera línea. No hay diferencias en el grado de control de la presión arterial obtenida por los ARA II comparados a los IECA. Se logró el objetivo de tensión arterial en monoterapia en más de la mitad de los casos con cada una de estas drogas (*Schmieder R- Machtar D*).

Niveles de evidencia

El estudio *VALUE* comparó valsartan con amlodipina en pacientes hipertensos mayores de 50 años. Se reclutaron 15.245 pacientes La variable primaria fue un *end point* compuesto, tiempo a un primer evento cardiovascular. Se reclutaron 15.245 pacientes que fueron tratados con amlodipina o valsartan como droga inicial. La presión arterial se redujo más en el grupo amlodipina el primer mes, (4 y 2 mm Hg respectivamente para la TAS y TAD). Aunque las diferencias se atenuaron al cabo del año (1,3 y 1 mm hg.). No se demostraron diferencias entre los eventos cardiovasculares entre ambos brazos de tratamiento con un HR de 1,04 (*Stevo J*).

El estudio *LIFE* fue un estudio comparativo entre atenolol y losartan como tratamiento primario en pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda detectada por ECG. Se reclutaron 9193 pacientes de 55 a 80 años. El seguimiento medio fue 4 años. La mortalidad total se redujo discretamente sin significación estadística (HR 0,90 IC 0,78 a 1,03). Se observó una

reducción en el riesgo de ACV en el grupo tratado con losartan de 25 % (HR 0,75 IC 0,63 a 0,89) y el riesgo de infarto tuvo un aumento no significativo con losartan (HR 1,07 IC 0,88 a 1,31). Se desarrollaron menos casos de diabetes en el grupo tratado con Losartan con una reducción de un 25 % (HR 0,75 Intervalo confianza 0,63 a 0,88) (*Devereux R-Dalhoff B*).

En el estudio *SCOPE* se evaluó el efecto del candesartan sobre eventos cardiovasculares en pacientes ancianos con HTA leve. La variable primaria fue la suma de IAM fatal y no fatal, ACV y muerte de causa cardiovascular. Se reclutaron un total de 4964 pacientes de 70 a 89 años, con presión arterial sistólica de 160 a 179 mm Hg y TAD mayor a 90 mm Hg. Un grupo de pacientes recibió candesartan 8 mg y otro grupo placebo, por lo menos en el diseño inicial. Sin embargo, las guías cambiaron en el reclutamiento y se permitió el agregado de un antihipertensivo si la TA permanecía elevada. Finalmente, un 84% de los pacientes del grupo control terminaron recibiendo tratamiento antihipertensivo, con lo cual no fue un estudio contra placebo. La diferencia de presión entre ambos tratamientos fue de 3,2/1,6 entre TAS y TAD. No se demostraron diferencias significativas en la variable primaria con una tendencia a reducción de nuevos eventos de 10,9 % con una P de 0,19 (*Lithell H*).

Tabla 9.3. Principales estudios con ARA II en hipertensión.

<p>LIFE N: 9.193 55 a 80 años. Seguimiento fue 4 años.</p>	<p>Comparativo entre atenolol y losartan. Pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda detectada por ECG.</p>	<p>Diabetes Losartan de 25 % (RR 0,75 IC 0,63 a 0,88). Mortalidad total RR 0,90 (IC 0,78 a 1,03). ACV reducción con losartan un 25 % (RR 0,75 IC 0,63 a 0,89).</p>	<p>No se detectaron diferencias significativas en la tasa de fallo de bomba. Reducción Atenolol Angina de Pecho (RR 1,16 IC 0,92 a 1,45).</p>
<p>Dalhoff B Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for end point reduction in hypertension study LIFE Lancet 2002; 359:995</p>			
<p>VALUE N: 15.245 pacientes con hipertensión arterial.</p>	<p>Comparación entre amlodipina y valsartan.</p>	<p>RR: 1,04 0,94 a 1,15</p>	<p>IAM 1,19 1,02 a 1,38.</p>
<p>Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial Lancet 2004; 363:2022</p>			
<p>SCOPE 4.973 pacientes ancianos.</p>	<p>Candesartan o placebo.</p>	<p>Variable suma de eventos no hubo diferencias significativas.</p>	<p>Eventos coronarios tendencia a la reducción (RR 1,10 IC 0,79 a 1,55) ACV tendencia a la reducción (0,77 IC 0,59 a 1,01)</p>
<p>Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21: 875–86</p>			

El estudio *TRASCEND* comparó telmisartan vs placebo en pacientes con hipertensión de alto riesgo cardiovascular por la presencia de diabetes, o enfermedad cardiovascular previa que no toleraban IECA por la presencia de tos. Se randomizaron 5926 pacientes a telmisartan 80 mg día vs placebo. La duración de estudio fue de 56 meses. La TA fue menor en el grupo tratado en 4/2,2 mm hg para la TAS y TAD respectivamente. La variable elegida suma de muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal y hospitalización por fallo de bomba tuvo una tendencia a la reducción de 8%, sin significación estadística (HR 0,92 IC 0,81 a 1,05). Otra rama del estudio

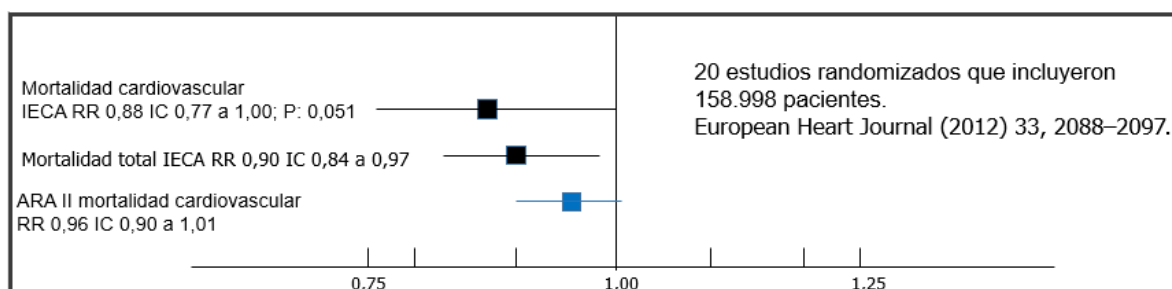
evaluó el rol del telmisartan en la función renal. La variable primaria fue la suma de duplicación del nivel de creatinina o necesidad de diálisis. No tuvo diferencias significativas entre los grupos de estudio, (HR 1,29 con IC de 0,87 a 1,89). Si tomamos la variable aumento de creatinina se detectó aumento en los pacientes tratados con telmisartan. La variable desarrollo de microalbuminuria se redujo en los tratados con telmisartan en forma significativa (HR 0,77 con IC de 0,77 a 0,88) (Yusuf S).

Estos trabajos –independientemente de algunas discusiones metodológicas–, al ser analizados en conjunto, no muestran diferencias estadísticamente significativas con los otros grupos de drogas (Tabla 9.3).

Un metaanálisis comparó los efectos de los IECA vs ARA II sobre mortalidad total y cardiovascular. Se analizaron 20 estudios randomizados que incluyeron 158.998 pacientes. Los IECA mostraron reducción de la mortalidad total 10% (RR 0,90 IC 0,84 a 0,97). Los ARA II no mostraron el mismo efecto sobre mortalidad total (RR 0,99). Sobre la mortalidad cardiovascular los IECA mostraron una tendencia a la reducción en el límite de la marginalidad estadística (RR 0,88 IC 0,77 a 1,00; P: 0,051). Los ARA II no tuvieron efectos en la mortalidad cardiovascular RR 0,96 IC 0,90 a 1,01) (Figura 6) (van Dark L).

Tabla 9.4. Metaanálisis de van Dark et al. Mortalidad total IECA RR 0,90 IC 0,84 a 0,97.

Mortalidad cardiovascular IECA RR 0,88 IC 0,77 a 1,00; P: 0,051.



Otro metaanálisis con mayor número de pacientes, que abarcó 106 estudios con 254.131 pacientes, mostró que los IECA son eficaces en reducción de mortalidad total (RR 0,91 IC 0,86 a 0,96), mortalidad cardiovascular (RR 0,85 IC 0,79 a 0,92). Además, reducen todas las complicaciones crónicas de la hipertensión como IAM, ACV y fallo renal.

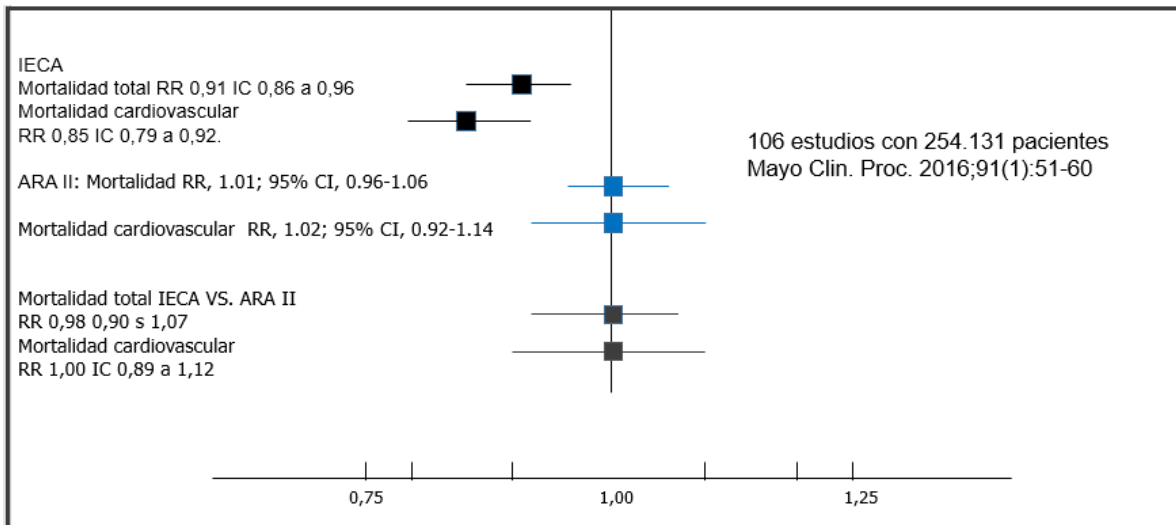
Los ARA II no reducen mortalidad total ni cardiovascular. Reducen riesgo de ACV (RR 0,91 IC 0,85 a 0,97), diabetes, fallo renal y duplicación de creatinina.

Sin embargo, la comparación entre IECA y ARA II no mostró diferencias, excepto en el retiro por efectos adversos, que es mayor para los tratados con IECA (Bangalore S).

Los autores de este metaanálisis atribuyen las diferencias al diseño de los estudios más que a una verdadera diferencia de eficacia entre ambos tratamientos. Los estudios con IECA son anteriores al año 2000 y los del ARA II posteriores. Esto explicaría que hay una menor tasa de eventos en el grupo placebo comparado al grupo ARA II (Figura 7).

Podríamos concluir que más allá de discusiones por el valor dado a cada metaanálisis, la eficacia de los ARA II es la misma que los IECA, pero su costo mayor.

Tabla 9.5. Metaanálisis de Bangalore S.



IECA y ARA II en HTA y diabetes

Se recomienda en diabetes un objetivo de TA menor a 140/90 mm Hg, según las recomendaciones de la sociedad americana de diabetología.

Se deben elegir drogas inhibidoras del sistema renina angiotensina aldosterona como primera línea en los pacientes con hipertensión y diabetes.

Las evidencias no permiten sugerir que los ARA II ofrezcan ventajas adicionales sobre los IECA.

ARA II en Nefropatía diabética

Los ARA II, al igual que los IECA reducen la presión intraglomerular y la proteinuria.

En el estudio *RENAAL* se comparó losartan vs placebo en 1513 pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía. Los tratamientos antihipertensivos fueron permitidos en el grupo placebo a excepción de IECA. En el grupo losartan se redujo el riesgo de desarrollo de IRC 28% y el nivel de proteinuria 35% (*Brenner D*).

El estudio *IRMA* comparó irbersartan vs placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria. Todos los antihipertensivos fueron permitidos excepto los IECA. Se redujo el riesgo de evolución a nefropatía. Se obtuvo regresión de la microalbuminuria en 33% reducción de progresión a proteinuria en 70% de los casos, en el grupo tratado con Irbersartan (*Parving H*).

El estudio *IDNT* comparó los efectos del irbersartan vs amlodipina y placebo en 1715 pacientes con diabetes hipertensión y proteinuria. Se permitió tratamiento con antihipertensivos en los pacientes, siempre que no incluyera un IECA. Se redujo el riesgo de progresión de la insuficiencia renal UN 23% en el grupo ARA II (*Lewis P*).

En un metaanálisis se compararon los efectos de la IECA y los ARA II sobre nefropatía diabética. Sobre un total de 43 estudios y 4.008 pacientes los IECA producen una reducción de la mortalidad cardiovascular de 21%; (RR 0,79 IC 0,63 a 0,99). Los ARA II no demostraron los mismos beneficios (RR 0,99 IC 0,85 a 1,17), aunque ambas drogas se mostraron eficaces en las otras variables evaluadas, como ser duplicación del valor de creatinina, regresión de la microalbuminuria y reducción del riesgo de evolucionar a IRC (*Strippoli G*).

En otro metaanálisis de veintitrés ensayos controlados aleatorios, que incluyeron 32.827 pacientes hipertensos con diabetes, se compararon IECA vs placebo u otro fármaco antihipertensivo. Los IECA redujeron la mortalidad total 13% (HR 0,87, intervalo de confianza 0,78-0,98), y mortalidad cardiovascular 17% (HR 0,83; IC del 95%, 0,70-0,99). Los eventos cardiovasculares se redujeron 14% (RR 0,86, IC del 95%, 0,77 - 0,95). En trece ensayos controlados aleatorios, incluidos 23.867 pacientes, se compararon ARA II con controles (placebo u otro fármaco antihipertensivo). Los ARA II no redujeron ni mortalidad total (RR 0,94; IC del 95%, 0,82-1,08), ni cardiovascular (RR 1,21; IC del 95%: 0,81-1,80) (*Cheng J*).

Se podría concluir que, en presencia de nefropatía diabética, los pacientes deben recibir un fármaco inhibidor del SARA como droga inicial. Este grupo de drogas logra regresión de microalbuminuria y reducen el deterioro de la función una vez que ésta se ha instalado.

Los IECA serían de primera línea y se podrá reservar los ARA II para casos de intolerancia sobre todo por tos.

Hipertensión y Nefropatía no diabética

Los IECA y los ARA II son de primera línea, ya que tienen efectos nefroprotectores. Ambas drogas son eficaces en reducción de progresión de nefropatía, reducción de proteinuria y reversión de microalbuminuria. Sin embargo, los IECA han demostrado reducir la mortalidad cardiovascular y total a diferencia de los ARA II, donde las evidencias son menos firmes.

Se podría reservar al igual que en diabetes a los ARA II para casos de intolerancia sobre todo por tos (*Williams G-Parmerly W-Schmieder R-Vernkata C- Randa Hilal-Dandan-Xie X*).

ARAI e Insuficiencia cardíaca

Los inhibidores del receptor de la angiotensina II se han ensayado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El estudio *ELITE II*, los IECA mostraron la misma eficacia que losartan (*Pitt B*).

Un metaanálisis nos muestra que los ARA II tienen la misma eficacia que los IECA en los pacientes con fallo de bomba. No hay diferencias en mortalidad (RR 1,06 con un intervalo de

confianza de 0,90 a 1,26). Tampoco se demostraron diferencias en la tasa de hospitalizaciones por fallo de bomba (RR que fue de 0,96, con un intervalo de confianza de 0,80 a 1,13) (*Lee V*).

Candesartan ofrece ventajas cuando es empleado en sustitución de los IECA si hay intolerancia, en el marco del estudio “*CHARM alternative*”, pero no aporta ventajas cuando se suma a los IECA (*CHARM added*) (*Granger CB-Mc Murray*).

Efectos de la combinación de IECA y ARA II

Se suele observar en los pacientes tratados con IECAs, que se desarrollan fenómenos de activación de la angiotensina II por vías alternas (*Schmieder R*). Una forma hipotética de evitar este fenómeno es el llamado bloqueo dual, que consiste en el agregado de inhibidores del receptor e angiotensina II a los pacientes que estaban tomando un IECA.

Las primeras evidencias en favor de esta hipótesis surgieron del estudio *COOPERATE* (*Yoshimura Nakao*) con solo 263 pacientes, donde la suma de IECA y ARA II había mostrado algún beneficio. A partir de esas evidencias se llevó a cabo el estudio *ONTARGET*, que evaluó el efecto de la suma de IECA y ARA II. Se seleccionaron pacientes con enfermedad vascular, coronaria, arteriopatía periférica o diabetes con daño de órgano blanco. El estudio fue doble ciego y se separaron en tres grupos. Un grupo recibió telmisartan 80 mg/día; otro grupo ramipril 10 mg/día y un tercer grupo la combinación de ambas drogas. La variable primaria elegida fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto no fatal y ACV. La variable primaria en el grupo telmisartan se desarrolló en 16,7% y 16,3% en el grupo tratamiento combinado IECA + ARA II. Por lo tanto, no se detectaron diferencias entre las diferentes ramas de tratamiento.

En un meta análisis se evaluó la combinación de IECA+ ARA II en una población más seleccionada de pacientes con IRC. **La suma IECA -ARA II logra prevenir de manera discreta el riesgo de evolucionar a IRC e induce mayor regresión de albuminuria. En otra línea, produce un mayor riesgo de fallo renal agudo e hiperkalemia** (*Palmer S*).

También se ensayó el bloque combinado en pacientes con IC. En un meta análisis que incluyó 4 estudios con un total de 17.337 pacientes con ICC, se evaluó el riesgo de la asociación de un IECA más un ARA II. **Se observó aumento de riesgo de fallo renal (RR 2,17- 1,59 a 2,97), hipotensión (4,87 IC 2,39 a 9,94) e hipertensión con suspensión del medicamento** (*Philips C*).

Seguridad. Efectos adversos

Los ARA II pueden ocasionar insuficiencia renal aguda en pacientes con hipertensión renovascular bilateral al igual que los IECA. También tiene efectos teratogénicos que contraindican su uso en el embarazo. Al igual que los IECA tienen riesgo de hiperkalemia.

La incidencia de edema angioneurótico es menor que con IECA.

Puede producir diarrea, mialgia, artralgia, fatiga, migraña, vértigo, urticaria, prurito, rash; anemia (en enfermedad renal severa o luego de trasplante renal), trombocitopenia, vasculitis (incluso púrpura de Henoch-Schönlein), y anafilaxia (*Mc Dougall C-Schmieder R*).

Conveniencia

Losartan

El Losartan tiene una biodisponibilidad por vía oral es de un 50%. Se une a las proteínas plasmáticas en un 90 % aproximadamente. Se metaboliza en hígado de manera que no hace falta corregir las dosis en insuficiencia renal. Se transforma parcialmente en metabolitos activos. La vida media es de 2,5 horas para el losartan y 9 horas para su metabolito (*Mc Dougall C-Schmieder R*).

Candesartan

Es un pro fármaco, que se hidroliza en su forma activa, candesartan luego de la absorción por el tracto gastrointestinal. Su pico de concentración en sangre se obtiene a las 3-4 horas después de la administración oral. Su vida media es de 9 horas. Se elimina por vía renal un tercio y excreción el resto. La dosis es 4 a 32 mg en una o dos tomas diarias (*Mc Dougall C-Schmieder R*).

Valsartan

Alcanza niveles plasmáticos máximos 2-4 horas después de la administración oral. Su absorción se reduce con los alimentos. Se metaboliza en el hígado más de un 70%. Su vida media plasmática es de aproximadamente 9 horas. La dosis oral de valsartán es 80-320 mg una vez al día (*Mc Dougall C-Schmieder R*).

Contraindicaciones. Precauciones

Están contraindicados en Niños, embarazo y lactancia.

Hay que tener especial precaución en pacientes que reciben otras drogas que puedan predisponer a hiperpotasemia y falla renal.

Interacciones

El empleo de diuréticos ahorradores de potasio puede incrementar el nivel sérico del potasio. La combinación con Hidroclorotiazida potencia la acción hipotensora.

Embarazo-lactancia

Categoría de riesgo C y D en el segundo y tercer trimestre.

Posología. Dosis

Vía oral: losartan dosis de 25 a 50 mg/día, administrado una vez al día. Después de varias semanas puede aumentarse hasta un máximo de 100 mg/día.

Tabla 9.6. Dosis de los diferentes ARA II.

Droga	Tomas diarias	Dosis
Losartan	1-2 tomas diarias.	25 a 100 mg
Irbesartán	Una toma diaria.	75-300 mg
Telmisartán	Una toma diaria.	40 – 120 mg
Valsartan	1-2 tomas diarias.	80-360 mg
Candesartán	Una toma diaria.	8 a 32 mg
Olmesartan	Una toma diaria.	20-40 mg

Bibliografía

- Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Ogedegbe G, Weintraub H, Messerli FH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. *Mayo Clin Proc.* 2016 Jan;91(1):51-60.
- Brenner D. Effect off losartan on Renal function in patients with type 2 diabetes *N Engl J Med* 2001;345:861
- Bui Q. Cochrane for clinicians. First-line treatment for hypertension. *Am Fam Physician.* 2010 Jun 1;81(11):1333-5.
- Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(5):773-785

- Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, Knoll GA, Muntner P, Pecoits-Filho R, Sarnak MJ, Tobe SW, Tomson CRV, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli M, Cheung M, Earley A, Mann JFE. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3):559-569;
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987 Jun 4;316(23):1429-35.
- Dalhoff B Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for end point reduction in hypertension study LIFE *Lancet* 2002;359:995.
- Devereaux R Effects of Losartan in hypertensive patients *Ann Int Med* 2003;139:169
- Flather M, Yusuf S, Kober L, et al, for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355:1575–1581.
- Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450–1456
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772.
- Hansson L. Effect of Angiotensin converting enzyme inhibition with compared conventional therapy on cardiovascular morbidity and Mortality *Lancet* 1999; 353: 611-16.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000 Jan 20;342(3):145-53.
- Lee V. Systematic review comparative effectiveness of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blocker for hypertension *Annals Int Med.* 2008; 148:16-29
- Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2004 Nov 2;141(9):693-704.
- Lewis P. Renoprotective effects of the Irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2001;345:851
- Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 22;2014(8):CD009096.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86

- Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, Powers B, Samsa GP, Gray RN. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med.* 2008 Jan 1;148(1):16-29.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003; 362:767-771.
- Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol.* 2018 Apr 3;71(13):1474-1482.
- OLVD Investigators; Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992 Sep 3;327(10):685-91.
- ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008 Apr 10;358(15):1547-59.
- Palmer B. Renal Dysfunction complication the treatment of Hypertension *N Engl J Med* 2002; 347:1256.
- Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, Wiebe N, Ruospo M, Wheeler DC, Strippoli GF. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet.* 2015 May 23;385(9982):2047-56.
- Parmely W. Evolution of Angiotensin Converting enzyme inhibition in Hypertension and Heart failure *Am. J. Med.* 1998;105(a)27-31
- Parving H. The effect of Irbersatan in the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2001;345:870.
- Phillips C. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin converting enzyme inhibitors por left ventricular dysfunction *Arch. Int. Med.* 2007; 167: 1930.
- Pitt B. Effects of Losartan compared with Captopril on mortality in patients with Heart Failure. *Lancet* 2000; 355:1582-1587
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001 Sep 29;358(9287):1033-41.
- Randa HD. Renin and Angiotensin en Goodman & Gilman. *The Pharmacological basis of therapeutics.* 13ª ed. Ch 26 Page 471
- Reardon L hyperkalemia in using Angiotensin converting enzyme inhibitors *Arch.Int.Med.* 1998;158:26-31
- Schmieder R. Renin Angiotensin system *Lancet* 2007; 369: 1208-19
- Stevo J. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial *Lancet* 2004;363:2022

- Strippoli G. Effects of angiotensin converting enzyme diabetic nephropathy: systematic review antagonists on mortality and renal outcomes in inhibitors and angiotensin II receptor BMJ 2004; 329: 828
- Valente M. Renal function after new treatment with Renin Angiotensin converting system blockers BMJ 2017;356:1122 doi:101136/bmj.1122
- van Vark L, Michel Bertrand, K. Martijn Akkerhuis, Jasper J. Brugts, Kim Fox, Jean-Jacques Mourad. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors. involving 158 998 patients European Heart Journal (2012) 33, 2088–2097.
- Vernkata C. Angiotensin Receptor Blockers: Current Status and Future Prospects Am J Med 2008; 121: 656.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
- Williams G. Angiotensin Converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension N Engl. J Med 1988;319:1517
- Wing L A Comparison of outcomes with Angiotensin Converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in elderly N Engl. J Med. 2003; 348:583.
- Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Kidney Dis.2016;67:728–741
- Yoshimura N. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361:117-124.
- Yusuf S; K Teo; C Anderson; J Pogue; L Dyal; I Copland; H Schumacher; Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events The Lancet; 2008; 372: 1174

CAPÍTULO 10

Bloqueantes cálcicos (BC)

Eliseo Hernán Ferrari y Cecilia Loudet

Los bloqueantes cálcicos (BC) son un grupo de drogas que actúan por inhibición del canal de calcio voltaje dependiente. Entre los BC podemos distinguir el grupo de las dihidropiridinas y las no dihidropiridinas

Dihidropiridinas

Nifedipina
Felodipina
Amlodipina
Isradipina
Barnidipina
Lacidipina
Lercanidipina

No dihidropiridinas

Fenilalquilaminas:	Verapamilo
Benzotiazepinas:	Diltiazem
Bloqueantes con acción a través de canales T:	mibefradil (no disponible)

Las dihidropiridinas son un grupo de drogas con mayor acción sobre los canales de calcio en la vasculatura periférica. Producen vasodilatación arterial, con reducción de la resistencia periférica. Si bien producen reducción de la contractilidad miocárdica por bloquear la entrada de calcio en los cardiomiocitos, este efecto se ve contrarrestado por la descarga simpática secundaria que ocasionan.

Los bloqueantes del calcio no dihidropiridínicos incluyen a verapamilo y diltiazem.

Tienen efectos sobre el nodo AV y el nodo sinusal. Son útiles en el tratamiento de las arritmias supra ventriculares. Tiene menos eficacia como antihipertensivos que las dihidropiridinas, aunque pueden emplearse para tal efecto en casos puntuales. Reducen la contractilidad y la frecuencia cardíaca. Reducen el consumo miocárdico de oxígeno, por lo que tienen efecto antianginoso (*Eschenhagen T-Abernethy D.*

Mecanismo de acción

La contracción de las células musculares en la vasculatura periférica se da por entrada de calcio al citoplasma. La entrada puede ser mediada por canales de calcio activados por voltaje, cuya apertura se desencadena en respuesta a la despolarización de la membrana. Otro mecanismo, sería a través de la liberación del calcio intracelular, proveniente del retículo sarcoplásmico. En tercer lugar, hay canales de calcio operados por receptores de calcio extracelular en respuesta a la ocupación del receptor.

El calcio dentro de la célula muscular lisa se une a la calmodulina, produce fosforilación de las cadenas de miosina y promueve la interacción entre actina y miosina que produce la contracción del músculo liso.

Los bloqueantes cálcicos inhiben los canales dependientes de voltaje en el músculo liso vascular y disminuyen la entrada de calcio al citoplasma. Todos los antagonistas de los canales de calcio relajan el músculo liso arterial, por lo tanto, disminuyen la resistencia arterial, la presión arterial y la postcarga cardíaca (*Eschenhagen T-Abernethy D.*

En el corazón el calcio cumple funciones en la contractilidad y la conducción. La entrada de sodio en la fase cero del potencial de acción lleva a la despolarización del cardiomiocito. Esto ocasiona apertura de los canales de calcio tipo L y entrada de calcio. El calcio se une a la troponina C, ocasionando la interacción entre actina y miosina, lo que lleva a la contracción. Los bloqueantes del calcio al inhibir la entrada del catión producen un efecto inotrópico negativo. La vasodilatación periférica ocasionada por los bloqueantes cálcicos produce aumento del tono simpático mediado por reflejo baroreceptor, siendo en general suficiente para superar el efecto inotrópico negativo (*Eschenhagen T-Abernethy D.*

Por último, en el sistema de conducción provocan efectos variados. La despolarización depende en gran medida del movimiento de calcio a través de canales lentos. Aunque la nifedipina reduce la corriente de entrada lenta de manera dosis-dependiente, no afecta la recuperación del canal lento de calcio. La nifedipina tiene un efecto cronotrópico negativo, pero es muy discreto a dosis usuales. Más bien, estimula el corazón indirectamente provocando la activación simpática refleja. Por el contrario, el verapamilo reduce la corriente de calcio a través del canal lento y compromete la capacidad de recuperación del canal. El bloqueo de los canales causado por el verapamilo, y en menor medida por el diltiazem tiene efectos cronotrópicos negativos. Ambos bloqueantes del calcio reducen la frecuencia del marcapasos del nódulo sinusal y la conducción a través del nodo AV. Este efecto es de mucha utilidad para el tratamiento de taquiarritmias supraventriculares (*Eschenhagen T-Abernethy D.*

Usos e indicaciones

- Hipertensión arterial
- Angina de pecho

- Arritmias cardíacas
- Otros usos

Hipertensión

Son drogas eficaces como antihipertensivas logrando controlar la hipertensión en estadios I y II en la mitad de los casos. Con el añadido de una segunda droga logran un control adicional en 70 a 80% con lo cual sus efectos son similares a otras drogas de primera línea (*Abernethy D.*

Hasta hace algunos años no existían evidencias sobre la eficacia de los bloqueantes cálcicos. Sumado a ello, habían surgido algunas dudas sobre un posible aumento de la mortalidad con alguno de ellos, como la nifedipina (*Pfurberg K.*

El estudio *SYST EUR* –de hipertensión sistólica en el anciano– fue un estudio aleatorizado doble ciego. Se reclutaron 4.695 pacientes separados en dos grupos: un grupo recibió nitrendipina de 10 a 40 mg/día y el otro grupo placebo. Al cabo de 2 años se demostró una reducción significativa en la mortalidad por ACV del 42% (Riesgo Absoluto 13,7 a 7,9 por 1000 días-paciente en el grupo que recibió nitrendipina), lo que obligó a una prematura suspensión del estudio (para no perjudicar al grupo asignado al placebo). La reducción de la mortalidad cardiovascular no tuvo significación estadística (RR 0,73 IC95% 0,52 a 1,02). No se observaron diferencias significativas en el desarrollo de arteriopatía periférica, IAM o fallo de bomba, probablemente por el lapso de estudio demasiado breve (*Staensen J.*

Otro estudio de similar característica fue el estudio de hipertensión sistólica en China (*SYST CHINA*), también contra placebo, que mostró la eficacia de la nitrendipina para mejorar variables pronósticas en pacientes mayores de 60 años (*Wang G.*

El estudio *HOT* tuvo como objetivo establecer cuál es el objetivo óptimo de presión arterial diastólica. Con ese objetivo se aleatorizaron tres grupos: uno cuyo objetivo de TAD fue menor a 90 mm Hg, otro menor a 85 y finalmente un tercer grupo con objetivo menor a 80 mm Hg. La droga de inicio fue felodipina en dosis de 5 mg. Se agregaban nuevos medicamentos en la medida que no se lograban los objetivos de presión arterial propuestos. Además, a la mitad de los pacientes se los aleatorizó para recibir aspirina 75 mg o placebo. La felodipina demostró ser segura y eficaz como tratamiento antihipertensivo. Se observó que los beneficios en la mortalidad cardiovascular fueron mayores cuando la TAD se encuentra alrededor de 85 mm Hg, y con presiones diastólicas menores de 80 mm Hg no se encontró un aumento de mortalidad, considerándose valores seguros y dándose por tierra el concepto previo de aumento de mortalidad cuando los valores de presión diastólica eran menores a 80 mm Hg (hipótesis de mortalidad en J) (*Hanson L, Zanchetti A.*

El estudio *STOP-Hypertension* que incorporó pacientes entre 70 y 84 años, aleatorizó en dos grupos para recibir o una opción de drogas denominadas “viejas” (atenolol 50 mg, metoprolol 100 mg, pindolol 5 mg, o hidroclorotiazida 25 mg más amiloride 2.5 mg en forma diaria) versus “nuevas” drogas (enalapril 10 mg o lisinopril 10 mg, o felodipina 2.5 mg o isradipina 2-5 mg en forma

diaria). Se encontró que la eficacia de las “nuevas” drogas era similar a la de los diuréticos y bloqueantes beta (*Hanson L, Lindholm L*).

El estudio *INSIGHT* comparó la eficacia de la nifedipina de acción prolongada en pacientes con hipertensión, para un punto final combinado que fue la suma de eventos cardiovasculares. Este estudio reclutó 6.321 pacientes: un grupo fue asignado al tratamiento con nifedipina de acción prolongada en dosis de 30 mg/día (intervención), y el otro con diuréticos y betabloqueantes (grupo control). No se encontraron diferencias en la variable primaria elegida que fue una suma de eventos cardiovasculares, IAM, ACV y muerte cardiovascular RR 1,11 (IC95% 0,9-1,36). Analizada cada variable, el riesgo de ACV no tuvo diferencias, RR 0,87 (IC95% 0,61 a 1,26), ni la mortalidad cardiovascular tampoco RR 1,16 (IC95% 0,8-1,69), pero hubo aumento del riesgo de IAM, RR 3,22 (1,18 a 8,80). Este estudio demostró que la nifedipina de acción prolongada puede ser utilizada de manera segura como antihipertensivo, sin observarse los temores de riesgos aumentados de mortalidad observados con la nifedipina de acción corta (*Brown MJ*).

Si bien los bloqueantes del calcio no dihidropiridínicos, producen menos vasodilatación que las dihidropiridinas, también han mostrado eficacia antihipertensiva. El estudio *NORDIL* comparó la eficacia del diltiazem en el tratamiento de pacientes hipertensos versus el tratamiento convencional con diuréticos y betabloqueantes. Se reclutaron 10.881 pacientes hipertensos que se separaron en dos ramas de tratamiento: diltiazem vs tratamiento convencional. La variable primaria elegida fue la suma de IAM fatal y no fatal, ACV y muerte de causa cardiovascular. La diferencia entre ambos grupos de tratamiento no fue significativa (RR 1,00). El aumento de riesgo de IAM, que no fue estadísticamente significativo (RR 1,16 IC95% 0,94 a 1,44), el riesgo de ACV tuvo una reducción del 20% (RR 0,80 IC de 0,65 a 0,99) y la mortalidad cardiovascular total no varió 1,11 (0,87 a 1,43) (*Hanson Lennart, Hedner T*).

Tabla 10.1. Resumen de principales estudios hasta aquí comentados.

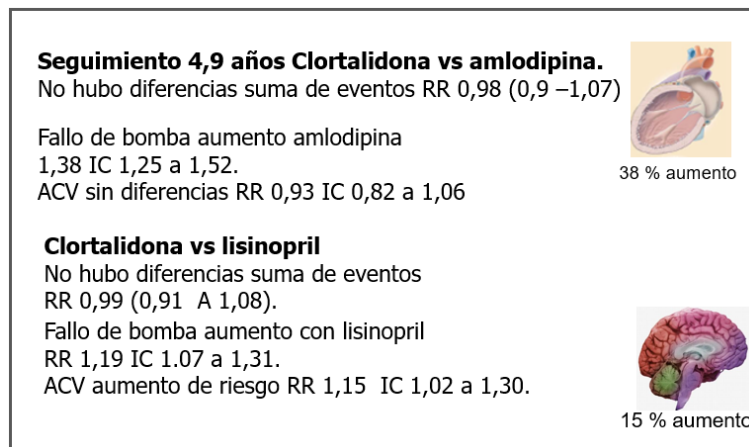
Estudio/año	N pacientes	Intervención /control	Resultados principales
Syst Eur 1997	N:4.265	Nitrendipina vs. placebo	ACV 42 %
HOT 1998	N: 18.790 Edad 50 a 85 años Felodipina	Objetivo TAD <90, <85 o <80 mm Hg.	Mayores beneficios con TAD de 85 mm Hg.
INSIGHT 2000	N: 6.321	Nifedipina vs. Diuréticos y BB	IAM RR 3,22 (1,18 a 8,80) ACV 0,87 (0,61 a 1,26) Eventos cardiovasculares 1,11 (0,9 a 1,36) Mortalidad CV 1,16(0,8 a 1,69)
NORDIL 2000	10881	Diltiazem vs. D y BB	IAM RR 1,16 (0,94 a 1,44) ACV 0,80 (0,65 a 0,99) Mortalidad cardiovascular total 1,11 (0,87 a 1,43).

El estudio *ALLHAT* fue un estudio de doble ciego aleatorizado desarrollado por el instituto de corazón, pulmón y sangre (NIHLB) en Estados Unidos. Comparó el uso de amlodipina, clortalidona, lisinopril y doxazosina entre 42.418 pacientes hipertensos, con uno o más factores de riesgo cardiovascular. La rama doxazosina se suspendió prematuramente por desarrollo de efectos adversos serios, por lo que la comparación continuó entre las otras tres ramas. Al cabo de 4,9 años, no se encontraron diferencias significativas para los eventos cardiovasculares mayores entre amlodipina y clortalidona, con un RR de 0,98 (0,90 a 1,07).

En las variables secundarias, amlodipina tuvo un riesgo mayor de fallo de bomba (RR 1,38 IC 1,25 a 1,52) respecto al grupo diuréticos. La comparación entre clortalidona y lisinopril tampoco mostró diferencias significativas en la variable primaria de eventos cardiovasculares (Figura 2)

El grupo que recibió diuréticos presentó mayor riesgo de desarrollar diabetes. Se desarrolló diabetes en 11,6% de los pacientes del grupo clortalidona, 9,8% en el grupo amlodipina y 7,8% en el grupo lisinopril (*ALLHAT trial*).

Figura 10.1. Estudio ALLHAT.



Hasta aquí los bloqueantes del calcio no aportaban mayores ventajas comparados con los diuréticos.

Otros dos estudios reavivaron la discusión sobre la selección de drogas. El estudio *ASCOT B PLA* –aleatorizado doble ciego– comparó amlodipina + perindopril vs atenolol + bendroflumetiazida. El seguimiento fue de 5,5 años. No se demostraron diferencias en los eventos primarios seleccionados: IAM fatal, no fatal y cardiopatía isquémica fatal (RR 0,90 IC95% 0,79-1,02). Sí se encontraron diferencias en los eventos secundarios. La mortalidad cardiovascular tuvo una reducción de un 16%, RR: 0,84 (IC95% 0,65-0,90), el riesgo de ACV se redujo 23%, RR 0,77 (IC95% 0,68-0,89), y el desarrollo de diabetes se redujo un 30%, RR 0,70 (IC95%: 0,63-0,78). Por otra parte, se observó una diferencia de presión arterial significativa entre ambas ramas de tratamiento: el grupo betabloqueantes diuréticos (atenolol + bendroflumetiazida) tuvo un valor de tensión arterial sistólica (TAS) de 2,7 mm Hg y de 1,9 para la tensión arterial diastólica (TAD) mayor que el grupo bloqueante cálcico IECA (amlodipina + perindopril). La mayoría de los pacientes tenían edad mayor a 60 años. Si bien estos resultados son significativos, sólo se dan en

variables secundarias. Este trabajo además cuenta con una gran heterogeneidad en los pacientes reclutados, al mezclar factores de riesgo de distinta significación, y particularmente el grupo etario de mayor de 60 años no debería recibir betabloqueantes como droga de inicio. Todas estas observaciones le quitan validez interna a este estudio (*Dalhoff B*).

El estudio *ACOMPLISH* tuvo como objetivo comparar la estrategia de asociar IECA más un diurético vs la asociación IECA más bloqueante del calcio como tratamiento de inicio en pacientes con hipertensión. Los pacientes fueron seleccionados por su alto riesgo: muchos de ellos habían tenido eventos cardiológicos previos, como ser enfermedad arterial, ACV o cardiopatía isquémica. Fue un estudio aleatorizado doble ciego. Un grupo recibió benacepril dosis de 20 mg más amlodipina 5 mg, y el otro grupo benacepril más hidroclorotiazida 12,5 mg, todos en una sola toma diaria. La variable primaria elegida fue el tiempo al primer evento cardiovascular definido como muerte cardiovascular o suma de eventos. Se reclutaron 11.506 pacientes y la duración promedio del estudio fue de 35 meses. Se desarrollaron los eventos en 552/5.744 (9,6%) del grupo benacepril-amlodipina vs 679/5.762 (11,8%) del grupo benacepril-hidroclorotiazida. La reducción en términos absolutos fue de 2,2% y en términos relativos alcanzó 19,6% (RR 0,80 IC95% de 0,72 a 0,90) (*Jamerson K*).

Tabla: 10.2. Resultados del estudio *Acomplish*.

Objetivo IECA+diurético vs. IECA + B Ca Pacientes alto riesgo Randomizado doble ciego. G1 Benacepril 20 mg + Amlodipina 5 mg G2 Benacepril + Hidroclorotiazida 12,5 mg	N: 11.506 pacientes La variable primaria elegida fue el tiempo al primer evento cardiovascular definido como muerte cardiovascular o suma de eventos.	Eventos 552/5744 grupo Benacepril-amlodipina 9,6 % vs. 679/5762 del grupo benacepril-hidroclorotiazida 11,8 %. RRA 2,2 % RRR 19,6 % (RR 0,80 IC de 0,72 a 0,90). Solo 37 % lograron la meta de TA menor a 140/90 mm Hg.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Diferencia TAS 0,9 y TAD 1,1 mm Hg.

Mitad tenían cardiopatía isquémica la mayor parte de los eventos se explica por reducción rvascularizacion. En 36 % se retiraron los bloqueantes del calcio sin periodo de lavado

Dosis sub optima de HTZ 25 mg = 12,5 mg clortalidona

Cada reduccion de 2 mm Hq de TAS reduce mortalidad 10 % y 7 % ACV

La mayor parte de los resultados de la variable primaria se debieron a reducción del requerimiento de revascularización coronaria. Estos estudios sugerían que la combinación IECA/bloqueantes del calcio sería superior a la combinación IECA/diuréticos. Sin embargo, algunas limitaciones metodológicas del estudio no permiten aseverar tal afirmación. Por ejemplo, 36% de los pacientes que tomaban bloqueantes del calcio se les retiró, no hubo período de lavado y no se permitió uso de bloqueantes del calcio en angina sintomática. Precisamente el evento más representativo en los resultados del estudio fue necesidad de

revascularización coronaria, por lo que el retiro de bloqueantes del calcio pudo tener que ver. Los pacientes del estudio eran de alto riesgo, con edad media de 68 años y presencia de diabetes en 60% de ellos. Los pacientes del estudio necesitaron tres drogas para control de su hipertensión en 38% de los casos, es decir, que eran casos severos. El diurético empleado fue hidroclorotiazida, cuya potencia es menor que la clortalidona empleada en la mayor parte de los grandes estudios. La dosis utilizada fue, quizás, subóptima dado que se eligió 12,5 mg. Los ancianos son un grupo de pacientes donde los bloqueantes del calcio han mostrado beneficios. Aunque los diuréticos son también muy eficaces, a expensas de algunos efectos adversos metabólicos.

Pese a todas las controversias, los resultados recientes del estudio ASCOT y ACOMPLISH llevaron a las guías británicas NICE a reposicionar favorablemente el uso de bloqueantes del calcio como primera línea de tratamiento.

Se han publicado diferentes metaanálisis que abordaron este tema. Uno de los mayores metaanálisis tuvo como objetivo comparar los efectos de las diferentes clases de drogas sobre el riesgo de ACV y cardiopatía isquémica. Analizó un total de 147 estudios, con un total de 446.000 pacientes. Por cada reducción de la TAS en 10 mm Hg y 5 mm Hg de reducción en la TAD, se reduce el riesgo de ACV 41% (RR 0,59 IC95% 0,52 a 0,67) y el riesgo de IAM 22% (RR 0,78 IC 0,73 a 0,83) sin mayores diferencias entre cada grupo de drogas. La reducción se mantiene hasta una TAS de 110 y TAD de 70, sin beneficio por debajo de estos valores (*Law M*).

No hubo diferencias significativas entre las 5 clases de drogas, incluidos los bloqueantes beta. Sobre el riesgo de ACV, la reducción fue más significativa para los bloqueantes del calcio (RR 0,91 IC95% 0,84 a 0,98) comparados con otras drogas. La posible explicación a este fenómeno es que logran una reducción mayor de la presión aórtica y, en esto, se diferencian de los bloqueantes beta. Sobre el riesgo de fallo de bomba, los bloqueantes del calcio lo reducen comparados con placebo, pero, comparados con otras drogas, lo aumentan en forma significativa (RR 1,22 IC95% 1,10 a 1,35) (*Law M*).

En un metaanálisis de la base de datos Cochrane, que incluyó 23 ensayos clínicos y 153.849 participantes no se encontró diferencia en la mortalidad entre los BCC de primera línea y cualquier otro antihipertensivo. Hubo mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con los diuréticos y los IECA. Entre los efectos más favorables se encuentra el menor riesgo de ACV cuando se lo compara tanto con los betabloqueantes como con los inhibidores de enzima convertidora (*Zhu J*).

En conclusión, con algunas controversias, los bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos se encuentran dentro de las drogas de primera línea para el tratamiento de la HTA. Entre sus beneficios, parecen reducir significativamente el riesgo de ACV, comparados con IECA, BB y ARA II. Sin embargo, no parecen proteger de la misma manera contra el riesgo de fallo de bomba, incluso, comparados a otras drogas, podrían aumentarlo.

Efectos antianginosos

Como antianginosos, los bloqueantes del calcio reducen los episodios de ángor, aunque comparados a beta bloqueantes resultan menos eficaces y con mayor proporción de efectos adversos (*Heindereich P*).

Los pertenecientes al grupo no dihidropiridínicos se utilizan sin asociarse a beta bloqueantes. El verapamilo es un antianginoso eficaz. Su eficacia es similar al metoprolol (*Rehnqvist N*). Sin embargo, produce mayor riesgo de bradicardia y reduce la contractilidad en mayor medida que otras drogas del grupo (*Guías Europeas 2019*).

En pacientes con hipertensión y cardiopatía isquémica se comparó un régimen de inicio con verapamilo comparado con atenolol. El grupo inicial con verapamilo incluyó 11.267 pacientes los cuales recibieron una dosis de 240 mg/día; el grupo atenolol incluyó 11.309 pacientes los cuales recibieron una dosis de 50 mg/día. La variable primaria elegida fue la suma de mortalidad total, IAM no fatal y ACV. Luego de 24 meses de seguimiento no se detectaron diferencias significativas en las variables primarias evaluadas. Se detectaron menos casos de diabetes en el grupo verapamilo (*Pepine C*).

El diltiazem también es un antianginoso eficaz, aunque está menos evaluado que el verapamilo. Produce menos bradicardia.

Los bloqueantes del calcio dihidropiridinas tienen acción preferente sobre la vasculatura periférica, con disminución de la resistencia periférica y acción vasodilatadora coronaria. Pueden emplearse asociados a beta bloqueantes.

En un extenso metaanálisis, los bloqueantes del calcio utilizados en pacientes con enfermedad coronaria no se asociaron a aumento de mortalidad cardiovascular o mortalidad total, comparados con otras drogas, y tuvieron un efecto reductor del riesgo de ACV (*Bangalore S*).

En conclusión, para profilaxis y tratamiento de la angina de pecho se consideran a los bloqueantes del calcio como droga alternativa. Constituyen una opción para pacientes con intolerancia o contraindicación a beta bloqueantes. Pueden ser una droga para añadir cuando no se logra el control de los síntomas con beta bloqueantes solos. Son de elección para angina vasoespástica.

Arritmias supra ventriculares

Para este uso se prefieren los no dihidropiridínicos como verapamilo y diltiazem. Ambos producen bloqueo de los canales lentos de calcio, enlentecimiento de la conducción y prolongación de la refractariedad del nódulo AV. Reducen el pasaje de impulsos a través del nodo AV, lo que los torna útiles para control de frecuencia cardiaca en pacientes con fibrilación auricular.

No se han demostrado diferencias en el pronóstico de los pacientes con la estrategia de control de frecuencia cardiaca (FC) vs cardioversión farmacológica. Los bloqueantes del calcio son

muy eficaces en controlar la FC, pero tiene como inconveniente sus efectos inotrópicos negativos. El objetivo al utilizarlos es obtener una frecuencia cardíaca menor a 80 en reposo y menor a 110 durante el ejercicio (*Michaud G*).

Otros usos

Tratamiento del fenómeno de Raynaud.

Profilaxis de cefalea histamínica: se recomienda verapamilo para esta situación.

Tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria con test de vaso-reactividad positivo

Prevención del vasoespasma cerebral luego de la hemorragia subaracnoidea. Para este uso sólo se emplea la nimodipina.

Efectos adversos

Los BC dihidropiridínicos pueden desencadenar efectos relacionados a su efecto vasodilatador, como ser edema. Este efecto es secundario a la dilatación de los vasos precapilares que ocasiona extravasación de líquido al espacio intersticial por aumento de la presión intracapilar. También pueden producir hipotensión arterial, mareos, fatiga, cefalea y rubor facial.

Los BC no dihidropiridínicos pueden producir bradicardia por depresión del nodo sinusal. Este efecto puede ser más marcado en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal. Puede exacerbar los trastornos de conducción AV. Se ha observado en algunos casos hipotensión arterial, enrojecimiento facial, síncope y palpitaciones.

En algunos pacientes se presentan efectos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, dispepsia, disgeusia y diarrea. Los BC, sobre todo no dihidropiridínicos pueden producir constipación.

Puede producir además vértigos, cefalea, acúfenos, astenia, cambios en la personalidad, amnesia, insomnio y alucinaciones. Puede elevar transitoriamente las enzimas hepáticas. También pueden aparecer reacciones de fotosensibilidad, edema, urticaria, poliuria, impotencia sexual, ambliopía, disnea, hiperglucemia, epistaxis y eritema multiforme.

Conveniencia

Nifedipina

Se absorbe en forma rápida y casi completa, 85-90% después del paso hepático. La biodisponibilidad es del 45-70% y el pico en sangre sucede a las 11-12 horas. Se une a proteínas en

el 95%. Se metaboliza en hígado y da compuestos inactivos con una vida media de 5-10 horas (*Eschenhagen T*).

Amlodipina

Se absorbe muy bien por vía oral: el pico de concentración en plasma ocurre entre 6-12 horas, con una biodisponibilidad del 60-65% y una vida media de eliminación de 35-50 horas. Su meseta en sangre se logra después de una semana de tratamiento. Se metaboliza en hígado y se elimina solamente el 10% en orina sin modificaciones. Se une más del 97% a proteínas plasmáticas (*Eschenhagen T*).

Diltiazem

Tiene buena absorción oral, aunque su biodisponibilidad es reducida por un fenómeno de primer paso. Comienza a actuar en 30 minutos y su vida media es de 2 a 5 horas. Las formas de liberación prolongada demoran su comienzo de acción 6 a 11 horas (*Eschenhagen T*).

Verapamilo

Tiene buena absorción oral, pero un fenómeno de primer paso hepático ~~que~~ reduce su biodisponibilidad. Comienza a actuar en 30 a 60 minutos y su vida media es de 4,5 a 6 horas. Se metaboliza en hígado. Las formas de liberación prolongada demoran su comienzo de acción 4 a 6 horas (*Eschenhagen T*).

Contraindicaciones. Precauciones. Interacciones

Nifedipina

Precauciones en insuficiencia cardíaca. No se debe administrar en shock cardiogénico e infarto agudo de miocardio reciente (*Eschenhagen T*).

Interacciones

Potencia la hipotensión de los vasodilatadores periféricos. Puede potenciar los bloqueadores neuromusculares por deprimir la conducción neuromuscular. La coadministración de clopidogrel y BC se asocia a una disminución de la inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel (*Eschenhagen T*).

Amlodipina

Puede alterar la tolerancia a la glucosa en diabéticos. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Contraindicada en pacientes con hipersensibilidad, hipotensión arterial, insuficiencia cardíaca (eyección menor al 40%), shock cardiogénico en infarto agudo de miocardio, insuficiencia hepática, angina inestable, estenosis aórtica (*Eschenhagen T*).

Interacciones

Con otros hipotensores se potencia su acción. Con amiodarona y bloqueantes beta se corre el riesgo de exceso de bradicardia y bloqueo A-V (*Eschenhagen T*).

Diltiazem

Debe utilizarse con mucha precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva por su efecto inotrópico negativo. Debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos ya que se prolonga la vida media del fármaco. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco, enfermedad del nodo sino auricular, bloqueos AV de segundo o tercer grado y en hipotensiones arteriales severas. También está contraindicado en embarazo y lactancia. No debe emplearse en pacientes con porfiria aguda.

Interacciones

Cuando se administra concomitantemente con otros depresores cardíacos como amiodarona, β bloqueantes y digoxina, se incrementa la depresión de la conducción cardíaca con riesgo de bradicardia y bloqueo auriculoventricular.

Asociado con betabloqueantes puede aparecer bradicardia extrema por lo que debe tenerse más precaución. Su uso junto con discos de nitroglicerina de liberación prolongada puede producir hipotensión excesiva.

Verapamilo

Se debe usar con precaución en la fase aguda del infarto. Puede empeorar los síntomas de pacientes con insuficiencia cardíaca por su efecto inotrópico negativo. En los ancianos la vida media del fármaco se prolonga por función renal deprimida. En pacientes con FA y síndrome de preexcitación puede precipitar desarrollo de fibrilación ventricular por reducir el pasaje a través del nodo AV y aumentar por ende la conducción por el haz anómalo. No debe utilizarse en pacientes con trastornos de la conducción A-V, shock cardiogénico y falla cardíaca congestiva avanzada.

Interacciones

El uso simultáneo de bloqueantes beta adrenérgicos y Verapamilo produce efecto aditivo a nivel del nodo SA y AV, lo que puede dar lugar a hipotensión severa, bradicardia e insuficiencia cardíaca. El verapamilo puede incrementar los niveles séricos de la digoxina (*Eschenhagen T*).

Dosis

- Amlodipina 2,5 a 10 mg día en una sola toma diaria
- Verapamilo 90 a 360 mg/día en una o dos tomas diarias
- Diltiazem 120 a 360 mg/día en dos tomas diarias

Tabla 10.3. Dosis de los bloqueantes del calcio.

Droga	Dosis	Tomas diarias
Amlodipina	2,5 a 10 mg	1 toma diaria
Felodipina	5 a 10 mg	1 toma diaria
Isradipina	5 a 10 mg	1 toma diaria
Nicardipina	5 a 20 mg	1 toma diaria
Nifedipina LA	60 a 120 mg	1 toma diaria
Diltiazem	180 a 360 mg/día	1 -2 tomas
Verapamilo	90 a 360 mg/día	1-2 tomas

Bibliografía

- Abernethy D. Calcium Channel blockers N Engl. J Med 1999;341:1447-1456.
- Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Am J Med. 2009 Apr;122(4):356-65.
- Brown M. Morbidity and Mortality in patients randomized to double blind treatment with a long acting Calcium channel blocker or Diuretic Lancet 2000; 356:366-71.
- Dalhoff B. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) Lancet 2005;366:895.
- Eschenhagen T. Goodman & Gilman. The Pharmacological basis of therapeutics. 13^a ed. Treatment of Ischemic Heart Disease Ch 27 Page 499
- Furberg C Nifedipine increase mortality in patients with heart disease Circulation 1995;92:1326-31.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlöf B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet. 2000 Jul 29;356(9227):359-65.
- Hansson L, Lindholm L. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in Elderly. Lancet 1999; 354:1751-55.
- Hansson L, Zanchetti A. Effects of intensive blood pressure lowering in patients with hypertension The Lancet 1998;351:1755-1762.
- Hendereich P. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina JAMA 1999; 281: 1927.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359:2417-28.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur J Cardiothorac Surg. 2016 Nov;50(5):e1-e88.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407-477.

- Lafuente C, Isabelle M, Fabrice E. Management of Atrial Fibrillation BMJ 2010; 340: 40-45.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ. 2009 May 19;338:b1665.
- Michaud GF, Stevenson WG. Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2021 Jan 28;384(4):353-361.
- Pepine C, Handberg E, Cooper R et al. A Calcium Antagonist vs Non Calcium Antagonist Hypertension treatment Strategy for patients with Coronary Artery disease JAMA 2003; 290:2805
- Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). Eur Heart J 1996;17:7681
- Staensen J, Fagard R, Lutgarde T, et al. Randomized double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Lancet 1997;350:757-765.
- Wang G. Chinese trial on hypertension in elderly Arch. Int. Med. 2000; 160:211-220.
- Wright JT Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Pressel SL, Cutler JA, Davis BR, Einhorn PT, Rahman M, Whelton PK, Ford CE, Haywood LJ, Margolis KL, Oparil S, Black HR, Alderman MH; ALLHAT Collaborative Research Group. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. Arch Intern Med. 2009 May 11;169(9):832-42.
- Zhu J, Chen N, Zhou M, Guo J, Zhu C, Zhou J, Ma M, He L. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 10. Art. No.: CD003654. DOI: 10.1002/14651858.CD003654.pub5

CAPÍTULO 11

Arritmias cardíacas

Eliseo Hernán Ferrari y Daniel Camerini

Para comprender el mecanismo de acción de las drogas antiarrítmicas es de utilidad repasar algunos aspectos de fisiología cardíaca. Una de las propiedades de las células cardíacas es la excitabilidad, que depende de las corrientes iónicas que transcurren a través de la membrana plasmática por canales iónicos específicos, generando la despolarización y repolarización celular. Los principales iones involucrados son el sodio, el potasio y el calcio.

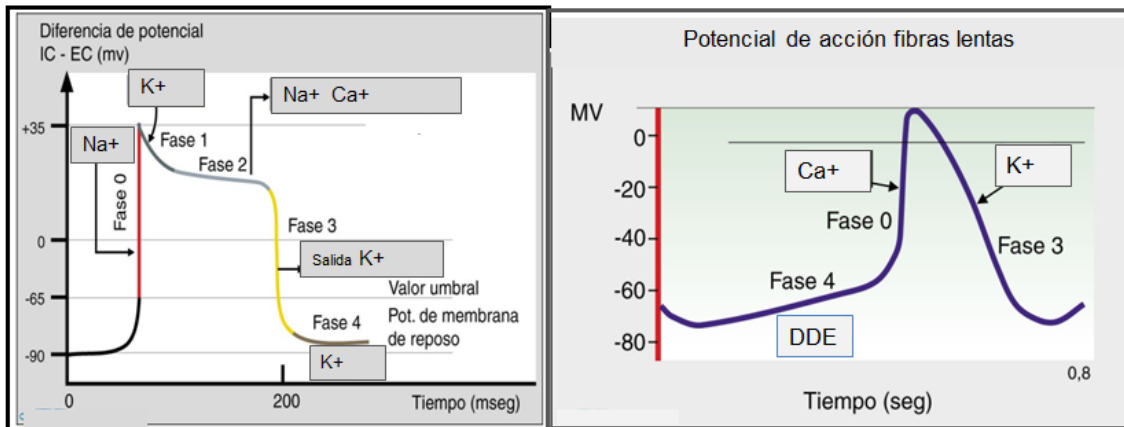
El potencial de transmembrana de reposo se halla en -80 a -95 mv, con el interior negativo respecto a espacio extracelular. En este potencial entran en juego los iones de sodio (Na), potasio (K) y calcio (Ca) (*Bjorn C. Knollmann-Zimethbaum p*).

Las células del sistema cardionector pueden dividirse en células de respuesta rápida y de respuesta lenta. Las células de respuesta rápida se hallan en las aurículas, sistema de conducción infranodal especializado como el haz de His y sus ramas, fibras de Purkinje y ventrículos. En las células de respuesta rápida la despolarización se logra gracias a la entrada rápida de sodio en la fase 0 del potencial de acción, que lleva el potencial de membrana de valores negativos hasta valores positivos. Esta fase se continúa con una breve salida de potasio que negativiza ligeramente el potencial de membrana (fase 1). La salida de potasio continua pero el potencial de membrana se mantiene en valores estables debido al influjo de sodio y calcio dentro de la célula (fase 2), hasta el cese de estas corrientes de entrada, momento en el que solo hay salida de potasio (fase 3) lo que permite alcanzar el potencial de reposo de la célula (fase 4) (*Bjorn C. Knollmann*).

Las células de respuesta lenta están localizadas en el nodo sinusal y auriculo ventricular (Nodo AV). Tienen como diferencias que su potencial de reposo no es estable, sino que se va positivizando hasta alcanzar el umbral de despolarización gracias a la entrada continua de sodio a través de los canales F. Cuando se alcanza el umbral de despolarización comienza la fase 0 en la que la corriente principal de entrada a la célula es la de calcio en vez de la de sodio (Figura 1).

La excitabilidad y la magnitud de las corrientes iónicas pueden verse afectadas en algunas situaciones por el tono simpático y parasimpático, y las condiciones metabólicas por las que este atravesando el tejido miocárdico

Figura 11.1. Potencial de acción.



El potencial de acción de cada célula definirá distintos estados en la célula. Un periodo de excitabilidad en la cual la llegada de un estímulo generará la despolarización. Un periodo refractario absoluto, en el que ningún tipo de estímulo generará respuesta sobre la célula, y un periodo refractario relativo en el que solo estímulos de mayor intensidad generaran una despolarización. Finalmente, un período de excitabilidad supernormal (solo descrito para las células de Purkinje) en el que estímulos de muy baja intensidad pueden desencadenar despolarizaciones (Bjorn C. Knollmann).

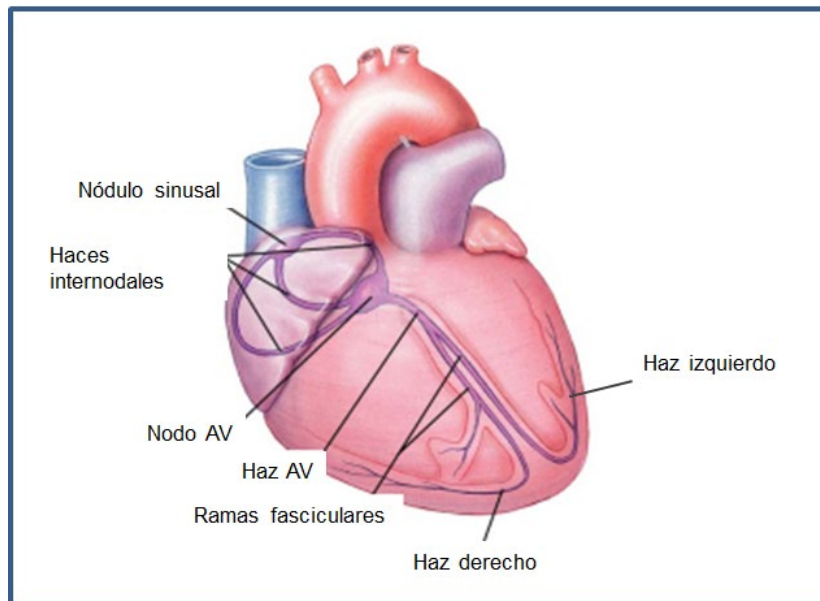
Anatomía y fisiología del sistema de conducción cardiaco

El estímulo eléctrico se transmite de célula a célula a través de las uniones intercelulares, principalmente las del tipo GAP. Estas tienen una densidad mucho mayor en el tejido miocárdico especializado en la génesis y conducción del impulso, llamado sistema cardionector.

El impulso eléctrico se origina en el nódulo sinusal cuyas células poseen el automatismo con la frecuencia más elevada dentro del sistema cardionector.

Desde el nódulo sinusal el impulso eléctrico se transmite hacia ambas aurículas despolarizándolas y a través de 3 vías de conducción preferenciales alcanza el nodo aurículo-ventricular. Estas células son de respuesta lenta y retrasan el impulso para lograr la adecuada sincronía entre la sístole auricular y la ventricular. Posteriormente el impulso alcanza el haz de His, dividiéndose en una rama derecha y una izquierda. Esta a su vez se subdivide en hemihaz anterior y otro posterior, y las redes de Purkinje de ambos ventrículos terminando finalmente en el miocardio ventricular, donde gracias al acoplamiento éxito-contráctil generara la contracción de los miocitos (Figura 11.2).

Figura 11.2. Tejido miocárdico.



Mecanismos de las arritmias

Existen 4 mecanismos que intervienen en la génesis de las arritmias (*Bjorn C. Knollmann - Kirchhof P*).

Automatismo

Pueden ser por automatismo normal o anormal. Las arritmias por automatismo normal se producen en sitios en los que se espera que haya automatismo, pero se encuentra aumentado. Un ejemplo son las taquicardias automáticas de la unión.

El automatismo anormal, abarca las arritmias que se producen en sitios donde no se espera que haya automatismo. Un ejemplo de este caso son las taquicardias auriculares por focos automáticos dentro de las aurículas. Estas situaciones pueden producirse por situaciones patológicas de hipoxia tisular, exceso de catecolaminas o alteraciones hidroelectrolíticas.

Finalmente, el automatismo puede verse afectado en menos como sucede en la enfermedad del nódulo sinusal.

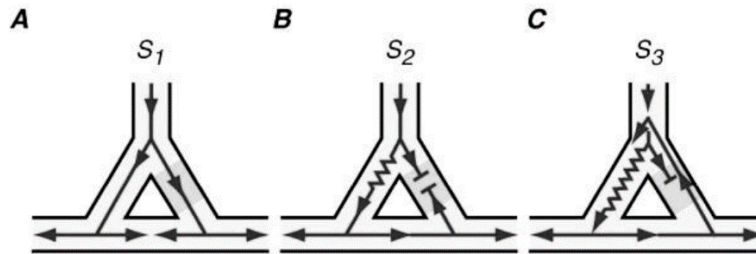
Reentradas

Para que se produzca una reentrada es necesaria la presencia de dos vías de conducción con periodos refractarios diferentes, separadas por algún obstáculo anatómico o funcional.

El estímulo “desciende” por una de ellas y “asciende” por la otra, generando un movimiento circular. Para que este movimiento circular se perpetúe es necesario que el frente de activación no se encuentre con tejido refractario en el circuito. Así, se explica que al modificar los periodos refractarios o las velocidades de conducción se puedan iniciar o finalizar las reentradas.

Las reentradas son responsables de la mayoría de las arritmias. La fibrilación auricular, la mayoría de las taquicardias ventriculares, los aleteos auriculares, y las taquicardias paroxísticas supraventriculares ocurren por mecanismos de reentrada.

Figura 11.3. Mecanismo de reentrada.



Actividad gatillada

Se debe a la presencia de despolarizaciones anormales por corrientes iónicas de potasio (post despolarizaciones tempranas) o de calcio (post despolarizaciones tardías). Se diferencia del automatismo en que la actividad gatillada requiere de un potencial de acción previo para generarse, mientras que en el automatismo se genera un potencial de acción de manera espontánea.

Bloqueos en la conducción

Es la interrupción de la conducción del estímulo. Puede deberse a una alteración anatómica o funcional. El bloqueo en la conducción auriculo ventricular puede localizarse en el nodo AV, haz de His o sus ramas. En general se trata de bradiarritmias y en las formas severas, entra en consideración en cada caso la eventual colocación de marcapasos.

Fármacos antiarrítmicos

Hace muchos años, en 1992, Vaughan Williams esquematizaron y clasificaron a los fármacos antiarrítmicos de acuerdo con sus acciones electrofisiológicas y farmacológicas en cuatro grupos. Esta clasificación sigue siendo de utilidad, por lo menos esquemáticamente (*Knollmann -Kirchhof P*).

Las drogas del **grupo I** bloquean los canales de sodio, prolongan el período refractario, disminuyen la velocidad de conducción y reducen la excitabilidad.

En el ECG se observa que incrementan la duración de QRS y del QT. Este grupo de drogas tiene importantes efectos proarrítmicos. Las del grupo I a, no se hallan disponibles en Argentina.

Las drogas de **grupo II** son los beta bloqueantes, que reducen la frecuencia cardíaca y la conducción de través del nodo AV.

El **grupo III** bloquea los canales de potasio y prolongan el período refractario efectivo.

El **grupo IV** son los bloqueantes del calcio.

Las drogas de la clase I se contraindican en el caso de pacientes con arritmias ventriculares post IAM. Tanto la flecainida y encainida de la clase Ic demostraron aumento de mortalidad en el marco del estudio CAST. Si bien las evidencias no han abarcado a las otras drogas del grupo I, la falta de beneficios sobre reducción de eventos para tales drogas ha extendido la contraindicación a todo el grupo.

Los antiarrítmicos pueden ser administrados para tratar el episodio agudo de la arritmia y lograr su reversión o bien para mantener el ritmo sinusal.

Se pueden emplear en arritmias supraventriculares, en este caso sirven para el control de las mismas, pero no hay evidencias de reducción de mortalidad.

En la prevención de arritmias ventriculares los β bloqueantes han demostrado disminuir la mortalidad, sobre todo en pacientes con cardiopatía isquémica.

La amiodarona demostró utilidad como terapia coadyuvante en pacientes con cardio desfibriladores implantables en la disminución del número de descargas eléctricas, mejorando la calidad de vida.

Las drogas de clase Ia, empleadas en prevención de arritmias ventriculares no han mostrado beneficios en sobrevida (*Knollmann -Kirchhof P-Kowey P*).

Tabla 11.1. Clasificación de los antiarrítmicos.

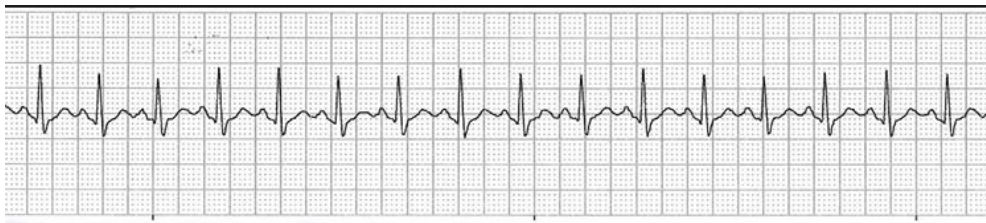
CLASE mecanismo de acción	DROGA	PRINCIPALES EFECTOS FARMACOLÓGICOS Y ELECTROFISIOLÓGICOS
I a Bloqueo canales de sodio de cinética intermedia.	Quinidina Procainamida Diisopiramida	Prolonga la fase de repolarización, prolonga el complejo QRS e intervalo QT. Depresión de V max y aumento de la duración PA; aumento de la duración del potencial de acción.
I b Bloquea los canales de sodio de cinética rápida.	Lidocaína Mexiletina	Disminución de la duración PA; acortan el intervalo QT; aumenta el umbral para la fibrilación.
I c Bloque los canales de sodio de cinética lenta	Flecainida Propafenona	Disminuye la tasa de intercambio en la fase de despolarización del PA. Poco efecto sobre la fase de repolarización; prolonga el intervalo PR y el complejo QRS.
II Inhibición de los receptores beta adrenérgicos	b bloqueantes	Inhibición de la actividad simpática. Disminución de la frecuencia cardíaca y la conductibilidad. Disminuyen la fase 4 de repolarización.
III Bloqueo del canal de potasio; facilitador de los canales lentos de sodio	Amiodarona	Alarga el período refractario efectivo; aumento de la duración PA; aumento del intervalo QT.
IV Bloqueo de los canales lentos de calcio	Verapamilo Diltiazem	Enlentecimiento de la conducción y prolongación de la refractariedad del nódulo AV.
Misceláneas	Digital Atropina	Inhibición de Na/K; efecto antivagal.

Usos e indicaciones. Arritmias supraventriculares - taquicardia sinusal

Es un aumento de la frecuencia cardíaca que se origina en el nódulo sinusal. Puede ser originada por circunstancias fisiológicas como, por ejemplo, actividad física, o estrés, o bien ser la consecuencia de situaciones de salud que llevan a aumento de la FC como ser fiebre, hipoxia, hipertiroidismo, insuficiencia cardíaca o anemia. Dado que su origen es en el nodo sinusal y sigue las vías naturales de conducción, tiene onda P sinusal, QRS angosto y regular (Figura 11.4).

En general no requieren tratamiento, excepto el de la enfermedad de base. A veces pueden necesitar tratamiento sintomático, y en tal caso pueden necesitar beta bloqueantes.

Figura 11.4. Taquicardia sinusal.



Nota: Paciente con diagnóstico de enfermedad de Graves que inició tratamiento con metimazol 30 mg/día.

Fibrilación auricular (FA)

Es una arritmia muy común de origen supra ventricular, donde se encuentra una actividad auricular desorganizada con ausencia de contracción auricular efectiva. Su expresión en el ECG es caracterizada por la ausencia de ondas P, por falta de ritmo sinusal. Se suma irregularidad del intervalo RR, y actividad auricular irregular que a veces se puede ver como ondas f (*Michaud G-Gutierrez C-Al Khatib S*).

La prevalencia es muy elevada, alrededor de 2% de la población europea. Se eleva con la edad, atribuido un incremento de la longevidad de la población. Se encuentra en 1% en pacientes menores de 65 años, pero llega a 8% entre los 65 a 74 años y superar el 12% en los mayores de 75 años (*Kirchoff P-La Khatib*).

La FA incrementa el riesgo de ACV 4 veces, el riesgo de fallo de bomba 3 veces y el de demencia lo incrementa 2 veces. Aumenta la mortalidad cardiovascular alrededor de 2,4 veces en varones y 3,5 veces en mujeres (*Michaud G-Gutierrez*).

Causas

Hay causas cardíacas y extra-cardíacas que pueden ocasionar el desarrollo de una FA. Entre las causas cardíacas, tenemos hipertensión, cardiopatía isquémica, valvulopatías, insuficiencia

cardíaca, miocarditis, miocardiopatías, pericarditis y cirugía cardiorrástica. Las causas extracardíacas pueden ser alcoholismo, hipertiroidismo, neumonía, TEP, EPOC o apnea del sueño. Hay un grupo de casos que no tienen ninguna cardiopatía desencadenante, son las formas de FA aisladas y tendrían mejor pronóstico, representan alrededor de un 3% de los casos (*Michaud G-Gutierrez C-Nattel S-Heissler J*).

Si bien existe alguna discrepancia sobre la forma de clasificarla, se pueden distinguir los siguientes subtipos (*Al Khatib*).

- FA paroxística, que se autolimita en menos de 7 días, aunque la mayor parte se autolimita en menos de 48 horas (*Michaud G-Gutierrez C-Heissler J*).
- FA persistente, cuando la duración es mayor a 7 días.
- FA persistente de largo tiempo, cuando la duración es mayor a 1 año.
- FA permanente, cuando médico y paciente han aceptado que la FA está establecida y no se intenta el control del ritmo o se ha fracasado en su intento.

Fisiopatología

Es diferente la explicación fisiopatológica para las formas paroxísticas y las persistentes o crónicas. En la FA paroxística, la arritmia se desencadena por latidos ectópicos localizados en prolongaciones musculares de la pared auricular que se introducen dentro de las venas pulmonares en su desembocadura en la aurícula (*Michaud G-Gutierrez C-Lip G-Wassny O*). A veces puede haber focos similares en las venas cava, seno coronario y cristas terminalis (*Nattel S*).

Con el tiempo la arritmia se perpetua, y en ello entran en juego mecanismos diferentes que podríamos denominar remodelado eléctrico y remodelado estructural (*Nattel S-Lip G*). El remodelado electrofisiológico, es consecuencia de alteraciones de las corrientes de sodio y calcio, que llevan al acortamiento del período refractario efectivo del músculo de la aurícula (*Nattel S-Lip G-Zimethbaum P-Kirchof P*). En la FA, se producen en la aurícula múltiples focos ectópicos y múltiples circuitos de reentrada con marcada heterogeneidad de la conducción, todo esto, como consecuencia del remodelado estructural. El remodelado estructural es debido a dilatación y fibrosis de la pared de la aurícula. Aparece hipertrofia de miocitos, infiltrado inflamatorio, activación de fibroblastos, proliferación de colágeno, e infiltración de grasa facilitada por la presencia de obesidad. Se puede depositar tejido amiloide, sobre todo en los ancianos. Hay apoptosis y necrosis de miocitos. Todo ello lleva a heterogeneidad en la conducción que facilita el desarrollo de la arritmia (*Michaud G-Gutierrez C-Lip G-Wassny O-Zimethbaum P*).

En la aurícula durante la FA las células pueden llegar a despolarizarse hasta 400 o 600 veces por minuto. Esa actividad no se conduce al ventrículo, pues sería incompatible con la vida. Se producen distintos grados de bloqueo en el nodo AV, por hallarse sus células en distintas fases del periodo refractario efectivo. Eso hace que la respuesta ventricular sea sustancialmente más lenta (Figura 5 y 6).

La pérdida de la sístole auricular reduce el llenado ventricular alrededor de un 15%. Esto se agrava en presencia de enfermedades valvulares, como estenosis mitral o insuficiencia o miocardiopatías.

Figura 11.5

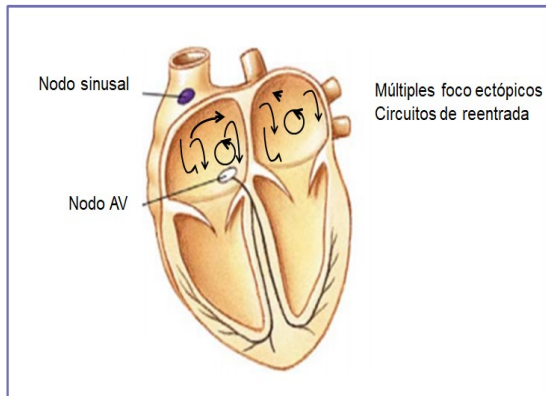
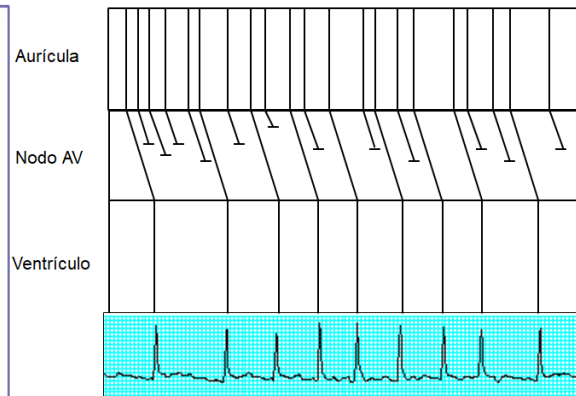


Figura 11.6



Figuras 5 y 6:

Aurícula: Actividad desorganizada, presencia de ondas f
Frecuencia elevada 400 a 600.

Nodo AV Existe un bloqueo de conducción por que toma al nodo AV en distintos fase del periodo refractario

Respuesta ventricular: Ondas R habitualmente angostas RR irregular

Se producen alteraciones en la función del ventrículo izquierdo, ocasionadas por irregularidad y rapidez de la FC, que pueden llegar a desencadenar una miocardiopatía por taquiarritmia, sobre todo si la FC es mayor a 115 por minuto. La FA produce aumento significativo de riesgo de embolia que, sobre todo, afecta al sistema nervioso con desarrollo de ACV como complicación (*Michaud G-Gutierrez C-Lip G-Wassny O*).

La FA puede ser de bajo pasaje, cuando la frecuencia ventricular es menor a 60. De moderado pasaje, cuando la frecuencia ventricular entre 60 y 100 y de alto pasaje si la FC es mayor a 100 por minuto.

Electrocardiográficamente se suele observar ausencia de ondas P, con una ondulación fina de la línea de base, representadas por las ondas f, que a veces pueden estar ausentes. El complejo QRS suele ser angosto en tanto la arritmia se origina en la aurícula. El intervalo RR es irregular dada la variabilidad de la conducción a través del nodo AV que se halla en distintas fases del período refractario efectivo, lo que ocasiona diferentes grados de bloqueo de los impulsos auriculares (Figura 7 y 8) (*Michaud G-Gutierrez C-Lip G-Wassny O-Zimethbaum P*).

Tratamiento

Se puede considerar que hay varios elementos a tener en cuenta para el manejo de una FA. Las guías europeas lo han resumido en una especie de A, B, C. Donde A representa la necesidad

de considerar la anticoagulación para evitar el riesgo de ACV, B representa el mejor control de los síntomas y C el manejo del riesgo cardiovascular y las comorbilidades del paciente.

Estabilidad hemodinámica

La presencia de repercusión hemodinámica se expresa por hipotensión, síncope, fallo de bomba agudo o isquemia que pueden ser desencadenados por la FA. En cualquiera de estos casos se debería realizar cardioversión eléctrica (*Michaud G-Gutierrez C-Lip G-Wassny O-Zimethbaum P-Al Khatib*).

Control de frecuencia cardíaca o control de ritmo

Si no hay repercusión hemodinámica, las estrategias de tratamiento pueden ser intentar la cardioversión, lo que se denomina estrategia de control de ritmo o bien mantener la frecuencia cardíaca en límites aceptables que no impliquen riesgo a la salud. Lo que se denomina control de FC, de manera que no ocasionen síntomas o repercusión hemodinámica.

Para el **control de frecuencia cardíaca**, se pueden emplear beta bloqueantes, bloqueantes del calcio o digoxina. El objetivo inicial en el período agudo de la FA sería una FC menor a 110 por minuto.

En el manejo crónico se recomienda una frecuencia cardíaca de 60 a 80 por minuto en reposo 90 a 110 durante el ejercicio moderado. Aunque la elección depende del grado de control de los síntomas del paciente (*Al Khatib*).

Los bloqueantes del calcio, si bien son muy eficaces en controlar la FC, tienen como inconveniente efectos inotrópicos negativos.

Digoxina: Tiene un comienzo más lento. No permite un buen control de la FC durante la actividad física o ante aumento de la descarga simpática. Estaría reservada para pacientes que no toleren otras drogas o como segunda droga, sobre todo en presencia de fallo de bomba (*Michaud G- Al Khatib-Eagle K-Lip G*).

Beta bloqueantes: son el grupo de drogas de elección para el control de frecuencia cardíaca. No demostraron aumentar la reversión a ritmo sinusal.

Verapamilo y Diltiazem. Ambos son muy eficaces para control de frecuencia cardíaca (*Michaud G-Gutierrez C-Lip G-Wassny O-Zimethbaum P Al Khatib*).

Cardioversión

La estrategia de cardioversión implica la conversión a ritmo sinusal. La cardioversión puede ser inmediata, en la FA paroxística o electiva, cuando se planea en una FA persistente.

La cardioversión en el manejo agudo de la FA paroxística tiene una eficacia de 70 a 80%, si se realiza de manera precoz dentro de las 48 horas del comienzo de la FA. La cardioversión, puede ser eléctrica o bien farmacológica. Esta última es menos efectiva, pero tiene como ventaja que no requiere sedación. Tenemos entre las diferentes drogas flecainida, propafenona, sotalolol y amiodarona (*Michaud G-Gutierrez C-Lip G-Wassny O-Zimethbaum P-Al Khatib-Lafuente C*).

Hay controversias si el control de ritmo brinda mayores ventajas que el control de frecuencia cardíaca. Los estudios publicados hace algunos años como el *AFFIRM* y *STAF* no demostraron diferencias en sobrevida con la estrategia de cardioversión (*Wyse DG-Carlsson J-Denus S-Deshpande R*).

En otros estudios como el *EAST ASNET* la cardioversión fue más eficaz (*Kirchoff P, Camm A*). Los beneficios en todo caso parecen modestos, pues si bien se evitarían alrededor de 1,1 eventos por cada 100 pacientes por año, el NNT es modesto. Se deberían tratar 91 pacientes en 5 años para prevenir un evento. Se producen eventos adversos serios en 4,5% de los pacientes. Una ventaja de la estrategia de control de ritmo es que permite mejoría de los síntomas del paciente. En ese sentido, se debería indicar la cardioversión si los pacientes se quejan de síntomas que afectan su calidad de vida (*Michaud G-2020 ESC Guidelines*).

Para la cardioversión farmacológica, la elección de la droga depende de la presencia o no de cardiopatía estructural. Si el paciente no tiene cardiopatía estructural se puede emplear flecainida o propafenona. Si el paciente tiene cardiopatía previa se prefiere amiodarona (*Michaud G-Gutierrez C-Lip G-Wassny O-Zimethbaum P-Al Khatib*).

La ablación por catéter es una opción en pacientes con FA paroxística. En este caso se realiza una especie de desconexión eléctrica entre las venas pulmonares y la aurícula, tratando de aislar el foco que origina los paroxismos. los resultados de la ablación han sido favorables en algunos estudios (*Marrouche NF*). Probablemente influye mucho en el éxito de los resultados la adecuada selección de los pacientes (*Packer DL, Mark DB*).

La ablación tiene como ventaja sobre el tratamiento farmacológico menor incidencia de recurrencias a largo plazo en algunos estudios (*Packer DL, Mark DB*).

Se debe considerar la necesidad anticoagulación en toda FA antes de la cardioversión. Se debería indicar la anticoagulación si la FA tiene una duración mayor a 48 horas, aunque parecería ser que una duración mayor a 12-24 horas confiere aumento de riesgo de embolia (*Michaud G-Gutierrez C-Lip G-Wassny O-Zimethbaum P-Al Khatib*).

La cardioversión se puede hacer luego de 3 semanas de anticoagulación efectiva. Si se hace un ecocardiograma transesofágico que permite excluir trombos en la orejuela se podría acortar ese plazo y realizar la cardioversión inmediata (*Michaud G-Gutierrez C-Lip G-Wassny O-Zimethbaum P-Al Khatib*).

Luego de la cardioversión se indican antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal. La eficacia del mantenimiento es discreta, con 50% de recaídas dentro del año. Varias opciones existen en este punto. Entre ellas tenemos amiodarona. Otras drogas pueden ser flecainida, propafenona, dronarenona o sotalol. Estas últimas no deben emplearse en presencia de cardiopatías estructurales. Los beta bloqueantes tiene una eficacia menor a otros antiarrítmicos para sostener el ritmo sinusal (*Michaud G-Gutierrez C-Lip G-Wassny O-Zimethbaum P-Al Khatib*).

Anticoagulación

La estasis sanguínea que ocasiona la pérdida de la contracción auricular predispone a la formación de trombos y como consecuencia inmediata embolias. El riesgo de ACV embólico en los pacientes fibrilados es en promedio alrededor de 4 a 5 veces mayor (*Michaud G-Gutierrez C-Lip G-Wassny O-Zimethbaum P-Al Khatib*).

La terapia anticoagulante debe ser individualizada y basarse en el riesgo tromboembólico, que se calcula con en el score CHA₂DS₂-VAS_c, que desarrollaremos más extensamente en anticoagulación (*Michaud G-Gutierrez C-Lip G-Wassny O-Zimethbaum P-AI Khatib*).

Cuando el puntaje en el score CHA₂DS₂-VAS_c es mayor a 2 se sugiere iniciar anticoagulación, aunque las guías de la sociedad europea ya plantean que se podría iniciar anticoagular con un puntaje de 1. Si el puntaje es de 0, no necesitaría intervención (*Michaud G-Gutierrez C-Lip G-Wassny O-Zimethbaum P-AI Khatib*).

La warfarina reduce el riesgo de ACV 64% y mortalidad 26%. Los anticoagulantes orales son más eficaces que aspirina y que la asociación aspirina clopidogrel. Los anticoagulantes directos, inhibidores de la trombina (dabigatran) o del factor X a (xabanes) son al menos igual de efectivos que la warfarina, con reducción de riesgo de ACV hemorrágico. Muchas Guías los recomiendan en primera línea, pero su costo comparativo es mayor. Pero, si bien los costos directos de los anticoagulantes directos son mayores, los costos indirectos al evitar del control periódico del RIN representan una ventaja.

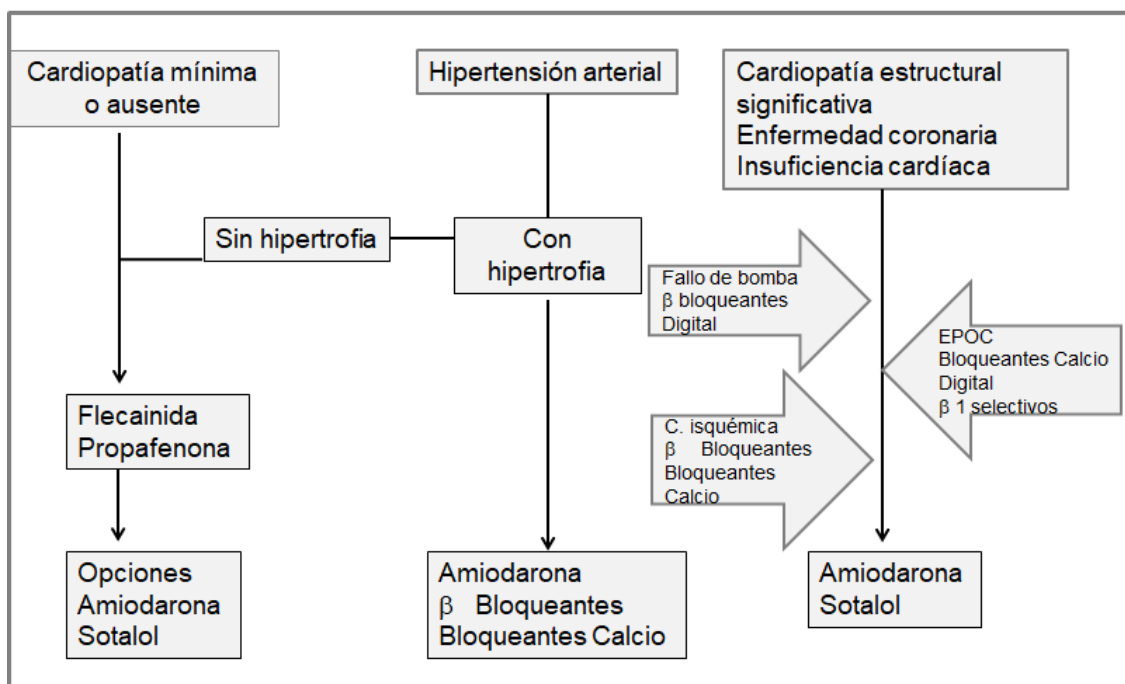
Se debe evaluar el riesgo de sangrado, para lo cual se puede adoptar el sistema de puntuación HAS-BLED. Aunque en este caso, una puntuación elevada solo indicaría un riesgo de sangrado mayor, pero no implica posponer o suspender la anticoagulación.

Si se trata de paciente con válvulas protésicas se recomienda warfarina o acenocumarol con un objetivo de RIN de 2 a 3.

Si la duración de la FA es mayor a 48 horas, se debe anticoagular por al menos 3 semanas antes y 4 semanas después de la cardioversión.

Se debe tener en consideración los factores de riesgo de FA, y corregir los mismos. Entre ellos tenemos la obesidad, el tabaquismo, hipertensión, diabetes, apnea del sueño, alcoholismo, anemia, etc.

Figura 11.7. Drogas antiaritmicas en FA.



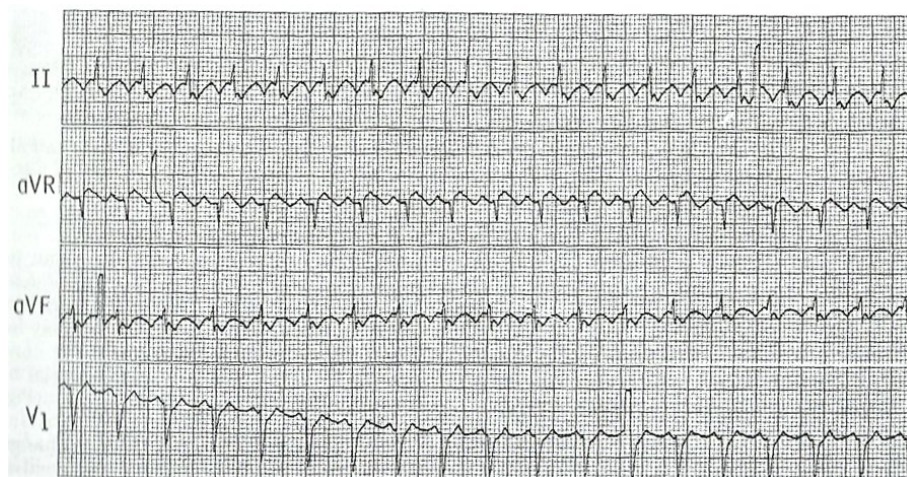
Aleteo auricular

Es una arritmia supraventricular atribuida a un circuito de macro reentrada, que se inicia en la región cavo tricúspidea del septum auricular. Ascende por el tabique y regresa por la pared lateral en forma contraria a las agujas del reloj. La frecuencia del circuito es de 240 a 300, pero lo usual es que se acompaña de un bloqueo en la conducción en nodo AV 2:1, por lo que se debe sospechar esta arritmia ante ritmo regular QRS; suele ser angosto a una FC de 150 por minuto.

Es menos común que la FA. El tipo más común de reentrada es llamado tipo I (ístmico-dependiente) que se desplaza alrededor del anillo tricúspideo en forma antihoraria.¹³

El aleteo es más frecuente en pacientes con cardiopatías estructurales como hipertensión, cardiopatía isquémica, valvulopatías, cardiopatías congénitas, o alteraciones que provocan pa-roxismos de aleteo como hipoxemia, tirotoxicosis o pericarditis.

Figura 11.8. Aleteo auricular típico.



Desde el punto de vista ECG el aleteo no tiene onda P, las cuales son reemplazadas por ondas F, en forma de “dientes de sierra”. El voltaje de las ondas F es negativo en cara inferior (por la rotación antihoraria). Hay ausencia de línea isoeletrica. La respuesta ventricular típica es 2:1, por ende, la FC es de 150 por minuto. A veces puede ser 3:1, 4:1 o mucho más raro 1:1, si existe una vía accesoria o hiperestimulación simpática. Si bien el ritmo en el aleteo suele ser regular, puede haber ritmo irregular por pasaje variable (bloqueo AV tipo Wenckebach o uso de antiarrítmicos).

El masaje del seno carotídeo enlentece la frecuencia ventricular, aunque lo suele hacer a saltos, de manera que transforma el bloqueo en 2:1 en 4:1.

El manejo terapéutico es similar al de la FA.

Taquicardia supraventricular

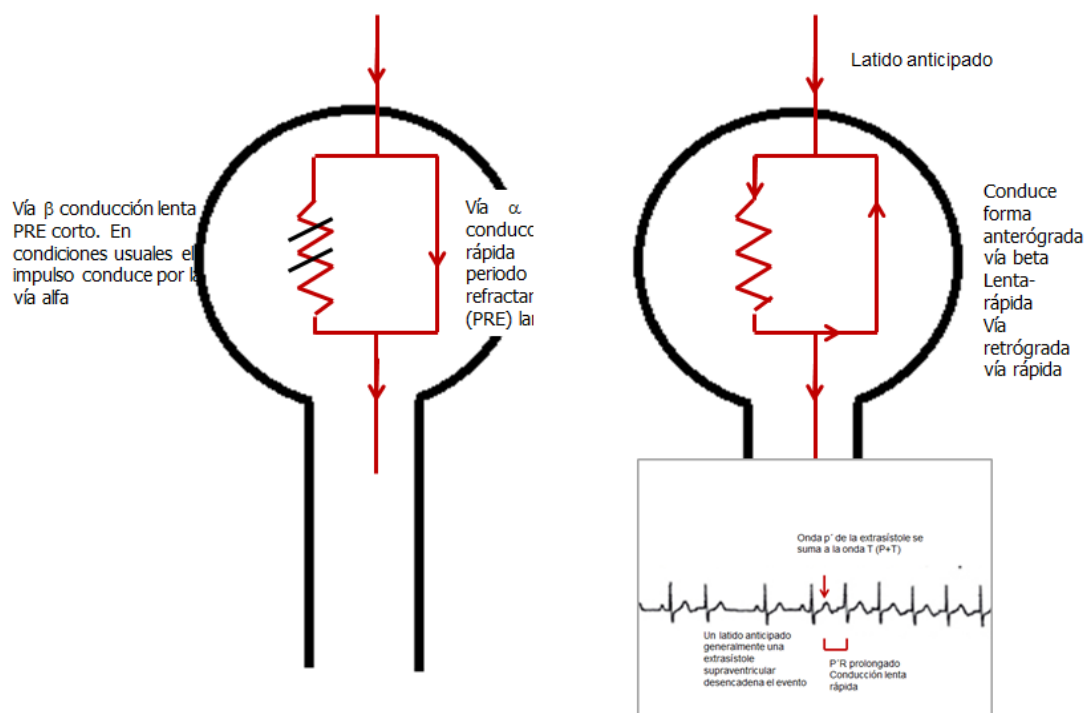
Las taquicardias supraventriculares pueden ser por reentrada o por foco ectópico.

Taquicardias por reentrada

Son taquicardias que tienen un circuito de reentrada que se encuentra dentro del nodo AV en la mayor parte de los casos. Este tipo de TP representa 60 a 70% de los casos de taquicardia supraventricular. Para su desarrollo se requiere la presencia de dos haces de conducción con diferentes períodos refractarios y velocidades de conducción, localizados ambos dentro del nodo A-V. Uno los haces conduce en forma anterógrada de manera rápida pero su período refractario efectivo (PRE) es prolongado, se ha dado en llamar alfa. El otro haz, denominado beta tiene conducción anterógrada lenta, pero su PRE es corto (figura 9) (*Delarretaz E-Esberger D*).

La taquicardia se desencadena cuando se produce un bloqueo unidireccional en uno de los haces, precipitado por un latido anticipado por una extrasístole supraventricular. En este caso la vía alfa se encontrará en período refractario, por lo tanto, el impulso conduce por el otro haz (vía beta), de período refractario efectivo corto, pero de manera lenta anterógrada. Como este fascículo conduce lentamente al llegar al fin del circuito, permitió la recuperación del haz alfa bloqueado y generará una conducción retrógrada ocasionando un circuito reentrante y repetitivo (Figura 9). De aquí en más el impulso conduce en forma retrógrada hacia la aurícula y en forma simultánea anterógrada hacia el ventrículo.

Figura 11.9. Mecanismo de reentrada dentro del Nodo AV.



De esta manera la onda P, si es visible, es negativa en las derivaciones II, III y AVF. Sin embargo, la mayor parte de las veces la onda P no es visible y suele quedar incluida en el complejo QRS. La FC es de 120 a 180 latidos por minuto.

La TPS por reentrada suelen aparecer en la edad media, entre los 40 a 50 años, con predominio en más de 75% en mujeres (*Delarretaz E*).

Si no hay repercusión hemodinámica, se puede emplear tratamiento farmacológico con adenosina EV en dosis de 6 mg en bolo, lo que obtiene un 80% de respuestas positivas. Se puede repetir ante falta de respuesta una dosis de 12 mg. El diltiazem o verapamilo pueden ser es una opción.

Prevención de nuevos episodios

Pueden emplearse Beta bloqueantes, bloqueantes cálcicos amiodarona, flecainida. No hay estudios que evalúen su eficacia. El tratamiento curativo puede ser la ablación por radiofrecuencia.

Taquicardia con haz anómalo

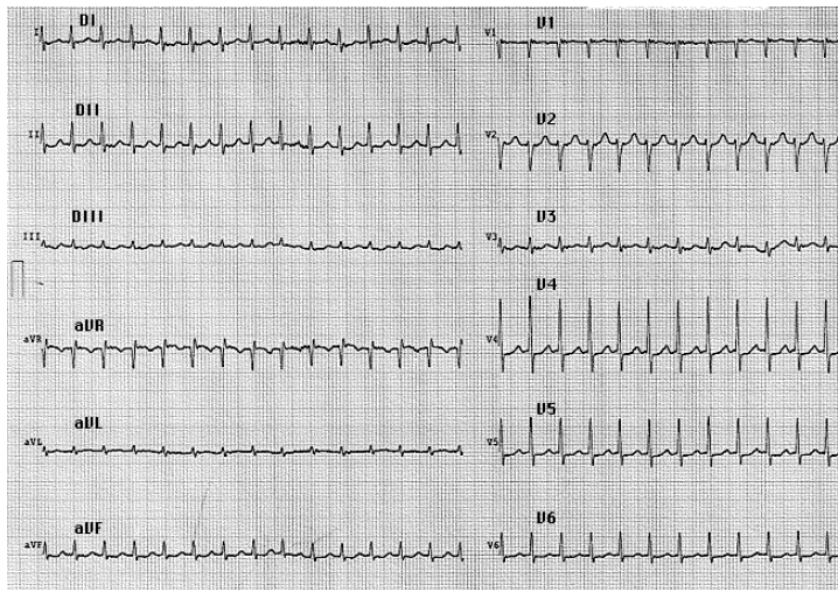
En condiciones normales, las aurículas y los ventrículos se hallan aislados con la única comunicación entre ambos a través del nodo AV. En algunos pacientes existen puentes de miocardio que conectan aurículas y ventrículos y sortean la conducción normal desde la aurícula hacia el ventrículo a través del Nodo AV.

La comunicación en estos casos puede ser más rápida que la que ocurre a través por el nodo AV que suele tener un retardo fisiológico. Esto se expresa en el ECG de superficie como un acortamiento del PR, menor a 0,12 segundos. Se puede hallar en ocasiones un ensanchamiento del complejo QRS, debido a la excitación de parte del miocardio y despolarización parcial que se produce a través del haz anómalo. Este ensanchamiento se observa como un empastamiento inicial de la onda R, que se denomina onda delta.

El fascículo anómalo se puede localizar se localiza en la pared lateral izquierda del corazón, o bien en la región posteroseptal, en la mayor parte de los casos. Aunque existen otras localizaciones posibles. Se trata de tejido miocárdico no especializado que puede conducir habitualmente en los dos sentidos.

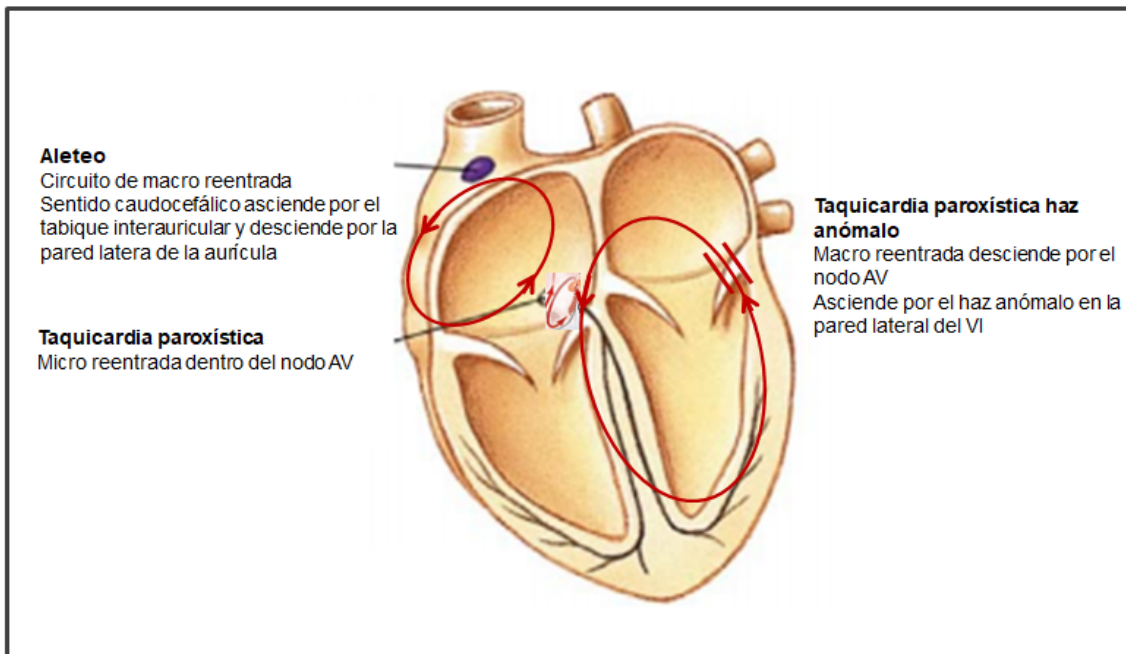
Puede generar una taquicardia paroxística a través de un sistema de macro reentrada (Figura 11.10).

Figura 11.10. TPS por reentrada. QRS angosto, ausencia de onda P.



En este caso la habitualmente es anterógrada a través del nodo AV, por ende, el QRS es angosto. La conducción retrograda se da a través del fascículo. Es más raro que exista conducción anterógrada a través del fascículo anómalo dando, en este caso, una taquicardia con complejos QRS anchos con ondas delta gigantes difíciles de diferenciar de taquicardia ventricular.

Figura 11.11. Circuitos de reentrada en las principales arritmias supraventriculares.



El mayor riesgo en presencia de un haz anómalo es el desarrollo de una FA, que puede llegar a conducir de manera anterógrada por el haz anómalo. Esto ocasionará una elevada respuesta ventricular, sobre todo si el período refractario efectivo del haz es menor a 250 mseg. Esta respuesta ventricular elevada puede precipitar una taquicardia ventricular y muerte súbita.

Drogas como verapamilo y digoxina están contraindicadas ante la sospecha de un haz anómalo, pues incrementan el pasaje a través del mismo.

Si la FC es elevada se recomienda la cardioversión eléctrica.

Arritmias ventriculares

Las arritmias ventriculares son aquellas originadas por debajo del haz de His. Las arritmias ventriculares son responsables de 150.000 a 300.000 muertes súbitas solo en Estados Unidos cada año (*Al-Khatib SM, Stevenson-Edhouse J-Tzeng A*).

Son comunes en corazón enfermo como en los pacientes con cardiopatía isquémica o en insuficiencia cardíaca, sobre todo en las formas más severas con fracción de eyección reducida. Otro grupo de riesgo son los pacientes con miocardiopatías. En pacientes que han sobrevivido a un infarto, pero han dejado como secuela una cicatriz con riesgo de arritmias a largo plazo. En nuestro medio, otros grupos de riesgo son los pacientes con miocardiopatía chagásica

Las arritmias ventriculares más importantes son:

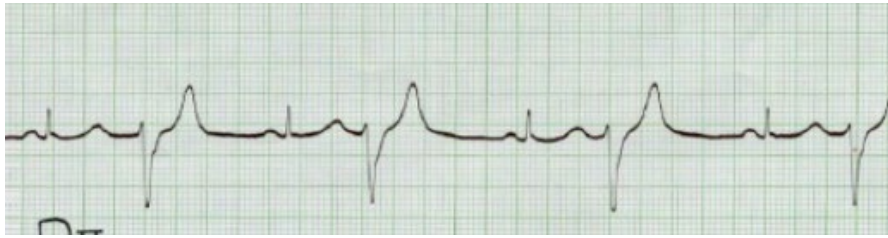
- Extrasístoles ventriculares.
- Taquicardia ventricular no sostenida.
- Taquicardia ventricular sostenida.
- Taquicardia ventricular polimorfa
- Fibrilación ventricular

Extrasístoles ventriculares (EV)

Son latidos anticipados de origen ectópico por debajo del haz de Hiss, en el miocardio ventricular. Son muy frecuentes y se presentan en alrededor del 0,6% de las personas menores a 20 años y 2,7% de los mayores de 50 años (*Tseng A*).

Se observan en el ECG de superficie como un latido anticipado, con un QRS es ancho, mayor a 0,12 segundos, usualmente más de 0,16 mseg. Pueden tener deflexión positiva en V1, simulando un patrón de bloqueo de rama derecho. En tal caso podemos presumir que su origen es en el ventrículo izquierdo. Por el contrario, si tienen onda S en V1, se puede presumir su origen en el ventrículo derecho. Luego del QRS ancho, suele encontrarse una pausa compensadora. El latido sinusal siguiente a la extrasístole encuentra al tejido en período refractario y, por ende, no conduce, aunque sí lo hace el latido subsiguiente, lo que explica la presencia de una pausa compensadora. De manera que la suma del R + R prima + R es igual a la suma de R+R+R.

La onda T tiene suele tener una polaridad opuesta a la mayor deflexión del complejo QRS y no están precedidos de onda P.

Figura 11.12. Extrasístoles ventriculares.

Las EV pueden ser asintomáticas. A veces dan síntomas desde palpitaciones, hasta mareos, disnea y sensación de malestar precordial (*Canoom D*). si son muy frecuentes, más del 10% de la carga total de latidos, pueden ocasionar problemas funcionales (*Tzeng A*).

En un corazón sano no tienen ninguna implicancia, solo se tratarán si son molestas para el paciente. En caso de necesitar tratamiento sintomático lo más efectivo son las medidas generales como evitar estimulantes como el café, mate, tabaco, y, en caso de persistir, se pueden emplear beta bloqueantes.

En el caso de un corazón enfermo por miocardiopatías o cardiopatía isquémica, se pueden hallar extrasístoles. La presencia de las mismas aumenta el riesgo cardiovascular.

Las opciones de tratamiento son beta bloqueantes, o ante intolerancia bloqueantes del calcio no dihidropiridínicos (*Tzeng A*).

Taquicardia ventricular (TV)

Se define como tal, cuando hay tres o más complejos ventriculares ectópicos sucesivos a una frecuencia mayor de 100 latidos por minuto. Los episodios de taquicardia en muchas ocasiones se autolimitan en menos de 30 segundos. Esto se considera como una TV no sostenida. Si la duración es mayor a 30 segundos o bien requieren de la cardioversión para su terminación, se denominan TV sostenidas (*Al-Khatib SM, Stevenson-Edhouse J*).

Fisiopatología

Las arritmias ventriculares pueden ser desencadenadas por automatismo anormal o por mecanismo de reentrada. El automatismo puede ser generado por aparición de despolarización diastólica espontánea en cardiomiocitos no preparados para tal fin. Otra causa posible es el desarrollo de despolarizaciones parciales luego del potencial de acción, conocidas como postpotenciales. Los postpotenciales pueden aparecer de manera temprana, estos son los implicados en la torsión de punta, un tipo particular de taquicardia ventricular. Los postpotenciales tardíos, se ven en pacientes con bradicardia por intoxicación digitálica. Son expresión de una de las formas frecuentes de presentación de la intoxicación digitálica, que es el bigeminismo extrasistólico. Otra fuente de arritmias muy común, son las reentradas, que se pueden producir en áreas cicatrizales del tejido miocárdico luego de un infarto. En estos sectores suelen quedar cardiomiocitos sobrevivientes que pueden transmitir impulsos y generar la reentrada.

La frecuencia cardíaca suele ser mayor a 100 por minuto, generalmente se halla entre 130 a 200 latidos por minuto, el ritmo es regular. Hay formas especiales de taquicardia ventricular con FC menor a 100, que es el ritmo idioventricular acelerado, que suele producirse luego de un infarto.

La taquicardia ventricular puede ser monomorfa si el complejo QRS tiene la misma apariencia general o morfología, o polimorfa si el QRS tiene variación en la morfología. La TV polimorfa se caracteriza por complejos QRS que cambian de amplitud y duración originando un patrón oscilante sobre la línea basal (*Al-Khatib SM, Stevenson-Edhouse J-Wilde J*).

Las principales características de la taquicardia ventricular son QRS ancho, > 140 mseg. Presencia de ondas R monofásica en AVR. Concordancia positiva (todos los complejos positivos) o negativa (todos los complejos negativos) en el plano precordial. Presencia de disociación AV, es decir, que existe actividad auricular independiente. Esto es difícil de demostrar en el ECG de superficie, pero a veces hay latidos, originados en el nódulo sinusal que logran conducir y se expresan como un QRS angosto sinusal en medio de la taquicardia. Los latidos de fusión tienen una morfología intermedia entre los latidos sinusales y de la taquicardia ventricular.

Las arritmias ventriculares pueden dar síntomas como palpitaciones, mareos, síncope o muerte súbita. La mayor parte de los pacientes que llegan a una guardia con taquicardia de QRS ancho presentan taquicardia ventricular. El significado clínico de las TV depende fundamentalmente de la existencia y tipo de cardiopatía y función ventricular.

Para ello hay que descartar la presencia de cardiopatía estructural, síndromes de QT prolongado congénitos y displasia arritmogénica del ventrículo derecho.

Manejo de la Taquicardia ventricular sostenida

Sostenida sin descompensación hemodinámica: se puede emplear amiodarona endovenosa o lidocaína. Otra alternativa es procainamida, pero no disponemos de ella en nuestro medio.

Cuando hay descompensación hemodinámica: cardioversión eléctrica/desfibrilación. En caso de que sea recurrente se debe indicar amiodarona o lidocaína (no hay datos de mayor eficacia de una respecto a la otra).

Una forma de taquicardia ventricular polimorfa es la torsión de puntas, también conocida como “*Torsade de pointes*”. Suele ser consecuencia de la prolongación del intervalo QT que puede ser primario o secundario. Puede ser consecuencia de alteraciones electrolíticas como hipopotasemia e hipomagnesemia. También pueden ser consecuencia del tratamiento antiarrítmico por drogas que prolongan el QT, como quinidina u otras como fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos. Se han descrito por dietas proteínicas líquidas y como consecuencia de bradiarritmias (bloqueo AV III grado). Entre las principales causas de taquicardias polimorfas (TP) podemos mencionar a las siguientes (*Al-Khatib SM, Stevenson-Edhouse J*).

Una causa de TP polimorfa es el síndrome de Brugada, que una alteración de los canales de sodio de membrana. Los pacientes presentan taquicardias ventriculares que pueden aparecer en reposo, generando muerte súbita y posible desarrollo de tormentas arrítmicas. Los pacientes

con síndrome de Brugada no responden a antiarrítmicos usuales y requieren quinidina o isoproterenol (*Viskin S*).

Fibrilación ventricular es un patrón de actividad eléctrica rápida, muy irregular con variabilidad en la forma de onda electrocardiográfica, frecuencia ventricular por lo general >300 latidos por minuto (*Al-Khatib SM, Stevenson-Edhouse J-Wilde J*).

Paro cardíaco súbito: Es el cese repentino de la actividad cardíaca de tal manera que el paciente no responde, con respiración irregular o ausencia de movimiento respiratorio, con ausencia de un latido perceptible. Se presume que un paro es de etiología cardíaca a menos que otras causas evidentes como un traumatismo, ahogamiento, asfixia, electrocución, sobredosis de drogas o cualquier otra causa no cardíaca.

Manejo agudo

En presencia de inestabilidad hemodinámica, se debe indicar la cardioversión eléctrica urgente. Si el paciente se halla estable, pero en contexto de isquemia aguda, se puede emplear lidocaína, administrada en un bolo inicial de 100 mg vía endovenosa, seguido de infusión 2-4 mg x minuto por la misma vía.

En el resto de los casos se puede elegir entre cardioversión eléctrica o farmacológica. En este último caso las opciones posibles son amiodarona, lidocaína o procainamida (*Al-Khatib SM, Stevenson-Edhouse J*).

Manejo de las principales causas de TV

Una de las principales causas de arritmias ventriculares es la cardiopatía isquémica. Las arritmias ventriculares son comunes en las primeras horas del infarto. Suelen indicar presencia de tejido isquémico, así como fallo de bomba secundario. Se producen en el tejido isquémico apertura de canales de potasio, hipoxia, acidosis de las células miocárdicas que generan una gran dispersión en los potenciales de acción. En la periferia del tejido isquémico se hallan las condiciones para el desarrollo de estas arritmias.

Suelen mejorar con la estabilización clínica del paciente y con la revascularización. Aunque en los pacientes con fallo de bomba residual, o secuela de un infarto, pueden reaparecer. Depende su evolución del grado de isquemia residual.

En pacientes que han tenido un episodio de muerte súbita se debe plantear la implantación de cardio desfibrilador (CDI). La misma recomendación cabe para pacientes con taquicardia ventricular y FEV reducida menor a 35%. Si los pacientes desarrollan nuevos episodios pese al ICD, se les puede indicar antiarrítmicos como amiodarona beta bloqueantes o sotalol. Se debería aguardar 40 días luego de infarto antes de implantar un CDI. (*Goldenberg*)

Los beta bloqueantes disminuyen el consumo de oxígeno con la consecuente reducción de la isquemia, y aumentan el umbral para el desarrollo de fibrilación ventricular por diversos mecanismos por eso deben indicarse en bien el paciente se encuentre en condiciones de recibirlos (*Al-Khatib SM, Stevenson-Edhouse J*).

Una opción en arritmias ventriculares recurrentes es la ablación por catéter.

Otras causas de arritmias ventriculares son las enfermedades primarias del miocardio, denominadas como miocardiopatías. Podemos mencionar entre ellas la miocardiopatía hipertrófica, miocarditis, miocardiopatía dilatada, miocardiopatías infiltrativas, y displasia arritmogénica del VD entre las más frecuentes. Además, existe un amplio grupo de miocardiopatías familiares. En pacientes con FEY reducida se debería recomendar un CDI.

Principales drogas. Grupo I

Quinidina

Bloquea los canales de sodio en la fase 0 del potencial de acción, prolonga el periodo refractario y disminuye la conducción. Prolonga la repolarización y deprime la fase 4 en las fibras de Purkinje. Prolonga el período refractario auricular, lo que la torna útil en fibrilación auricular. Prolongan el intervalo QRS y el QT en el electrocardiograma. Tiene un estrecho margen terapéutico y por esta razón ha caído en desuso los últimos años (*Kowey P*). Si bien es muy eficaz para mantener el ritmo sinusal en fibrilación auricular y flutter, ha sido superada por otras drogas con mejor perfil de seguridad. Se puede emplear en tratamiento de arritmias ventriculares polimorfos ocasionadas por alteraciones del canal del sodio (*Al-Khatib SM, Stevenson WG -Wilde A-Savelieba I*).

Tiene efectos anticolinérgicos con desarrollo de visión borrosa, sequedad bucal y riesgo de retención aguda de orina. Por su efecto vagolítico, puede aumentar el pasaje a través de nodo AV, lo que es inconveniente en arritmias supraventriculares. Puede producir cinchonismo con desarrollo de visión borrosa, acúfenos, cefaleas, diplopía, fotofobia, confusión mental y delirio. Se ha descrito rubor cutáneo, náuseas, dolor abdominal y disturbios visuales (*Knollmann B*). La prolongación de QT puede producir efectos proarrítmicos que desencadenan arritmias ventriculares complejas y torsión de puntas. Más raramente trombocitopenia, anemia hemolítica y hepatitis granulomatosa.

Lidocaína

Es un anestésico local, con efecto antiarrítmico ventricular. Bloquea las corrientes rápidas en los canales de sodio en la fase 0 del potencial de acción, pero de forma moderada.² La recuperación es rápida y su efecto es mayor sobre células despolarizadas más aún en los canales de sodio en el tejido isquémico. Acorta la duración del potencial de acción de las fibras de Purkinje y el músculo ventricular. Acorta el período refractario efectivo. La lidocaína puede abolir la reentrada ventricular y reduce el automatismo por disminución de la fase 4 normal en las fibras de

Purkinje. Hiperpolariza las fibras y reduce las reentradas. Aumenta el umbral de fibrilación ventricular. Su acción antiarrítmica puede establecerse con gran rapidez y seguridad, mediante la administración intravenosa, declinando al cesar la infusión (*Kowey P- Knollman B*).

Es de utilidad en arritmias ventriculares como taquicardias ventriculares sostenidas, sin repercusión hemodinámica. En estos casos se puede lograr la reversión de la arritmia. Se ha empleado para tratar la TV en síndrome coronario agudo. También se ha ensayado de manera preventiva en estos pacientes, pero no ha demostrado beneficios (*Al-Khatib SM, Stevenson WG -Wilde A-Savelieba I-Hine L*).

Los principales efectos adversos se ejercen sobre el SNC, pues es un anestésico local. Un signo que aparece tempranamente en presencia de toxicidad es el nistagmo. En dosis elevadas puede desencadenar convulsiones. Ocasiona parestesias periorales y sensación de disociación. Produce somnolencia o ligera agitación, temblor, disartria y alteraciones del nivel de conciencia, y hasta paro respiratorio. En ocasiones puede inducir una arritmia como paro sinusal, bloqueo AV o asistolia. En piel puede producir dermatitis eczematoide (*Kowey P- Knollman B- Savelieba I*).

Se administra por vía intravenosa, la concentración plasmática disminuye exponencialmente, indicando un modelo multi compartimental. Se necesitan dosis de carga para mantener una concentración adecuada. La vida media es de 1,8 horas. Se prolonga en la insuficiencia hepática, edad avanzada y en insuficiencia cardíaca.

En pacientes con taquicardia ventricular sin repercusión hemodinámica, se emplea un régimen de saturación de con dosis de 1 a 1,5 mg/kg, generalmente 75 a 100 mg administrado por vía EV en 25-30 minutos. Se pueden repetir en 10 minutos dosis más bajas 0,5 a 0,75 mg/kg. Luego se pasa a una infusión continua de 1 a 4 mg minuto. Rara vez es necesario continuar la infusión por más de 24 horas, y la incidencia de neurotoxicidad aumenta mucho después de 24 horas de infusión.

Flecainida

Reduce el pasaje de sodio durante la fase 0 del potencial de acción por lo que se incluye entre los antiarrítmicos de la clase 1. También reduce la corriente de potasio (I_{Kr}) y corrientes de calcio. Deprime el automatismo del nódulo sinusal y prolonga la conducción en el nodo AV y vías accesorias, principalmente en el sistema Purkinje. Aumenta el período refractario efectivo de los tejidos auricular y ventricular. Tiene un efecto inotrópico negativo leve (*Kowey P- Knollman B*).

Es un fármaco alternativo en el tratamiento de la fibrilación auricular para lograr la cardioversión en pacientes sin cardiopatía estructural (*Kowey P- Knollman B-AlKhatib S*).

Puede ser utilidad en arritmias por reentrada en el nodo A-V y por vías accesorias y para suprimir asociadas al síndrome de Wolf-Parkinson-White. Puede ser de utilidad en síndromes de QT largo catecolaminérgicos.

Puede producir visión borrosa, vértigo, cefalea, fatiga, nerviosismo, insomnio, constipación y enrojecimiento cutáneo. Tiene efectos inotrópicos negativos, por lo que puede empeorar los síntomas de fallo de bomba. Puede producir efectos proarrítmicos serios. Tiene un margen terapéutico estrecho y puede producir ensanchamiento del QRS. En pacientes con arritmias ventriculares post-IAM aumenta la mortalidad. Debe utilizarse con cuidado en pacientes con marcapasos, en disfunción del nodo sinusal, bloqueo de segundo grado, ancianos (puede ocurrir acumulación) (*Valentino MA-Dong Z*).

Se contraindica en pacientes con antecedentes de IAM y arritmias. También en enfermedad cardíaca valvular e insuficiencia cardíaca. La asociación con betabloqueantes aumenta el efecto inotrópico negativo de ambos fármacos. Aumenta los niveles de digoxina y amiodarona.

Se administra por vía oral, con una biodisponibilidad de más del 80%. Se metaboliza en hígado con producción de metabolitos activos y se elimina por vía renal, una parte como fármaco activo y otro como metabolitos. La vida media es de 10 a 17 horas y permite un esquema de dos dosis.

La dosis por vía oral, adultos; arritmias ventriculares: 50 a 100 mg cada 12 horas (máximo 400mg/día); arritmias supraventriculares: 50 mg cada 12 horas, aumentando hasta un máximo de 300 mg/día si es necesario (*Kowey P- Knollman B-AIKhatib*).

Propafenona

Bloquea los canales de sodio en la fase 0 del potencial de acción. También actúa sobre los canales de potasio. Reduce la conducción a través del nodo AV. Prolonga el PR y el QRS electrocardiográfico. Tiene efectos beta bloqueantes débiles (*Kowey P- Knollman B-AIKhatib*).

Se puede emplear para el tratamiento de la fibrilación auricular, como alternativa en la cardioversión farmacológica en pacientes sin cardiopatía estructural (*Kowey P- Knollman B-AIKhatib*).

En Taquiarritmias paroxísticas supraventriculares como aleteo auricular paroxístico puede ser de utilidad.

Taquicardia paroxística de reentrada involucrando el nódulo A-V, donde la terapéutica convencional ha fracasado o está contraindicada. No es recomendada en pacientes con cardiopatías estructurales porque aumenta la mortalidad. Tiene efectos antimuscarínicos leves y puede producir constipación, sequedad bucal, mareos, náuseas, ocasionalmente vómitos y diarrea. Produce hipotensión ortostática, sobre todo en ancianos. Puede ocasionar bradicardias y bloqueos de la conducción sino auriculares y del nodo AV. Se han descrito reacciones cutáneas, eritema, síndrome símil lupus. Puede ocasionar broncoespasmo y empeorar el asma y el EPOC. Se contraindica en pacientes con insuficiencia cardíaca, bradicardias severas, y bloqueo AV. También se contraindica en pacientes con asma, EPOC y miastenia gravis (*Kowey P- Knollman B-AIKhatib*).

Se absorbe bien por vía oral, aunque tiene un fenómeno de primer paso. Se metaboliza en hígado y en parte se elimina por riñón. La dosis de inicio para un paciente de alrededor de 70

kilos es de 150 mg tres veces al día, luego de las comidas con monitoreo electrocardiográfico y control de la presión. Si se prolonga el QRS más de un 20%, se debe suspender. Se aumenta según necesidad cada tres días hasta 300 mg dos veces día. Una estrategia válida es –en casos de FA paroxística– la toma rápida de una dosis de 450 a 600 mg, lo que se ha dado en llamar “pill-in-the-pocket” (Kowey P- Knollman B-AIKhatib-Kirchof P, Benuzzi S).

Grupo II. Beta bloqueantes (BB)

El mecanismo de eficacia antiarrítmica de los bloqueantes beta se debe al bloqueo competitivo de los receptores beta adrenérgicos, con lo cual reducen los mecanismos derivados del aumento del tono simpático que ocasionan las arritmias. Los beta bloqueantes carvedilol, metoprolol y propranolol reducen las corrientes de sodio. Reducen actividad nódulo sinusal y posiblemente inhibe el exceso de liberación de calcio por los canales.

Son drogas eficaces en reducir la FC en pacientes con FA, para el control de la frecuencia cardíaca.

Dosis

- Atenolol 25 a 100 mg/día
- Bisoprolol 2,5 a 10 mg/día
- Metoprolol 25 a 200 mg/día

Son una opción en el tratamiento de la taquicardia paroxística supraventricular, pues reducen el pasaje a través del nodo AV.

Los BB son eficaces para suprimir los latidos ventriculares ectópicos. Reducen riesgo de muerte súbita en pacientes con y sin IC. Los bloqueantes beta son agentes antiarrítmicos eficaces y generalmente seguros que se puede considerar pilares de la terapia con fármacos antiarrítmicos. En general, los bloqueantes beta son la terapia de primera línea para el tratamiento de la arritmia ventricular y la prevención de la muerte súbita.

Grupo III. Amiodarona

Mecanismo de acción

Si bien se inscribe dentro de los antiarrítmicos de grupo III, comparte efectos de los cuatro grupos. Tiene efecto bloqueante del canal de sodio en fase 0. También ejerce efectos bloqueantes sobre los canales de calcio. El fármaco antagoniza efectos alfa y beta adrenérgicos en forma no competitiva. Produce prolongación del potencial de acción y del período refractario efectivo. Disminuye la conducción a través del nodo A-V. Aumenta el umbral para la

fibrilación ventricular y suprime la taquicardia ventricular en muchos pacientes (*Zimethbaum P Goldschalger M-Vasallo P*).

Aumenta el umbral para la fibrilación ventricular y suprime la taquicardia ventricular en muchos pacientes. El fármaco antagoniza efectos alfa y beta adrenérgicos en forma no competitiva. Tiene un efecto estabilizante de membrana. Efectos hemodinámicos: disminuye la fuerza de contracción y la frecuencia cardíaca. Reduce la resistencia periférica y por ende la postcarga y dilata las arteriolas coronarias. Disminuye el trabajo cardíaco y la demanda de oxígeno (*Zimethbaum P Goldschalger M-Vasallo P*).

Indicaciones

-Cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular. Aunque la tasa de éxito de los antiarrítmicos es modesta, en general raramente supera el 60 o como mucho 80%. Esto hace que la elección de la droga depende más de las condiciones comórbidas. La amiodarona se recomienda como primera línea en pacientes con cardiopatía estructural (*Michaud L-Zimethbaum P Goldschalger M-Vasallo P-Al Khatib S*).

-Se puede indicar para mantener el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular: Se ha mostrado más efectiva que otros antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal (*Zimethbaum P*). Sin embargo, la eficacia a largo plazo es discreta y solo un 60% mantiene ritmo sinusal al cabo de 1 año (*Michaud L-Zimethbaum P Goldschalger M-Vasallo P-Al Khatib S*).

En arritmias ventriculares:

-Taquicardia ventricular no sostenida, la amiodarona endovenosa permite supresión como alternativa a la cardioversión eléctrica. La cardioversión eléctrica es recomendada en primera línea, sobre todo si hay inestabilidad hemodinámica. La amiodarona inhibe la aparición de nuevas arritmias, pero no reduce la mortalidad. Aunque los resultados no han sido coincidentes en todos los estudios (*Goldschalger M-Vasallo P-Gust B*).

En el estudio *CHF-STAT*, evaluaron el rol de amiodarona en 674 pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias ventriculares. Al cabo de 45 meses de seguimiento se observó una reducción en el desarrollo de nuevas arritmias, aunque la mortalidad no varió sustancialmente (*Henderson A*).

El estudio *GESICA* se realizó en la Argentina. En este trabajo se reclutaron 516 pacientes con insuficiencia cardíaca de variada etiología. Se observó una reducción significativa de la mortalidad en el grupo tratado de alrededor de un 30%. Se discute la razón de las discrepancias entre ambos estudios, aunque algunos lo atribuyen a que la amiodarona tiene efectos adicionales a su acción antiarrítmica, tales como bloqueo beta y vasodilatación (*Doval H*).

La taquicardia ventricular causada por la cicatrización que ocurre después de un infarto conlleva un riesgo sustancial de muerte. La amiodarona puede reducir el riesgo de muerte súbita en pacientes de alto riesgo. De todas maneras, los estudios han mostrado la superioridad de un cardio desfibrilador implantable en estas situaciones (CDI) (*Gust B*). Los CDI terminan efectiva-

mente el episodio de taquicardia ventricular, pero las arritmias recurrentes, sumado a los choques repetidos, pueden causar deterioro de la calidad de vida. El CDI se asocia con un mayor riesgo de muerte, insuficiencia cardíaca y hospitalización y requieren, a menudo, terapia supresora, más comúnmente con antiarrítmicos (*Al Khatib S*).

Amiodarona se ha mostrado eficaz, asociado el CDI para evitar recurrencias y mejorar la sintomatología del paciente.

Seguridad. Efectos adversos

Puede producir bradicardia y bloqueo AV. Si bien prolonga el QT, el riesgo de torsión de puntas es ínfimo.

En pulmón se ha observado neumonitis fibrosante. Se reporta con una frecuencia menor a 3%, sobre todo con las dosis mayores a 400 mg/día. La toxicidad gastrointestinal se puede manifestar como náuseas, vómitos y constipación. Puede ocasionar depósitos corneanos de color amarillo, reversibles.

Produce alteraciones de la función tiroidea como consecuencia del elevado contenido de yodo de la molécula. Se puede desarrollar hipotiroidismo hasta en 20% de los casos y a veces hipertiroidismo en 3%.

Puede haber anomalías en la función hepática con elevación de transaminasas, esteatohepatitis y cirrosis. Se han reportado casos de neuropatía periférica. Puede ocasionar trastornos cutáneos como rash o una coloración gris azulada de la piel (*Michaud L-Zimethbaum P Goldschalger M-Vasallo P-Al Khatib S-Budin P*).

Precauciones. Contraindicaciones

Se contraindica en presencia de bradicardia sinusal, bloqueo SA y AV, colapso cardiovascular, hipotensión severa y enfermedades pulmonares severas. Nunca debe ser fármaco de elección en niños. No usar en embarazadas porque puede producir hipotiroidismo y bradicardia en el feto, y aún no se sabe si produce efectos teratogénicos. Puede prolongar el QT, por lo que es prudente controlar el ECG y, si es mayor a 55 mseg, se debe reducir la dosis (*Zimethbaum P Goldschalger M-Vasallo*).

Interacciones

Inhibe el metabolismo de acenocumarol y warfarina, aumentando el efecto coagulante. Aumenta la toxicidad de los digitálicos. Produce efecto sumatorio de enlentecimiento o bloqueo AV al usarlo con: digitálicos, β bloqueantes y bloqueantes cálcicos. Con quinidina, diisopiramide y mexiletina puede prolongar el espacio QT. Puede interactuar con algunos anestésicos generales. Aumenta los niveles de flecainida y digoxina (*Knollman B-Zimethbaum P Goldschalger M-Vasallo*).

Farmacocinética

Se absorbe de manera lenta e incompleta por vía oral, con un pico en 5 a 7 horas. Tiene un fenómeno de primer paso que limita su biodisponibilidad un 50%. Es muy lipofílica, lo que produce distribución y almacenamiento en el tejido adiposo. Se metaboliza en hígado por el sistema microsomal CYP 3 a 4, en metabolitos activos. La vida media es de 35 a 110 días. Por sus propiedades farmacocinéticas especiales su comienzo de acción es lento y se necesita una dosis de carga para alcanzar niveles terapéuticos útiles (*Knollman B-Zimethbaum P Goldschalger M-Vasallo*).

Dosis

Vía oral, adultos. Arritmias supraventriculares: dosis de carga: 600 a 800 mg/día en 2 o 3 tomas hasta llegar a la dosis de 10 grs acumulativa. Luego pasa a la dosis de mantenimiento de 100 a 400 mg/día.

Por vía EV dosis de carga de 5 a 7 mg/kg a pasar de forma lenta en 30 minutos. Luego se continúa con una dosis de carga de 50 mg por hora por 24 horas, con un máximo de 1 gramo.

Arritmias ventriculares: dosis de carga: 600 a 1600 mg/día por 2 semanas. Dosis de mantenimiento: 200 a 600 mg/día (*Knollman B-Zimethbaum P Goldschalger M-Vasallo-AIKhatib S*).

Adenosina

Es un análogo nucleósido, que produce interacción con receptores de proteína G. La adenosina activa la acetilcolina en la aurícula y los nódulos sinusal y AV. Produce corrientes de potasio que resultan en acortamiento de la duración del potencial de acción, e hiperpolarización. La adenosina también inhibe la actividad electrofisiológica efectos del aumento de AMP cíclico intracelular que se producen con estimulación simpática. Debido a que la adenosina reduce el Ca²⁺ corrientes, puede ser antiarrítmico al aumentar la referencia del nodo AV.

Su indicación es en el tratamiento de la cardioversión de la taquicardia paroxística supraventricular.

Cuando es administrada por vía intravenosa reduce la frecuencia sinusal y la velocidad de conducción del nódulo AV y aumenta la refractariedad del nódulo AV.

Sus efectos adversos son de corta duración, porque el fármaco se transporta al interior de las células y se desamina muy rápidamente. Puede producir asistolia transitoria cuya duración es menor de 5 segundos y es de hecho el objetivo terapéutico. Produce sensación de opresión precordial y disnea y muy raramente precipita fibrilación auricular (*Knollman B*).

Dronarenona*

Prevención de FA recurrentes en pacientes con cardiopatías sin fallo de bomba. Su mecanismo de acción es similar a amiodarona, pero no tiene la carga de iodo de la misma. Tiene mejor tolerancia (*AlKhatib S*).

Sotalol

Control de ritmo en pacientes con FA sin cardiopatía estructural. Es una alternativa en arritmias ventriculares, aunque no debería emplearse en ICC severa.

Dosis 160 mg 2 veces por día.

Puede producir arritmias ventriculares. Produce prolongación del QT, cuando este supera los 60 mseg debería suspenderse.

Vernakalant*

Es un antiarrítmico que actúa preferentemente en la aurícula, bloqueando los canales de sodio y potasio. Prolonga el período refractario efectivo auricular sin mayores efectos sobre el ventrículo.² Ha demostrado eficacia en obtener reversión a ritmo sinusal en pacientes con FA de menos de 7 días de evolución. Sería una opción para el manejo agudo de la FA, en pacientes sin cardiopatías estructurales.

Los efectos adversos más frecuentes son, tos, sensación de discomfort nasal y estornudos. Mareos, parestesias y cefaleas. Puede producir náuseas y disgeusia e hipotensión.

No se debe dar vernakalant a pacientes que recibieron antiarrítmicos clase I o II entre 4 horas y 25 horas antes. No administrar antiarrítmicos clase I o III con menos de 2 horas del uso de vernakalant. Se contraindica en pacientes con estenosis aórtica severa, TA sistólica < 100 mm Hg, QT prolongado > 440 mseg no corregido, bradicardia sinusal, bloqueo AV de segundo o tercer grado en ausencia de marcapaso e insuficiencia cardíaca grado III-IV de la NYHA. Debe utilizarse con precaución en la insuficiencia cardíaca grado I-II por la mayor propensión a hipotensión y arritmia ventricular. No se recomienda en insuficiencia hepática avanzada ni en embarazadas.

Su eliminación es por desmetilación mediada por el CYP2D6. En los pacientes con metabolismo microsomal normal, la vida media es de 3 horas y cuando tienen metabolización lenta es de 5,5 horas. Se administra vía IV 3 mg/kg en 10 minutos y, luego de 15 minutos, si no revirtió la arritmia, se administra una nueva dosis de 2 mg/kg a pasar en 10 minutos (*Knollman B*).

*No disponibles en Argentina

Bloqueantes del calcio

Son de utilidad los no dihidropiridínicos para el tratamiento de la fibrilación auricular en la estrategia de control de frecuencia cardiaca.

Digital

Es una alternativa útil en el tratamiento de la FA. La digoxina reduce el pasaje a través del nodo AV. Se mostro igual de efectiva y bien tolerada comparada a bisoprolol, en pacientes con FA. Digoxina es una opción para pacientes con IC y FA para control de la frecuencia cardiaca (*Lip G-Al KhatibS*).

Bibliografía

- Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2021; 384: 305-15.
- Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al.; EARLYAF Investigators. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:305-315.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225-37.
- Budin, C.E.; Cocuz, I.G. Pulmonary Fibrosis Related to Amiodarone—Is It a Standard Pathophysiological Pattern? A Case-Based Literature Review. *Diagnostics* **2022**, *12*, 3217.
- Cannom D. et al. Management of Ventricular arrhythmias. *JAMA*1999;281:2/172-79.
- Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(10):1690–1696.
- CAST investigators. Cardiac Arrhythmia Sup-pression Trial (CAST). *N Eng J Med* 1989;321:406-12.
- Delarretaz E Supraventricular tachycardia *N Engl J Med* 2006; 354: 1039.
- Denus S. Rate vs. Rhythm control in patients with atrial fibrillation *Arch. Int. Med*. 2005; 165:258.
- Deshpande R. Atrial fibrillation: Rate control or rhythm control? *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE VOLUME 89 • NUMBER 10 OCTOBER 2022 567*
- Dong Z, Lu Y, Tang B. Flecainide-Associated QRS Complex Widening-What Really Matters. *JAMA Intern Med*. 2023 Apr 1;183(4):389-390.

- Doval H. Grupo de Estudio de la sobrevida en la insuficiencia cardíaca en Argentina. *Lancet* 1994; 344: 493
- Edhouse J. Broad complex tachycardia *BMJ* 2002; 324: 719.
- Trials Meta-Analysis Investigators .Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials *Amiodarone Lancet* 1997; 350: 1417
- Esberger D. Junctional Tachycardias *BMJ* 2002; 324: 662.
- Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, et al. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation*. 2010;122:1265-1271.
- Goldschalger M. et al. Practical guidelines for clinicians who treat patients with Amiodarone. *Arch Int Med* 2000;160:1741-48
- Gutiérrez C. Atrial Fibrillation *Am Fam Phys* 2011; 83: 61-68.
- Heissler J. The patient with Atrial Fibrillation *The American Journal of Medicine* 2009; 122: 415.
- Henderson A Amiodarone in Heart Failure *Lancet* 1994;344:489.
- Hine L. Metaanalytic evidences against pro-prophylactic use of lidocaine in Acute Infarction. *Arch Int Med* 1989;149:2694-98.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498
- Eagle KA, Cannon DS, Garcia DA. Management of atrial fibrillation: translating clinical trial data into clinical practice. *Am J Med*. 2011 Jan;124(1):4-14.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962.
- Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383(14): 1305–1316.
- Kirchhof P. The future of atrial fibrillation management: integrated care and stratified therapy. *Lancet*. 2017 Oct 21;390(10105):1873-1887.
- Knollmann B. Dan M. Antiarrhythmic Drugs en Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 13th ed. Chapter 13 page 547

- Kowey PR. Pharmacological effects of antiarrhythmic drugs. Review and update. *Arch Intern Med.* 1998 Feb 23;158(4):325-32.
- Lip G Rate control and digoxin *BMJ* 2007; 335:1169
- Lip G. Atrial Fibrillation *Lancet* 2012; 379: 648-61.
- Lip G.-Rate control and digoxin *BMJ* 335:1169
- Malik, M, Camm, A.J. Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. *Drug Saf* 2001;24:323-51.
- Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018; 378(5):417–427
- Michaud G, William G. Stevenson, M. Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2021;384:353-61
- Nattel S. Controversies in Atrial Fibrillation *Lancet* 2006; 367: 262.
- Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415:219-26.
- Lafuente C, Isabelle Mahe, Fabrice Extramiana. Management of Atrial Fibrillation *BMJ* 2010; 340: 40-45
- Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321(13):1261–1274.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014 Dec 2;130(23):2071-104.
- Savelieva I, Fumagalli S, Kenny RA, Anker S, Benetos A, Boriani G, Bunch J, Dagres N, Dubner S, Fauchier L, Ferrucci L, Israel C, Kamel H, Lane DA, Lip GYH, Marchionni N, Obel I, Okumura K, Olshansky B, Potpara T, Stiles MK, Tamargo J, Ungar A, Kosiuk J, Larsen TB, Dinov B, Estner H, Garcia R, Moscoso Costa FM, Lampert R, Lin YJ, Chin A, Rodriguez HA, Strandberg T, Grodzicki T. EHRA expert consensus document on the management of arrhythmias in frailty syndrome, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace.* 2023 Apr 15;25(4):1249-1276.
- Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician.* 2003 Dec 1;68(11):2189-96.
- Tseng A. Management of Premature Ventricular Complexes in the Outpatient Setting. *Mayo Clin Proc.* 2023;98(7): 1042-1053
- Valentino MA, Panakos A, Ragupathi L, Williams J, Pavri BB. Flecainide toxicity: a case report and systematic review of its electrocardiographic patterns and management. *Cardiovasc Toxicol.* 2017;17(3):260-266.
- Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA.* 2007 Sep 19;298(11):1312-22.

- Viskin S. Polymorphic Ventricular Tachycardia Circulation. 2021; 144:823–839. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055783
- Wazni O, Wilkoff B, Saliba W. Catheter ablation for atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Dec 15; 365(24): 2296-304.
- Wilde A. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome Heart 2022; 108:332–338
- Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347(23):1825–1833.
- Zimethbaum P Amiodarone for atrial fibrillation N Engl J Med 2007; 356: 935-41.
- ZIMETHBAUM P. Cardiac arrhythmias with supraventricular origin. Capítulo 64, página 349 en goldman's cecil medicine, 24th edition.
- Al-Khatib SM. Atrial Fibrillation. Ann Intern Med. 2023 Jul; 176(7): ITC97-ITC112. doi: 10.7326/AITC202307180. Epub 2023 Jul 11. Erratum in: Ann Intern Med. 2023 Sep;176(9):1288.

CAPÍTULO 12

Antiagregantes plaquetarios

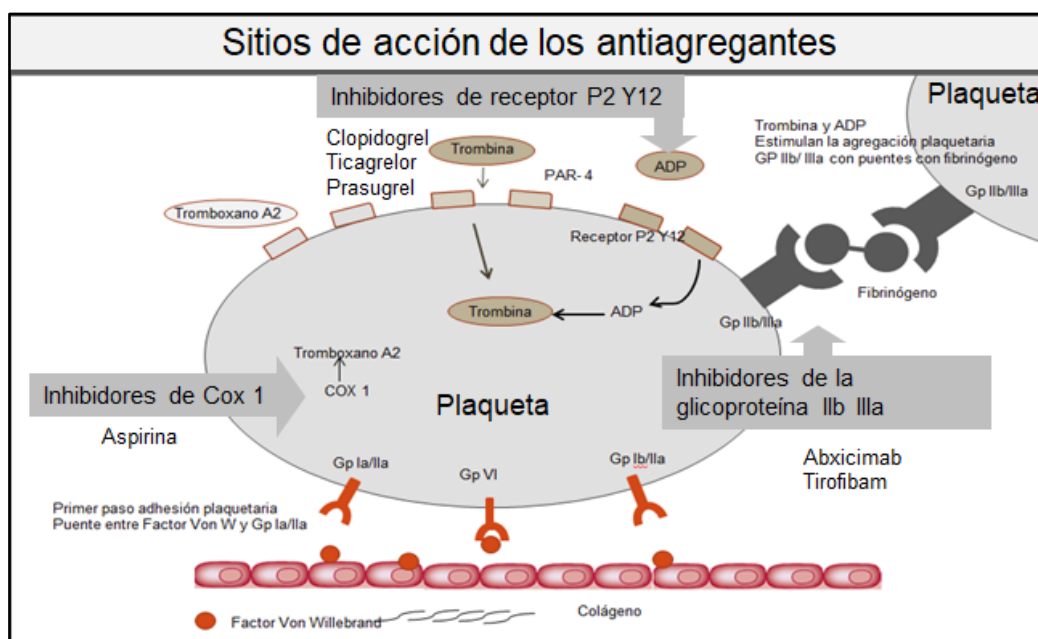
Eliseo Hernán Ferrari

Aspirina

La aspirina inhibe la enzima prostaglandin sintetasa (COX1) que produce la prostaglandina H2 (PTGH 2) precursora del tromboxano A2, que genera agregación de las plaquetas y vasoconstricción. Existen dos isoenzimas que son claves en la actividad de la aspirina y se hallan en la plaqueta y el endotelio vascular. La COX 1 es una enzima constitutiva, que se encuentra en muchos tejidos y en la plaqueta, mientras que la COX 2 se halla en la superficie endotelial y, si bien se halla en menores cantidades, es fundamentalmente inducible en estados de inflamación o por el estrés vascular (*shear stress*).

La unión de la aspirina a la COX 1 es irreversible y, por ende, la inhibición dura toda la vida de la plaqueta, es decir unos 7 a 10 días (Figura 14-1). Este efecto se obtiene con dosis bajas de aspirina. Las dosis más altas de aspirina se inhiben la COX 1 y COX 2, que media en la síntesis de prostaglandina G2, y PTG F y prostaciclina. La COX 2 se halla en los tejidos y se resintetiza de manera rápida; su inhibición también está implicada en la actividad antiinflamatoria que tendría la aspirina en dosis más altas (*Kerstin Hogg*).

Figura 12.1. Sitios de acción de los antiagregantes.



Eficacia de la aspirina como antiagregante

La aspirina se ha empleado en pacientes que no han tenido eventos cardiovasculares previos lo que se denomina prevención primaria, o en pacientes que han desarrollado eventos cardiovasculares, es decir, prevención secundaria.

Prevención primaria

Los ensayos clínicos controlados en prevención primaria hace algunos años, habían mostrado algún beneficio, discreto analizado en términos absolutos. Sin reducción en mortalidad cardiovascular (*Lauer M*).

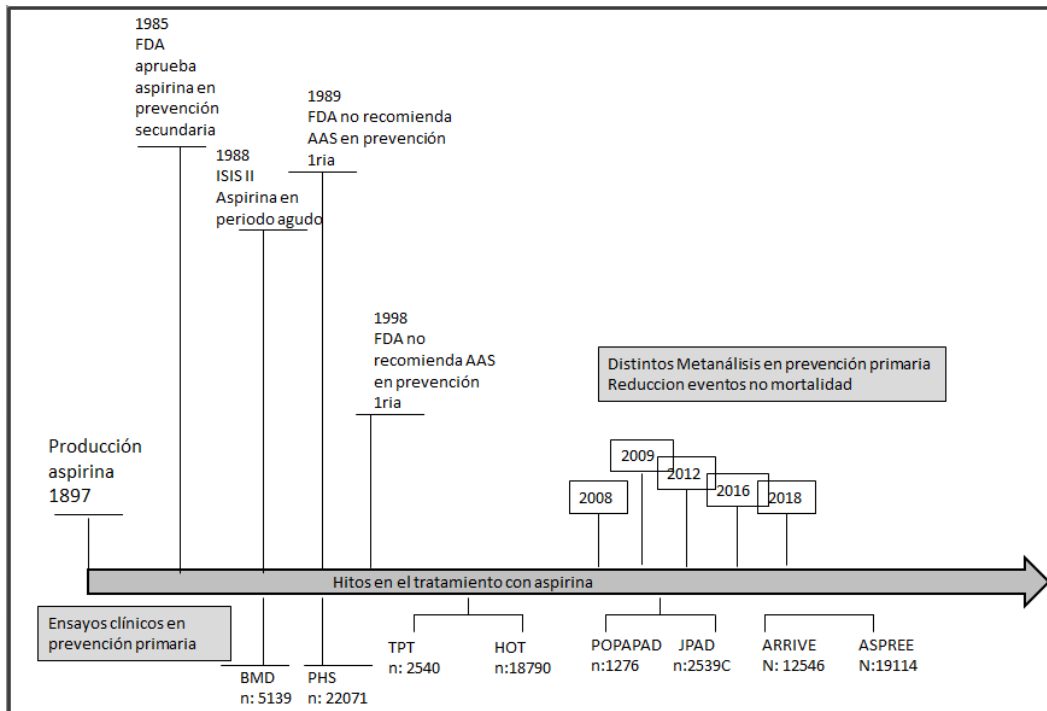
En un estudio en varones de edad mayor a 40 años, la aspirina demostró una reducción del riesgo cardiovascular de 39% (RR 0,61 IC 0,50-0,94).

Un primer metaanálisis documentó una reducción de eventos cardiovasculares de 28%, (RR 0,72 IC de 0,60 a 0,87), acompañado de aumento de riesgo de hemorragia digestiva, aproximadamente 3 casos (2 a 4) cada 5 años por cada 1.000 pacientes tratados. También hubo un aumento discreto del riesgo de ACV hemorrágico, que fue marginal, de 1 (0 a 2) /1.000 en 5 años (*Hayden M*).

Otro metaanálisis que incluyó a 95.000 pacientes en prevención primaria, concluye que la aspirina reduce tasa de eventos un 12% (RR 0,88 IC: 0,82-0,94), sin reducción de la mortalidad. Pero en términos absolutos los resultados obtenidos fueron muy discretos y apenas llegan a una reducción de eventos de 0,06% por año (*ATT Collaboration*).

En otro metaanálisis, que abarcó 9 estudios, con alrededor de 100.000 pacientes en un seguimiento medio de 6 años, demostró que la aspirina reduce riesgo de eventos 10% (RR 0,90 IC de 0,85 a 0,96 con un NNT de 120). Reduce riesgo de IAM 20% (RR 0,80 IC de 0,67 a 0,96). No reduce mortalidad cardiovascular RR 0,99 IC de 0,85 a 1,15). En contrapartida aumenta el riesgo de sangrado alrededor de 31% (RR 1,31 con un NNH 73) (*Rao S*).

Figura 12.2. Historia de la aspirina en prevención primaria ascenso y caída de la aspirina.



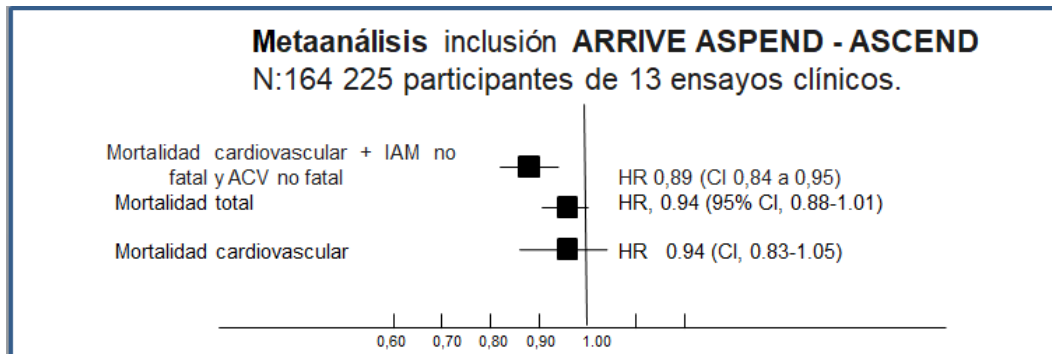
En el estudio *ARRIVE* reclutaron a pacientes de sexo masculino, edad mayor a 55 años con 2 a 4 factores de riesgo cardiovascular o mujeres de más de 60 años, con 3 o más factores de riesgo. Los pacientes tenían en su mayor parte un riesgo intermedio de desarrollar eventos de 10 a 20% a 10 años. Excluyeron a pacientes con eventos previos y diabéticos. Participaron 12.546 pacientes y la duración del estudio fue de 60 meses. Un grupo recibió aspirina 100 mg día y otro grupo placebo. La variable primaria elegida fue tiempo al primer evento, que resultaba de la suma de IAM, ACV, fatal y no fatal y muerte cardiovascular. Al cabo de 60 meses no se mostraron diferencias significativas (HR 0,96 IC 0,81 a 1,13). Se incrementó el riesgo de sangrado, aunque no hubo diferencias en el sangrado mayor (*Gaziano JM*).

En el estudio *ASPREE* se reclutaron 19.144 pacientes de edad >70 años, o bien mayores de 65 años de raza negra o hispánica. Se comparó aspirina 100 mg/día vs placebo. La variable primaria elegida fue la suma de muerte + demencia + incapacidad. El estudio tuvo una duración de 4,7 años, al cabo de los cuales no se pudieron demostrar beneficios con la aspirina, el HR fue de 1,01 (0,92 a 1,11). Se redujeron los eventos mayores CV de manera no significativa HR 0,89 (0,77 a 1,03). Se observó un aumento del riesgo de sangrado 6,8 vs. 8,2 %, RR 1,38 (IC 1,18 a 1,62). Además, la mortalidad total se incrementó en el grupo aspirina, aunque se tiene dudas sobre el valor de este hallazgo en tanto el período de observación fue corto (*McNeill J*).

En un metaanálisis se incluyeron los resultados de los nuevos estudios, y se analizaron los datos de 164 225 participantes de 13 ensayos clínicos. La aspirina redujo el resultado compuesto de mortalidad cardiovascular, más IAM no fatal y ACV no fatal (HR 0,89 con un IC de 0,84 a 0,95), con una reducción absoluta del riesgo de 0,38% y un NNT de 265. No hubo diferencias en mortalidad por cualquier causa o cardiovascular. Se detectó un aumento del riesgo de sangrado

(HR 1,43 IC 1,30 a 1,56), con un aumento de riesgo absoluto de 0,47% que resulta en un NNH de 210 (Figura 3) (Zheng SL).

Figura 12.3. Metaanálisis en prevención primaria.



Se nota una gran discordancia entre los estudios publicados antes del año 2000 y los más recientes. Algunos atribuyen estas diferencias a varias razones. Una de ellas sería el empleo de otras drogas de probada eficacia en la prevención cardiovascular como estatinas y al mejor control de los factores de riesgo y tratamiento de la hipertensión. Esto explicaría la baja tasa de eventos en los nuevos estudios en el grupo placebo, que por ejemplo en estudios ARRIVE fue menor a 10 %.

Como **conclusión** los beneficios en prevención primaria son discretos, a expensas de aumento de riesgo de sangrado y no se replican de la misma manera en todos los estudios. Por ende, se debería seleccionar cada caso antes de indicar tratamiento en pacientes en prevención primaria. Se puede discutir cual sería el punto de corte sugerido para indicar aspirina y desde ya tomar decisiones individuales (*Inbar Raber*).

Las guías norteamericanas de la *US Task Force*, en el año 2016, recomendaban aspirina en pacientes de edad entre 50 a 70 años en prevención primaria, si el riesgo cardiovascular a 10 años es mayor a 10%, no solo por los beneficios cardiovasculares, sino también por la reducción de riesgo de cáncer de colon. Más allá de los 70 años los beneficios de la aspirina se diluyen (*Guirguis J-Richman I*). En el año 2022, reducen su recomendación a pacientes de 40 a 60 años, con riesgo mayor a 10% (*Mallick S*).

Las guías del ACC americano proponen aspirina en prevención primaria en pacientes de 40 a 70 años, aunque no adoptan un umbral claro para establecer el punto de corte.

No se propone la antiagregación en prevención primaria por encima de los 70 años (*Mallick S*)

Otras guías proponen puntos de corte diferentes. Las guías británicas *Guidelines off Joint British Society* sugieren emplear aspirina si el riesgo es mayor 20%.

Prevención secundaria

El ATC Trial es un metaanálisis que evaluó el papel de la aspirina en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o de alto riesgo, definidos como un riesgo anual superior al 3% de eventos cardiovasculares. Incluyó un total de 195 estudios. La reducción de eventos fue significativa estadísticamente, alcanzando una reducción de 22%. En términos absolutos reduce el riesgo de nuevos eventos de 8,2 a 6,7% por año. El NNT para prevenir cualquier tipo de eventos fue de 48 (*ATC TRIAL*).

En otro metaanálisis se mostró que en pacientes con enfermedad cardiovascular estable las dosis bajas reducen la tasa de nuevos eventos un 21% (*Annad Pareckh*). En pacientes con angina estable, la aspirina reduce riesgo de IAM, ACV, muerte cardiovascular y mortalidad total, por lo que se sugiere su indicación a todos los pacientes sin contraindicaciones y mantenerla en forma indefinida.

En angina inestable las evidencias muestran una disminución de riesgo de la suma de infarto y mortalidad cardíaca de 40%. En general se sugiere una dosis inicial de 80-325 mg/día y continuar con 80 a 160 mg/día por tiempo indefinido. Se utiliza en la fase aguda en combinación con heparina e inhibidores del receptor P2Y12, esto lo abordaremos con más detalle con las tienopiridinas.

En pacientes con IAM con elevación del ST, varios ensayos clínicos, como el ISIS 2, donde se empleó aspirina en el período agudo, demostraron reducción del riesgo de muerte, reinfarto y ACV.

En ACV isquémico agudo dos ensayos clínicos probaron la eficacia (disminución de la mortalidad y mayor recuperación) y la seguridad de la aspirina. Asimismo, existen evidencias para indicarla en la prevención del ACV isquémico luego de un accidente isquémico transitorio (AIT). Comparadas diferentes dosis, no se pudo demostrar que mayores dosis brindaran beneficios adicionales.

En diferentes estudios se compararon distintas dosis de aspirina, dosis altas vs dosis bajas en enfermedad cerebrovascular, o cardiopatía isquémica. Se llegó a la conclusión de que las dosis óptimas en pacientes en prevención secundaria son de 75 a 160 mg.

En un estudio se compararon diferentes dosis de aspirina. Participaron 15.076 pacientes con eventos cardiovasculares previos y se le administró a un grupo 81 mg y al otro grupo 325 mg día. La duración del estudio fue de 26 meses y el diseño abierto. Se desarrollaron nuevos eventos definidos como IAM fatal o no fatal o ACV en 7.28% del grupo dosis bajas vs 7.51% del grupo dosis altas (hazard ratio, 1.02; 95% 0,91 a 1,14), tampoco hubo diferencias en las tasas de hospitalización por efectos adversos, aunque más pacientes del grupo dosis altas se pasaron al de dosis bajas o bien hubo más abandono en ese grupo. En conclusión, las dosis bajas son igual de efectivas desde ya mejor toleradas (*W.S. Jones*).

Pese a todo en 10 a 20% de los pacientes tratados con aspirina se siguen produciendo eventos cardiovasculares. Algunos han propuesto el término “resistencia a la aspirina” para designar este estado (*Dalen J*).

Diabetes

Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen como principal causa de muerte las enfermedades cardiovasculares en 2/3 de los casos. Por esa razón se ha propuesto considerarlos como pacientes de alto riesgo, equiparables casi a prevención secundaria. Si bien bajo ese punto de vista el empleo de aspirina sería una estrategia racional, los resultados no han sido concluyentes (*Pignone M*). Se han publicado los últimos años varios trabajos en prevención con aspirina a pacientes con diabetes. Un estudio japonés sobre 2.359 pacientes con diabetes tipo 2 no pudo demostrar que aspirina en prevención primaria brinde beneficios (*Ogawa H*). Otros estudios han mostrado resultados similares generando dudas sobre el rol de aspirina en pacientes con diabetes (*Belch J*).

En el estudio *ASCEND*, se reclutaron a pacientes con diabetes de edad mayor a 40 años. El diseño del estudio fue doble ciego, de diseño factorial, en una rama se comparó 100 mg AAS vs placebo y en la otra rama Omega 3 en dosis de 1 grs vs placebo. La variable primaria fue el desarrollo del primer evento serio, resultado de la suma de ACV+ IAM+ muerte cardiovascular. Se reclutaron 15.480 pacientes desde el año 2005 hasta el 2011. El seguimiento medio fue de 7,4 años, al cabo de los cuales se observó una reducción de la tasa de eventos cardiovasculares de 12%; 658/8,5 % vs. 743/9,6% RR 0,88 (IC 0,79 a 0,97). Aumento el riesgo de sangrado 29%; 314/41 % vs. 245/32 % RR 1,29 (IC 1,09 a 1,52). La distribución de los sitios de sangrado fue predominantemente digestiva 41%, ocular 21% y SNC 17% (*The ASCEND Study Collaborative Group*).

En definitiva, los beneficios de la aspirina en pacientes con diabetes permiten una relación riesgo beneficio con un NNT de 9, a costa de una NNH de 112. No se observó reducción de cáncer, aunque se estima que el plazo de observación fue demasiado breve.

Las recomendaciones de diferentes sociedades científicas acerca de indicación de aspirina en diabetes sugieren administrar bajas dosis en pacientes con edad mayor a 55 años en el varón y 65 años en la mujer con, al menos, un factor de riesgo adicional como tabaquismo, hipertensión, cardiopatía isquémica prematura en la familia.

Fibrilación auricular

Hay pacientes con fibrilación auricular de muy bajo riesgo, definidos por edad menor de 65 años, sin otros factores de riesgo de embolia (ACV isquémico previo, AIT, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, diabetes), con un sistema de puntuación CHADS 2 Vasc de 0 o 1. En estos casos, en lugar de indicar anticoagulación oral, la aspirina podría ser una opción. La eficacia de la aspirina es menor que la warfarina, lo que se hace evidente en los pacientes con puntuación CAHDS 2 Vasc mayor a 2. En un estudio en pacientes con FA el riesgo de desarrollo de ACV con aspirina vs warfarina. El riesgo de ACV isquémico con aspirina fue de 3,8% por año vs 1,8%

por año para warfarina, lo que representó una reducción de 52% (RR 0,48 IC de 0,28 a 0,80) en favor de la warfarina (*the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA*).

EDEV

La aspirina se ha ensayado en prevención de TVP en el estudio ASPIRE, donde se reclutaron los pacientes luego de terminada la anticoagulación con warfarina y se los randomizó a aspirina 100 mg/día vs placebo. La variable primaria fue la aparición de un nuevo episodio de TVP. Tuvo una tendencia a la reducción estadísticamente no significativa RR 0,74 (IC 0,52 a 1,05) (*Beccatini C*).

Seguridad. Efectos adversos

Entre los más importantes tenemos la intolerancia digestiva y el aumento de riesgo de sangrado digestivo. El riesgo de sangrado mayor digestivo es de 1 a 2 casos por cada 1.000 pacientes por año de tratamiento. El riesgo se relaciona con la dosis. Dosis de 75 mg/día producen aumento de riesgo de sangrado más de 2 veces (RR 2,3 - IC 1,2 a 4,4), que se incrementa con la dosis. Las dosis de 300 mg/día aumentan el riesgo de sangrado casi cuatro veces (RR 3,9 – IC 2,5 a 6,3) y más aún con dosis de 1.200 mg (RR 6,4 -2,5 a 16,5) (*Kerstin Hogg*).

Las cápsulas de cubierta entérica ocasionan el mismo riesgo de sangrado que las formas comunes (*Kerstin Hogg*).

La aspirina puede producir distintas reacciones alérgicas, que van desde crisis asmáticas o reacciones cutáneas tipo angioedema o urticaria.

Farmacocinética

Después de su absorción llega a la sangre donde alcanza un pico de concentración a los 20 a 30 minutos de su ingesta. Las formas de cubierta entérica tienen una absorción más lenta en 3 a 4 hs, por lo que si se desea un efecto más rápido se deberían masticar. La biodisponibilidad es 40 a 50%. La vida media es 15 a 20 minutos, pero por su unión irreversible a la ciclooxigenasa, el efecto dura toda la vida de la plaqueta (*Kerstin Hogg*).

Dosis

Una dosis de 30 mg parece lograr inhibición de la COX1, aunque se suelen emplear dosis mayores. En una revisión sistemática se observó un aumento del riesgo de sangrado, dosis dependiente con dosis mayores a 75 mg/día. Dosis mayores a 81 mg/día no parecerían brindar beneficios adicionales.

Existe cierta controversia sobre cuáles serían las dosis más efectivas para cada indicación, por lo tanto, se podría recomendar lo siguiente:

Dosis síndrome coronario agudo (Eikelborn J):

Inicial	162-325 mg primer contacto
Continuar luego con	75 a 160 mg/día por tiempo indefinido.
IAM	80 a 100 mg.
Angina de pecho	75 a 150 mg.
ACV AIT	50-325 mg.

Contraindicaciones. Precauciones

Alergia, alteraciones plaquetarias y enfermedades hemorrágicas, insuficiencia renal. En pacientes que deben ser intervenidos quirúrgicamente debe suspenderse, si es posible, una semana antes. Los AINEs interfieren con la actividad antiagregante de la aspirina. Ibuprofeno ocasiona una interacción farmacodinámica con la aspirina (*Kerstin Hogg*).

Clopidogrel

Mecanismo de acción

Es un inhibidor de la agregación y la activación plaquetaria. Actúa a través de la unión irreversible de su metabolito activo a los receptores de ADP plaquetarios (clase P2Y₁₂), con lo que impide la agregación plaquetaria (Figura 1). La inhibición plaquetaria se obtiene en 5 a 7 días con la dosis de mantenimiento de 75 mg/día. Una dosis de carga de 300 mg obtiene efectos mucho más rápidos, y con la administración de dosis de carga de 600 mg la inhibición se obtiene a las 2 a 4 horas.

Clopidogrel en cardiopatía isquémica

La terapia dual con la combinación de aspirina y un inhibidor de adenosin difosfato (ADP) es el tratamiento estándar luego de un síndrome coronario agudo (*Rodriguez F*).

El más empleado es clopidogrel, aunque han surgido nuevos inhibidores de ADP de comienzo de acción más rápido como prasugrel y ticagrelor.

Clopidogrel se ensayó en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del ST en el estudio *CURE*. En este estudio se comparó la asociación clopidogrel más aspirina, administrada dentro de las 12 horas del ingreso a la unidad coronaria, vs aspirina sola. El estudio

reclutó 12.562 pacientes con SCA sin elevación ST. La variable primaria fue la suma de muerte, IAM no fatal o ACV. Tuvo un RR 0,80 (0,72-0,90). Aunque se incrementó el riesgo de sangrado 38% (*Yusuf S, Zhao F, Mehta SR*). Los beneficios se mostraron tempranamente antes de la realización de angiografía o colocación de stent, por ende, debe indicarse en forma rápida ante un SCA. Luego de la colocación de un stent coronario, la administración de clopidogrel también demostró reducción de las principales complicaciones al mes de tratamiento en el estudio PCI CURE (*Mehta S, PCI CURE Investigators*).

La asociación de clopidogrel más aspirina, en pacientes con SCA, a los que se les hacía trombolisis, fue evaluada en el estudio *CLARITY*. Se reclutaron 3.491 pacientes, que recibieron una dosis de carga de 300 mg y mantenimiento de 75 mg/día vs placebo. La variable primaria, que fue la suma de eventos cardiovasculares, se redujo al cabo de 30 días un 36% (RR 0,64 IC de 0,53 a 0,76) (*Sabatine M*).

En el *COMMIT* trial el añadido de clopidogrel se comparó con aspirina más placebo en un grupo de 45.582 pacientes con SCA con elevación ST, tratados con trombólisis. Al cabo de 15 días se redujo la mortalidad en forma marginal (7,5 vs 8,1%) y también se redujo la suma de eventos en forma significativa a los 30 días (*Chen ZM*).

En conclusión, en pacientes con síndrome coronario agudo con y sin elevación ST se recomienda la asociación aspirina-clopidogrel por 9 a 12 meses, independientemente de la utilización de un stent (*Rodriguez F*).

Clopidogrel en enfermedad cerebrovascular

En pacientes con AIT o ACV previos se comparó el beneficio del añadido de clopidogrel a la aspirina en reducción de nuevos eventos y no se lograron beneficios significativos, HR 0,94 (0,86-1,04) y hubo un mayor riesgo de sangrado en el grupo tratado con clopidogrel (*Diener H*).

Sin embargo, estudios más recientes dieron resultados diferentes, aplicados en el período agudo del ACV. En el estudio *CHANCE* la administración de clopidogrel dentro de las 24 horas de un AIT o ACV menor, durante 21 días permitió una reducción de eventos muy significativa, 8.2% en el grupo clopidogrel-aspirina vs 11.7% en el grupo aspirina (HR 0,68; IC de 0,57 a 0,81) (*Wang Y*).

En un meta análisis de estudios clínicos de pacientes con AIT y ACV menor, clopidogrel asociado a aspirina mostró beneficios significativos, con una reducción de nuevos eventos de 30%, HR 0,70 (IC de 0,61 a 0,80). La reducción en términos absolutos es de 1,9% (*Qiukui Hao*).

Como conclusión se justifica la asociación aspirina clopidogrel luego de un AIT o un ACV menor si el score ABCD es mayor a 2. La asociación se mantiene por 21 días, luego de lo cual continua solo con aspirina (Figura 4) (*Shah J*).

Tabla 12.1. Escore ABCD.

Escore ABCD		
A: Edad	< 60 años	0
	> 60 años	1
B: Presión arterial	TAS < 140 mm Hg	0
	TAS > 140 mm Hg	1
C: Clínica		
Debilidad unilateral		2
Disturbios del habla		1
Otros		0
D: Duración		
> 60 minutos		2
10 a 60 minutos		1
< 10 minutos		0
D: Diabetes	si	1
	no	0

Clopidogrel en pacientes del alto riesgo

La eficacia del clopidogrel en pacientes de alto riesgo fue comparada con aspirina en dos grandes estudios. En el estudio *CAPRIE*, la reducción de nuevos eventos en los pacientes tratados con clopidogrel brindó un beneficio marginal comparado con la aspirina. Expresado en términos absolutos fue apenas de 0,51%, lo que resulta en un NNT de 196 pacientes por año de tratamiento (*The CAPRIE Steering Committee*).

Los pobres resultados del estudio *CAPRIE*, parecen demostrar que en pacientes de alto riesgo el añadido de clopidogrel no parece aportar beneficios mayores, lo cual parece confirmarse en otros estudios.

El añadido de clopidogrel a un grupo de 15.603 pacientes con enfermedad cardiovascular previa, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o arterial periférica sintomática seguidos durante 28 meses no pudo demostrar beneficios. La variable de estudios suma de IAM fatal y no fatal, ACV o muerte cardiovascular, tuvo una reducción estadísticamente no significativa, (HR 0,93 IC de 0,83 a 1,05) (*Brat D Charisma investigators*).

Se ha ensayado el uso de clopidogrel en pacientes con fibrilación auricular para evitar la exposición de los pacientes a los anticoagulantes orales con el riesgo de sangrado y los resultados no fueron favorables. En el estudio *ACTIVE* se comparó aspirina más clopidogrel con warfarina. Se reclutaron 6.706 pacientes. La variable primaria fue el desarrollo del primer ACV o embolia, IAM o muerte vascular. El grupo clopidogrel tuvo un aumento de riesgo de 44%, y el estudio fue suspendido prematuramente (RR fue 1,44 IC de 1,18-1,76; p=0.0003). El riesgo

de ACV aumentó 70% (RR 1,7 IC de 1,24 a 2,37). En el sangrado mayor la diferencia no fue significativa (*The ACTIVE investigators*).

Efectos adversos

A nivel gastrointestinal se ha reportado hemorragia digestiva en 1,5 a 2% de los pacientes tratados. Dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. A nivel hematológico hay casos de agranulocitosis y anemia aplásica. Se ha observado neutropenia, trombocitopenia y mayor riesgo de sangrado postoperatorio. Hay casos raros de púrpura trombocitopénica trombótica. Efectos dermatológicos como rash cutáneo y prurito; más raro, casos de angioedema. Se ha descrito mayor riesgo de sangrado en los pacientes tratados con clopidogrel. Puede producir cefalea, depresión y fatiga. Dolor muscular y artralgias en pocos casos. Aumento de enzimas hepáticas y algunos casos de hepatitis (*Kerstin Hogg-Sung J*).

Farmacocinética

Es una prodroga que requiere la actividad del CYP450 para formar su metabolito activo. Después de la absorción, 85% es degradado por hidrolasas en componentes inactivos. El 15% remanente sufre un proceso de activación en 2 pasos por el citocromo P450, CYP2C19 principalmente, aunque también intervienen CYP1 A2, CYP2 B6, CYP 3A4 y CYP 3A5. La variación genética CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C19 puede afectar su capacidad antiagregante al disminuir la producción de su metabolito activo (*Mega J*). De igual forma algunas drogas que tiene la capacidad de inhibir el CYP 450 CYP 2C19 pueden interferir con su efecto antiagregante como ser omeprazol. Mucho se ha publicado sobre las potenciales interacciones de los IBP, particularmente omeprazol y lanzoprazol y una menor actividad de clopidogrel; sin embargo, no parece ser de significación clínica (*Douglas I*). Requiere dosis de carga para lograr sus efectos en aproximadamente 4 a 6 hs (*Kerstin Hogg*).

Dosis

La dosis de carga es de 300 mg y luego se pasa a una dosis de mantenimiento de 75 mg/día. Iniciando con una dosis de carga de 300 mg y con 75 mg por día, mantenidos durante 9-12 meses en pacientes con síndrome coronario agudo. Esta estrategia se recomienda independientemente de la colocación de un stent (*Kerstin Hogg*).

Prasugrel

Mecanismo de acción

Igual al clopidogrel es una prodroga que requiere activación enzimática en el sistema citocromo P 450. Pero lo hace de manera más rápida y con menos interacciones. La eficacia antiagregante plaquetaria es más rápida, más potente y estable. No presenta interacciones con medicamentos metabolizados por el CYP450, ni es afectado por la variabilidad genética CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C19 (*Kerstin Hogg-Wiviott S*).

Eficacia clínica

En el ensayo clínico *TRITON-TIMI 38*, se reclutaron 13.608 pacientes con síndrome coronario agudo de moderado a alto riesgo, que fueron sometidos a angioplastia percutánea con stent. Un grupo recibió clopidogrel y otro prasugrel. La variable elegida fue la suma de muerte cardiovascular más IAM y ACV no fatal. Se logró una reducción de un 19% (RR 0,81 IC 0,73 a 0,90). Con relación a clopidogrel se incrementó el riesgo de sangrado 1,1 vs 2,4%, aproximadamente un 32% (RR 1,32 IC 1,03 a 1,68). Se calcula que, por cada 1.000 pacientes tratados con prasugrel, se lograron 24 eventos cardiovasculares menos. Pero se produjeron 10 eventos más de sangrado mayor y 19 de sangrado menor con caída de Hb de, al menos, 3 gr/dl. El estudio no mostró diferencias significativas en variables como mortalidad por todas las causas (*Wiviott SD, Braunwald E*).

En conclusión, prasugrel tiene mayor eficacia comparada a clopidogrel, pero ocasiona mayor riesgo de hemorragias. Sería recomendable No usarlo en pacientes con ACV previo o mayores de 75 años (*Wiviott S, Gabriel P*).

Farmacocinética

Prasugrel es rápidamente absorbido y se convierte en un metabolito activo en un solo paso, lo que le otorga un comienzo de acción más rápido que clopidogrel. El Comienzo de acción es en 30 minutos con una dosis de carga (*Meja J*).

Prasugrel tendría alguna ventaja comparativa a clopidogrel en pacientes que presenten síndrome coronario agudo con elevación del ST, en particular diabéticos, a los que se les colocará stent, o aquellos que hayan presentado una trombosis del stent durante el tratamiento con clopidogrel (*Kerstin Hogg*).

Comparado a clopidogrel tiene mayor riesgo de sangrado. El riesgo es mayor en las personas mayores de 75 años o con ACV previo (*Kerstin Hogg*)

Dosis

Carga 60 mg y luego mantenimiento de 10 mg/día (*Kerstin Hogg*).

Ticagrelor

Mecanismo de acción

Se une al receptor P2 Y 12 en un sitio diferente a clopidogrel y prasugrel y no requiere activación. La unión al receptor es reversible. El inicio de acción de ticagrelor es más rápido, comienza a los 30 minutos y no requiere activación previa por el CYP2C19 (*Kerstin Hogg-Wiviot S, Steg G-Mega J*).

En el estudio PLATO se reclutaron 18.624 pacientes con SCA. Un grupo recibió terapia dual con clopidogrel y otro grupo ticagrelor. La variable suma de eventos, IAM, ACV y muerte cardiovascular se redujo significativamente un 16% (RR 0,84 IC de 0,77 a 0,92) al cabo de 12 meses. Expresado en términos absolutos la diferencia entre ambas ramas de tratamiento fue de 9,8 vs 11,7%, lo que significa una reducción de riesgo absoluta (RRA) de 1,9%. La mayoría fueron pacientes a los que se les realizó angioplastia.

Efectos adversos

No hubo diferencias significativas en el riesgo de sangrado mayor. Como efectos adversos se desarrolló disnea, aumento de ácido úrico, aumento de la creatinina, que no tuvieron implicancia clínica (*Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al*)

Farmacocinética

Es metabolizado en el citocromo CYP 3A4, por lo que múltiples drogas que se metabolizan en esta vía podrían interferir con su efecto.¹⁰

Duración de la terapia dual

Duración de la terapia dual es un tema de controversia. Los pacientes a los cuales se les ha colocado un stent tienen un elevado riesgo de trombosis del mismo. La curación vascular y endotelización lleva 1 a 3 meses. En ese período el riesgo es máximo (*Cuisset T*). Pasado ese

período el riesgo pasa a ser la reestenosis coronaria, que se produce entre 4 a 6 meses. En el caso de stent con drogas el riesgo podría extenderse (*Baron T*). Hay algunas dudas acerca del riesgo en el caso de los stents con drogas, pues se han reportado casos de trombosis tardías, más allá de los 12 meses.

En algunos estudios evaluaron la extensión de la terapia dual más allá de los 12 meses. Se desarrollaron menos eventos en el grupo con terapia dual, a expensas de un aumento del riesgo de sangrado. Sin mayores diferencias en la mortalidad (*Elmariah S-Kereiakes M-Rodriguez F*).

En el mismo sentido, dos metanálisis mostraron que la extensión de la terapia dual más allá de 12 meses reduce de manera discreta el riesgo de un nuevo infarto, a expensas de un aumento de riesgo de sangrado, sin diferencias en la mortalidad (*Bavishi C*).

En pacientes con síndrome coronario agudo con elevación ST, que recibieron un stent coronario se les recomienda, al menos, 12 meses de terapia dual (*Wiviott S, Steg G- Rodriguez F*).

Se discute si la prolongación más allá de 12 meses podría ser recomendada en pacientes con stent con drogas. Se debe tener en consideración, por lo tanto, a la hora de decidir la posible extensión un balance entre el riesgo de sangrado, las comorbilidades y el tipo de procedimiento. La prolongación de la terapia dual más allá de 12 meses reduce riesgo de nuevo infarto, pero aumenta riesgo de sangrado, por ende, debería reservarse para un grupo de pacientes de riesgo elevado riesgo con stents diluidos (*Rodriguez F-Kedhi E*).

En pacientes con angina estable a los que se colocó un stent, la terapia dual podría acortarse a 6 meses, pues son de menos riesgo (*Cuisset T*). No se recomienda su utilización si se realizará cirugía de revascularización inmediata por el mayor riesgo hemorrágico.

Terapia triple

Uno de los mayores problemas es el paciente con fibrilación auricular previa que evoluciona a un síndrome coronario agudo, y que, a su vez, pudo haber necesitado la colocación de un stent. Se trataría de una situación frecuente, pues 20 a 30% de los pacientes con FA pueden evolucionar a un síndrome coronario agudo y requerir colocación de un stent (*Asensio A-Rodriguez F*).

En estos casos se requeriría terapia triple, es decir a la terapia dual estándar en pacientes con un stent, se le mantiene el anticoagulante oral. El uso asociado de anticoagulantes orales en estos casos conlleva un aumento de riesgo de sangrado por lo menos 3 veces mayor (*Asensio A*). Por esta razón se están explorando otras posibilidades. Una de ellas es acortar los tiempos de uso del clopidogrel a menos de 6 meses. Incluso se han ensayado con algún éxito 6 semanas de tienopiridinas. Una de las opciones que se ha ensayado es la suspensión de la aspirina mientras el paciente recibe clopidogrel asociado a rivaroxabán (*Rodriguez F*).

Un estudio comparó terapia dual con un anticoagulante directo sumado a clopidogrel vs terapia triple. Se observó la misma eficacia. En otro estudio compararon dabigatran 110 mg vs dabigatran 150 mg vs terapia triple con warfarina, en una relación 1:1:1. Se reclutaron 2.275 pacientes

con FA y síndrome coronario agudo. La terapia dual con dabigatran mostró tener la misma eficacia que la terapia triple con menor riesgo de sangrado (*Canoon C, Deepak L*).

En conclusión, la terapia triple debe ser administrada por el menor tiempo posible.

Podría suspenderse la aspirina y continuar al menos 12 meses con clopidogrel y un anticoagulante directo (*Rodriguez F*).

En un paciente con angina estable y FA, que va ser revascularizada con colocación de stent, se recomienda 1 mes de terapia triple.

Dipiridamol

Su mecanismo de acción es motivo de debate, pero parecería ser una inhibición de la fosfodiesterasa que degrada el AMP cíclico. Esto ocasiona una reducción de la captación de adenosina. Se postula que habría una estimulación de la síntesis de PTG I₂ (*Kerstin Hogg*).

La absorción es variable y resulta en una pobre biodisponibilidad de la droga.

El estudio ESPRIT evaluó la eficacia de dipiridamol en pacientes con ACV. Reclutó a 2.739 pacientes con AIT o ACV no incapacitante. Los pacientes fueron randomizados a aspirina dosis entre 30 a 325 mg/día (N: 1363) o la combinación aspirina más dipiridamol (N: 1376). Los eventos primarios elegidos fueron muerte de origen vascular, ACV no fatal e infarto no fatal. La duración del estudio fue de 3,5 años. La reducción de eventos fue de un 20%, significativa estadísticamente, RR 0,80 IC 0,66-0,98. Como críticas al estudio podemos mencionar que el diseño fue abierto no ciego y las dosis de AAS fueron reducidas (promedio 75 mg), por debajo de las dosis claramente eficaces (*Esprit study Group*).

Ticlopidina

Es similar al clopidogrel, pero tiene un inicio de acción más lento, y presenta un marcado riesgo de neutropenia, y mayor frecuencia de púrpura trombocitopénica trombótica. Por esta razón actualmente no se recomienda (*Kerstin Hogg*).

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

La glicoproteína IIb/IIIa actúa como receptor del fibrinógeno y del factor Von Willebrand en la membrana plaquetaria. Interviene en la adhesión y agregación plaquetaria. Los inhibidores de este receptor son potentes agentes antiplaquetarios. El abciximab, el eptifibatide y el tirofiban han resultado efectivos en angina inestable, donde han demostrado disminuir la progresión a IAM y muerte, en particular en pacientes de muy alto riesgo, sometidos a angioplastia, asociados

a heparina y aspirina. Producen un aumento de riesgo de sangrado 1 a 10%. Su costo elevado restringe su utilización (*Kerstin Hogg*).

Bibliografía

ACTIVE Investigators; Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360(20):2066-78.

Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1849-60.

Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1849-60..

ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018 Oct 18;379(16):1529-1539.

Asencio L. Combining antiplatelet therapy and antithrombotic therapy *Am J Med* 2014;127:579.

Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013 May 30;368(22):2113-24.

Bavishi C, Trivedi V, Singh M, Katz E, Messerli FH, Bangalore S. Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with an Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Med*. 2017 Nov;130(11):1325.e1-1325.e12.

Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012 May 24;366(21):1959-67.

Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.

Campbell C Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease *JAMA* 2007;297: 2018.

- Cannon C, M.D., Deepak L. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI. in *Atrial Fibrillation* N Engl J Med 2017;377:1513-24.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled Trial. *Lancet* 2005;366:1607.
- Cuisset T, Freek W A Verheugt, Laura Mauri Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation *Lancet* 2017; 390: 810-20.
- Dalen J Aspirin Resistance *Am J Med* 2007;120:1.
- Diener H, Bagoudslavsky j et al Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MACH) *Lancet* 04;364:331
- Eikelborn J. Antiplatelet Drugs: Antithrombotic Therapy Evidence-Based Clinical Practice Guidelines American College of Chest Physicians and Prevention of Thrombosis, 9th ed: *Chest* 2012;141:e89S-e119S .
- Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015: 385. 792
- ESPRIT Study Group; Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 May 20;367(9523):1665-73.
- Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1036-46.
- Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RA, Guyatt G. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Dec 18;363:k5108.
- Hayden M. Aspirin for the prevention of cardiovascular events *Ann Int Med* 2002; 136: 161.
- Jones WS, H. Mulder, L.M. Wruck, M.J. Pencina, S. Kripalani, D. Muñoz, D.L. Crenshaw, M.B. Effron, et al, for the ADAPTABLE Team* Comparative Effectiveness of Aspirin Dosing in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2021;384:1981-90.
- Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BMJ*. 2018;363:k3793
- Kedhi E, Enrico F. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BMJ* 2018;363:k3793
- Kerstin H, Jeffery W. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs en Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 13th ed. Chap 29 page 527

- Lauer M Aspirin for primary prevention N Engl J Med 2002; 346: 1468.
- Mallick S. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: What do the current USPSTF guidelines say? CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE VOLUME 90 • NUMBER 5 MAY 2023 287
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Aug 11;370(9586):493-503.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2155-66.
- McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, y cols. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 379:1519-28.
- Mega J, Tabassome S Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments *Lancet* 2015; 386: 281-91.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001 Aug 18;358(9281):527-33.
- Paravattil B, Elewa H. Strategies to Optimize Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Artery Stenting in Acute Coronary Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017 Jul;22(4):347-355.
- Parekh AK, Galloway JM, Hong Y, Wright JS. Aspirin in the secondary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2013 Jan 17;368(3):204-5.
- Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, Rosenson RS, Williams CD, Wilson PW, Kirkman MS. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010 Jun 22;121(24):2694-701.
- Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M, Bhatt DL, Wood DA, Cleland JGF, Blumenthal RS, McEvoy JW. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Lancet*. 2019 May 25;393(10186):2155-2167.
- Richman IB, Owens DK. Aspirin for Primary Prevention. *Med Clin North Am*. 2017 Jul;101(4):713-724.
- Rodriguez F, Harrington RA. Management of antithrombotic therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2021;384:45260.
- Sabatine M. addition of Clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy in patients with acute coronary syndromes without st-segment elevation *N Engl J Med* 2005; 352.

- Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, Ray KK. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 Feb 13;172(3):209-16.
- Shah J Contemporary management antiplatelet therapy for secondary stroke prevention. *Nuerology* 2022; doi:10.1136/syn-2021-001166
- Sung J. Combining aspirin with antithrombotic agents *BMJ* 2006;333:712.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
- Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al, CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9.
- Wiviott S, Philippe Gabriel Steg Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357 (20): 2001 - 2015.
- Wiviott SD, Braunwald E , McCabe CH , et al ; TRITON TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* . 2007; 357 (20): 2001 - 2015.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502
- Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019; **321**: 277–87.

CAPÍTULO 13

Hiperlipidemia y factores de riesgo cardiovascular

Eliseo Hernán Ferrari y Julián Minetto

Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar entre las causas de mortalidad en el mundo occidental, representado alrededor de 31,8% de los casos. En Argentina sucede algo similar, con tasas reportadas que varían alrededor de 30%. Como ejemplo la mortalidad cardiovascular en el año 2017 fue de 28,5% de los casos.

Hace algunos años el estudio MONICA nos mostró que la mortalidad cardiovascular difiere entre distintos países. La causa principal de muerte cardiovascular es la aterosclerosis. En su desarrollo tiene mucho que ver los factores de riesgo cardiovascular, que se definen como una serie de condiciones individuales que aumentan el riesgo de desarrollar una enfermedad aterosclerótica. El concepto de la existencia de los factores de riesgo cardiovascular se inicia con el estudio Framingham. Este estudio fue realizado por el Dr. Castelli en la localidad homónima en el estado de Massachusetts desde 1948.

Los factores de riesgo cardiovascular se pueden clasificar de varias maneras. Una forma práctica es diferenciarlos en modificables y no modificables. Los no modificables son constitutivos de la persona, por lo que es imposible revertirlo o eliminarlo. Entre ellos tenemos, edad, sexo y factores hereditarios (Figura 1).

- **Sexo masculino:** tiene un riesgo entre 2 y 3 veces mayor de enfermedad cardiovascular prematura que las mujeres. El riesgo en las mujeres aumenta luego de la menopausia.

- **Edad:** el riesgo cardiovascular aumenta con la edad a partir de los 45 años en el varón y los 55 años en la mujer.

- **Historia familiar:** de cardiopatía isquémica prematura antes de los 55 años en el padre u otro familiar de primer grado de sexo masculino, o 65 años en la mujer u otro familiar de primer grado y sexo femenino.

Los Factores modificables son aquellos que pueden ser corregidos o eliminados a través de cambios en el estilo de vida o uso de tratamiento farmacológico. Entre ellos tenemos:

- Hiperlipidemia.
- Tabaquismo.
- Hipertensión.
- Diabetes.

Tabla 13.1. Factores de riesgo.

Factores de riesgo		
No modificables		Modificables
Edad		Tabaquismo
Sexo		Hipertensión
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica.		Diabetes
		Hiperlipidemia
MAYORES	FACTORES Predisponentes	MENORES
Tabaco	Obesidad	PCR ↑
Hipertensión	Sedentarismo	C- LDL pequeñas y densas
Diabetes	Adiposidad abdóminovisceral.	Homocisteína ↑
Hiperlipidemia		Lp (a) ↑
Edad		Fibrinógeno ↑
Antecedentes familiares		HVI
C- HDL reducido		Triglicéridos ↑

Otra forma de clasificar a los factores de riesgo es por su importancia, y así, tendremos mayores, menores y predisponentes. Los factores mayores son los más importantes, y a través de ellos se puede explicar más del 90% de los casos de cardiopatía isquémica. Los factores de riesgo mayores son la hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo, edad, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura y colesterol HDL reducido.

Existen controversias sobre el papel otorgado a cada factor de riesgo. Las guías norteamericanas de manejo de las hiperlipidemias, en el año 2001, ATP III, cuando elaboraron la lista de factores de riesgo, tuvieron en cuenta antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura, edad, sexo, presencia de hipertensión, tabaquismo y colesterol HDL reducido. La diabetes, por su mayor riesgo, se incluía entre los criterios de prevención secundaria.

Las guías europeas de hipertensión tienen otra lista de factores de riesgo, pero en general coinciden en la importancia de la estratificación inicial del riesgo cardiovascular en la toma de decisiones.

Valor de colesterol

En forma tradicional, de acuerdo con las recomendaciones de las guías norteamericanas, en el año 2001 (ATP III) se consideraba como normal un valor de colesterol menor a 200 mg/dl, limítrofe un valor de 200 a 239 mg /dl y colesterol elevado un valor mayor a 240 mg /dl. Sin embargo, surgió inmediatamente como crítica, que ésta –como otras muchas variables biológicas– no son dicotómicas y, en realidad, deberíamos hablar de un continuo, donde el valor del colesterol se ajustaría al riesgo cardiovascular del paciente.

En el estudio MRFIT en un seguimiento de 361.662 varones de 35 a 57 años por un lapso de varios años, se demostró que la mortalidad cardiovascular comienza a aumentar cuando los valores de colesterol superan los 140-180 mg/dl. En ese estudio la tasa de mortalidad fue de 3,1

por 1.000 para valores de colesterol de 140 mg /dl, 5 por 1.000 para colesterol de 200 mg /dl, 9 por 1.000 para valores de 240 mg /dl y 18 por 1.000 para niveles de 300 mg/dl 2 (Figura 13.1).

El estudio PSC, con un seguimiento de casi un millón personas, mostró que cada reducción de 1 mmol (38,6 mg/dl) de colesterol total, se asocia a una reducción de la mortalidad cardiovascular a la mitad en la edad de 40 a 49 años, un tercio entre 50 a 69 años y un sexto entre los 70 a 89 años, sin un límite inferior (Figura 13.2).

Figura 13. 1. Resultados de estudio MRFIT.

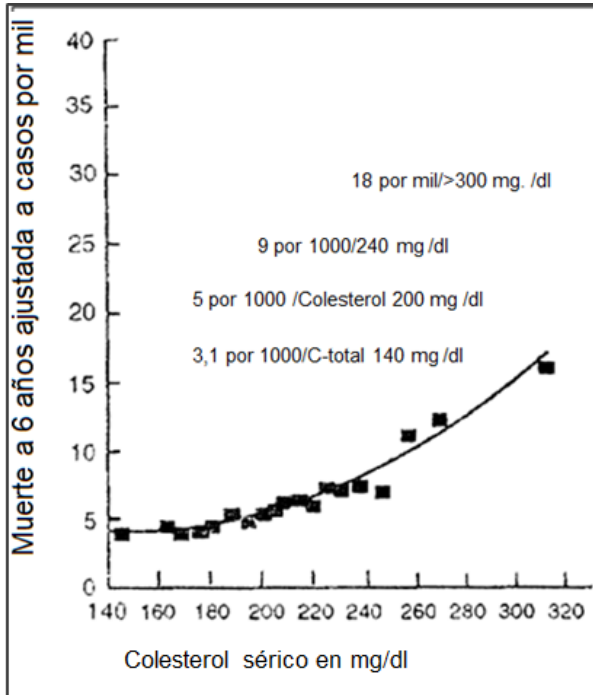
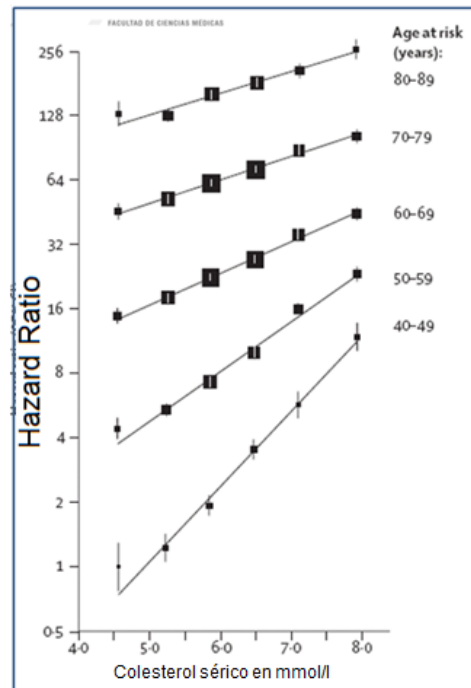


Figura 13.2. Estudio PSC.



Las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión elaboran una lista de factores de riesgo un poco diferente. Para definir hiperlipidemia adoptan un valor de colesterol mayor a 190 mg/dl. Para el C-LDL un valor superior a 115 mg /dl, C-HDL menor a 40 mg/dl y triglicéridos mayores a 150 mg/dl. A su vez agregan a la lista de factores de riesgo la obesidad, definida como un IMC mayor a 30 kg/m², adiposidad abdominovisceral y la hiperglucemia en ayunas (valor 100-125 mg/dl).

Las recomendaciones de la *US Preventive Task Force* consideran como hiperlipidemia un valor de C-LDL mayor a 130 mg/dl y de C-HDL alterado, un valor menor a 40 mg/dl.

Las nuevas guías norteamericanas proponen jerarquizar –más que el valor de colesterol– el riesgo cardiovascular, con lo cual se hace más difícil poner un punto de corte de normalidad. Si tomamos el criterio estadístico, los valores poblacionales suelen ser más elevados que el sugerido como “seguro”; por ejemplo, el percentilo 95 en el Reino Unido es de alrededor de 227 mg/dl, mucho mayor que en otras poblaciones como China y Japón.

Interpretación de los valores de colesterol y metabolismo de las lipoproteínas

Triglicéridos (TGS)

Los TGS de origen exógeno provienen de la dieta. Las grasas de la dieta se presentan como colesterol libre, ésteres de colesterol, fitosteroles, triglicéridos, ácidos grasos y fosfolípidos. En el duodeno son procesadas por enzimas secretadas por el páncreas como la lipasa que hidroliza los ésteres de colesterol. Las sales biliares se producen en hígado y colaboran en el transporte de los lípidos por el intestino hacia su sitio de absorción en el enterocito. La proteína de transporte implicada en esta etapa es la NPC1L1 o proteína de Niemann Pick. El colesterol y los ácidos grasos dentro de la célula mucosa del intestino son reesterificados a triglicéridos, los cuales se incorporan para su transporte a la partícula de quilomicrón que se sintetiza en el intestino delgado (Figura 3).

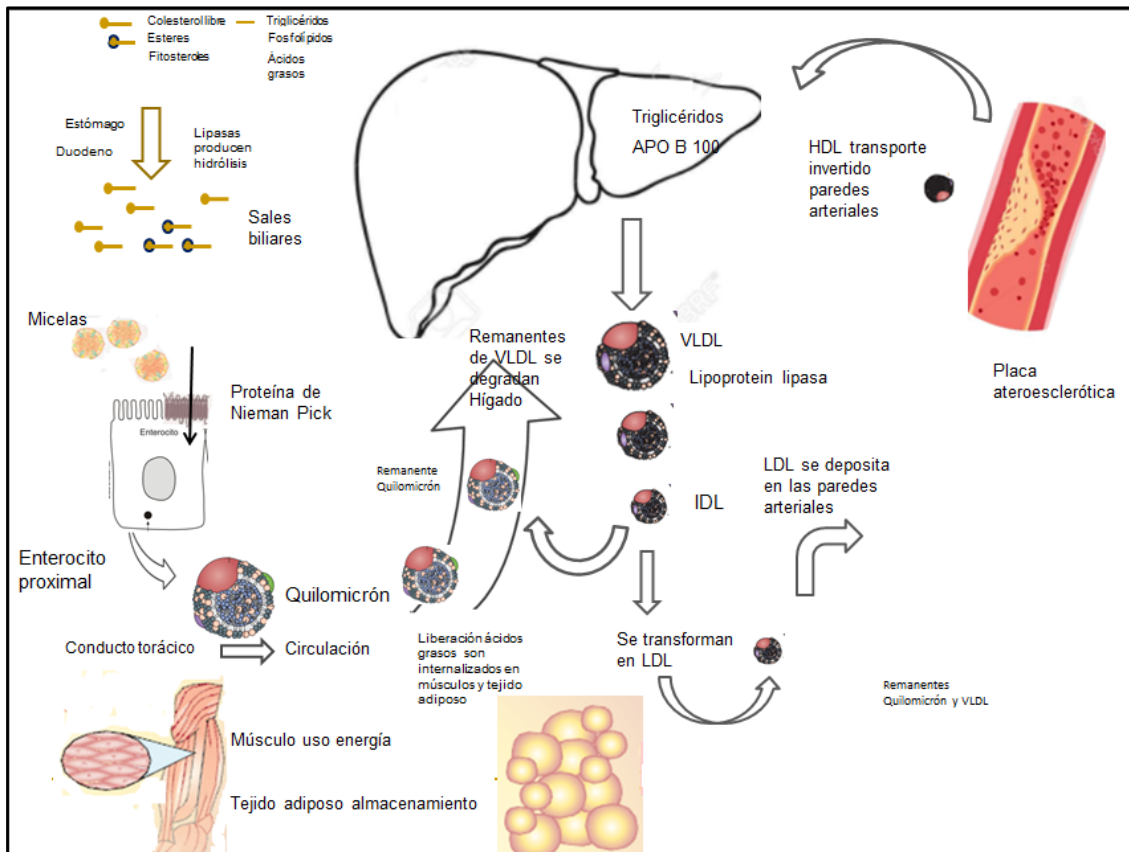
Se transportan en una partícula voluminosa que es el quilomicrón. Está constituido en más del 90% por triglicéridos de reciente absorción. Los quilomicrones son las lipoproteínas de más baja densidad y mayor volumen y su función es transportar las grasas de la dieta hacia la circulación. La superficie del quilomicrón está constituida por lipoproteínas Apo A1- A II y A IV y fosfolípidos. La apoproteína denominada Apo B 48, originada en el enterocito, tiene una función estructural en la conformación del quilomicrón. Desde el intestino los quilomicrones son liberados a los linfáticos, hacia el conducto torácico de donde pasan a la circulación. Al entrar en la circulación sistémica sufren una serie de cambios como ser la adquisición de las apoproteínas CII y CIII así como también las apoproteína E, que le son transferidas desde las partículas de C-HDL. Este cambio es esencial para el metabolismo, pues la apo C II tiene como función activar la lipoprotein lipasa. La Apo C III tiene una función reguladora, aparentemente de inhibición de la lipoprotein lipasa. La Apo E, en cambio es trascendental para la degradación del remanente de quilomicrón.

Los TGS de síntesis endógena se transportan fundamentalmente por las lipoproteínas VLDL, las cuales se producen en el hígado mediante la unión de una apoproteína de función estructural denominada Apo B 100. En circulación se unen a las VLDL las apoproteínas C (C I, CII, CIII) y apoproteína E, transferidas desde las partículas de C-HDL. La Lipoprotein lipasa libera los triglicéridos de las VLDL en los tejidos. El tamaño de las partículas de VLDL se reduce transformándose en remanentes de VLDL. Estas pueden ser degradadas por el hígado. Otro camino que pueden seguir los remanentes de VLDL es su transformación periférica en LDL pasando por una etapa intermedia en la que se constituye una partícula más pequeña que la VLDL original denominada IDL. Las VLDL perduran en circulación 2 o 3 horas. Los niveles de Apo B 100 que es la apoproteína estructural de las VLDL son 60 a 120 mg/dl y se encuentran relacionados con la aterosclerosis (Figura 3).

Algunos estudios han mostrado relación entre triglicéridos y cardiopatía isquémica, pero hay bastante controversia al respecto sobre todo por la posibilidad de poder separar la hipertriglicéridemia de otros factores de riesgo, lo cual le resta independencia en el poder predictivo.

De acuerdo con las recomendaciones del panel de expertos ATP III, se consideran como normales los valores de triglicéridos menores a 150 mg/dl, valor limítrofe entre 150 y 199 mg/dl, hipertriglicéridemia moderada entre 200 a 500 mg/dl y severa de mayor a 500 mg/dl.

Figura 13.3. Metabolismo de las VLDL, triglicéridos y LDL.



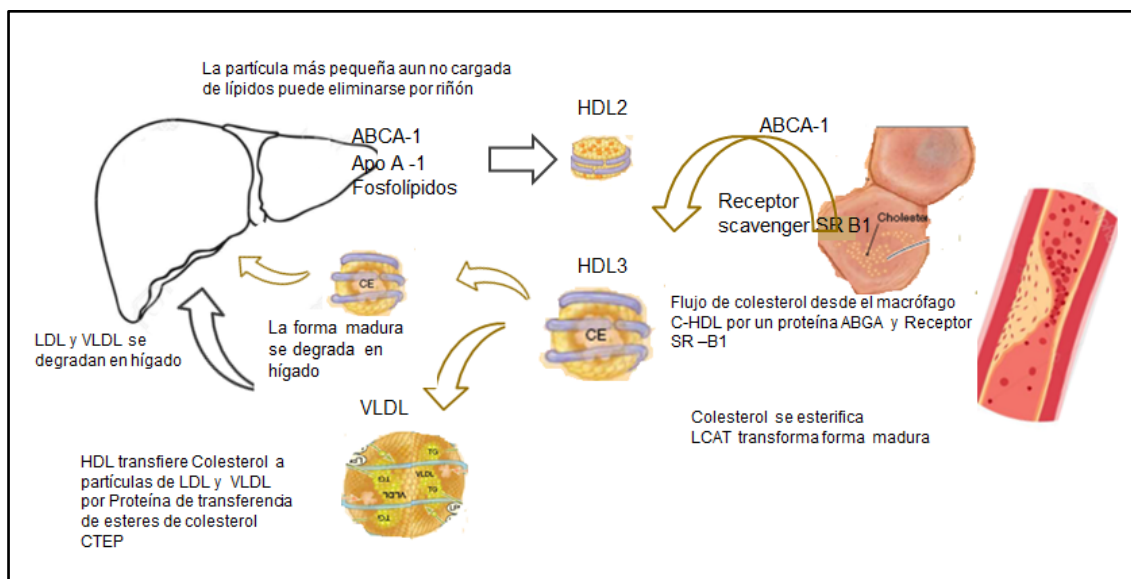
Lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)

Las partículas de C-LDL contiene la mayor parte del colesterol circulante y su función es transportar el mismo a los tejidos para su utilización. Se originan en la circulación a partir de la VLDL previo paso en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). La degradación de las LDL es a través de la captación por receptores que se encuentran en hígado, donde se remueve la mayor parte. Su vida en circulación antes de su aclaramiento es de 2 a 3 días. Es la lipoproteína más vinculada con la aterogénesis, y su acumulación en las células de las paredes arteriales constituye el paso inicial. La LDL se oxida y facilita la captación por el macrófago a través de un receptor especial denominado receptor scavenger (figura 3).

Lipoproteínas de alta intensidad (C-HDL)

Tienen su origen en hígado e intestino, a través de la unión de la lipoproteína Apo A1 y fosfolípidos. En su paso a la circulación capta otras apoproteínas como apoproteína apo C1, CII, CIII y apo E, que les son transferidas desde las LDL y las VLDL. Las partículas de C-HDL actúan como un reservorio en circulación de estas apoproteínas. La partícula de C-HDL interactúa con la proteína ABCA1 que se localiza en las paredes de los macrófagos y transporta el colesterol de la célula espumosa. También pueden captar colesterol desde las membranas celulares, los tejidos periféricos y desde otras lipoproteínas. En la incorporación del colesterol entra en juego la enzima lecitina colesterol acil transferasa (LCAT), que se encarga de su esterificación e ingreso a la porción central hidrofóbica de la partícula de C-HDL. La partícula de HDL se torna más redondeada y aumenta de tamaño transformándose en HDL. La partícula de HDL₃ a su vez transfiere el colesterol hacia las lipoproteínas LDL y VLDL. Para este paso necesita la actividad de la proteína de transferencia de esteres de colesterol (CTEP) en un mecanismo de intercambio, con lo cual los esteres de colesterol podrán ser removidos de la circulación a través del receptor hepático de las LDL⁹ (figura 3).

Figura 13.4. Metabolismo del colesterol HDL.



Nota: Valor del C-HDL.

Reducido: Varón <40 mg/dl en la mujer < 45-50 mg/dl. Elevado (deseable) > 60 mg/dl.

Evaluación del paciente

Se debería proponer a toda persona mayor de 20 años una determinación del perfil lipídico en ayunas. En cada oportunidad se debería solicitar colesterol total, triglicéridos y C-HDL.

Ante un valor elevado en la primera ocasión, se debe tener en cuenta la variabilidad analítica que puede llegar a ser de un 10 a 15% para los valores de colesterol total y hasta 10% para los

triglicéridos. Por ende, es recomendable una nueva determinación dentro de las 4 semanas si los valores iniciales están alterados.

La determinación del C-LDL es de relevancia en tanto es la partícula particularmente aterogénica. El C-LDL se calcula con la fórmula de Friedewald.^{7,61} Un inconveniente es que esta fórmula pierde poder predictivo cuando el nivel de triglicéridos es mayor a 200 a 400 mg/dl

Otras sociedades científicas con fuerte enfoque en medicina preventiva como la *U.S Preventive Task Force* de Estados Unidos (USPTF) recomiendan, en cambio, solo la medición del perfil lipídico en personas mayores de 40 años.

Tabla 13.3. Formula de Friedewald.

$$\text{Col LDL} = \text{Col T} - \text{Col HDL} - (\text{TG}/5)$$

Los valores de C-LDL pueden considerarse como óptimo 70 a 100 mg/dl, normal 100 a 129 mg/dl, limítrofe 130 a 159 mg/dl, elevado 160 a 189 mg/dl y muy elevado >190 mg/dl. Más allá de estas disquisiciones un valor mayor a 130 mg/dl debe considerarse elevado.

También ayuda en la toma de decisiones el cálculo del colesterol no HDL, que resulta de restar al colesterol total, el C-HDL. Esto permite medir todas las partículas capaces de generar la placa aterosclerótica como ser LDL, VLDL e IDL.

Ante la presencia de un valor alterado en el perfil lipídico se debería establecer una secuencia:

- Diferenciar prevención primaria y secundaria.
- Detectar causas secundarias.
- Cálculo de C-LDL.
- Evaluar riesgo cardiovascular.
- Considerar la presencia de síndrome metabólico y Considerar TG y HDL.

Se define como prevención primaria aquellas personas que no han tenido eventos cardiovasculares vinculados a aterosclerosis.

La prevención secundaria: se trata de pacientes que han tenido eventos cardiovasculares isquémicos vinculados a aterosclerosis.

Se entienden como tal: cardiopatía isquémica en todas sus presentaciones, accidente cerebrovascular isquémico, arteriopatía periférica obstructiva o aneurisma de aorta abdominal.

Riesgo cardiovascular

Más allá de los niveles de colesterol, que es uno de los factores de riesgo mayor, se debe tener presente el riesgo cardiovascular global del paciente. En los últimos años las diferentes guías han enfatizado esta aspecto de la evaluación, más que el valor de colesterol.

Existe alguna controversia sobre cuál sería el mejor sistema de evaluación de riesgo. Dado que estos sistemas se han calculado a través de los resultados de distintas cohortes de seguimiento, y por lo tanto, van a reflejar la situación epidemiológica de la población evaluada.

Las guías norteamericanas proponen un sistema de cálculo tomado de estudios de cohortes poblacionales que incluyen al *Framingham Heart Study*, pero agregan datos de otros tres estudios: “*Atherosclerosis Risk in communities*”, “*Coronary artery risk development in young adults*”, y “*Cardiovascular health study*”. Con ello elaboran un sistema de puntuación y recomiendan prescripción de estatinas cuando el cálculo de riesgo es mayor a 7,5%.

Otros sistemas de puntuación se han aplicado extensamente. El score de Framingham es un sistema de cálculo sencillo, que consta de 6 variables muy simples de obtener. Como elemento en contra fue elaborado para población anglosajona y podría sobrevalorar el riesgo en otras poblaciones como las mediterráneas.

En Europa emplearon el sistema de puntuación SCORE, adaptado a los diferentes riesgos regionales, dado que los países mediterráneos tienen menor mortalidad cardiovascular que los países del norte de Europa. En Inglaterra se emplea el sistema Q-RISK que tiene la ventaja de su validación en una población de 1.218.000 personas seguidas por más de 6,5 años. Pero en contra, expresa el riesgo de una población particular anglosajona. En España emplean el sistema Regicor, que es una adaptación del score de Framingham a la epidemiología de España. Las guías canadienses adoptan el sistema de puntuación Framingham.

Las guías inglesas NICE recomiendan el uso del sistema Q-RISK, que es un sistema de puntuación adaptado a las condiciones de la sociedad británica, y el umbral de riesgo para indicar estatinas también lo colocan en mayor a 10%.

En general ningún sistema de puntuación está validado en la Argentina. Localmente se puede utilizar el score de riesgo diseñado para América Latina, zona B (República Argentina) por la OPS y la OMS, estimando un riesgo moderado a partir del 10%.

Grupo de alto riesgo

Estos pacientes tienen un riesgo mayor a 20% en 10 años de padecer un evento isquémico. Se incluyen en esta categoría los pacientes en prevención secundaria. En la misma categoría se encuentran muchos de los pacientes con diabetes mellitus. También pueden ser aquellos que teniendo varios factores de riesgo suman más de 20% de riesgo de padecer un evento isquémico en los próximos 10 años.

Para todos estos pacientes se consideraba en las guías precedentes como objetivo un valor de colesterol LDL menor a 100 mg/dl, con una meta opcional para pacientes de muy alto riesgo de 70 mg/dl. Esta propuesta de las guías norteamericanas ATP III fue objeto de controversia (como veremos más adelante) y revisión en las guías más recientes ACC-AHA 2013.

Los **pacientes de muy alto riesgo** son aquellos que cursan un síndrome coronario agudo, enfermedad cardiovascular y múltiples factores de riesgo mal controlados, o múltiples factores de riesgo incluido el síndrome metabólico.

Grupo de riesgo moderado

Este grupo ha sido modificado los últimos años. Antiguamente se incluía a pacientes con hipercolesterolemia y dos o más factores de riesgo. Sin embargo, la lista de factores de riesgo original que sugerían las guías norteamericanas (NCEP-ATP III), era restringida y dejaba afuera varios factores no menos relevantes.

Son aquellos cuya puntuación se halla entre 7,5 a 19% a 10 años. Se propone evaluar en ellos la ATC subclínica la cual elevaría de estar presente el riesgo a una categoría superior. Sin embargo, hay algún cuestionamiento acerca de la validez de estos métodos. La TASK FORCE en un análisis de la evidencia disponible, llega a la conclusión que no hay evidencias firmes como para recomendar sistemáticamente la realización de score cálcico coronario, PCR o determinación de índice braquicrural.

Riesgo bajo

Son pacientes que no tienen factores de riesgo o tienen solo uno. También se incluyen en esta lista las personas cuyo riesgo calculado a 10 años es menor 7,5% según las recomendaciones del ACC-AHA, aunque es tema de debate si el punto de corte debería ser más elevado o qué sistema de puntuación se debería tomar para cuantificar el riesgo. Las guías NICE, las guías canadienses y las recomendaciones de la USPTF norteamericana sugieren un punto de corte mayor a 10%.

Tratamiento no farmacológico

Los objetivos del tratamiento no farmacológico son:

1. Normalizar el peso corporal.
2. Reducir el aporte de grasas y colesterol.
3. Promover actividad física.

El régimen se debe instaurar gradualmente, con apoyo de la familia. En caso de sobrepeso u obesidad se debe procurar una dieta hipocalórica. Se debe recomendar la actividad física preferiblemente de tipo aeróbico. Como caminata, trote, remo, natación o bicicleta con una periodicidad de 3 a 5 veces por semana y cada sesión con una duración de al menos 30 a 60 minutos.

La dieta debe tener un contenido total de grasas de 25 al 30 % de las calorías. De ellas la proporción recomendada es hasta un máximo de 7 % de ácidos grasos saturados, 20% de ácidos grasos monos insaturados y 10% de AG poliinsaturados.

Dieta adecuada en calorías. Los hidratos de carbono deben representar el 50 a 60% de la dieta preferiblemente como polisacáridos complejos. El exceso de hidratos facilita el desarrollo de hipertrigliceridemia y aumenta el riesgo cardiovascular.

Los beneficios de la dieta sobre el nivel de colesterol son modestos. Con reducciones esperadas de 5 a 12 %. Se puede obtener un mayor beneficio con consejo dietético por un nutricionista.

Manejo de la dieta

Reducción de ácidos grasos saturados a menos del 7 a 10% de las calorías. Se deben limitar las grasas de origen animal. Es aconsejable reducir el consumo de carnes rojas a dos o tres veces por semana y tratar que las porciones no sean muy grandes (hasta 200 grs.), se deben evitar fiambres y embutidos. Se deben elegir cortes magros como ser nalga, cuadrada, peceto o colita de cuadril. No es recomendable la ingesta de manteca y crema de leche. No se debe comer helados de crema. Los lácteos deben ser descremados. El pollo se debe cocinar sin piel y se prefiere la pechuga por sobre la pata y muslo, con una periodicidad de 2 o tres veces por semana. Es recomendable no comer vísceras (seso, hígado, riñón, molleja, corazón), yema de huevo y crustáceos (langosta, camarón, langostino, cangrejo).

Las dietas de tipo mediterráneo ricas en grasas mono insaturadas como legumbres, frutas secas, granos, vegetales, pescado y aceite de oliva tienen un demostrado beneficio sobre la salud. Los ácidos grasos mono insaturados tienen un efecto saludable sobre los lípidos ocasionando una reducción del colesterol LDL y aumento del C-HDL. Se encuentran en los aceites de oliva y soja, frutas secas y aceitunas. Los ácidos grasos poli insaturados se encuentran como omega 3 u omega 6. Tienen efecto discreto sobre el colesterol, pero son saludables a nivel cardiovascular y pueden lograr reducciones en los niveles de triglicéridos.

Se deben evitar las grasas *trans* contenidas en margarinas y, por ende, en muchos productos de panadería.

Los carbohidratos de absorción rápida con alto índice glucémico se deben reducir pues aumentan los triglicéridos y se debe procurar ingreso de carbohidratos complejos contenidos en frutas y verduras.

Los esteroides vegetales reducen la absorción de colesterol y sales biliares. Se encuentran contenidos en porotos de soja, aceite de maíz, aceite de oliva (en menor proporción) y aceite de sésamo.

Se recomienda aporte rico en fibras con un ingreso de, al menos, 10 a 25 grs por día. Como esto es difícil de cuantificar, como recomendación general se propone un consumo de 5 porciones diarias de vegetales y frutas. Colaboran en reducir los niveles de colesterol. Entre ellas tenemos: salvado de avena, legumbres, porotos de soja, garbanzos, zanahoria, brócoli, manzanas y cítricos. Las fibras colaboran en la reducción de los niveles de colesterol quizás a través del atrapamiento de sales biliares en la luz intestinal, lo que ocasiona una reducción de las sales biliares con aumento de la síntesis hepática de las mismas para compensar y la consiguiente reducción de los niveles de colesterol.

El consumo moderado de alcohol produce elevación del C-HDL, hasta 30 grs/día en el varón y 20 grs/día en la mujer.

La adherencia a la dieta mediterránea, rica en frutas secas y grasas poliinsaturadas se asocia a menor mortalidad. El estudio PREDIMED comparó el efecto de una dieta mediterránea vs placebo en un grupo de 7.734 personas durante 4,8 años de seguimiento. Un grupo de pacientes recibió aporte de aceite de oliva alrededor de 50 gramos por día, otro grupo frutas secas 30 grs/día y un grupo placebo comparador. La variable suma de muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal se redujo en forma significativa un 30% en los dos primeros grupos.

Un programa de ejercicio regular tiene un favorable efecto sobre el perfil lipídico. Es difícil establecer un límite al mismo, pero parece que, al menos, una actividad aeróbica con trote o caminatas de alrededor de 150 minutos semanales como mínimo sería suficiente para lograr junto a la dieta una reducción en los valores de colesterol total. Un nivel de actividad de al menos 30 minutos la mayor parte de los días se asocia a reducción de mortalidad. El ejercicio puede aumentar el C-HDL 1,9 a 2,5 mg/dl, reduce C-LDL 3,9 mg/dl y triglicéridos 7,1 mg/dl. Sin embargo, los efectos parecen mayores en aquellos que tienen enfermedad cardiovascular. El ejercicio combinado con la dieta logra reducciones de C-LDL 7 a 15%, aumenta el C-HDL 5 a 14% y reduce los triglicéridos 4 a 18%.

La dieta sola puede lograr una reducción de 5 a 15% en los niveles de colesterol, 4 a 18% en los triglicéridos y aumento del C-HDL de 8 a 30%.

El aporte de vitaminas y antioxidantes no ha demostrado ningún beneficio.

Recientemente se ha publicado una actualización largamente esperada del ATP III. Las nuevas guías norteamericanas conocidas como ACC-AHA 2013 reconocen distintas categorías de riesgo donde se justificaría tratamiento con estatinas como ser:

- Pacientes de 21 a 75 años con C-LDL > 190 mg/dl o TGS > 500 mg/dl sin causas secundarias que lo justifiquen.
- Pacientes en prevención secundaria.
- Pacientes con diabetes mellitus sin enfermedad cardiovascular de 40 a 75 años de edad.
- Pacientes de 40 a 75 años en prevención primaria, C-LDL entre 70 y 189 mg/dl y riesgo calculado mayor a 7,5%.

Las guías ACC-AHA 2013 tienen varios puntos que han sido criticados. Uno de ellos es el punto de corte de 7,5% de riesgo, que aplicando el nuevo sistema calculador sobreestimaría el riesgo entre 70 a 150%, por lo que probablemente un umbral mayor sería aconsejable.

Principales drogas

- Inhibidores de HMG Co A reductasa. Estatinas
- Fibratos.
- Ácido nicotínico.
- Resinas.
- Omega 3.
- Ezetimibe.
- Lomitapide.
- Mipomersen.
- Inhibidores de PCSK-9.

Estatinas

Las estatinas producen inhibición competitiva de la enzima intracelular HMG Co A reductasa que sintetiza colesterol en hígado. Producen reducción de la síntesis de colesterol, pero a su vez lleva a un incremento en la expresión de receptores de C-LDL en la superficie del hepatocito, con lo que ocasionan un incremento en el catabolismo del colesterol. Las estatinas logran reducción del C-LDL en forma dosis dependiente, en general cada duplicación de una dosis dada reduce el C-LDL un 6%.

Atorvastatina logra una reducción entre 20 y 65%, rosuvastatina logra reducciones de hasta 65% en dosis de 40 mg/día. Simvastatina reduce colesterol hasta un 46% en dosis de 80 mg/día. Pravastatina reduce el colesterol hasta un 34% a dosis de 40 mg/día y fluvastatina 26% en dosis máximas. La concentración de triglicéridos declina discretamente con el uso de estas drogas, entre 10 y 30%. Entre ellas atorvastatina logra el mayor efecto con reducciones de 30%, le sigue el pravastatina con 24%, simvastatina 18%. Las estatinas producen aumento discreto del colesterol C-HDL entre 5 a 10% y no afectan los niveles de la Lipoproteína Lp (a).

Las estatinas tienen efectos sobre a placa aterosclerótica que van más allá de la reducción del colesterol. Ocasionan un cambio en la composición de la placa y mejoran la función vascular, coagulación y tono vasomotor. Las estatinas reducen la proliferación de la célula muscular lisa en la pared arterial. La susceptibilidad oxidativa de las partículas de C-LDL disminuye con las estatinas y mejoran la función endotelial. También reducen los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno y la agregación plaquetaria. Los niveles de proteína C reactiva disminuyen y aumentan los niveles de óxido nítrico.

Las estatinas reducen eventos cardiovasculares, mortalidad total y mortalidad cardiovascular de manera significativa. Por esta razón se consideran drogas de elección en el tratamiento de la hiperlipidemia.

Las estatinas han mostrado beneficios en prevención primaria, y secundaria:

Prevención primaria define a pacientes que no han tenido eventos cardiovasculares. Los estudios en prevención primaria muestran reducción significativa de eventos cardiovasculares, si se seleccionan en forma apropiada los pacientes de mayor riesgo. Varios estudios y metaanálisis se han publicado en los últimos años sobre este tema.

En el estudio WOSCOPS reclutaron pacientes de sexo masculino con hipercolesterolemia, con un valor de C-LDL promedio alrededor de 190 mg/dl y varios factores de riesgo, incluso 16% pertenecían a la categoría de prevención secundaria. La pravastatina en dosis de 40 mg redujo el riesgo de infarto y muerte por cardiopatía isquémica 31% (HR 0,69 con IC 0,57-0,83). En términos absolutos la variable primaria se desarrolló en 7,9% vs 5,5%, lo que implica una reducción absoluta de 2,4% y un NNT de 53.

En el estudio AFCAPS-Tex-Caps, un grupo de pacientes con hipercolesterolemia con un valor medio de C-LDL 150 mg/dl recibió lovastatina 20 a 40 mg/día. Se redujo el riesgo de infarto o muerte súbita 37% (RR 0,63 IC de 0,50-0,79). La reducción en términos absolutos llegó a 2,03%, con un NNT de 49. No se demostraron diferencias en la mortalidad cardiovascular.

El estudio ASCOT evaluó los efectos un tratamiento hipolipemiante con atorvastatina vs placebo en pacientes hipertensos con colesterol normal y factores de riesgo cardiovascular. La lista heterogénea de factores de riesgo abarcaba hipertrofia ventricular izquierda, ACV, enfermedad arterial previa, diabetes, AIT, sexo masculino, proteinuria o microalbuminuria, tabaquismo y edad mayor a 55 años. Con lo cual se mezclan elementos de prevención primaria con secundaria. Los pacientes tratados con atorvastatina lograron una reducción de un 36% en la variable IAM fatal y no fatal (HR 0,64 IC 0,50-0,80), aunque visto el resultado en términos absolutos fue de solo 1,1% y el NNT llegó a 94.

El estudio PROSPER³⁴ evaluó el rol de una estatina en pacientes ancianos de 70 a 82 años con múltiples factores de riesgo y valores de colesterol entre 4 mmol/l a 9 mmol/l, equivalentes a un C-total mayor a 154 mg/dl. Un grupo recibió pravastatina 40 mg y otro grupo placebo. Se logró una reducción de la suma IAM fatal y no fatal de 15%, HR 0,85 (IC de 0,74 a 0,97). No hubo diferencias en el riesgo de ACV. Sin embargo, cuando hacemos análisis por subgrupos, no se demostraron beneficios en los pacientes ancianos sin enfermedad cardiovascular previa, es decir, en prevención primaria, ni tampoco en mujeres.

El estudio MEGA reclutó pacientes con valores de colesterol total entre 220 a 270 mg/dl. Se comparó pravastatina 10 a 20 mg vs placebo. La variable primaria fue la suma de eventos coronarios IAM fatal y no fatal, angina, revascularización o muerte súbita se redujo 33%, HR 0,67 (0,49-0,92). Pero en términos absolutos la reducción fue de 0,63%. Como consecuencia el NNT es de 119 pacientes. No hubo diferencias en el riesgo de ACV o la mortalidad cardiovascular.

Hasta aquí se puede observar que los estudios en prevención primaria muestran beneficios modestos expresados en términos absolutos que van de una reducción de 0,63 a 2,54% en la

suma de eventos. Como consecuencia de esta reducción modesta, el NNT (número necesario de pacientes a tratar) es cada vez más elevado en la medida que reducimos el valor basal de C-LDL inicial y el riesgo de los pacientes. En poblaciones de bajo riesgo como Japón, por ejemplo, el NNT fue de 119, en el estudio MEGA. Hasta aquí no se podían vislumbrar claros beneficios en la reducción de mortalidad cardiovascular.

En el estudio ALLHAT, el agregado de pravastatina a pacientes con hipertensión y algún factor de riesgo adicional no demostró beneficios.

*Hasta aquí las estatinas habían demostrado reducir eventos, pero no reducían mortalidad en pacientes en prevención primaria.

Esto fue hasta la aparición del estudio JÚPITER. En este estudio los pacientes se seleccionaron por elevación de la proteína C reactiva, más que por el valor de colesterol. El criterio de inclusión fue un valor de PCR mayor a 2 mg/l, con un valor de C-LDL menor a 130 mg/dl. Los pacientes que recibieron 20 mg día de rosuvastatina tuvieron una reducción en el riesgo de la variable combinada IAM, ACV, angina o muerte cardiovascular de 46% (HR 0,56 IC de 0,46 a 0,69). Los beneficios según los autores fueron de tal magnitud, que llevaron a la suspensión prematura del estudio antes de lo previsto, al cabo de 1,9 años. Esto es un elemento de crítica, pues es sabido que esto pudo sobrestimar los beneficios y subestimar los riesgos, como suele suceder toda vez que un estudio se suspende antes de lo previsto, consecuencia por un fenómeno de regresión a la media entre otras cosas.

Es llamativo que en el estudio JUPITER hay discordancia sobre los datos de mortalidad cardiovascular, dado que no hay diferencias en la mortalidad por IAM y ACV, de manera que no queda claro cómo se explican las diferencias de mortalidad halladas en el estudio.

El estudio HOPE 3 tuvo un diseño factorial 2 x 2, de manera que un grupo de pacientes recibió rosuvastatina 10 mg/día vs placebo y otro grupo valsartan 16 mg + HTZ vs placebo. En la rama rosuvastatina se seleccionaron 12.705 pacientes varones de edad mayor a 55 años y mujeres mayores a 65 años, con elevada relación cintura-cadera, antecedentes de disglucemia, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura y tabaquismo. La variable primaria fue muerte cardiovascular, IAM + ACV no fatal. El colesterol basal fue de 201 mg/dl y se redujo en el grupo tratado con rosuvastatina 39,6 mg/dl. La duración fue de 5,7 años, al cabo de los cuales se redujeron los eventos 24% (RR 0,76 IC 0,64 a 0,91) con un NNT de 91.

Se han publicado varios metaanálisis en prevención primaria, aunque un problema que adolecen es que incluyen pacientes que han tenido eventos previos. Por lo tanto al incluir pacientes con eventos previos los beneficios de las estatinas se ven magnificados.

Se ha cuestionado las estatinas en prevención primaria sobre todo en pacientes de bajo riesgo.

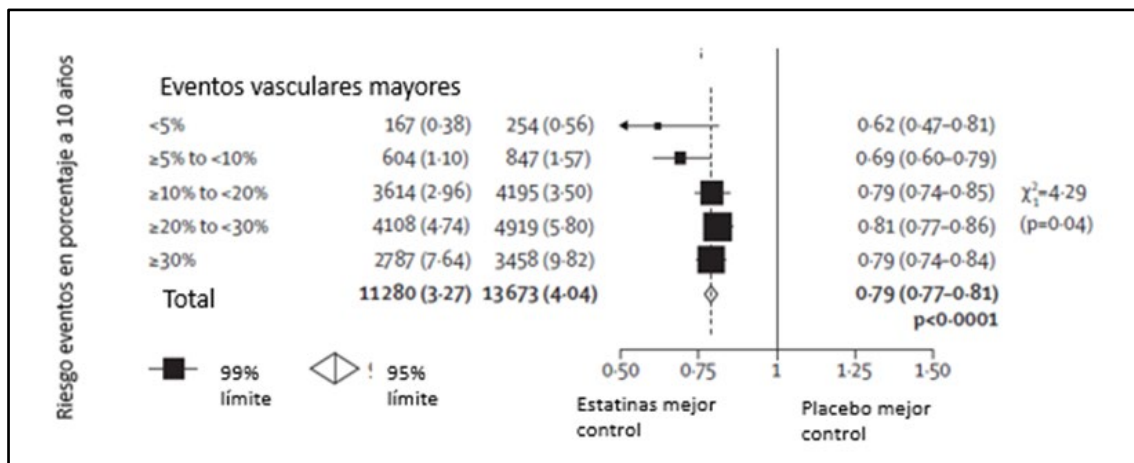
En meta análisis con un total de 42.848 pacientes, se compararon estatinas con placebo. Se logró una reducción significativa de eventos de 29,2% (RR 0,71 con un IC de 0,60 a 0,83), sin reducción en la mortalidad (RR 0,92 IC 0,84 a 1,01).

Otro metaanálisis, con inclusión de 70.338 pacientes, con el agregado de los estudios JÚPITER, CARDS y ASPEN (estos últimos en diabéticos). Pudieron demostrar una reducción de la mortalidad total que en términos relativos es de 12% (RRR 0,88 IC 0,81-0,96), pero en términos

absolutos fue discreta, solo de 0,6%. Se redujeron también los eventos mayores alrededor de un 30% (RR 0,70 IC de 0,61-0,81), pero en términos absolutos la reducción sigue siendo discreta (1,3%). Los resultados dependieron de la inclusión del estudio JÚPITER, cuyos cuestionamientos metodológicos hemos comentado previamente.

El "Cholesterol Treatment Trialist" fue un metaanálisis, donde se incluyeron todos los estudios que tuvieran al menos 2 años de duración y más de 1000 pacientes. Tuvo varias fases y obtuvieron los datos originales de los autores de los principales trabajos publicados. En total analizaron 27 estudios, con un total de 174.149 pacientes. El C-LDL basal fue 3,7 mmol (143 mg/dl), se redujo en el grupo tratado con estatinas, en promedio 1,08 mmol (41,7 mg/dl) en 4,8 años de seguimiento. Se redujeron los eventos cardiovasculares 21%, por cada mmol de reducción de C-LDL colesterol. La reducción se obtuvo en todos los eventos. La mortalidad cardiovascular se redujo 12% por cada mmol de reducción del C-LDL. En pacientes sin enfermedad cardiovascular, se observó reducción de mortalidad que llegó a un 15%. No hubo aumento de mortalidad no cardiovascular (**Tabla 13.4**).

Tabla 13.5. Resultados de estudio de los trialistas CTT.



Este fenómeno se pudo observar en todas las categorías de riesgo, incluso en las de menor riesgo. En la categoría de riesgo menor a 5%, (riesgo muy bajo) lograron una reducción de eventos de 38%; RR 0,62 (0,47 a 0,81), la categoría de riesgo 5 a 10% una reducción de 31%; RR 0,69 (IC de 0,60 a 0,79). Como se puede ver, la reducción se mantuvo en las categorías de menor riesgo, expresados en términos relativos, pero en términos absolutos los beneficios son cada vez menores, cuanto menor sea el riesgo del paciente. En pacientes con riesgo menor a 10 % en 5 años se evitarían 11 eventos por cada 1000 tratados. Se podría desarrollar miopatía en 0,5 por cada 1000 y rabdomiolisis 0,1 por mil. El riesgo de ACV hemorrágico sería de 0,5 por 1000 y de un nuevo caso de Diabetes 0,1 % por año por cada 1000 tratados. Habría que hacer un balance adecuado para tomar decisiones individuales, pues los beneficios de las estatinas en pacientes de bajo riesgo son muy discretos. Por otra parte, se presentan los problemas de los efectos adversos vinculados a las estatinas, máxime a dosis moderadas o altas.

Finalmente, como conclusión, las estatinas en prevención primaria pueden disminuir los eventos cardiovasculares pero su magnitud de efecto está relacionada al riesgo cardiovascular basal del paciente.

Prevención secundaria: Las estatinas demostraron eficacia en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. En varios estudios y metaanálisis demostraron reducir de manera significativa tanto eventos como mortalidad. Entre los estudios que compararon estatinas contra placebo tenemos el estudio 4-S, LIPID, CARE y HPS. Otros estudios que compararon dosis altas versus dosis bajas de Estatinas como el PROVE IT, TNT, IDEAL y A To Z Trial.

Los estudios que compararon estatinas contra placebo fueron los que encontraron los resultados más significativos, con reducción de mortalidad total y cardiovascular. Los valores basales de C-LDL de los pacientes reclutados fueron más elevados, comparados con los estudios donde se compararon estrategias intensivas con el cuidado usual.

En el estudio 4-S el valor basal de C-LDL fue 190 mg/dl, y se redujo con simvastatina 35% llegando a un valor promedio de 119 mg/dl. Se redujo mortalidad total 30% y la mortalidad de causa coronaria 42%. La suma de eventos mayores IAM fatal y no fatal se redujo 34%.

En el estudio LIPID el C-LDL promedio al ingreso fue de 150 mg/dl, se redujo en el grupo pravastatina a un valor de medio de 112 mg/dl. Luego de 7 años se redujo la mortalidad de causa coronaria alrededor de 24% y la mortalidad total 22%. La suma IAM fatal y no fatal, que fue objetivo primario compartido en varios estudios, se redujo 24% (RR 0,76 IC 0,68-0,85).

En el estudio CARE, el valor de C-LDL al ingreso fue de 139 mg/dl, se redujo a 97 mg/dl en los tratados con pravastatina. Se obtuvo una reducción de 24% en la suma IAM no fatal y muerte causa isquémica.

En suma en todos estos estudios demostraron una reducción significativa en eventos duros como mortalidad total, cardiovascular y suma de eventos. La reducción se lograba con valores de C-LDL cada vez más reducidos al inicio, lo que en su momento llevo a las guías americanas a proponer un objetivo de C-LDL menor a 100 mg/dl en prevención secundaria.

El estudio "Heart Protection Study" (HPS), reclutó a pacientes con un valor de C-LDL sustancialmente más bajo, con un valor promedio de 132 mg/dl. Se redujo en el grupo simvastatina la mortalidad global 13% y la mortalidad cardiovascular 17%. Se observó reducción de la incidencia de un primer infarto de un 27% y de un primer ACV un 25 %.

Los estudios donde se compararon estatinas contra placebo fueron categóricos en demostrar los beneficios de las estatinas. La diferencia de C-LDL entre los grupos experimental y control fue de 38 a 71 mg/dl y la variable primaria tuvo una reducción significativa en todos ellos.

Entre los estudios que compararon dosis altas versus dosis bajas de estatinas tenemos el PROVE IT, en pacientes luego de un síndrome coronario agudo. Se compararon dosis altas de atorvastatina de 80 mg vs dosis altas de pravastatina 40 mg. El C-LDL basal promedio fue de 106 mg/dl, se redujo con pravastatina 95 mg/dl, vs 62 mg/dl en el grupo atorvastatina. Luego de 2 años la suma de muerte de cualquier causa, IAM, angina inestable, revascularización o ACV se redujo 16%, (RR 0,84; IC 0,95-0,74). No hubo diferencias en mortalidad general.

El estudio TNT comparó tratamiento intensivo con atorvastatina 80 mg por día vs atorvastatina 10 mg, en pacientes con cardiopatía isquémica estable. El valor de C-LDL obtenido con cada brazo de tratamiento fue de 101 mg /dl en el grupo dosis bajas vs 77 mg/dl en el grupo dosis altas. La variable primaria fue infarto fatal y no fatal, ACV, paro cardíaco o muerte por cardiopatía isquémica, se redujo un 22%, (RR 0,78 – IC 0,69 a 0,89), en términos absolutos la reducción fue de 2,2 %. No hubo diferencias en mortalidad cardiovascular.

El estudio IDEAL comparó 20 mg de simvastatina vs 80 mg de atorvastatina. El C-LDL se redujo a 104 mg /dl en el grupo simvastatina vs 81 mg/dl en el grupo atorvastatina. La variable primarias fue la suma infarto de miocardio, muerte de causa coronaria o resucitación cardiovascular no tuvo reducción significativa (RR 0,89; IC 0,78-1,01). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular.

El estudio A to Z en pacientes con síndrome coronario agudo comparó simvastatina 40 mg/día por un mes y luego 80 mg/Día vs placebo por 4 meses y luego 20 mg/día de Simvastatina. El valor del C-LDL el grupo demorado se redujo a 77 mg/dl, mientras en grupo intensivo se redujo a 67 mg/dl. La suma muerte cardiovascular, IAM; readmisión en una Unidad Coronaria o ACV no mostro diferencias (RR 0,89 IC 0,76 a 1,04).

En los estudios que compararon dosis máxima vs dosis usual de estatinas el C-LDL basal se hallaba en un rango de 98 a 121 mg/dl, sustancialmente más bajo que los valores de los estudios anteriores. La diferencia de C-LDL obtenida entre los tratamientos fue mucho menor, 14 a 33 mg/dl. En contraste con lo hallado en los estudios frente a placebo, aquí sólo se observó una diferencia estadísticamente significativa para la variable primaria en 2 de los 4 trabajos (PROVE-IT y TNT) y para los eventos coronarios mayores sólo en el TNT, requiriéndose tratar 60 pacientes durante 4,9 años para evitar un evento. El estudio A to Z no demostró beneficios con las altas dosis al igual que el estudio IDEAL.

A modo de cierre la prevención secundaria es el nicho categórico sin duda donde el tratamiento con estatinas aporta su máximo beneficio en términos absolutos. De todas maneras, a la fecha queda discutir los potenciales beneficios de tratar de alcanzar metas de colesterol más exigentes.

Efectos adversos

Unos de los efectos adversos más comunes de las estatinas son los síntomas musculares. Las estatinas pueden producir diferentes alteraciones en el musculo, desde dolor muscular, calambres, miositis y más raramente rabdomiólisis. Los mecanismos propuestos serian varios y tienen que ver con las acciones farmacológicas de las estatinas. La inhibición de la HMG Co A reductasa ocasiona depleción del mevalonato que desencadena ciertos procesos críticos en la integridad del musculo esquelético. Habría alteraciones de la coenzima Q 10 en las mitocondrias, reducción en las proteínas G que tiene que ver con el mantenimiento de las membranas celula-

res. Habría una depresión de isoprenoides, que ocasionarían aumento del calcio celular y producirían activación de la enzima caspasa con daño del miocito. Otro de los mecanismo propuestos es la depleción del colesterol ocasionaría alteraciones de la membrana de la célula muscular.

Una de las formas de presentación es la mialgia cuando se presenta solo dolor muscular pero no hay elevación de la CPK. Sin embargo, también se desarrollan a veces otros síntomas menos específicos, como calambres, debilidad, pesadez, exacerbados por el ejercicio físico.

Otras formas menos frecuentes de toxicidad muscular son la miositis cuando en presencia de síntomas musculares se detecta además elevación de CPK. Se han descrito incluso miositis autoinmunes desencadenadas por estatinas.

La rhabdomiólisis es la forma más grave y menos frecuente de toxicidad muscular en este último caso hay elevación de CPK mucho mayor, alrededor de 10 a 40 veces, asociada a aumento de la creatinina y mioglobulinuria. Los pacientes presentan además de dolor muscular síntomas de tipo gripal, fiebre, debilidad y orinas oscuras, aunque en la mitad de los casos no dan síntomas musculares.

Las mialgias son frecuentes y se desarrollan en 1,5 a 3% de los casos. Sin embargo cuando lo evaluamos en trabajos sin selección de pacientes, el síntoma es muchos más frecuente. El estudio PRIMO en Francia con un seguimiento de 7924 pacientes tratados con dosis altas de Estatinas reporto efectos adversos musculares en 10,5 % de los casos.

Las dosis altas dosis de simvastatina y atorvastatina fueron asociadas con mayor frecuencia de síntomas musculares que rosuvastatina, pravastatina o fluvastatina. Los síntomas se desarrollan con mayor frecuencia en pacientes físicamente activos. Otros factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad muscular son edad mayor a 70 años, insuficiencia renal crónica, presencia de hepatopatía, sexo femenino, fragilidad, presencia de polimedicación e hipotiroidismo. El riesgo de miositis por estatinas se eleva en los pacientes que están tomando otras medicaciones como ácido nicotínico, fibratos, ciclosporina, diltiazem, itraconazol o eritromicina.

El aumento de las enzimas hepáticas se desarrolla en 0,5 a 2,5% de los casos. Es más frecuente con estatinas hidrosolubles. Puede haber un discreto aumento enzimático las primeras 12 semanas de tratamiento y no se asocia a cambios histopatológicos. Es materia de debate el alcance del aumento. Pues no se ha demostrado alteraciones en la biopsia hepática en estos casos. Se atribuye a aumento de permeabilidad de la membrana del hepatocito, que ocasiona escape de enzimas. Por ello se ha acuñado el término transminasitis para definir este fenómeno y no se vincularía a hepatotoxicidad.

La hepatitis por estatinas puede adoptar una presentación de tipo colestásico, citolítico o bien de tipo mixto. Se ha sugerido que un aumento enzimático sería relevante si alcanza un valor, al menos, 10 veces por sobre el valor normal. Otros autores proponen como criterio de diagnóstico un aumento, de al menos, 3 veces con un aumento de la bilirrubina total de más de 2 veces sobre el valor normal.

Las elevaciones son mayores con altas dosis, llegando a 3 % de los casos. Parece que las estatinas de tipo hidrófilo son más hepatotóxicas a dosis altas que los liposolubles.

Algunos proponen monitorear los niveles de transaminasas. Se considera un valor elevado si es mayor a 3 veces el límite superior a lo normal. En tal caso se debe repetir el análisis dentro de la semana y si persisten elevadas se procede a suspender el medicamento. La mayoría de las elevaciones se resuelven en forma espontánea. Por esta razón se pone en tela de juicio la necesidad de monitoreo de transaminasas en pacientes con estatinas, pero de hacerlo sería a las 12 semanas a fin de evitar aumentos sin significación clínica. En algunas situaciones donde las enzimas están elevadas previamente no habría inconvenientes con el empleo de estatinas, como la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) que incluso mejora con estas drogas.

Al igual que los fibratos se han reportado algunos casos de carcinogenicidad en animales con esta familia de drogas. Si bien las dosis utilizadas en animales fueron bastante elevadas, en proporción a las dosis empleadas en seres humanos. Las evidencias son bastante controvertidas. En algunos trabajos publicados se detectó aumento del riesgo de cáncer como en el estudio CARE, y PROSPER. En otros estudios no se ha detectado riesgo de cáncer. En extensos metaanálisis tampoco se ha informado aumento de riesgo de cáncer.

Se ha reportado aumento de riesgo de diabetes con estatinas en dosis altas. En el estudio Women Health en un seguimiento de 153.808 mujeres sin diabetes, se reportó un aumento riesgo de 71%, observada para todas las estatinas. En el estudio JUPITER también se detectó aumento de riesgo de diabetes, aunque no tuvo impacto en los beneficios demostrados por rosuvastatina. En un metaanálisis se reportó un aumento de riesgo de 13%. El riesgo es bajo de manera que se puede desarrollar un caso de diabetes sobre 255 pacientes tratados en 4 años, en contraposición se evitarían 5,4 eventos por cada 255 pacientes en ese mismo lapso. El riesgo de diabetes es dosis dependiente. Esto se traslada en 2 casos adicionales de diabetes por cada 1000 pacientes por cada tratamiento intensivo.

Efectos adversos menos comunes son insomnio, cefalea y fatiga. La intolerancia digestiva se presenta como constipación, dolor abdominal, flatulencia y náuseas. Se han desarrollado cataratas en animales, pero no hay casos reportados en humanos y los estudios largo plazo por ahora no han demostrado este efecto.

Hay casos descritos de miopatía autoinmune en pacientes tratados por desarrollo de anticuerpos contra la enzima HMG co A reductasa. No siempre mejoran con la suspensión y requieren tratamiento inmunosupresor.

Conveniencia farmacocinética

Las estatinas se absorben bien por vía oral. Tienen alta unión a las proteínas plasmáticas. Simvastatina se absorbe bien por vía oral, pero está sujeta a un fenómeno de primer paso que limita su biodisponibilidad. Es liposoluble y atraviesa la barrera hematoencefálica. Tiene poca eliminación renal, no es necesario modificar la dosis en la insuficiencia renal. La vida media es de 1,5 a 3 horas aproximadamente.

Atorvastatina se metaboliza por la misma vía que el simvastatina, pero tiene una vida media más prolongada de alrededor de 14 horas.

Pravastatina tiene una excelente absorción oral de alrededor de 98%. No tiene, a diferencia de los demás estatinas, fenómeno de primer paso. Tiene una unión a las proteínas de 50%. Es metabolizada por sulfatación. Por esta razón las drogas que interfieren con el metabolismo del sistema P450 no ejercen interacciones. Es hidrofílica y no cruza la barrera hematoencefálica.

Rosuvastatina también es hidrofílica y es metabolizada por el sistema citocromo CYP 2 C9 en hígado. Tiene una vida media más prolongada alrededor de 19 horas. Fluvastatina es metabolizada también por el sistema CYP 2 C9 y su vida media es de 4,5 horas.

Tanto la atorvastatina como la rosuvastatina, al tener vida media prolongada, son pasibles de administrarlas en cualquier momento del día; el resto de las estatinas se administran por la noche ya que es el momento de mayor síntesis hepática de colesterol.

Las estatinas, en general, son metabolizadas en el sistema citocromo P 450, en hígado. Existen diferentes isoenzimas que se encargan del metabolismo. La CYP 3A4 metaboliza el mayor número de las drogas en humanos y representa más del 60% de la actividad enzimática. En este sistema se metaboliza simvastatina, atorvastatina y lovastatina. También se metabolizan por esta vía el itraconazol, otros azoles, diltiazem, ciclosporina, eritromicina, cisapride, inhibidores de proteasas, antidepresivos tricíclicos, amiodarona, danazol, tamoxifeno, sildenafil, vincristina, fenobarbital, etc.

Interacciones: La ciclosporina inhibe el citocromo P450 CYP3A4 y reduce el metabolismo de simvastatina con mayor riesgo de miopatía. Por esta razón no deben emplearse dosis mayores a 10 mg/día de simvastatina cuando se usa asociado a ciclosporina. Los macrólidos particularmente la eritromicina también inhiben la enzima CYP3A4 aumentando los niveles de simvastatina. Es recomendable reducir las dosis de simvastatina a la mitad cuando se administran macrólidos. Los azoles como el itraconazol también inhiben el metabolismo del simvastatina. Se debe reducir la dosis a la mitad o suspenderlo transitoriamente. El jugo de pomelo también reduce el metabolismo.

Contraindicaciones: Enfermedad hepática activa, o anomalías persistentes en las enzimas hepáticas. Se contraindican en el embarazo y la lactancia

Fibratos

Los fibratos se unen al receptor de Peroxisomas, PPAR alfa, que se expresa en hígado, músculo y tejido adiposo. A través de la estimulación de este receptor estimulan la oxidación de los ácidos grasos. Promueven un aumento de la síntesis de la lipoprotein lipasa que se encarga de degradar los triglicéridos. Reducen la expresión de la apoproteína apo CIII que inhibe la lipoprotein lipasa de esta manera aumentan la degradación de los triglicéridos en

forma indirecta. Aumenta la expresión de las apoproteínas apo A1 y Apo A2 aumentando la síntesis de colesterol HDL. Reducen los niveles de triglicéridos 30 a 50%, aumentan el colesterol HDL 10 a 25%. El C-LDL tiene un comportamiento variable, aunque puede reducirse discretamente un 10%.

En estudios publicados hace muchos años atrás habían mostrado beneficios. En el estudio Helsinki, se reclutaron 4081 pacientes con eventos previos e hiperlipidemias de tipo IIa, IIb, y IV. Se comparó gemfibrozil vs placebo, al cabo de 5 años de seguimiento se observó una reducción en la incidencia de Infarto fatal y no fatal y muerte súbita de 34 %. No mostró diferencias en la mortalidad total

El estudio de la administración de Veteranos Va-HIT tuvo como objetivo evaluar el efecto del gemfibrozil en pacientes con cardiopatía isquémica y reducidos valores de C-HDL. El criterio de inclusión fue presencia de cardiopatía isquémica, valores normales de colesterol definidos como C-LDL < 140 mg/dl y reducidos valores de C-HDL menores a 40 mg/dl. Se reclutaron a 2531 pacientes que se separaron en un grupo placebo y otro grupo gemfibrozil 1200 mg/día En 5 años de seguimiento se redujo la suma de muerte cardiovascular y IAM no fatal 22%, (RR 0,78 IC 0,65 a 0,93). No hubo diferencias en la mortalidad total.

El estudio BIP ensayó el añadido de bezafibrato a pacientes con cardiopatía isquémica con colesterol menor a 250 mg/dl, niveles reducidos de C-HDL, y elevados de triglicéridos. No se lograron beneficios en la reducción de la variable IAM fatal y no fatal. En un análisis de subgrupos hubo algún beneficio en pacientes con triglicéridos mayores a 200 mg/dl, y en pacientes con síndrome metabólico.

El estudio FIELD tuvo como objetivo evaluar los efectos del fenofibrato sobre la morbimortalidad en pacientes con diabetes tipo 2. Se reclutaron 9.795 pacientes con diabetes tipo 2 que se randomizaron a fenofibrato 200 mg/día o placebo. Luego de un seguimiento promedio de 5 años, la variable primaria IAM fatal y no fatal no tuvo reducción significativa (HR 0,89 con un IC de 0,75 a 1,05) pese la reducción en los valores de colesterol en 11%, y de los triglicéridos en 29%. Las variables secundarias ACV, IAM fatal y no fatal, tuvieron una reducción de 11% (HR 0,89 con un IC de 0,80 a 0,99).

El estudio ACCORD de diseño factorial donde se reclutaron en una rama pacientes diabéticos con un valor de C-LDL 60 a 180 mg/dl, C-HDL menor a 55 mg/dl, TGS menores a 750 mg/dl. Se incluyeron 5.518 pacientes que se separaron en un grupo simvastatina + placebo y otro grupo simvastatina + fenofibrato 160 mg/día. Se eligió variable el tiempo al primer evento (IAM, ACV, MUERTE). No se demostraron beneficios al terminar el estudio, con una tendencia a la reducción no significativa estadísticamente, HR 0,92 (IC de 0,75 a 1,10). Cuando se analizaron los subgrupos de los estudios con fibratos, se evidenció que, en aquellos pacientes con TG >200 mg/dl y C-HDL < 40 mg/dl, el beneficio encontrado fue estadísticamente significativo.

Tabla 13.6. Resultados principales estudios con fibratos.

Estudio	Inclusión	Eventos	Mortalidad
HELSINSKY	Hiperlipidemias II B III y IV Post IAM N:4081	Reducción 34 %	N.S.
Va Hit	C-LDL < 140 C-HDL < 40 %. IAM N:2531 Duración: 5,1 años	RR 0,78 IC 0,65-0,93	Mortalidad total 0,89 (0,73 a 1,08)
BIP	C Isquémica C 180 a 240 C-HDL < 45 TGS < 300 N: 3090	Reducción fue 9,4 % P de 0,26. Reducción no significativa.	N.S.
FIELD	N.9795 DBT tipo 2	Reducción eventos RR 0,89 (IC 0,75-1,05)	Mortalidad CI 1,19 (0,90 a 1,57)

Nota. En metaanálisis los fibratos reducen desarrollo de nuevos eventos 22% (OR 0.78 IC 0,69 a 0,89), pero no reducen mortalidad (OR 1,05 IC 0,95 a 1,15).

Como conclusión, hay algunas evidencias que permiten en caso de no poder usar estatinas, emplear a los fibratos como alternativa para reducción de eventos cardiovasculares.

Los fibratos son los fármacos que más evidencias tienen en cuanto a eficacia de reducción de triglicéridos, por lo que son de indicación ante hipertrigliceridemias moderadas-graves (mayor a 500 mg/dl).

Farmacocinética

El gemfibrozil y fenofibrato se absorben más de un 90% por vía oral. El nivel máximo en plasma es alcanzado aproximadamente en 1 a 4 horas. Los niveles plasmáticos son proporcionales a la dosis. La vida media de gemfibrozil es de 1,5 horas y de fenofibrato 20 horas. El 60 a 70% de las dosis se excretada como conjugados as ácido glucurónico en orina.

Efectos adversos

Generalmente los fibratos son bien tolerados. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales tales como náuseas, dolor abdominal y diarrea. Son comunes las erupciones cutáneas. Se han reportado elevaciones transitorias en los niveles de las transaminasas séricas. Pueden producir mialgias, calambres, fiebre y escalofríos.

Interacciones

Cuando se administra en forma conjunta con estatinas la incidencia de mialgias y elevación de CPK (miopatías) aumenta en forma significativa. En este efecto adverso particular, el gemfibrozil no debe indicarse junto con estatinas ya que ha demostrado mayor incidencia que el fenofibrato. Si se administra conjuntamente con anticoagulantes orales debe aumentarse la frecuencia de los controles de protrombina.

Contraindicaciones

El gemfibrozil está contraindicado en pacientes con disfunción renal severa o enfermedad hepática, incluyendo cirrosis biliar primaria. No debe administrarse en pacientes con enfermedad biliar preexistente, ya que aumenta la saturación del colesterol biliar promoviendo la formación de litiasis.

Ezetimibe

Es una droga que inhibe la absorción de colesterol por el intestino por interferir con la proteína de transporte de Niemann Pick en el ribete en cepillo. Reduce los niveles de C-LDL alrededor de 15 a 25%, en monoterapia, pero potencia los efectos de las estatinas.

En el estudio ENHANCE se ensayó el añadido de ezetimibe a pacientes con hipercolesterolemia familiar tratados con estatinas. Al cabo de 24 meses no se registraron diferencias en grado de regresión de la placa aterosclerótica carotídea entre el grupo tratado con ezetimibe más simvastatina vs simvastatina solo.

Más recientemente se han publicado dos estudios que han jerarquizado esta droga en el manejo de las hiperlipidemias. El estudio IMPROVE IT, comparó simvastatina 40 mg vs simvastatina más ezetimibe en pacientes con síndrome coronario agudo. Se reclutaron 18.144 pacientes. Al cabo de 7 años se redujo el riesgo de nuevos eventos 7% (RR 0,93 IC de 0,89 a 0,99), y en términos absolutos 2%. Se necesitan tratar 50 pacientes en 7 años para prevenir un evento adicional. No hubo diferencias en mortalidad total o cardiovascular. Las limitaciones que tiene el estudio son varias. Una es el comparador –simvastatina 40 mg– que parecería ser una estrategia subóptima.

Comparado con ácido nicotínico no logró un efecto adicional sobre la regresión de la placa aterosclerótica en el estudio ARBITER 2.

Como se puede ver, múltiples estudios habían tratado de demostrar sin éxito que el añadido de ezetimibe podría brindar beneficios adicionales, sumado a estatinas. El estudio IMPROVE IT demostró beneficios en eventos como re-infarto y mortalidad cardiovascular en pacientes en prevención secundaria.

Por lo que el Ezetimibe ha demostrado en estudios clínicos solamente brindar beneficios adicionales en este grupo de pacientes.

Acido nicotínico

El ácido nicotínico es una de las drogas más antiguas conocidas como hipolipemiantes, desde que sus acciones se describieron por primera vez en 1955. Muchos trabajos demostraron que no solo eran efectivas en reducir los valores de las principales lipoproteínas, sino además reducir la morbimortalidad cardiovascular. En 1975 el “Coronary drug Project” mostró una reducción significativa en el desarrollo de nuevos eventos en pacientes con infarto de miocardio tratados por 5 años con ácido Nicotínico. En virtud de estos efectos fue considerada por muchos años como droga de primera elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia, sin embargo la magnitud de sus efectos colaterales la han relegado a un segundo lugar en el manejo de las formas severas que no pueden controlarse con una sola droga.

Disminuye la síntesis de VLDL a través de una disminución de su producción en hígado. Reduce la movilización de ácidos grasos libres hacia el hígado y reduce síntesis de Apo B 100. Aumenta el clearance de la lipoproteína VLDL por incrementar la actividad de la lipoproteinlipasa. Reduce la lipólisis en hígado y produce una caída de los niveles de ácidos grasos libres. Producen un aumento del colesterol HDL quizás por incrementar la síntesis de Apo A1. Transforma las partículas de C- LDL pequeñas y densas más aterogénicas en partículas más grandes menos susceptibles a la oxidación. Reduce los niveles de la Lipoproteína Lpa logra reducción del colesterol LDL de 15 a 25%, disminución del colesterol VLDL y los triglicéridos 20 a 50% y aumento del colesterol HDL entre un 15 a 30%. En forma adicional reduce los valores de la Lp A en alrededor de un tercio.

En el estudio AIM- HIGH se seleccionaron pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, que tuvieran C.-HDL reducido (menor a 40 mg/dl en el varón y 50 mg/dl en la mujer) TGS elevados entre 150 a 400 mg>/dl y C. LDL dentro del rango de tratamiento con estatinas. Se reclutaron N: 3414 pacientes que fueron tratados con simvastatina 40 a 80 mg más ezetimibe 10 mg/día con objetivo C-LDL entre 40 a 80 mg/dl un grupo, y el otro grupo recibió además ácido nicotínico en dosis de 1,5 a 2 grs día. La variable primaria suma de eventos muerte Cardiovascular, ACV, hospitalización o revascularización coronaria al cabo de 3 años no tuvo diferencias significativas pese a la reducción de los niveles de TGS y el aumento de C-HDL (RR: 1.02; 95% IC 0.87- 1.21; P = 0.79).

El HPS2 TRHIVE fue un estudio doble ciego, multicéntrico donde se comparó el añadido de niacina más laropriprant a estatinas en pacientes con antecedentes de IAM, ACV o AIT de 50-80 años. Reclutó 25.573 pacientes que fueron seguidos durante 3,8 años. No se pudo demostrar reducción de la suma de eventos con el añadido de niacina, HR 0,96 IC de 0,90 a 1,03).

Un meta análisis reciente muestra que niacina no reduce mortalidad total (RR 1,03) ni mortalidad cardiovascular (RR 0,93 – IC 0,76 a 1,12). Asociada a Estatinas no tiene efectos sobre el riesgo de IAM (RR 0,96), pero cuando se administra sola reduce riesgo de IAM no fatal (RR 0,69 IC 0,56 a 0,85).

El ácido nicotino en base a las evidencias mencionadas NO son fármacos utilizados para la reducción de eventos cardiovasculares actualmente.

Farmacocinética

Se absorbe completamente por aparato digestivo. El metabolismo de la niacina es través de dos grandes vías. La vía de la oxidación formando nicotinamida, tiene alta afinidad pero se satura rápidamente. La vía de la conjugación con glicina formando ácido nicotínico, tiene menos posibilidad de saturarse. Con la administración de formas de acción rápida la vía de la oxidación se satura y permite mayor actividad de la vía de conjugación. La formación de ácido nicotínico favorece el flush facial por síntesis de prostaglandinas. Las formas de acción prolongada tienen la capacidad de demorar la absorción por más de 12 horas, de esta manera se metabolizan por oxidación a nicotinamida, esta vía no produce flush facial pero aumenta riesgo de toxicidad hepática.

Usos

En virtud de sus efectos fue considerada por muchos años como droga de primera elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia, sin embargo la magnitud de sus efectos colaterales como las evidencias en reducción de eventos y mortalidad han hecho relegar su uso.

Efectos adversos

Uno de los efectos más comunes es el flush facial suele acompañarse de sensación de calor y prurito en la parte superior del tronco y cara. Es mediado por prostaglandinas, y suele mitigarse con el uso de aspirina en dosis bajas 50 mg unos 30 minutos antes de la ingesta del ácido nicotínico.

Es común el desarrollo de intolerancia digestiva expresada como náuseas, diarreas y dolor abdominal. En algunos casos han llevado al desarrollo de úlcera péptica. Suelen ocasionar alteraciones metabólicas como Hiperglucemia, aunque la presencia de diabetes no es una contraindicación absoluta para su utilización. Tales cambios son atribuibles al desarrollo de insulinoresistencia. También aumentan los niveles de ácido úrico y casos ocasionales de gota han sido descriptos. Puede producir aumento de las enzimas hepáticas siendo indicación de suspensión cuando la elevación alcanza 3 veces los valores basales.

Dosis

Iniciamos con una dosis de 100 mg/tres veces por día, con las principales comidas. Luego se aumenta la dosis cada 4 a 7 días hasta llegar a la dosis plena de 1,5 gramos día. Con las formas de liberación lenta no conviene superar la dosis de 2 grs/ día. La dosis máxima es de 6 gramos/día.

Omega 3

Los ácidos grasos poliinsaturados son cadenas de carbono con uno o más dobles enlaces en la estructura molecular. Se designan por la posición que ocupa el doble enlace en la cadena desde el grupo amino terminal como omega 6 u omega 3. Entre los ácidos grasos poliinsaturados tenemos omega 3 (ácido alfa linolénico) y sus derivados eicosapentaenoico: EPA docosahexaenoico DHA y omega 6 (ácido linoleico).⁹⁴ No son producidos por el organismo humano y su carencia genera alteraciones en la salud.

Son fundamentales en la estructura de las membranas celulares aportando flexibilidad a la misma. Por otra parte, dan origen a varios productos metabólicos con acciones sobre la función endotelial y la inflamación. Los derivados se denominan eicosaenoides, entre los cuales tenemos el tromboxano A2 cuya función es promover la agregación plaquetaria y la vasoconstricción y las prostaglandinas de acción opuesta.

El rol de los omega 3 en las enfermedades cardiovasculares comenzó a debatirse a partir de datos epidemiológicos de estudios en Groenlandia que demostraban que las personas que consumían dietas ricas en pescado tenían menor morbimortalidad cardiovascular.

Los omega 3 en dosis de alrededor de 3,5 grs día ocasionan reducción de la agregación plaquetaria. Influyen sobre los niveles lipídicos, pues reducen los valores de triglicéridos en plasma en dosis mayores a 3 grs día. También ejercen efectos antiinflamatorios. Reducen los niveles de Interleukina 6 y TNF, aunque se desconoce el papel a largo plazo de este efecto sobre la salud. Reducen la tensión arterial 2 a 3 mm Hg la TAS y 1 a 2 mm Hg la TAD.

El aporte de omega 3 se ha ensayado con resultados dispares en distintos estudios. En el estudio GISSI el aporte de omega 3 mostró algunos beneficios, en pacientes reclutados luego de un infarto. Se logró una reducción de 15% en el desarrollo de nuevos eventos. En la misma línea el estudio JELIS en Japón mostro beneficios, pero el diseño abierto les resta validez a los hallazgos.

La asociación americana de cardiología ha recomendado que todos los adultos coman pescado por lo menos 2 veces por semana o vegetales que contengan omega 3. Asimismo, si los pacientes tienen cardiopatía isquémica recomiendan la ingesta de 1 grs/día. En los pacientes con hipertrigliceridemia sugieren un aporte de 2 a 4 grs/dia.

Pese a todo los resultados de los omega 3 han sido contradictorios. En un metaanálisis aportado por la base de datos COCHRANE se mostraron beneficios menores en la reducción de eventos mostraron beneficios en reducción de eventos o mortalidad cardiovascular.

El estudio REDUCE IT mostró que una forma purificada de omega 3 Icosapent etil, reduce de manera significativa nuevos eventos coronarios en pacientes con hipertrigliceridemia y riesgo cardiovascular elevado en prevención secundaria.

Efectos adversos en general los omega 3 son bien tolerados, el efecto adverso más común es la intolerancia digestiva, náuseas y aliento a pescado. Se ha visto un incremento del tiempo de sangría sin embargo no hay reportes de aumento del riesgo de sangrado

Como conclusión los omega-3 podrían tener un uso en la reducción del riesgo residual en pacientes en prevención secundaria, y como alternativa o adición a fibratos en pacientes con hipertrigliceridemia severa.

Colestiramina - colestipol

Las resinas se unen a las sales biliares en el Intestino, promoviendo su arrastre por materia fecal, reduciendo la circulación enterohepática. La reducción en el pool de sales biliares ocasiona un aumento compensador en la síntesis de ácidos biliares en el hígado a expensas del colesterol. Esto ocasiona movilización del colesterol y reducción de sus niveles. La reducción en el C- LDL puede llegar a 18 a 25%, y es dosis dependiente. Como ventaja las resinas no se absorben ejerciendo sus acciones a nivel local.

En el tratamiento de la hipercolesterolemia las resinas podrían ser de utilidad en los pacientes con elevación de los valores de colesterol, con triglicéridos normales. Pueden ser empleadas en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia familiar poligénica, pero no en la Hiperlipidemia familiar combinada o la hipertrigliceridemia. Colestiramina ha demostrado reducción en la mortalidad cardiovascular en estudios de prevención secundaria hechos hace varios años. Cuando se combinan las resinas con las estatinas se logra un efecto sinérgico.

También es de utilidad la colestiramina como antipruriginoso en el tratamiento de síndromes de colestasis. La dosis recomendada es de 4 a 8 grs/día.

Tiene efecto antidiarreico, en diarreas precipitadas por exceso de sales biliares. Las dosis recomendadas son de 12 a 24 grs día en 2 a 4 tomas diarias.

Efectos adversos

Dado que no se absorben los efectos adversos se localizan en aparato digestivo (úlceras pépticas, hemorragia digestiva; pirosis. Pérdida de peso (esteatorrea) Puede producir distensión abdominal, flatulencia y constipación en 30% de los pacientes. Se debe recomendar una ingesta apropiada de fibras para evitar la constipación. En niños puede ocasionar acidosis hiperclorémica.

Interacciones

Puede afectar la absorción de la vitamina D y otras vitaminas liposolubles, pero su efecto es mínimo y de repercusión solo en niños. Las resinas se unen con la warfarina, levotiroxina, digital, tiazidas, ácido fólico, y estatinas comprometiendo su absorción. Cualquier dosis de un medicamento debe separarse por lo menos 1 o 2 horas de la dosis de resinas.

Otras drogas

Lomitapide

Es un inhibidor de la proteína de transferencia microsomal de los triglicéridos, necesaria para el ensamble de las partículas de VLDL tanto en hígado como en el enterocito.

En un ensayo clínico de diseño abierto, se reclutaron pacientes con hipercolesterolemia familiar y niveles de colesterol mayores a 500 mg/dl y triglicéridos menores a 400 mg/dl. Lomitapide redujo los niveles de VLDL y, en forma indirecta, de LDL. Los valores de colesterol se redujeron un 50% a la semana 26. La respuesta obtenida permitió reducir la frecuencia de la aféresis y en algunos casos suspenderla.

Se halla aprobada por FDA para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota.

Mipomersen

Es un oligonucleótido inhibidor de la síntesis de apo B100. En un estudio en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota se ensayó mipomersen vs placebo. Se reclutaron 45 pacientes de los cuales 28 recibieron mipomersen 200 mg subcutáneos una vez por semana y 17 recibieron placebo. El C-LDL se redujo a la semana 26 un 24%, aunque en un 12% se registró aumento de las transaminasas.

Se haya aprobado por FDA para tratamiento de hipercolesterolemia familiar homocigota cuya prevalencia es un caso cada 600 mil personas.

Puede producir intolerancia digestiva, cefalea, insomnio, reacciones alérgicas como angioedema y eleva la presión arterial. El efecto más temido y potencialmente limitante para su uso (al igual que el lomitapide) es el acumulo graso a nivel hepático (hígado graso).

Inhibidores de PCSK-9

En la superficie del hepatocito se hallan los receptores de C-LDL cuya función es la remoción de estas lipoproteínas. Los receptores captan la partícula de C-LDL y forman un complejo que

penetra dentro del hepatocito por endocitosis. En el año 2003 se descubre la enzima proproteína convertasa subtilisina-kexina 9 (PCKS-9), que se hallaba sobre expresada en pacientes con algunas formas de hipercolesterolemia familiar. La subunidad enzimática de la PCKS-9 se une al receptor de C-LDL y lo escolta hasta el lisosoma para su degradación. El receptor a su vez tiene la capacidad de retornar a la superficie del hepatocito, en una especie de mecanismo de reciclado, que se puede dar hasta 150 veces para cada receptor. La PCSK-9 facilita el mecanismo de degradación del receptor y cuando sus niveles se hayan elevados reduce el número de receptores de C-LDL en la superficie del hepatocito y como consecuencia genera mayores niveles circulantes de C- LDL.

Las dogas inhibitoras de esta enzima PCKS-9 pueden lograr reducciones del nivel de C-LDL de 50 a 60%.

Se ensayaron en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigoto o cardiopatía isquémica establecida y LDL mayor a 70 mg/dl, pese a recibir dosis máximas de estatinas. La comparación alirocumab vs placebo redujo el nivel de C-LDL 61% a las 24 semanas y llegó a 52% a la semana 72. Se desarrollaron como efectos adversos mialgias, reacciones alérgicas y trastornos cognitivos como amnesia, confusión y mareos.

En el estudio FOURIER se reclutaron pacientes con hipercolesterolemia más enfermedad vascular aterosclerótica, de 40 a 85 años, con un valor de C-LDL mayor a 70 mg/dl. Fue el primer estudio en informar como variable los eventos y la mortalidad cardiovasculares. participaron del estudio 27.564 pacientes que fueron separados, en un grupo evolucumab, el otro grupo, placebo. La variable elegida fue suma de eventos cardiovasculares. Se redujo la suma de eventos un 15% (RR 0,85 IC 0,79 a 0,92). No tuvo efectos en la mortalidad cardiovascular.

El estudio ODYSSEY con alirocumab, termina confirmando los resultados de este grupo de drogas. En un grupo de pacientes con síndrome coronario agudo alirocumab mostro una disminución de eventos cardiovasculares del 15% y una asociación con disminución de mortalidad global.

Se podrían recomendar en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigoto si los valores de C-LDL persisten elevados pesa a un tratamiento con estatinas y ezetimibe en dosis apropiadas.

Podrían ser una opción en pacientes con muy alto riesgo en prevención secundaria con valores de C-LDL por encima del umbral de LDL buscado, pese a dosis máximas de estatinas y ezetimibe.

Pueden producir reacciones alérgicas, artralgias y mialgias. Se han descripto elevaciones de transaminasas y alteraciones cognitivas. La seguridad a largo plazo de estas drogas se desconoce, pues los estudios han llegado a 18 meses. Esto es de capital importancia pues sería presumible que, una vez iniciado este tratamiento, dure toda la vida.

La mayor limitante es el precio. En Estados Unidos cuestan unos 14.000 dólares al año. Se estima que la aprobación de este grupo de drogas solo en Estados Unidos incrementaría el gasto de salud un 39%, alrededor de 129.000 millones de dólares más por año. Se estima que para que sean una alternativa costo-efectiva su precio debería bajar 60 a 85%,⁶⁹ aunque esos cálculos no son para nuestro medio, donde debería ser aún mayor.

Manejo clínico

Prevención primaria

Se trata de pacientes que no han tenido aun eventos cardiovasculares. En ellos el manejo se basa en un control adecuado de los factores de riesgo cardiovascular. Es un tema de controversia entre distintas guías cual sería el umbral de riesgo para indicar una estatina y que valores de colesterol se debería tomar.

Las guías de las *Task Force* americana definen como hiperlipidemia un valor de C-LDL mayor a 130 mg/dl y C-HDL menor a 40 mg/dl. A su vez toman como un riesgo cardiovascular (CV) sugestivo para iniciar estatinas, un valor mayor a 10% (Figura 8).

Las guías del ACC sugieren una aproximación más intensiva. Proponen tratar con dosis moderadas de estatinas a los pacientes de 40 a 75 años con C-LDL entre 70 y 189 mg/dl y riesgo CV calculado mayor a 7,5% a 10 años. Sugieren como calculador la ecuación de cohortes poblacionales americana. Se critica de estas guías que el riesgo de 7,5% es muy bajo y los beneficios serían menores. El sistema calculador por otra parte, sobreestimaría el riesgo entre 70 a 150%, por lo que probablemente un umbral mayor sería aconsejable, como sugiere la *Task Force*.

Tabla 13.7. Prevención primaria.

Diferencias entre las distintas GUIAS prevención primaria			
ATP IV	USPTF	Guías NICE	Guías canadienses
Edad 40 a 75 años Riesgo > 7,5 % * Estatinas en dosis moderadas Edad > 21 años C-LDL > 190 mg/dl TGS > 500 mg/dl Estatinas alta intensidad	Edad 40 a 75 años 1 o más factores de riesgo Riesgo > 10 % Estatinas No hay evidencias > 76 años	Edad > 40 a años Riesgo > 10 % ** Estatinas	Edad > 40 años varón 50 en mujer Riesgo > 20 % C-LDL > 135 mg/dl riesgo 10 a 20 %***

* Score del ACC de cohortes poblacionales

** Score Q-RISK

***Score de Framingham

Un adecuado balance riesgo-beneficio entre los efectos adversos de las estatinas, su beneficio potencial y riesgo cardiovascular debería preceder a la toma de decisiones y podría sugerirse un umbral mayor, quizás entre 10 a 15%, para indicar estatinas en prevención primaria.

Varios elementos pueden ser de mucho interés en el momento de la toma de decisiones en prevención primaria. Además, tener en cuenta que el control de los factores de riesgo en su

totalidad puede ser muy relevante como lo han demostrado en Inglaterra con la reducción de mortalidad cardiovascular los últimos años.¹²⁹

En análisis poblacionales la reducción de la mortalidad cardiovascular de los últimos años se explica más por el mejor de los factores de riesgo, que por el uso extendido de estatinas.

Prevención secundaria

Se considera como prevención secundaria a pacientes que tienen cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica obstructiva, ACV isquémico o aneurisma de aorta abdominal, es decir, que han padecido alguna de las manifestaciones de la enfermedad vascular aterosclerótica.

Se han publicado múltiples estudios y extensos metaanálisis acerca de este aspecto. En los estudios que compararon estatinas contra placebo como el 4-S, LIPID, CARE y HPS se encontraron los resultados más significativos, con reducción de mortalidad total y cardiovascular. En estos estudios los valores basales de C-LDL de los pacientes reclutados fueron más elevados, comparados con los estudios donde se compararon estrategias intensivas con el cuidado usual.

Los estudios que compararon dosis altas versus dosis bajas de estatinas fueron el PROVE IT, TNT, IDEA y A To Z Trial, mostraron resultados menos contundentes y solo en 2 de ellos se obtuvieron beneficios (PROVE IT y TNT).

Las estatinas tienen además del efecto hipolipemiante, una acción antiinflamatoria sobre la placa aterosclerótica. El empleo de estatinas en la fase aguda de un síndrome coronario agudo obtiene beneficios significativos. El estudio MIRACLE tuvo como objetivo determinar si un tratamiento con atorvastatina dentro de las 24 a 96 horas del evento isquémico reduce mortalidad cardiovascular. Fue un estudio randomizado doble ciego que incluyó a 3.086 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación ST. Los pacientes fueron separados en dos ramas: en una, relación 1 a 1 a atorvastatina 80 mg/día vs el grupo placebo. Se excluyeron los pacientes con colesterol elevado mayor a 270 mg/dl, de manera de evitar confundir los resultados. El estudio se prolongó durante 16 semanas. El C-LDL al ingreso fue de 124 mg/dl, se elevó al fin del estudio a 132 mg/dl en el grupo placebo y se redujo a 72 mg/dl en el grupo atorvastatina. El evento primario elegido fue infarto fatal y no fatal o isquemia recurrente que obligara a internación. Se observaron 228 nuevos eventos en el grupo tratado, es decir, un 14,8% y 269 eventos en el grupo placebo, 17,4%. Se observó una tendencia a la reducción de nuevos eventos que no alcanzó significación estadística. La reducción absoluta de eventos fue de 2,6% y la reducción relativa es de 16% (RR 0,84 IC: 0,70-1,00 P: 0,048).

En un metaanálisis de pacientes con síndrome coronario agudo se tomaron datos de 13 estudios y 17.963 pacientes. Las variables primarias elegidas fueron muerte, isquemia recurrente o IAM recurrente. A los 4 meses no se demostraron diferencias (RR 0,84 IC 0,72 a 1,02), pero estas se comienzan a notar a los 6 meses (RR 0,76 IC 0,70 a 0,84) y se mantuvieron a los 12 meses (RR 0,80 IC 0,76 a 0,84) y 24 meses (RR 0,81 IC 0,77 a 0,87). La tolerancia fue buena.

El objetivo de C-LDL se fue reduciendo con el paso de los años a la luz de las nuevas evidencias. Inicialmente se planteaba un objetivo de C-LDL menos a 100 mg/dl. En una actualización de ese consenso se propuso como objetivo en prevención secundaria el C-LDL menor a 70 mg/dl.

Las guías NICE del Reino Unido plantean concluyen que no hay diferencias demostradas entre dosis medias vs dosis altas de estatinas. Es decir, atorvastatina 20 mg vs 80 mg, porque no han sido comparadas. La comparación es de dosis de 80 mg atorvastatina vs 10 mg (dosis bajas), que no pudo mostrar diferencias en mortalidad total y cardiovascular, (RR 0.80 con un IC de 0.62 a 1.03). Se demostraron con dosis altas reducciones modestas en el riesgo de IAM de un 21% en términos relativos, RR 0.79 (0.67 a 0.93), pero menores en términos absolutos con 13 eventos menos por cada 1.000 pacientes tratados.

En prevención secundaria se debe iniciar el tratamiento antes de los plazos delimitados para prevención primaria. Todo paciente coronario debería recibir estatinas potentes y en dosis altas independientemente del valor basal de C-LDL.

Más allá de las controversias, las guías norteamericanas y argentinas⁷ proponen dosis altas de estatinas con el objetivo de reducir el C-LDL más de un 50%. Como objetivo secundario se buscaría un C-LDL menor a 70 mg/dl o bien un C-no HDL menor a 100 mg/dl, sobre todo en diabetes.

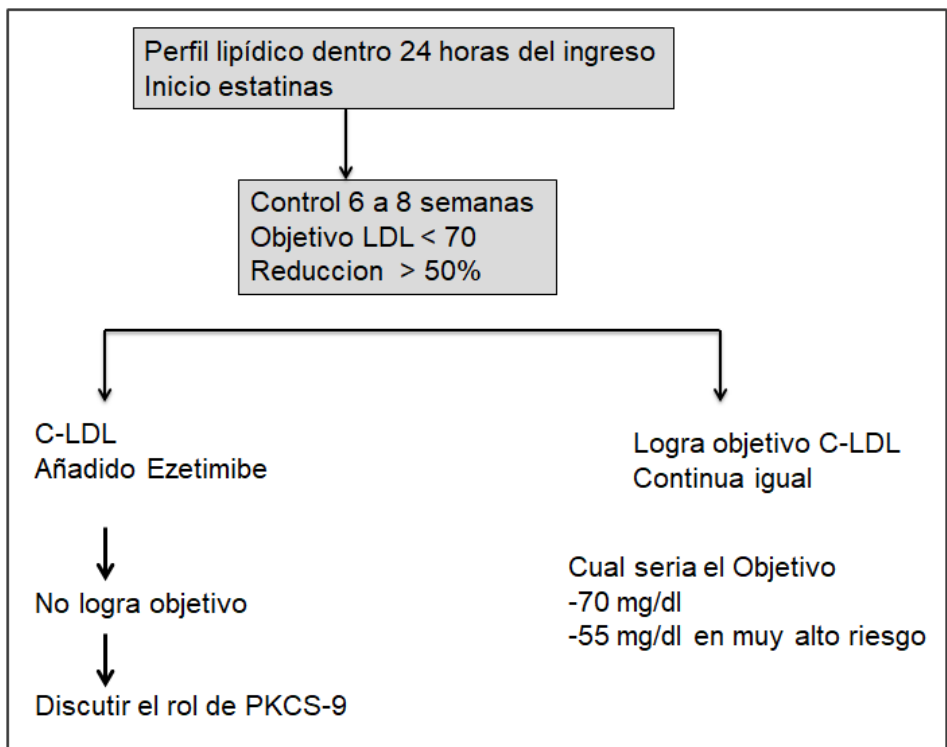
Dosis altas:

Atorvastatina 40 a 80 mg.

Rosuvastatina 20 a 40 mg.

En ese orden se podrían añadir nuevos medicamentos a las estatinas, una vez que se ha llegado a las dosis máximas y si no se ha cumplido con el objetivo, según las condiciones clínicas del paciente (Figura 9).

Figura 13.5. Prevención secundaria.



Diabetes

La principal causa de muerte en los pacientes con diabetes es de origen cardiovascular en casi un 70% de los casos y los pacientes tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de sufrir eventos cardiovasculares de todo tipo.

La diabetes promueve varias alteraciones que incrementan el riesgo de aterosclerosis. La hiperglucemia incrementa la adherencia del monocito a la pared endotelial, el cual se diferencia en célula espumosa, capaz de englobar partículas de colesterol. La hiperglucemia aumenta el stress oxidativo, genera radicales libres y facilita la oxidación de la partícula de C-LDL. La hiperglucemia facilita la proliferación de las células musculares lisas que migran desde la media a la capa intimal y colaboran en la formación de la cápsula fibrosa de la placa aterosclerótica. Los pacientes con diabetes tienen aumento de los niveles de triglicéridos, que, entre otras cosas, producen apoptosis de la célula endotelial y mayor adherencia del monocito al endotelio vascular.

En los pacientes con diabetes los valores de triglicéridos se hallan aumentados. Las partículas de VLDL y remanentes de quilomacrón se elevan también. Tienen en su constitución mayor cantidad de apo B, que es una lipoproteína particularmente aterogénica. Aunque las partículas de C-LDL son pequeñas y densas, tienen mayor cantidad de lipoproteína apo B 100.

Las LDL pequeñas y densas son captadas por el macrófago con mayor facilidad y se degradan más lentamente por tener menor afinidad por el receptor de C-LDL en hígado.

El C-HDL está reducido en los diabéticos con menor contenido de apo A1. Esto determina que la remoción de colesterol se vea afectada y hay menor transporte invertido. Diferentes estudios han evaluado el papel del tratamiento hipolipemiante en pacientes con diabetes.

El estudio *CARDS* tuvo como objetivo evaluar uso de estatinas en pacientes con diabetes tipo 2 en prevención primaria. Los pacientes tenían una edad de 40 a 75 años y C-LDL menor a 160 mg/dl. Un grupo recibió atorvastatina 10 mg/día y otro placebo. Se observó una reducción significativa en los eventos coronarios mayores de un 37% (RR 0,63 con un IC de 0,48 a 0,83). Aunque como crítica, la mayor parte de los pacientes eran de alto riesgo cardiovascular con mal control, pues la presión arterial media era de 144/79 mm Hg, y menos de la mitad recibieron inhibidores de enzima convertidora. Cabría ver el verdadero impacto del tratamiento hipolipemiante rutinario en pacientes diabéticos adecuadamente controlados en el resto de los factores de riesgo cardiovascular.

El estudio *ASPEN* incluyó pacientes con diabetes tipo 2 con un valor de C-LDL menor a 160 mg/dl o menor a 140 mg/dl si tenían infarto previo. Un grupo recibió 10 mg de atorvastatina y otro grupo placebo. No hubo diferencia en la suma de eventos al cabo de 4 años (RR fue de 0,90 con un IC de 0,50 a 1,50).

En una rama del estudio *Heart Protection Study* (HPS) se evaluaron los pacientes del trabajo HPS original, que tenían diagnóstico previo de diabetes mellitus. Se observó una reducción de eventos de un 27% (RR 0,73 IC 0,66-0,81) en los pacientes tratados con simvastatina, resultado similar a los no diabéticos. Los beneficios se extienden a los pacientes con C-LDL menor a 116 mg/dl (3 mmol/l).

En el estudio *ACCORD*, en pacientes con diabetes tipo 2, con reducción de C-HDL y elevación de triglicéridos, el agregado fenofibrato a la simvastatina no demostró ningún beneficio.

Las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología sugieren que a los pacientes con diabetes de 40 a 75 años que tengan algún factor de riesgo cardiovascular, sería recomendable indicarles estatinas en dosis moderadas a altas.

Sería recomendable un objetivo de C-LDL menor a 70 mg/dl o un valor de C No HDL menor a 100 mg/dl.

En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, probablemente se requieran objetivos más agresivos como ser un valor de LDL menor a 55 mg/dl.

Ezetimibe es de utilidad añadido a estatinas cuando no se ha logrado el objetivo deseado. Al igual que otras poblaciones con muy alto riesgo cardiovascular, algunas guías recomiendan el agregado de ezetimibe a las estatinas en prevención primaria cuando no logran los objetivos de LDL en estos pacientes, pero sin basarse en estudios clínicos que demuestren este beneficio en resultados clínicos.

El fenofibrato puede ser indicado en pacientes con niveles elevados de triglicéridos.

Las evidencias en pacientes mayores de 75 años son más pobres.

Síndrome metabólico

Es una situación fisiopatológica que agrupa a un conjunto de factores de riesgo que son predictivos para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. También los podemos definir como un conjunto de signos y síntomas que aparecen frecuentemente asociados y que tienen en común la presencia de resistencia a la insulina. La prevalencia es muy alta en el mundo occidental. En el estudio NHANES, en Estados Unidos, con un total de 12.363 personas reclutadas durante el período de estudio 1988-1994, la prevalencia fue de 22,8% para varones y 22,6% en mujeres. Es más baja en personas de raza negra (1,9%), que en mexicanos (20,8%) y blancos (24,3%). La prevalencia aumenta con la edad, alcanzando un pico entre los 50 y los 70 años, para caer luego a partir de los 80 años.

En general, en todos los estudios se repite como patrón común un aumento de la prevalencia con la edad. En la Argentina la prevalencia también es elevada. En un estudio en Deán Funes llega al 23,9% y en Oncativo 18,9%, ambos en la provincia de Córdoba. En todos los casos la prevalencia aumenta con la edad.

Criterios de diagnóstico

Se han elaborado criterios de diagnóstico para la definición del síndrome metabólico. La Organización Mundial de la Salud elaboró en 1999 una serie de criterios que se agrupan en la

figura. Probablemente los criterios de la OMS sean los más racionales en las propias palabras de Reaven, quien describió originalmente este síndrome.

El tercer reporte del *National Cholesterol Education Program* ATP III en el año 2001 elaboró otra serie de criterios que suelen ser más prácticos para el diagnóstico. Por esta razón han sido empleados extensamente. La *American Heart Association* en conjunto con el *Lung and Blood Institute* NHLBP adoptaron la misma definición del ATP III, aunque redujeron el umbral de glucemia a 100 mg/dl.

Más recientes son los criterios elaborados por la Federación Internacional de la Diabetes, que han sido sujetos a críticas. En palabras de Reaven serían los más peligrosos, por llevar a exceso de diagnóstico.

Algunas críticas han surgido a esta interpretación. Se toman estas variables en forma dicotómica, es decir, como presentes o ausentes y, en realidad, se trata de variables continuas con puntos de corte menos definidos. Por ejemplo, no tiene la misma implicancia tener glucemia alterada en ayunas que padecer diabetes respecto al riesgo cardiovascular.

Por otra parte, no todas las variables que forman parte de la definición tienen la misma implicancia. El perímetro de cintura no tiene el mismo valor en asiáticos que en europeos, sugiriéndose en estos últimos un punto de corte mucho menor.

Fisiopatología

La grasa visceral es metabólicamente mucho más activa y está encadenada al síndrome metabólico. Los mecanismos propuestos para desarrollo de síndrome metabólico son varios.

- Los ácidos grasos libres que se liberan en exceso directamente a la circulación portal tiene mayores efectos sobre el metabolismo. Los AGL ocasionan insulinoresistencia, intolerancia a la glucosa e hipertrigliceridemia. Los ácidos grasos libres reducen la captación de glucosa por el músculo y estimulan la gluconeogénesis en hígado aumentando, por lo tanto, la producción de glucosa.
- El tejido adiposo es fuente de citoquinas como interleukina IL 6, cuyos niveles se hallan elevados en el sistema porta. Esto promueve aumento de la proteína C reactiva, un reactante de fase aguda, cuyos niveles elevados se asocian a mayor riesgo cardiovascular.
- El tejido adiposo es fuente de otras hormonas y sustancias bioactivas denominadas adipocitocinas, cuya actividad tiene consecuencias serias sobre la salud. Entre ellas tenemos el factor de crecimiento tumoral, TNF, resistina, visfatina, entre otras, que ocasionan un estado proinflamatorio. También ocasiona aumento de secreción de hormonas como glucocorticoides, estrógenos e insulina. Esta última se asocia a desarrollo de insulinoresistencia. Por la misma razón suelen tener valores elevados de proteína C reactiva y otros marcadores inflamatorios como fibrinógeno y aumento de los leucocitos.
- Incapacidad de la grasa subcutánea en absorber el exceso de grasa, de manera que ésta se deposita en otros tejidos con efectos peligrosos para la salud.

- Estado protrombótico. Los pacientes con síndrome metabólico tienen elevados niveles de activador tisular del plasminógeno, fibrinógeno y homocisteína.
- La insulina en exceso ocasiona mayor retención de sodio, aumento de la descarga de catecolaminas y ocasiona alteraciones en la disponibilidad de óxido nítrico.

Clínica

La grasa visceral se manifiesta en el perímetro de cintura tomado por el ATP III como criterio de diagnóstico o en la relación cintura-cadera tomada por la OMS. Se define por perímetro de cintura > 102 cm en el varón o 88 cm en la mujer. La OMS toma en cuenta la relación cintura-cadera, definiendo como anormal un valor mayor a 0,95 en el varón y 0,85 en la mujer. Este perímetro de cintura se correlaciona con un IMC de alrededor de 30 kgm². Los pacientes con síndrome metabólico tienen elevación de los niveles de triglicéridos.

Se considera como criterio de diagnóstico un valor mayor a 150 mg/dl. Los niveles de C-HDL se reducen como consecuencia de la transferencia del colesterol del HDL a la partícula de VLDL por la acción de la enzima de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Se toma como criterio un valor de C-HDL menor a 40 mg/dl en el varón o 50 mg/dl en la mujer. Las partículas de C-LDL son pequeñas y densas.

Se define como tales aquellas de un diámetro menor a 255 Å, y son más aterogénicas configurando un perfil de riesgo cardiovascular adicional.

Los pacientes con insulinoresistencia desarrollan una serie de complicaciones como hipertensión secundaria a aumento de la actividad simpática, activación del sistema renina-angiotensina y aumento de la retención de sodio en forma secundaria.

La suma de factores colabora en el desarrollo de aterosclerosis. Los pacientes con síndrome metabólico suelen tener un estado proinflamatorio protrombótico con aumento de fibrinógeno, proteína C reactiva, disfunción endotelial y activación plaquetaria.

La insulinosensibilidad se altera en forma directa con el aumento de la grasa corporal. Si relacionamos la insulinoresistencia –medida por técnica del clamp euglicémico– con la grasa corporal medida por tomografía podemos observar que hay una relación directa. Pero, a su vez, mínimas variaciones en la cantidad de tejido adiposo son suficiente para mejorar el estado metabólico.

El riesgo de diabetes es diferente según la presencia de síndrome metabólico y glucemia alterada en ayunas. Cuando tenemos glucemia en ayunas alterada y síndrome metabólico presentes, el riesgo de diabetes en 7 años es de 55. La glucemia elevada en ayunas se define como un valor mayor a 110 mg/dl, según las recomendaciones del ATP III, aunque la Asociación Americana de Diabetología (ADA) ha recomendado reducir el punto de corte a 100 mg/dl, que es aceptado actualmente. Se discute si el síndrome metabólico implica un mayor riesgo cardiovascular para los pacientes. El *San Antonio Heart Study* (SAHA), en un seguimiento de 12 años de 2.372 personas, demostró un aumento del riesgo cardiovascular en presencia de síndrome metabólico 2 veces mayor, pero que aumenta entre 3 a 8 veces cuando los pacientes además tienen

diabetes. El riesgo cardiovascular fue 1,5 a 3 veces mayor en pacientes con síndrome metabólico. En otro estudio se comparó el valor predictivo de riesgo cardiovascular entre el score Framingham vs el síndrome metabólico en una cohorte de 5.128 varones de 40 a 59 años sin enfermedad cardiovascular. El score se mostró más predictivo de riesgo cardiovascular, mientras que la presencia de síndrome metabólico se asocia a mayor riesgo de diabetes.

El manejo de los pacientes con síndrome metabólico es la aproximación en base al riesgo cardiovascular global. Algunos proponen agregar un riesgo adicional a la escala Framingham, pero esto es materia de debate. De todas maneras, implica un factor de riesgo adicional, que debe, al menos, generar fuertes consejos para el paciente.

Se debe recomendar pérdida de peso. Una reducción de 10% del peso corporal permite una disminución significativa de los marcadores inflamatorios.

Reducción de la presión arterial menos de 140-90 mm Hg. Es materia de debate si la presencia de síndrome metabólico por sí solo podría aumentar el riesgo cardiovascular o podría ser un mejor predictor de riesgo que el score Framingham.

Hipertrigliceridemia

Es una alteración muy frecuente presente en un tercio de la población norteamericana. La elevación de los triglicéridos es un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica.

Cuando los triglicéridos se elevan, se forman partículas de C-LDL pequeñas y densas más aterogénicas. Los niveles de C-HDL tienen una relación inversa con el aumento de los triglicéridos y su reducción podría colaborar en el desarrollo de aterosclerosis.

La hipertrigliceridemia puede ser primaria, consecuencia de hiperlipidemia familiar combinada o hipoalfalipoproteinemia familiar. Entre ambas representan 50% de los casos de cardiopatía isquémica prematura.

Otra causa es el síndrome de hiperquilomicronemia, que se caracteriza por la presencia de triglicéridos mayores a 1.000 mg/dl, con presencia de xantomas eruptivos en muñecas y codos y lipemia retinal.

Las causas secundarias de hipertrigliceridemia son más frecuentes: entre ellas tenemos obesidad, diabetes, síndrome metabólico, alcoholismo, drogas, IRC y HIV. Varias drogas pueden elevar los niveles de triglicéridos, entre las cuales tenemos estrógenos, alcohol, gestágenos, ciclosporina, sertralina, betabloqueantes, tiazidas, inhibidores de proteasas, andrógenos y tacrolimus.

La obesidad es uno de los factores más importantes en el desarrollo de hipertrigliceridemia, sobre todo la obesidad central. Se halla íntimamente relacionada al riesgo de diabetes y síndrome metabólico.

El objetivo primario en el manejo de la hiperlipidemia es el C-LDL, aunque el C- no HDL puede ser un objetivo secundario. El colesterol no HDL se ha mostrado como un importante predictor de mortalidad cardiovascular. Se considera como colesterol no HDL aquel que resulta de la suma

del LDL + VLDL. En la práctica se calcula de manera simple con la resta del colesterol total menos el HDL. Las metas de tratamiento se calculan de manera análoga que para el colesterol LDL. Se reconocen las mismas categorías de riesgo, aunque el valor de colesterol no HDL es 30 mg/dl mayor al de LDL.

Si los niveles de triglicéridos son mayores a 500 mg/dl el tratamiento con fibratos se debería indicar para evitar la pancreatitis. Cuando los valores se hallan entre 200 a 500 mg/dl se intenta previamente tratamiento no farmacológico. La pérdida de peso puede lograr reducciones de los niveles de triglicéridos de alrededor de 22% e incrementa el C-HDL un 9%. El ejercicio aeróbico de moderada intensidad reduce la grasa abdominal y aumenta el C- HDL. Se debe prohibir el tabaco y cuando todas las medidas fracasan tendremos la opción farmacológica, entre las cuales tenemos ácido nicotínico, fibratos y omega 3.

El ácido nicotínico reduce los niveles de triglicéridos alrededor 17 a 26%, aunque podría llegar a 50% cuando los valores previos eran muy elevados. Es muy eficaz para aumentar los niveles de C-HDL. Asociado a estatinas logra una reducción de 36%. Las dosis recomendadas son de 1,5 a 2 grs/día. Su baja tolerancia, presencia de efectos adversos y falta de evidencia en grandes estudios ha relegado su uso en forma notoria en los últimos años.

Los fibratos reducen los niveles de triglicéridos 18 a 45%. Se puede emplear gemfibrozil en dosis de 600 mg cada 12 horas o fenofibrato 200 mg/día. El fibrato de elección para utilizar en forma conjunta con estatinas es el fenofibrato, estando contraindicado el uso de gemfibrozil por la alta tasa de eventos secundarios miopáticos potenciales.

Las estatinas tienen un efecto modesto, con reducciones de alrededor de 5 a 30%, dependiendo de la dosis y de la estatina elegida. Atorvastatina ha demostrado ser la estatina con mayor efecto reductor de los TG.

Los ácidos grasos omega 3 reducen niveles de TGS entre 25 a 35% pero requieren dosis de 2 a 4 gramos diarios.

El objetivo de tratamiento en los pacientes con hipertrigliceridemia NO es el riesgo cardiovascular, sino disminuir el riesgo de pancreatitis, por lo cual los objetivos en esta situación es lograr un nivel de triglicéridos por debajo de 500 mg/dl.

Colesterol HDL

Este tipo de alteración se observa en 16 a 18% en varones y 3 a 6% en mujeres. Cada incremento del C-HDL de 1 mg se asocia a una reducción de la mortalidad cardiovascular de un 2 a 3%. El valor bajo de C-HDL es un componente usual del síndrome metabólico. Estos pacientes suelen tener, además, elevados valores de triglicéridos asociados a la presencia de partículas de C-LDL pequeñas y densas más aterogénicas constituyendo un perfil de riesgo especial.

En estos pacientes se debe recomendar un programa de ejercicio regular que puede lograr un aumento de C-HDL de 5 a 10%. Para ellos se requiere un mínimo de cinco sesiones de 30 minutos por día, o al menos 150 minutos por semana.

Se deber recomendar el cese del tabaco con lo cual el C-HDL aumenta alrededor de 4 mg/dl.

La obesidad se asocia con niveles reducidos de C-HDL. La pérdida de peso es muy eficaz para lograr aumentar el HDL, en proporción de 0,27 mg por cada kg de descenso del peso corporal. Se propone para pacientes obesos un descenso de, al menos, 450 grs por semana con el objetivo de obtener un índice de masa menor a 25 kg/m².

El consumo moderado de alcohol, menor a 30 gramos por día en el varón y 20 grs día en la mujer aumenta el C-HDL alrededor de 4 mg/dl.

Se recomienda una dieta rica en grasa poliinsaturadas, con contenido en omega 3, como ser aceite de oliva, canola y soja. Ingesta de frutas secas como nueces y avellanas. Además, se debe incrementar el consumo de pescado.

Los tratamientos farmacológicos que actúan sobre el C-HDL no han dado resultados significativos a nivel cardiovascular. Entre las drogas capaces de mejorar el C-HDL tenemos el ácido nicotínico que produce aumento significativo en el C-HDL, elevando los valores 20 a 35% al mismo tiempo que reduce triglicéridos 40 a 50%.

Los fibratos logran elevar el C-HDL 10 a 25%, reduce modestamente el C-LDL 10 a 20% y reducen triglicéridos en forma significativa 40 a 50%. Las estatinas producen un aumento discreto del C-HDL entre 2 y 15% y caída más significativa del C-LDL.

Como conclusión, el C-HDL no sería un objetivo primario de tratamiento, excepto en casos de reducciones extremas menores a 20-25 mg/dl que podrían ser secundarias a alteraciones genéticas, sobre las cuales hay poca experiencia. En casos de cardiopatía isquémica el objetivo primario es el C-LDL. Cuando hay elevación de triglicéridos el objetivo secundario pasa a ser el colesterol no HDL.

Enfermedad cerebrovascular

El accidente cerebrovascular es la quinta causa de muerte en Estados Unidos y puede llegar ser la segunda o tercera en el mundo occidental. Hasta un cuarto de las personas pueden llegar a padecer un ACV a lo largo de sus vidas.

La incidencia del accidente cerebrovascular (ACV) es de alrededor de 1 a 2 casos por 1.000. Aumenta con la edad llegando a 10/1.000 en los mayores de 75 años.

En el estudio SPARCL se evaluó un tratamiento hipolipemiente intensivo con altas dosis de atorvastatina comparado con placebo en pacientes con ACV previo. Se redujo el tiempo al primer desarrollo de un nuevo ACV 16% (RR 0,84 IC de 0,71 a 0,99), pero se detectó aumento del riesgo de ACV hemorrágico de un 66% (RR 1,66, con un intervalo de confianza de 1,08 a 2,55) y abandonaron tratamiento por efectos adversos 17% de los pacientes del grupo atorvastatina.

En un metaanálisis que abarcó 121.000 pacientes con ACV se demostró que las estatinas reducen el riesgo de un nuevo ACV en forma significativa un 16% (RR 0,84 IC 0,79 a 0,91) y la mortalidad global un 12% (0,88 IC 0,83 a 0,93).

Es recomendable indicar estatinas a todos los pacientes con ACV isquémico en dosis altas con criterio de prevención secundaria.

Anciano

La prevalencia de hipercolesterolemia en los ancianos es mayor que en la gente joven. Valores elevados de colesterol, mayores a 240 mg /dl se pueden detectar en 25% de los varones y 40 % de las mujeres mayores de 65 años. Además, 75% de las personas mayores de 65 años tiene signos de aterosclerosis subclínica.

Los valores elevados de colesterol no se asocian de la misma manera que en el joven a incremento de la mortalidad cardiovascular. En estudios de cohorte, de hecho, los mayores niveles de colesterol se asociaron a menor mortalidad cardiovascular.

Los pacientes ancianos están subrepresentados en la mayor parte de los estudios. Por esta razón las evidencias en este grupo de pacientes son más limitadas. En el estudio PROSPER no se demostraron beneficios en pacientes mayores de 70 años sin enfermedad cardiovascular previa, aunque sí los hubo en prevención secundaria.

Si adoptáramos el modelo sugerido por las guías norteamericanas, los pacientes mayores de 75 años suelen tener un riesgo mayor a 7,5% en la mayoría de los casos, solo por su edad. En los ancianos es más frecuente que desarrollen efectos adversos, tales como mialgias, fatiga, y hasta se ha descrito deterioro cognitivo.

Hay condiciones propias de la edad que deben formar parte de la decisión. Entre ellas la fragilidad en el anciano. Además, son más susceptibles a desarrollar efectos adversos.

La primera elección en los ancianos es el tratamiento no farmacológico. Sería prudente no indicar tratamiento farmacológico a pacientes con limitada expectativa de vida o enfermedades asociadas, como cáncer o demencia.

La presencia de ATC subclínica se observa con frecuencia en pacientes ancianos y es un marcador de riesgo que podría inclinar hacia la elección de una terapia farmacológica.

Las recomendaciones de la USPTF es que no hay evidencias en pacientes mayores de 75 años para iniciar tratamiento con estatinas y, de hecho, no lo recomiendan en forma rutinaria en prevención primaria.

Diferente es la situación en ancianos con enfermedad cardiovascular previa, donde no se imponen límites de edad para la indicación de tratamiento farmacológico, aconsejándose en todo caso más prudencia con las dosis.

Insuficiencia renal

Los pacientes con IRC tienen un riesgo cardiovascular mayor que se asimila a los pacientes de prevención secundaria. Suelen tener un estado oxidativo que incrementa el stress endotelial.

Tienen niveles elevados de apo B, reducción de apo A y aumento del Lp(a), todos factores claramente aterogénicos.

El riesgo cardiovascular se incrementa a partir del estadio III. Se calcula que la mortalidad cardiovascular es 60% mayor para los pacientes con FG menor a 60 ml/minuto.

Los valores de C-LDL tienen menos valor predictivo en los pacientes renales crónicos, pues se ven afectados por factores nutricionales y el riesgo cardiovascular permanece elevado, independientemente de sus niveles sanguíneos.

Se deben recomendar estatinas en los pacientes con IRC. Reducen mortalidad total 19%, la mortalidad cardiovascular 22% y la tasa de nuevos eventos 24%.

Otra opción es la combinación simvastatina 20 mg + ezetimibe, que en pacientes con IRC demostró reducción de eventos sin reducción en la mortalidad.

Hiperlipidemia en la mujer

Las mujeres tienen un aumento del riesgo cardiovascular significativo luego de la menopausia alrededor de 3 veces. La prevalencia de hipercolesterolemia aumenta con la edad, desde 29% entre mujeres de 20 a 34 años, hasta 84,5% entre 60 a 74 años. Se suman, a veces, otros factores de riesgo como el tabaquismo, al punto que más del 50% de los casos de cardiopatía isquémica en mujeres tienen que ver con esta situación.

Los beneficios de un tratamiento hipolipemiante son evidentes en las mujeres con enfermedad cardiovascular establecida, pero parecen ser menos claros en prevención primaria. Las guías norteamericanas recomiendan estatinas en mujeres en prevención secundaria, y en casos de prevención primaria entre 40 a 75 años con riesgo elevado.

Bibliografía

Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7:CD003177.

ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.

Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillese H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006 Aug 10;355(6):549-59.

American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021 Jan;44(Suppl 1):S125-S150.

- Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):2969-89.
- Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000 Jul 4;102(1):21-7.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380: 11–22
- Bloomfield A Gemfibrosil for secondary prevention of Coronary Heart Disease *N Engl. J Med* 1999; 341:410.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009 Jun 30;338:b2376.
- Brunzell J Hypertriglyceridemia *N Engl J Med* 2007; 357: 1009.
- Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet.* 2020 Jul 11;396(10244):129-142.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004 Apr 8;350(15):1495-504.
- Chen T Chronic kidney disease *JAMA* 2019; 322:1294
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
- Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-Tierny C, Thomas F, Berger JS, Ockene JK, Curb JD, Ma Y. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2012 Jan 23;172(2):144-52.
- De Caterina R. n-3 fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2011 Jun 23;364(25):2439-50.
- Downs J. primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol level *JAMA* 1998; 279:1615-22.31.
- Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2010 Jan 16;375(9710):181-3.
- Esposito K. Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome *JAMA* 2004;292:22-29

- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1279-90.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
- FIELD study investigators. Effects of long term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–61.
- Garg A, Sharma A, Krishnamoorthy P, Garg J, Virmani D, Sharma T, Stefanini G, Kostis JB, Mukherjee D, Sikorskaya E. Role of Niacin in Current Clinical Practice: A Systematic Review. *Am J Med*. 2017 Feb;130(2):173-187.
- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1736-1788.
- Gobierno Argentina. Estadísticas de mortalidad, Argentina. Actualizado 2022. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>.
- Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735-52.
- Hulten E, Jackson J et al. The Effect of early intensive Statin therapy on acute coronary syndromes *Arch. Int. Med*. 2006;166:1814-21.
- Leitzman M Physical recommendations and decreased mortality *Arch. Int. Med*. 2007; 167: 2453.
- Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 Jul 17;320(3):281-297.
- Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med*. 2016 Feb 18;374(7):664-9.
- Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jul;6(4):390-9.
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig W, McGuire DK, Mozaffarian D, Ridker PM, Ray KK, Katona BG, Himmelmann A, Loss LE, Rensfeldt M, Lundström T, Agrawal R, Menon V, Wolski K, Nissen SE. Effect of

- High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Dec 8;324(22):2268-2280.
- Niessen S Effect of Intensive compared with moderate Lipid Lowering therapy on Coronary Atherosclerosis *JAMA* 2004;291:1071.
- Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 263–75.
- Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *JAMA*. 2015 Apr 14;313(14):1451-62.
- Ray KK, Corral P, Morales E, Nicholls SJ. Pharmacological lipid-modification therapies for prevention of ischaemic heart disease: current and future options. *Lancet*. 2019 Aug 24;394(10199):697-708.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
- Ryan A Managing dyslipidaemia for the primary prevention of cardiovascular disease *BMJ* 2018;360:k946.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722.
- Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, et al. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple riskfactors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPALipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008; 200: 135–40.
- Shepherd J Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease PROSPER *Lancet* 2002;360:1623 .
- Shepherd J. Prevention of coronary heart disease with pravastatin *N. Engl. J. Med*. 1995; 333: 1301-1309
- Sociedad Argentina de Lípidos. Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre diagnóstico y tratamiento de las Dislipemias en adultos 2016.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.

Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD004816.

The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-212

US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FAR, Gillman MW, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, LeFevre ML, Mangione CM, Phillips WR, Owens DK, Phipps MG, Pignone MP. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016 Nov 15;316(19):1997-2007.

Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*.

Zylbersztejn H, Giorgi M. Evaluación global de los factores de riesgo cardiovascular. Cálculo del riesgo. *Consenso de Prevención Cardiovascular. Rev Argent Cardiol* 2012; 80 (Supl.2):10-21.

CAPÍTULO 14

Enfermedad arterial periférica (EAP)

Eliseo Hernán Ferrari y Julián Minetto

La enfermedad arterial periférica (EAP) involucra todas las arterias con exclusión solamente de las coronarias y aórtica, y no solamente de las arterias de miembros inferiores, aunque son las más frecuentes.

Por otro lado, el concepto hace una referencia etiología también, teniendo en cuenta que cuando se habla de la enfermedad arterial periférica se hace alusión a la causa ateromatosa por ser por mucho la más frecuente y que transcurre de forma crónica.

En este material, se va a tratar exclusivamente la EAP de miembros inferiores crónica y por ateromatosis.

Epidemiología. Factores de riesgo e historia natural

La mortalidad calculada a nivel mundial es de 0,7% por 100.000 personas, pero su tasa de discapacidad es mucho mayor. (*Consenso Sociedad Americana Cardiología 2017*).

En Argentina no hay un registro o ensayo que haya demostrado una tasa de mortalidad asociada, ni una tasa de prevalencia particular de la enfermedad en sí.

Según NHANTES en 2000 en EE. UU hay un 4% en las poblaciones mayores a 40 años. (*Consenso Sociedad Argentina Cardiología 2105*).

Un nuevo estudio en Suecia (Sigvant 2007) muestra prevalencias de 18-7% según edad, y se calcula que nuestras tasas son iguales o mayores, según los factores de riesgo (FR).

En un registro de la Asociación Argentina de cirujanos vasculares con más de 9.500 consultas, las prevalencias fueron: 90% fumadores, 90% Hipertensión arterial (HTA), 50% diabetes (DBT) y/o dislipémicos, 40% tenía enfermedad coronaria, 40% era EPOC, 15% enfermedad renal crónica (ERC). La mayoría eran varones mayores de 70 años.

Aquellos individuos con EVP, ya tienen riesgo cardiovascular (RCV) equivalente a un evento coronario, según Framingham mayor a 20% de eventos en 10 años.

El 60% de los pacientes con claudicación intermitente tienen enfermedad coronaria y el 30% de los pacientes tiene enfermedad cerebrovascular.

El 10-15% de los pacientes con claudicación intermitente en los próximos 5 años tiene una muerte por causa cardiovascular.

En pacientes con isquemia crítica aumenta a 50% la mortalidad CV a 5 años (Morley 2017).

Por lo tanto, los pacientes con enfermedad arterial periférica sintomáticos tienen muy alto riesgo cardiovascular.

No todos los pacientes con Arteriopatía claudicante (sintomáticos) terminan en amputación, solo el 5% de los sintomáticos evoluciona a isquemia crítica.

El riesgo de amputación con diagnóstico de la enfermedad va desde 1% a 3,3% anual.

Solo así, en los pacientes que ya presentan isquemia crítica el riesgo de amputación anual sube al 30%.

La frecuencia de amputación por causa solo vascular no es conocida por interferencia de otros factores y comorbilidades, y la causa más común de amputación en estos pacientes es por la infección asociada.

Si hay que tener en cuenta que hay un 25% de los pacientes sintomáticos que al no responder a tratamiento médico requiere una intervención vascular.

Como ya hemos comentado, la causa más frecuente por lejos de la enfermedad arterial periférica, que de hecho prácticamente hace pensar en sinónimos es la causa aterosclerótica, con todos sus factores de riesgos asociados y que influyen en la formación de esta.

Otras causas distintas a ateromatosis son el trauma, lesiones rádicas, compresiones tumorales, ateroembolia, tromboembolia y vasculitis.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la enfermedad arterial periférica de miembros inferiores puede presentarse de distintas formas, aún estar presentes a pesar de no ser sintomática (Harrison 2008).

Esto se ha comprobado cuando se han realizado diferentes estudios como el Edinburgh Artery Study un estudio observacional de prevalencia donde se evaluaron los distintos factores de riesgo cardiovascular, la presencia o no de síntomas y se les realizó una ecografía con medición índice tobillo/brazo. Se vieron prevalencias generales de 4,5%, pero en poblaciones de más de 70 años, tabaquistas o Diabéticos, las frecuencias aumentaban alrededor de un 29-30%.

En cuanto a la enfermedad sintomática, hay diferentes categorías, donde se incluye:

La claudicación intermitente: se refiere al dolor, sensación cansancio y pesadez en las zonas musculares afectadas. Estos síntomas aparecen en la caminata y ceden con el reposo. (Defelitto 2016)

Es importante cuantificar en que momentos aparecen los síntomas en la claudicación intermitente.

Aparecen también como **síntomas/signos de isquemia crónica**, alopecia, parestesias, uñas frágiles y engrosadas, piel fría, fina y brillante, palidez, cianosis atrofia muscular.

Otra forma de presentación de la enfermedad vascular periférica sintomática es con la presencia de dolor en los miembros inferiores distales con el paciente en reposo, esto denomina en **isquemia crítica**, y empeora con la elevación de miembro y mejora al bajar el miembro; y se

puede poner en evidencia con maniobras semiológicas que reproducen esta cronología y observan la hiperemia posterior al descenso de los miembros inferiores.

Los cambios tróficos pueden aparecer como las grietas cutáneas, úlceras y por último gangrena y también forman parte del grupo sintomático **llamado isquemia crítica**.

Las úlceras arteriales se caracterizan por ser con base pálida, bordes irregulares y afecta la zona externa del pie, puntas de los dedos y zonas de presión.

Hay diferentes clasificaciones para graduar a la arteriopatía periférica (*Sociedad Europea Cardiología 2017*):

Tabla 14.1. Clasificación Fontaine.

Estadio	Clínica
I	Asintomático
Ila	Claudicación intermitente ligera (> de 200 metros)
Ilb	Claudicación intermitente ligera (< de 200 metros)
III	Dolor isquémico en reposo
IV	Ulceración o gangrena

Una de ellas es la clasificación de Fontaine, teniendo en cuenta que el grado III y IV conforman la llamada **ISQUEMIA CRÍTICA**.

Diagnóstico

El diagnóstico y sospecha clínica debe confirmarse con algún estudio de imágenes complementario, inicialmente que confirme la sospecha diagnóstica y posteriormente, si se intenta hacer una estrategia invasiva, se necesita un estudio que pueda identificar las características anatómicas de la lesión y el lecho vascular previo y posterior para elegir en caso de que sea necesario revascularizar quirúrgicamente.

El uso de ecografía realizando índice tobillo/brazo (ITB) para cribado en pacientes asintomáticos y sin sospecha al examen físico de arteriopatía periférica, podría utilizarse en pacientes con factores de riesgo cardiovascular elevado con una recomendación IIB, teniendo en cuenta que estos pacientes tienen más riesgo de desarrollar arteriopatía periférica, es un subgrupo de pacientes que tienen más riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares también. Pero hay que tener en cuenta que el descubrimiento de esta alteración, no necesariamente lleva a beneficios con el uso de tratamiento farmacológico; sobretodo con aspirina que es controversial en

prevención primaria. Este uso, está implicado, más que nada para reclasificación de riesgo cardiovascular donde el uso de estos métodos ayuda a re-estadificar un subgrupo de pacientes con riesgo moderado por los diferentes Scores pero al encontrar lesiones ateroscleróticas en lechos vasculares los vuelve de alto riesgo ya que tienen peor pronóstico a largo plazo. La ecografía más recomendada para este uso inclusivamente no es el ITB, sino la búsqueda de placas ateroscleróticas a nivel femoral y carotídeo.

El uso del ITB ecográfico en reposo es el método de elección inicial cuando halla sospecha clínica de síntomas/signos de Arteriopatías periféricas, con buena sensibilidad y especificidad, para ser el método de detección inicial.

Los valores de ITB menores a 0,9 confirman la arteriopatía en este contexto. Los valores intermedios entre 0,9-1 o normales en pacientes que tienen sospecha clínica se puede realizar prueba de esfuerzo con caminata en una cinta deslizante hasta aparición de síntomas y repetir ITB, si el valor de TAS en tobillo se redujo 30 mmHg o el ITB desciende un 20% se confirma el diagnóstico.

Los pacientes que tengan valores normales de ITB en contexto de lesiones tróficas o isquemia crítica se pueden pasar a otro método como la ecografía doppler, angioRNM, Angio TAC o hacer prueba de esfuerzo en caso de que pueda realizarla.

Un valor de ITB mayor a 1,4 nos habla de la calcificación arterial y de la arterioesclerosis de los pacientes en los lechos vasculares periféricos y aórticos; esto es comunes de ver en pacientes muy ancianos o con DBT que tienen una velocidad de onda de pulso elevada por este mismo mecanismo de calcificación arterial, en estos pacientes.

Los pacientes que tienen lesiones críticas o los que están sintomáticos y no respondieron a tratamiento médico, van a necesitar además del diagnóstico con ITB, un estudio anatómico para poder evaluar el tratamiento quirúrgico, en estos casos, se puede utilizar la ecografía con doppler, AngioTAC, Angio RNM y angiografía invasiva para determinar la intervención.

Los 3 métodos no invasivos tienen buena correlación en líneas generales con la angiografía digital invasiva²; sin embargo para isquemia crítica por ser más expeditivo y permitir hacer tratamiento en el mismo acto, el estudio invasivo puede ser de elección.

Tratamiento

El tratamiento y los objetivos de la arteriopatía periférica cambian de acuerdo si estamos hablando de la isquemia crítica o de la claudicación intermitente, ya que son como hemos visto, escenarios clínicos disímiles.

Los objetivos que nos propones en el tratamiento de la claudicación intermitente serían:

- Disminuir los síntomas.
- Lograr mayor capacidad para el ejercicio.
- Evitar discapacidad y amputación del miembro
- Disminuir el Riesgo Cardiovascular total.

Para el último objetivo, se deben controlar con terapias farmacológicas y no farmacológicas todos los factores de riesgo cardiovascular, para disminuir la mortalidad total CV teniendo en cuenta que son pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Tratamiento no farmacológico

Además del control de todos los factores de riesgo cardiovascular, y el tratamiento no farmacológico de cada comorbilidad asociada, por sí misma, la arteriopatía periférica tiene dos estrategias no farmacológicas fundamentales.

Abandono Tabaquismo:

El abandono del hábito tabáquico ha llevado a la disminución de la mortalidad en este grupo de pacientes y en los pacientes con isquemia crítica observado en estudios de cohorte, así como también se ha demostrado la disminución de progresión de la enfermedad en sus respectivos niveles y disminución de la tasa de amputaciones (*Armstrong 2014*). Además de todos los otros potenciales beneficios que trae aparejado el abandono tabáquico.

Programas de ejercicio:

Hay varios ensayos donde se demuestra que el uso de programas de ejercicio donde se realice ejercicio controlado hasta esfuerzo máximo por lo menos 30 minutos 3 veces por semana, ha logrado en un tiempo variable en diferentes ensayos clínicos, desde 6 semanas a 6 meses, progresión de los metros alcanzados hasta la aparición del dolor, y los metros máximos sin la necesidad de cortar el ejercicio por dolor, con un promedio de mejoría de 150- 300 metros con beneficios sostenidos en el tiempo y progresivos (*Lee 2014*).

VACUNACION:

La vacunación antigripal y antineumocócica es una recomendación con recomendación de expertos, teniendo en cuenta que en otros pacientes con cardiopatía isquémica se demostró reducciones de mortalidad e internaciones.

Tratamiento farmacológico

Cilostazol

El Cilostazol es un Inhibidor de la Fosfodiesterasa-3, con efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario.

Demostró eficacia en mejorar la calidad de vida de los pacientes en cuestionarios de auto-llenado y **mejorar la distancia recorrida** por ellos en la claudicación retrasando la aparición de síntomas en aproximadamente hasta 72 metros (*Bedenis 2014*).

En los ensayos se ha demostrado que **NO disminuyen la mortalidad cardiovascular**, como lo muestran las revisiones sistemáticas.

Los efectos adversos más comunes de observar son las cefaleas (por vasodilatación), diarrea, palpitaciones y taquicardia (*Rogers 2015*).

El **cilostazol no se recomienda en pacientes** con ICC porque es un inhibidor de PDE 3 al igual que milrinona y disminuyó la supervivencia en sus ensayos. Por su efecto taquicardizante no es recomendado en angina inestable su uso.

Se debe tener precaución en pacientes con riesgo de sangrado o en pacientes con sangrado activo por su efecto antiagregante. Sin embargo en pacientes que están antiagregados y se realizaron procedimientos como revascularización no se vieron mayor tasa de sangrados.

La dosis vía oral es de 50 mg/día a 100 mg cada 12 horas con las comidas, la usada en la mayoría de los ensayos clínicos para claudicación intermitente, no requiere ajuste por falla renal y se puede usar en pacientes en diálisis. Tampoco hay efecto de rebote en caso de abandono abrupto.

Se debe reducir dosis en pacientes con disfunción hepática o que usan azoles.

Pentoxifilina

Es un derivado de la metilxantina, inhibe fosfodiesterasa 3 también, y se propone también un efecto de disminución viscosidad.

Tiene demostrado alguna evidencia en ensayos clínicos heterogéneos para disminución de síntomas y aumento de los metros al caminar (*Salhiyyah 2012*). Comparado vs cilostazol, sería menos eficaz en un ensayo clínico de pocos pacientes.

En los últimos Metanálisis de Cochrane su eficacia se pone en duda por la heterogeneidad de sus ensayos, que no permite sacar conclusiones, y en base a esto la sociedad americana de **cardiología no lo recomienda para el tratamiento sintomático**.

Los efectos adversos reportados son pocos e incluyen cefalea, dispepsia y mareos, pero no hay diferencias significativas en comparación con el placebo.

Con respecto a la seguridad se deben tener en cuenta los mismos aspectos que el cilostazol con respecto a la insuficiencia cardíaca por ser del mismo grupo, pero es un riesgo teórico.

La dosis usada en la mayoría de los ensayos va de 800- 1200 mg (400mg cada 8 horas con las comidas).

Otros tratamientos sintomáticos

El tratamiento con homocisteína, con terapia quelante con ácido tetracético de etinilamida **no demostraron en ensayos evidencia de mejorar los síntomas ni ningún objetivo** en la claudicación intermitente, en sus respectivos ensayos y metanálisis.

Ningún antioxidante como vitamina C, Vitamina E o carotenoides han demostrado algún beneficio en enfermedad arterial periférica.

El Naftidrofuryl (naftidrofurilo) es un vasodilatador y antiagregante por bloqueo selectivo del receptor de serotonina 5-HT₂ de las plaquetas y de vasos sanguíneos. Hay varios ensayos de pocos pacientes, que juntan un total para analizar de 1266 pacientes en la última revisión Cochrane, juntando estos pacientes y analizándolos por intención de tratar logra cumplir la meta de ser mejor que placebo para hasta en 6 meses mejorar el 50% del recorrido (*De Backer 2012*). Los ensayos son heterogéneos, y no en todos informan la cantidad de metros mejorada.

No hubo efectos adversos graves reportados, pero hubo un aumento con placebo de la elevación de enzimas hepáticas, aumento de oxalato en orina con riesgo potencial de formación de litiasis, y efectos gastrointestinales como esofagitis y diarrea. Es una opción para el tratamiento sintomático en algunas guías y revisiones inglesas por costo-efectividad. En Argentina no está disponible, y en las guías americanas o europeas no lo mencionan.

El buflomedil es un vasodilatador con inhibidor de la agregación plaquetaria y también tiene un efecto en la deformación del eritrocito para mejorar la viscosidad plasmática (*De Backer 2013*).

La mayoría de los ensayos en algunos Metanálisis que se hicieron debieron ser sacados por muchos sesgos en los ensayos y heterogéneos, donde incluso se usaba de forma endovenosa, por lo que la evidencia que siempre hubo fue pobre para mejorar los síntomas de claudicación intermitente.

En la última revisión Cochrane 2013, solamente se pudieron analizar 2 ensayos con un total de 127 pacientes, en estos si había mejoría de la cantidad de metros lograda, llegando un promedio de la mejoría a 80 metros, pero con baja calidad de evidencia. Por otro lado, se reportaron en Europa, particularmente en Francia eventos adversos relacionados a efectos cardiovasculares con aumento de arritmias y neurológicos como convulsiones y Mioclonías. Además de efectos como taquicardia, hipotensión, cefalea y preocupación por algunos de los principales que puedan ser letales. También tenía riesgo de intoxicación en pacientes ancianos y en donde el clearance de creatinina en pacientes con enfermedad renal fuera menor de 60 ml/min.

Por este balance pobre entre beneficios y riesgos, la EMEA y la agencia española de medicamentos, suspenden la comercialización del Buflomedilo (LOFTON) en el año 2011.

En septiembre del 2019, la ANMAT suspende el uso y comercialización del Buflomedil en la Argentina, dado el desbalance, y los reportes continuos de farmacovigilancia.

Estatinas

Las estatinas mejoran los resultados propios de la evolución de la arteropatía periférica como la tasa de amputaciones en estudios observacionales, distancia recorrida máxima y hasta aparición de síntomas en Metanálisis de ensayos clínicos (*Aung 2007*).

Las estatinas también mejoran el pronóstico cardiovascular, **disminuyendo la tasa de eventos y la muerte cardiovasculares**, independientemente del nivel de lípidos previos del paciente. En todas las guías es una recomendación I este tratamiento farmacológico. También tienen

efecto de mejorar la supervivencia luego de procedimientos de revascularización, y de mejorar la tasa de re-intervención y re-obstrucción vascular en estudios observacionales.

Las estatinas no solamente mejoran estos resultados por su beneficio en el perfil lipídico, sino que tienen propiedades pleiotrópicas como la estabilización y regresión de la placa aterosclerótica y anti-inflamatorias.

Antiagregantes

Aspirina

El uso de ácido acetil salicílico en dosis de 75-325 mg/día en pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática de por vida, ha demostrado la disminución de eventos cardiovasculares no fatales como IAM y ACV y disminución de la mortalidad cardiovascular en varios ensayos y metanálisis, y es recomendado con nivel de evidencia I A por todas las guías.

El uso de AAS en pacientes con enfermedad arterial periférica no sintomática es controvertido y controversial, sin gran evidencia a favor, siendo las recomendaciones basadas en recomendación de expertos y con acuerdo un nivel de aceptación de tipo II en la guía americana², recordando que los hay que establecer muy bien el beneficio en un paciente con un muy alto riesgo cardiovascular por sobre los riesgos de sangrados; por lo que NO ESTA indicado de rutina.

Clopidogrel

El clopidogrel es un antagonista del receptor plaquetario de ADP, que inhibe la agregación plaquetaria.

El clopidogrel tiene eficacia en disminución de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular en pacientes con arteriopatía periférica sintomática al igual que la aspirina, por lo que podría utilizarse de forma alternativa a la ASS, en caso de alergia. El tratamiento antiplaquetario único en pacientes con EAP sintomática está indicado como hemos comentado previamente.

Y si bien la AAS ha sido el fármaco de elección, el clopidogrel tiene un ensayo clínico, donde es comparado con ella. El CAPRIE study reúne a 19.185 pacientes, con eventos isquémicos previos como AIT, ACV, IAM, Angina estable o inestable en mes previo y EAP, los aleatoriza a 75mg clopidogrel vs 325 mg AAS, y se los sigue en promedio 1,9 años (de 1 a 3 años).

Los resultados evaluados es la aparición de ACV, IAM, amputación o muerte cardiovascular cualquiera que aparezca de ellos primero en la evolución del paciente. El clopidogrel logró una reducción de riesgo relativo de 8,7%, en otras palabras, 5,32% vs 5,83% de ASS de incidencia, una reducción del riesgo absoluto de 0,51, con NNT 196, pero de forma significativa. En el análisis de subgrupos, la única subpoblación que demostró la diferencia significativa fueron la

de los pacientes con enfermedad arterial periférica, que era solamente el 5% de la población de todo el estudio.

La guía europea y NICE recomiendan de primera elección al clopidogrel siempre que no haya contraindicación, basados en este ensayo.

En este contexto, más en la actualidad se comparó ticagrelor vs clopidogrel en un estudio llamado EUCLID, con 13.885 pacientes con más de 50 años y EAP sintomática diagnosticada con ITB o que hayan sido revascularizados previamente y se aleatorizaron con 90 mg dos veces al día VS clopidogrel 75 mg/día. Los objetivos primarios eran ACV, IAM o muerte cardiovascular. Los resultados finales para los resultados primarios mostraron 10,8% ticagrelor vs 10,6% clopidogrel sin diferencias significativas IC 95% (0,92-1,13), y con una tasa de sangrados mayores similares, pero mayor discontinuación con ticagrelor por sangrados menores. Por lo que el ticagrelor, no es una opción a la fecha luego de estas evidencias.

Se ha intentado evaluar, si la combinación con doble antiagregación en los pacientes con EAP sintomáticos con clopidogrel + aspirina disminuyen los eventos isquémicos y la mortalidad, los resultados dejan abierta la posibilidad de esta combinación por sus beneficios, pero también hay dudas del beneficio a largo plazo, y el balance con los efectos adversos, ya que la tasa de sangrados es mayores, por lo que las guías **NO RECOMIENDAN** la utilización aún. Principalmente la evidencia que hay está basada en un análisis post Hoc del ensayo CHARISMA con 3096 pacientes con EAP sintomática y no sintomática, y la combinación da resultados no significativos para eventos mayores y mortalidad combinados, pero da significativo para eventos isquémicos e IAM, pero con un aumento significativo de sangrados mayores también; por lo que se requiere un ensayo clínico que demuestre los beneficios por sobre los riesgos en este grupo de pacientes.

El uso de AAS + Clopidogrel en pacientes luego de la revascularización, se estudió en algunos ensayos clínicos, el más grande el CASPAR, en él, sus objetivos primarios fueron de muerte CV, amputación, re-obstrucción o revascularización. En este estudio, no hubo diferencias en combinación VS AAS solo, pero sí en aquellos con prótesis vasculares.

La evidencia de la duración de la doble anti-agregación tampoco es buena, hay ensayo en estudio (ASPIRE-PAD= 1mes Vs 12 meses), en la práctica la recomendación de expertos va de 1 a 3 meses.

Se mantiene la recomendación de la combinación de ASS + Clopidogrel de 1-6 meses en los pacientes que se revascularizaron, con recomendación C en las guías americanas y europeas, y nivel B para los pacientes con prótesis vascular instalada.

Anticoagulación

El uso de la anticoagulación con Warfarina en pacientes con EAP sintomática, **NO ESTA RECOMENDADO**, con ensayos clínicos, como el WAVE, y estudios observacionales donde no

solo demuestran su falta de eficacia, sino que sumados a la antiagregación tiene un riesgo de sangrados mayores elevado.

Podría existir un sub-grupo de pacientes con intervención de revascularización con injerto de derivación o prótesis que podría tener beneficios, pero no está clara la relación con los potenciales riesgos que ya mencionamos y se observaron.

El Rivaroxaban es un anticoagulante directo con inhibición del Factor Xa. El uso de Rivaroxaban en combinación con aspirina, ha demostrado recientemente en un ensayo clínico llamado COMPASS en pacientes con enfermedad coronaria previa la disminución de los eventos IAM; ACV no fatal y mortalidad CV total combinada en este grupo de pacientes con enfermedad establecida; sin embargo esta combinación ha sido aparejada de aumento de sangrados gastrointestinales sobre todo 1,6% vs 0,7% $P < 0,03$ de forma significativa y de reportes de más cantidad de sangrados intracraniales sin poder para establecer con claridad si son más; por lo que aún esta indicación no ha sido aprobada por la FDA (*Anand 2018*). En el otro año con los investigadores del COMPASS se publica un ensayo clínico randomizado doble ciego y multicéntrico con 7470 pacientes con enfermedad arterial periférica donde sus criterios de inclusión tenían pacientes claramente sintomáticos con intervenciones previas, amputaciones, claudicación intermitente y ITB positivo, enfermedad coronaria previa y ITB positivo, enfermedad carotídea sintomática o asintomática con más del 50% de estenosis, y se los aleatorizaba a aspirina, aspirina + rivaroxaban 2,5 mg cada 12 o rivaroxaban 5 mg cada 12 horas, en esas 3 ramas.

Cabe destacar que más del 80% de la población eran pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática y que más del 65% tenía enfermedad coronaria previa. También se excluyeron todos los pacientes que tengan que usar doble agregación por alguna causa, y los pacientes con riesgo de sangrados o con ACV previo hemorrágico o ACV previo reciente, entre otros.

Los resultados a evaluar eran el MACE (IAM, ACV y mortalidad CV) y otros resultados pre-especificados que combinaban los anteriores más isquemia arterial aguda de miembro inferior, isquemia crónica crítica y amputaciones. La media de seguimiento de los pacientes fue de 21 meses.

Para el MACE los resultados fueron de 5% ASS+Rivaroxaban vs 7%AAS, con IC95% 0,57-0,9, y de forma similar en los combinados con los de arteriopatía periférica con tasas similares 5%vs7% y significancia estadística (0,53-0,86) 95%IC, así como los resultados pre-especificados secundarios de forma individual también fueron positivos y significantes a favor de la combinación.

Así también hubo un aumento significativo de sangrados mayores 3%vs2% 1,12-1,31 IC 95%. Que incluía sangrados Gastrointestinales, sangrados en sitio quirúrgico que requirieron intervención u hospitalización, entre otros.

Si bien cuando se ajusta el beneficio combinado de eventos graves como IAM, ACV, muerte CV, amputación, isquemia de miembros con los de sangrado fatal y no fatal graves, internación por sangrados, los resultados ajustados calculados en el ensayo dan a favor de la combinación farmacológica, hay que recordar que es un estudio con seguimiento adecuado y estricto de los

pacientes y que estos fueron ampliamente seleccionados, por lo que puede pasar en la realidad puede ser distinto.

Hoy en día las guías todavía no se han expedido de esta combinación farmacológica, por lo que se aguardan las nuevas recomendaciones internacionales futuras.

Inhibidores de la enzima convertida angiotensina (IECA)

Los IECA se han postulado como tratamiento particular e independiente de la arteriopatía periférica.

Sin embargo, en un metanálisis nuevo de 4 ensayos controlados, se demostró que el IECA logró mejorar los metros hasta que se produzca la claudicación. Con significancia estadística escueta y con índices heterogéneos altos.

Las evidencias se oponen a ensayos viejos, por lo que el uso independiente de HTA e ICC, todavía es controvertido (*Tsioufis 2108*). A pesar de todo en el tratamiento de la HTA, hay evidencias de mejorar los resultados sintomáticos, por lo que sería un fármaco de elección en esta situación especial.

En un subgrupo del ALLHAT con 830 pacientes con EAP, amlodipina, lisinopril y clortalidona fueron igual de eficaces para disminuir la progresión y las complicaciones de esta enfermedad. Cabe mencionar también que en el estudio completo (+55 años, HTA y otro FRCV), no hubo diferencias en el objetivo primario combinado de muerte CV e infarto no fatal, entre los distintos tratamientos.

Por lo que el tratamiento en sí de la HTA es beneficioso independientemente de con que lo tratemos, como ya hemos mencionado, para disminuir eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular.

Tratamiento invasivo de revascularización

El tratamiento invasivo de revascularización en los pacientes con claudicación intermitente queda relegado al sub-grupo clínico que no responde a tratamiento médico y tiene afectación de su calidad de vida.

Tener en cuenta de las imágenes complementarias que todos tienen buena correlación con la angiografía invasiva digital, pero la ANGIO TAC y ANGIO RNM, tienen más sensibilidad y especificidad, sobre todo para los segmentos inferiores a la rodilla (*Tsigkou 2018*). La Angio TC tiene más artefactos con STENT, y calcificaciones vasculares pero la RNM puede sobreestimar las estenosis.

El Gold estándar es la angiografía digital, pero es invasivo, y se reserva en general para cuando se va a hacer un tratamiento con este procedimiento.

En este caso se elige posteriormente a tener un estudio anatómico ANGIO RNM, ANGIO TAC o ecografía doppler, la estrategia revascularizadora a realizar, siendo la opción endovascular

cuando más proximal y única sea la lesión, tipo A, y quirúrgica en los casos más distales, multi-segmentarias o multivasculares Tipo D.

Tratamiento isquemia arterial crítica

Se define a la isquémica arterial crítica como la presencia de dolor en reposo o nocturno y/o lesiones isquémicas con o sin gangrena.

Los pacientes con isquemia grave de MMII tiene similar riesgo de muerte que los pacientes con IAM y ACV, y el riesgo de amputación es de 25% anual.

La principal causa de mortalidad de este grupo de pacientes es la cardiovascular, seguida de las infecciones.

En este grupo de pacientes, lo más importante es la revascularización del miembro con recuperación funcional y estructural del mismo, por eso en estos pacientes **el principal tratamiento es la intervención endovascular o quirúrgica** urgente que permita la reperfusión de la extremidad para evitar la eventual necrosis y co-infección del miembro que lleve a amputación.

La evaluación de Reperfusión del miembro debe ser evaluado por un grupo multidisciplinario además del cirujano vascular, y siempre que sea posible la opción endovascular es la primera opción, y si no hay manera, ni estrategia de Reperfusión posible, el último tratamiento posible es la amputación.

Estos pacientes deben recibir antes y después de la revascularización el tratamiento no farmacológico, así como el farmacológico con los antiagregantes y estatinico correspondiente mencionados previamente de acuerdo con evidencias y recomendaciones.

Un tratamiento farmacológico puente hasta el tratamiento definitivo que puede ser considerado son los prostanoides.

Prostanoides

Los prostanoides son análogos de la prostaglandina E (alprostadil) o I (Epoprostenol). Funcionan produciendo vasodilatación arterial en vasos pequeños, también tienen acción antiplaquetaria y actúan evitando los trombos.

- Alprostadil EV
- Epoprostenol EV
- Treprostinil EV

Son los 3 prostanoides disponibles en Argentina, para uso EV.

Los esquemas van desde 7 días a 4 semanas utilizados para este uso en diferentes trabajos. Los efectos adversos Nauseas, vómitos, diarrea, cefalea, rash, HIPOTENSION arterial.

No se deben combinar con Inhibidores de Fosfodiesterasa-5 por su efecto vasodilatador, que pueden acentuarlos.

En cuanto a eficacia, los prostanoides, la guía americana desaconseja su uso basado en una revisión Cochrane que no había demostrado ningún beneficio con potenciales efectos adversos (*Ruffolo 2010*), y hasta ese momento, su única eficacia clínica demostrada era en otro grupo de pacientes, eran ensayos en pacientes que tenían fenómeno de Raynaud refractario, siendo hoy, una indicación clara de su uso, sobretodo en pacientes con esclerodermia.

De todas formas en una nueva revisión Cochrane, los prostanoides en 33 ensayos con 4.477 pacientes, en su mayoría contra placebo y de forma bastante heterogénea por diferentes prostaglandinas y esquemas utilizados en los ensayos, estos fármacos demostraron con moderada evidencia mejorar los síntomas en reposos, y acelerar la curación de heridas visto en 3 semanas a 6 meses, con buena seguridad pero con efectos adversos que son significativos contra placebo como vómitos, cefaleas, flushing, diarrea e hipotensión arterial. En este Metanálisis quedó demostrado con una calidad de evidencia alta que no disminuyen la mortalidad cardiovascular ni la tasa de amputaciones (*Vietto 2018*).

Isquemia arterial aguda

Se define como la disminución súbita de la perfusión, que causa una potencial amenaza de la viabilidad del miembro afectado de menos de dos semanas de evolución (*Jamie 2017*).

Esta entidad tiene un 25% de tasa de amputación y 10% -20% de mortalidad.

El diagnóstico y tratamiento precoz son los principales factores pronósticos.

En este caso la causa más común es distinta, y se trata de la embolia arterial en más de un 75% de los casos. En estos casos el 80-90% vienen de la cavidad izquierda como causa la Fibrilación auricular, IAM recientes y estenosis valvulares o válvulas protésicas.

La ateromatosis que se complica con trombosis aguda, es la otra causa frecuente de la isquemia arterial aguda, pero tiene menos síntomas y es más sub-aguda debido a la gran cantidad de colaterales previas que se tenían por la oclusión previa, en algunas series es la causa más común (*McNally 2018*).

Otras causas son aneurismas con trombosis y trombosis en sitios de revascularización previa, disección aórtica, compresión mecánica, trauma vascular, estados hipercoagulabilidad.

Los sitios más frecuentes de embolias son en orden: la bifurcación de la aorta, bifurcación femoral, el tronco tibioperoneo, subclavia, bifurcación carotídea y bifurcación de la humeral.

Características clínicas:

Anamnesis: Es importante reconocer el inicio exacto de los síntomas, la forma de presentación, su localización e intensidad, y como progresa en gravedad las características clínicas desde el inicio de síntomas hasta la evaluación.

Clínica: Las **"5 P"**:

- PAIN (dolor)

- Pulselessness (ausencia de pulso)
- Pallor (palidez)
- Paresthesia (parestesias)
- Paralysis (parálisis)

La palpación de pulsos no descarta la enfermedad.

La parálisis es un signo de mal pronóstico.

El diagnóstico es clínico, y no se deben hacer estudios que puedan retrasar la revascularización del miembro, pero la ecografía doppler ayuda a ver el sitio anatómico de obstrucción y ayuda a sospechar que sea un embolismo, y enfocar la terapéutica.

El doppler arterial además de ser no invasivo, inocuo y un método rápido y que se puede realizar en quirófano o al lado de la cama del paciente; puede ayudar a ver si es una causa unilateral (pensando más en un embolismo) o si tiene afectación crónica bilateral con compromiso unilateral.

También puede ver el compromiso venoso, en caso que este asociado, confirmar y graduar la obstrucción si hay pulso con un ITB que debiera ser menor a 0,4; y ubicar el sitio anatómico de obstrucción(Ouriel 2018).

En caso de sospechar un embolismo, es importante realizar un ECG, ecocardiograma y monitoreo cardíaco en busca de IAM, alteración estructural cardíaca o aparición paroxística de arritmias.

El tratamiento va a depender de la viabilidad del miembro afectado, siendo hasta el grado IIB posible de tratamiento de revascularización.

Tabla 14.2. Determinación clínica de vitalidad del miembro.

Categoría	Pronóstico	Alteración de la Sensibilidad	Debilidad muscular	Doppler arterial	Dopler venoso
I	Sin amenaza	No	No	Presente	Presente
Ila	Recuperable si es tratado rápidamente.	Mínima	No	Presente habitualmente	Presente
Ilb	Recuperable si es tratado inmediatamente.	Mas allá de los dedos, dolor en reposo.	Leve o moderada.	Ocasionalmente presente.	Presente.
III	Daño irreversible	Profunda. Anestesia	Parálisis, rigidez	Ausente	Ausente.

Cuando el miembro no tenga vitalidad, el tratamiento a elegir va a ser la amputación de este, por lo tanto, el tiempo es un determinante de pronóstico.

El tratamiento médico tiene una función de sostén y prevención de complicaciones más que curativo en sí y **el tratamiento invasivo tiene la función de salvar el miembro comprometido.**

La estrategia invasiva elegida puede ser con trombólisis con catéter o con cirugía abierta, no hay ensayos que demuestren superioridad en salvataje del miembro o supervivencia a 30 días.

En línea generales el tratamiento endovascular con trombolíticos (o dispositivos mecánicos, pero menos ensayos) se prefiere para lesiones tipo 1 o 2A, de menos tiempo de evolución y especialmente para los pacientes que ya tienen injertos sintéticos u oclusión del Stent. Mientras que el tratamiento quirúrgico con embolectomía o trombectomía, con o sin posterior endarterectomía o cirugía de by pass se prefieren para lesiones más evolucionadas, más graves, pacientes con émbolos/trombos más grandes, lesiones 2B y pacientes con riesgos de sangrados mayores.

Las recomendaciones en **el tratamiento médico farmacológico son principalmente basadas en recomendación de expertos, y como medidas basicas:**

-La **anticoagulación con heparina sódica**, con bolo (80UI/Kg) y mantenimiento (18UI/Kg) en infusión parenteral continua para mantener rango de anticoagulación con un KPTT entre 2-2,5 el basal, para evitar la propagación del trombo y estas recomendaciones son basadas en expertos y no en evidencias claras (Sociedad Europea Cardiología 2017).

- Aspirina 100-325mg/día Recomendación C .
- Control del dolor con Opioides Recomendación C.
- Hidratación parenteral para evitar el síndrome de reperfusión (potasio y ácido láctico) y lesión renal por mioglobinuria +-contraste usado. Se recomienda un objetivo de diuresis entre 2-3 ml/Kg/hora. Recomendación C .

- No utilizar la trombólisis sistémica por ensayos que dieron resultados negativos en los años 90', estos agentes son estreptoquinasa antiguamente, y alteplasa, reteplasa actualmente. Funcionan transformando el plasminógeno en plasmina y degradando el trombo, su uso queda relegado a una de las estrategias del tratamiento invasivo y la utilización endovascular de los mismos a través de la colocación e infusión continua por 24-48 horas de un catéter intraarterial.

Las complicaciones a tener en cuenta post-procedimientos invasivos de re-permeabilización son: el **síndrome compartimental** del miembro que se puede producir por edema post-perfusión que puede llevar nuevamente a isquemia del miembro, y se debe monitorearse por la necesidad de hacer fasciotomía; y el **síndrome de reperfusión** donde se deben monitorear las sustancias volcadas a la circulación general del miembro isquémico. Entre ellas, el monitoreo iónico, fundamentalmente el potasio, el metabolismo ácido-base por la acidosis láctica, y la función renal por el fósforo, creatinin-kinasa y mioglobina que son nefrotóxicos endógenos.

El manejo de la anticoagulación y/o antiagregación a largo plazo depende de la causa subyacente de la isquemia arterial aguda, siendo el tratamiento con anticoagulantes orales o directos si la causa fue un embolo por fibrilación auricular, o antiagregación doble inicial con posterior antiagregación con aspirina de por vida si fue una trombosis arterial aterosclerótica.

Bibliografía

- American College of Cardiology/American Heart Association WRITING COMMITTEE MEMBERS
 “2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2017;135:e726–e779. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000471
- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: An international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 219–229
- Armstrong EJ, Wu J, Singh GD. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2014;60:1565-71. doi:10.1016/j.jvs.2014.08.06425282696
- Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD000123.
- Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G Cilostazol for intermittent claudication Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 31;(10):CD003748. doi: 10.1002/14651858.CD003748.pub4
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
- Connie N. Hess, MD, MHS; William R. Hiatt, MD. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Disease in 2018. *JAMA* Published online June 1, 2018. DOI:10.1001/jama.2018.5422
- Consenso de Enfermedad Vascular Periférica. Sociedad Argentina de Cardiología Área de Consensos y Normas 2015. VOL 83 SUPLEMENTO 3 OCTUBRE 2015.
- De Backer TLM, Vander Stichele R, Leheret P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD001368. DOI: 10.1002/14651858.CD001368.pub4
- De Backer TLM, Vander Stichele R. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD000988. DOI: 10.1002/14651858.CD000988.pub4.
- Deffellitto J, Cariello A , et al. CIRUGÍA BASES CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS 3ª EDICIÓN ACTUALIZADA Universidad Nacional de La Plata, Facultad ciencias medicas. SEDICI 2016.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319–1330.
- Grupo de Trabajo para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Arterial Periférica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Society for Vascular Surgery (ESVS) “Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS)” *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(2):111.e1-e69. doi.org/ 10.1016/j.recesp.2017.12.015
- Harrison: Principios de Medicina Interna, 17ª Edición. McGraw-Hill Interamericana de España 2008.
- Jamie R. Santistevan. Acute Limb Ischemia An Emergency Medicine Approach. *Emerg Med Clin N Am* 35 (2017) 889–909. DOI10.1016/j.emc.2017.07.006

- Lee C, Nelson PR. Effect of cilostazol prescribed in a pragmatic treatment program for intermittent claudication. Vasc Endovascular Surg. 2014 Apr;48(3):224-9. doi: 10.1177/1538574413518121. Epub 2014 Jan 6
- McNally MM, Univers J. Acute Limb Ischemia. Surg Clin North Am. 2018 Oct;98(5):1081-1096. doi: 10.1016/j.suc.2018.05.002. PMID: 30243449.
- Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. BMJ. 2018 Feb 1;360:j5842. doi: 10.1136/bmj.j5842. PMID: 29419394.
- Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. "A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators". N Engl J Med 1998;338:1105–11.
- Rogers KC, Oliphant CS, Finks SW. Clinical efficacy and safety of cilostazol: a critical review of the literature. Drugs. 2015 Mar;75(4):377-95. doi: 10.1007/s40265-015-0364-3. PMID: 25758742.
- Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD006544
- Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No.: CD005262. DOI: 10.1002/14651858.CD005262.pub2.
- Tsigkou V, Siasos G, Rovos K, Tripyla N, Tousoulis D. Peripheral artery disease and antiplatelet treatment. Curr Opin Pharmacol. 2018 Apr;39:43-52. doi: 10.1016/j.coph.2018.01.011. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29471161.
- Tsioufis C, Andrikou I, Siasos G, Filis K, Tousoulis D. Anti-hypertensive treatment in peripheral artery disease. Curr Opin Pharmacol. 2018 Apr;39:35-42. doi: 10.1016/j.coph.2018.01.009. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29459079..
- Vietto V, Franco JVA, Saenz V, Cytryn D, Chas J, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 1. Art. No.: CD006544. DOI:10.1002/14651858.CD006544.pub3

Autor

Ferrari, Eliseo Hernán

Médico. Facultad de Ciencias Médicas (FCM). Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Especialista consultor en clínica médica Distrito I, Colegio de Médicos de la provincia de Buenos Aires. Doctor en Medicina. FCM. UNLP. Carrera docente universitaria UNLP. Profesor Titular de Farmacología Aplicada FCM. UNLP. Profesor adjunto Medicina Interna B FCM. UNLP. Profesor titular Farmacología Aplicada y toxicología UFASTA. Jefe de servicio de clínica médica Hospital interzonal general San Martín de la ciudad de La Plata. Ex instructor de residentes de clínica médica Hospital interzonal general San Martín de la ciudad de La Plata. Ex integrante de capacitación y referente disciplinar en docencia del ministerio de Salud Provincia de Buenos Aires, áreas de residencias. Co autor del programa de residencias de clínica médica la provincia de Buenos Aires. Ex presidente Sociedad Médica de la Ciudad de La Plata. Ex presidente de la Sociedad de Medicina Interna de la ciudad de La Plata.

Ferrari, Eliseo Hernán

Manual de Farmacología Aplicada en patología cardiovascular prevalente / Eliseo Hernán Ferrari. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; La Plata : EDULP, 2024.
Libro digital, PDF - (Libros de cátedra)

Archivo Digital: descarga
ISBN 978-950-34-2446-9

1. Farmacología. I. Título.
CDD 615

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina
+54 221 644 7150
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

EduLP integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2024
ISBN 978-950-34-2446-9
© 2024 - EduLP

n
naturales


Edulp
EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA