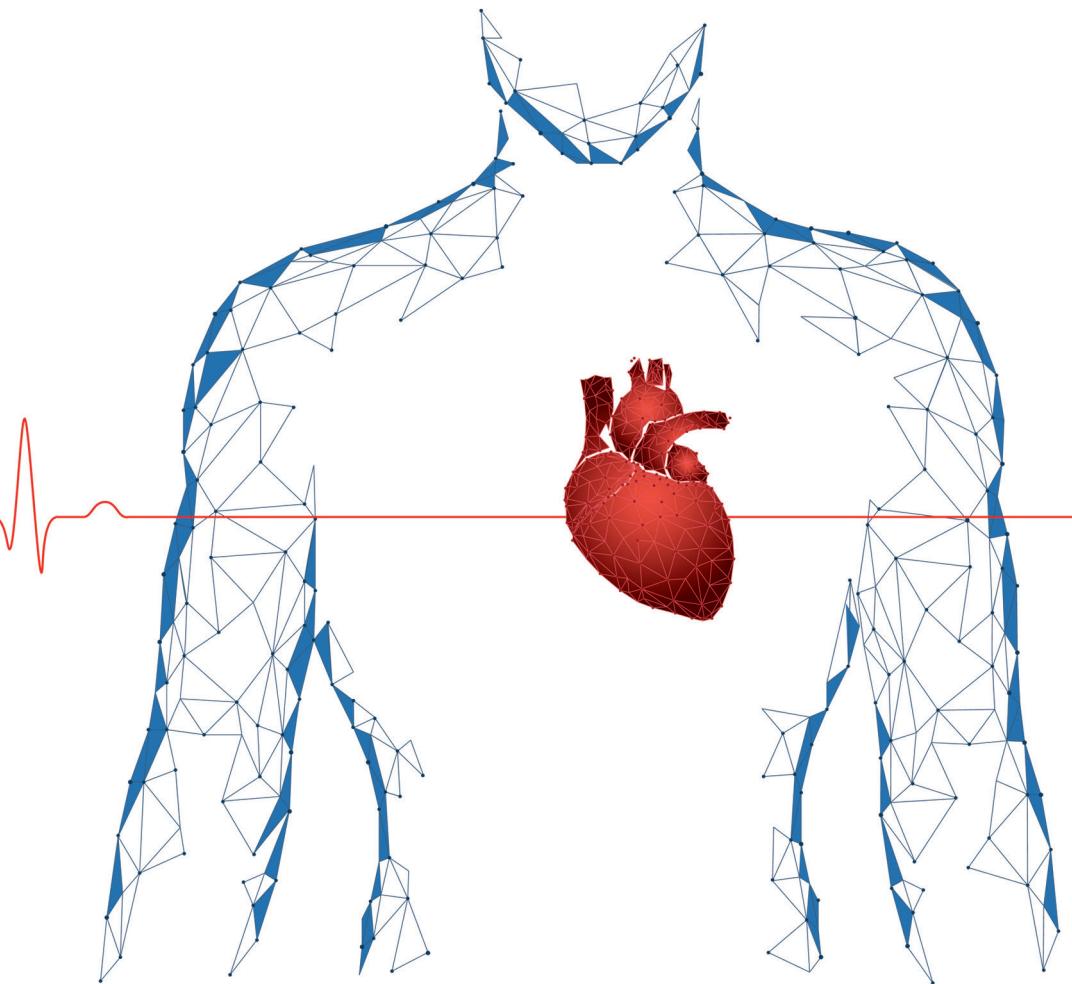


Farmacología cardiovascular

De la molécula al paciente

Cardiopatía isquémica



Director Ernesto Miguel Ylarri

Ernesto Miguel Ylarri

Farmacología Cardiovascular

De la molécula al paciente

Cardiopatía isquémica



**Editorial Sciens
BUENOS AIRES**

Farmacología cardiovascular: de la molécula al paciente: Cardiopatía Isquémica / Ernesto Miguel Ylarri ... [et al.]; dirigido por Ernesto Miguel Ylarri.- 1a ed.- Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sciens, 2020.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-3973-28-4

1. Farmacología. 2. Cardiología. 3. Medicina. I. Ylarri, Ernesto Miguel, dir.

CDD 615.71

PRIMERA EDICIÓN
AGOSTO DE 2020

Queda hecho el depósito
que establece la Ley 11.723

ISBN 978-987-3973-28-4

© 2020, Editorial Sciens S.R.L. ®

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)

Tel/Fax. (54 11) 2092 1646

www.sciens.com.ar

info@sciens.com.ar

No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las leyes

11.723 y 25.446.

Índice

Autores	7
Prólogo	9
Descripción de la obra	11
Capítulo 1 - Endotelio y prevención cardiovascular	15
Pedro Forcada	
Capítulo 2 - Actividad física y cardiopatía isquémica aterosclerótica	31
Luis Cicco	
Capítulo 3 - Betabloqueantes en la cardiopatía isquémica	45
Ernesto Ylarri	
Capítulo 4 - Uso racional de los bloqueantes de los canales de calcio en la cardiopatía isquémica	53
Luis María Pupi	
Capítulo 5 - Farmacología de los nitratos y su uso en cardiopatía isquémica	65
Ivan Recabarren, Ernesto Ylarri	
Capítulo 6 - Antianginosos no nitritos	79
Ezequiel Zaidel	
Capítulo 7 - Uso racional de inhibidores del sistema renina angiotensina en cardiopatía isquémica	85
Ezequiel Zaidel	
Capítulo 8 - Uso racional de antiplaquetarios en cardiopatía isquémica	93
Juan Pablo Costabel, Andreina Gil Ramirez	
Capítulo 9 - Uso racional de anticoagulantes y fibrinolíticos en cardiopatía isquémica	105
Juan Pablo Costabel	
Capítulo 10 - Estatinas y cardiopatía isquémica	117
Alfredo Lozada	

Director

Ernesto Ylari

Médico Cardiólogo.

Jefe del Servicio de Cardiología. Hospital Héctor Cura. Olavarría.

Profesor Adjunto de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Centro de la Provincia de Buenos Aires.

Dirección de correspondencia: Avda. Pringles 4595 (7400) Olavarría. Provincia de Buenos Aires.

Autores

Luis Cicco

Médico Cardiólogo.

Jefe del Servicio de Rehabilitación Cardiovascular. Clínica del Corazón. Tandil.

Máster Universitario en Avances en Cardiología. Universidad Católica San Antonio.

Presidente de la Sociedad de Cardiología de la Sierra y Centro de Buenos Aires. Federación Argentina de Cardiología.

Juan Pablo Costabel

Jefe de Unidad Coronaria.

Coordinador de docencia e investigación. ICBA - Instituto Cardiovascular de Buenos Aires.

Pedro Forcada

Doctor en Medicina.

Médico Cardiólogo.

Especialista en Hipertensión Arterial.

Médico de Planta del Servicio de Cardiología de CEMIC.

Jefe del Laboratorio Vascular No Invasivo DIM Prevención Cardiovascular y Cardioarenales.

Andreina Gil Ramirez

Médica.

ICBA - Instituto Cardiovascular de Buenos Aires.

Alfredo Lozada

Médico Lipidólogo

Luis María Pupi

Médico Cardiólogo.

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Ivan Recabarren

Médico Especialista en Terapia Intensiva.

Servicio de Terapia Intensiva Hospital Héctor Cura (Olavarría).

Ezequiel Zaidel

Médico Cardiólogo.

1^{ra}. Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Servicio de Cardiología, Sanatorio Güemes.

Prólogo

Como continuación de la obra “Farmacología Cardiovascular, de la molécula al paciente” esta cuarta entrega trata de la enfermedad arterial, especialmente de la cardiopatía isquémica. Como es habitual, partiendo de un abordaje fisiopatológico, se analizan los mecanismos de acción, los efectos colaterales y el uso racional en diferentes aspectos de la cardiopatía isquémica. Comenzando por el análisis del endotelio, donde comienza la enfermedad aterosclerótica y donde actúan muchos fármacos usados en la prevención, se analiza en profundidad la utilidad del cambio del estilo de vida, el rol actual de drogas “clásicas” como estatinas, betabloqueantes, nitratos o bloqueantes cárnicos, los cambios de paradigmas en el uso de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, antiagregantes, anticoagulantes y fibrinolíticos y el análisis del lugar que puedan tener los nuevos fármacos utilizados en la prevención, como los nuevos antidiabéticos o el manejo adecuado del síndrome metabólico.

Si bien la farmacología de muchas de estas drogas o intervenciones fue tratada en tomos previos, aquí se resalta el papel en la enfermedad vascular.

Dr. Ernesto Miguel Ylarri

Descripción de la obra

Capítulo 1. Endotelio y prevención cardiovascular: de la célula a la prevención integral del paciente

El endotelio tiene enorme importancia en la fisiología vascular, es blanco de muchas intervenciones farmacológicas y su disfunción una causa y un elemento esencial en la fisiopatología de muchas enfermedades especialmente la aterosclerosis. La complejidad de su estructura y función se ve en las diferencias, en distintos territorios, en lo que respecta a capacidad de permeabilidad de moléculas y sustancias formes, a los factores derivados del endotelio liberados (vasoactivos, reguladores de la coagulación/trombosis, inflamatorios, etc.) y a su sensibilidad a fármacos. El endotelio también es muy sensible a las condiciones de carga y flujo de la circulación. Uno de los desafíos actuales es la validación de métodos para la evaluación clínica de la función endotelial, están en pleno desarrollo y pronto serán herramientas confiables para una detección más temprana del paciente en riesgo de enfermedad cardiovascular y dirigir estrategias más específicas y efectivas de prevención.

Capítulo 2. Actividad física y cardiopatía isquémica aterosclerótica

Ya sea en la disminución de síntomas, en la prevención de eventos, o en la reducción de la mortalidad, el tratamiento farmacológico de la cardiopatía isquémica es múltiple en relación a las opciones y a los *targets* posibles. Una opción muy válida en el manejo de la enfermedad isquémica aterosclerótica es el hábito de la actividad física, capaz de mejorar tanto síntomas como el pronóstico, a través de diversos “mecanismos de acción”. De esta forma podemos decir que contamos con una *polipill* natural tanto para la prevención primaria como secundaria. La forma en que lo hace es por efectos vasculares centrales (mejoría de la función diastólica como aumento de la fracción de eyección), periféricos (disminución de la resistencia periférica, mejoría de la función endotelial y de la biomecánica arterial) o efectos neuroautonómicos (caída del tono simpático y disminución de la angiotensina II o del ANP y BNP) y sobre el perfil lipídico.

Capítulo 3. Betabloqueantes en la cardiopatía isquémica

Diversos fármacos son capaces de reducir la mortalidad y mejorar el pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica. Los betabloqueantes pueden hacerlo en algunos contextos como en el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca, aunque en general tienen, como los bloqueantes cárnicos y nitratos, una importancia solo en reducir síntomas. Los mecanis-

mos de acción de los BB en el tratamiento de la CI son bien conocidos. El efecto final, la reducción del consumo de oxígeno y una mejoría en la eficiencia miocárdica, parece deberse a un cambio del sustrato miocárdico de oxígeno, desde la oxidación de ácidos grasos a la de glucosa. Por ello son útiles en la angina de esfuerzo y en el infarto de miocardio, y menos en la angina inestable y vasoespástica. Persisten las dudas en sus efectos sobre progresión de aterosclerosis, interacción de efectos metabólicos con la evolución de enfermedad coronaria, contraindicaciones y uso de fármacos con propiedades adicionales al betabloqueo.

Capítulo 4. Uso racional de los bloqueantes de los canales de calcio en la cardiopatía isquémica

Los bloqueantes de los canales de calcio son fármacos muy útiles en la hipertensión arterial y arritmias, y también como antiisquémicos. El mecanismo básico es la inhibición de canales de calcio voltaje dependientes, con efecto inotrópico y cronotrópico negativo y vaso-dilatador en múltiples lechos vasculares. Las diferencias en la selectividad de los diferentes bloqueantes cálcicos es la responsable de diferencias en los efectos hemodinámicos de cada uno de los mismos y de sus indicaciones y contraindicaciones. Además de los efectos hemodinámicos clásicos, se han descripto efectos pleiotrópicos, especialmente una influencia directa sobre los procesos endoteliales, reducción de la oxidación de lipoproteínas y las proliferación y migración de células del músculo liso, lo que puede retrasar el desarrollo de aterosclerosis. La vida media larga o la liberación prolongadas son esenciales para uso adecuado. Su neutralidad metabólica es otro elemento importante para su consideración en la cardiopatía isquémica y de patologías coexistentes.

Capítulo 5. Farmacología de los nitratos y su uso en cardiopatía isquémica.

Los nitratos son utilizados en farmacología cardiovascular desde hace 150 años, aunque no se ha desentrañado completamente su mecanismo de acción. Estas prodrogas son metabolizadas (bioactivadas) en el nivel mitocondrial lo que permite liberar ON. El rol fisiológico del ON no solo lo encontramos en la vasculatura, sino también en el sistema nervioso central y periférico y en muchas y diversas reacciones biológicas. Los efectos antiisquémicos dependen no solo de los efectos hemodinámicos al reducir la demanda miocárdica de oxígeno y mejorar el flujo sanguíneo miocárdico, sino por otros efectos antiplaquetarios y sobre el precondicionamiento isquémico. Estos efectos se contrabalancean en su uso continuo con mayor estrés oxidativo, disfunción endotelial y desarrollo de tolerancia a sus efectos terapéuticos. Conservan un lugar relevante en el manejo agudo de la crisis hipertensiva, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, síndromes coronarios agudos y su utilidad originaria, el alivio de síntomas en angina de pecho crónica.

Capítulo 6. Antianginosos no-nitritos

Diversos fármacos no nitratos provocan mejoría en los síntomas anginosos por mecanismos diversos como acciones sobre el metabolismo y la frecuencia cardíaca sinusal entre otros. La trimetazidina es un modulador metabólico sin efectos hemodinámicos. Se reconoce su beneficio para el tratamiento de la isquemia miocárdica por aterosclerosis epicárdicas como en la enfermedad microvascular. La ivabradina produce bradicardia sinusal sin alteraciones en la contractibilidad. El mayor beneficio se observó en paciente con mayor frecuencia cardíaca basal, y en los pacientes más sintomáticos. El nicorandil se trata de un nitrito con un efecto adicional: apertura de canales de potasio vasculares, lo que provoca vasodilatación adicional. La ranolazina presenta dos mecanismos de acción: reduce la concentración de calcio intracelular e inhibe la beta oxidación de los ácidos grasos favoreciendo la glucólisis aeróbica. Otros candidatos son el allopurinol, inhibidores de la carnitina-palmitoil-transferasa 1, y el fasudil, un inhibidor de la vía Rho-Quinasa.

Capítulo 7. Uso racional de inhibidores del sistema SRAA en cardiopatía isquémica

La mayoría de los pacientes cardiópatas reciben inhibidores del SRAA por uno u otro motivo. Sin embargo, los sustratos fisiopatológicos, evidencias clínicas, y recomendaciones, no son universales y muchas veces se extrapolan resultados de una entidad a otra. Los efectos vasodilatadores de los antagonistas del sistema renina angiotensina se explicarían por una reducción de los niveles de angiotensina II y en el caso de los iECA también por la elevación de las concentraciones de bradiquinina (que eleva los niveles de óxido nítrico). Estos efectos pueden observarse en la arteria coronaria y en la microvasculatura. Muchas otras dianas pueden ser afectadas secundariamente por lo que los antagonistas del sistema renina angiotensina podrían tener beneficios en pacientes con enfermedad coronaria por efectos sobre el vasoespasmo, la reestenosis de *stents*, la hemostasia, la función de la microvasculatura, la fibrosis e hipertrofia miocárdicas y las arritmias. Factores farmacogenéticos pueden explicar variaciones en la respuesta.

Capítulo 8. Uso racional de antiplaquetarios en cardiopatía isquémica

La adhesión, reclutamiento y agregación plaquetaria dependen de múltiples mediadores y mecanismos reguladores endógenos y exógenos. Junto a la activación de la coagulación y otros elementos como el *shear stress*, son responsables de los accidentes de placas. El desarrollo de fármacos que inhiben la adhesión plaquetaria ha demostrado beneficio en la prevención de eventos trombóticos y en su recurrencia a largo plazo, manifestados principalmente como síndromes coronarios agudos (SCA), accidentes cerebrovasculares (ACV) y enfermedad vascular periférica (EVP). Los principales *targets* son la COX-1, el receptor P2Y12, la glicoproteína IIb-IIIa, la trombina, y otros. La asociación de 2 de estos fármacos esta frecuentemente indicada, lo que constituye un desafío, para mantener el delicado equilibrio entre la prevención de eventos isquémicos sin tener mayores riesgos hemorrágicos.

Capítulo 9. Uso racional de heparina y fibrinolíticos en la enfermedad coronaria

Junto con los antiagregantes, la heparina y los trombolíticos son de mucha importancia en el manejo de síndromes coronarios agudos e infarto de miocardio. Existen diversos ensayos clínicos con heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, la bivaliridina y el fondaparinux siempre con el objetivo de reducir complicaciones como reinfarto y trombosis de *stent*. Sin embargo, es importante la consideración del balance riesgo beneficio entre la prevención de estas complicaciones trombóticas y el riesgo de sangrado, lo que cambia luego de considerar la trombolisis farmacológica, la reperfusión mecánica, los accesos radiales o el uso de inhibidores potentes del receptor P2Y12 o el tipo de síndrome coronario.

Capítulo 10. Estatinas y cardiopatía isquémica

La aparición de las estatinas, cambió el paradigma de prevención cardiovascular. Pocas drogas como ellas tienen indicaciones tan amplias, presentan resultados indudables tanto en modificación de los niveles lipídicos, protección contra la aterosclerosis y prevención de eventos, en un marco de seguridad. De todas maneras, deben tomarse ciertas precauciones al administrarlas en pacientes con insuficiencia renal, que toman fármacos con los que pueden interactuar, en los que tengan efectos adversos por ellas, mayormente la miopatía, no siempre fácil de diagnosticar adecuadamente, o cuando hay que asociarlas con otros hipolipemiantes cuando no se cumplen las metas.

Endotelio y prevención cardiovascular: de la célula a la prevención integral del paciente

Pedro Forcada

Perspectiva histórica

El estudio de la ultraestructura arterial y en particular del endotelio está íntimamente ligado al desarrollo de la microscopía a mediados de 1600. M. Malpighi (1628-1694), estudiando preparados animales describió conexiones finas como cabellos entre las arteriolas y las vénulas y por ello las denominó “capilares”. Ulteriormente, tanto W. Harvey (1578-1658) en “De Motu Cordis”, como J.L. Pouseuille (1799-1869) intuían que había un sistema microvascular que permitía que la sangre pasara de izquierda a derecha y definían en forma abstracta la “microcirculación”.

A comienzos del siglo XX ya se describía la estructura arterial en tres capas con el endotelio, la media muscular y la adventicia, al menos en grandes vasos.

A fines de 1960 H. Florey (1898-1968), que trabajaba con Fleming en estudios de microbiología y descubrieron la penicilina y por ello ganaron el premio Nobel, estaba enfocado principalmente en el estudio de las arterias y escribió: “el endotelio es algo más que una capa de celofán nucleado” intuyendo que esas células tenían más funciones que la de simple barrera entre la luz y la pared vascular por lo que había observado en una vida dedicada al estudio de las arterias y como algunas sustancias pasaban de la luz a la pared vascular, unas a través y otras entre las uniones de las células endoteliales (Figura 1).

En las dos décadas siguientes un impresionante número de investigadores se lanzaría a entender los “factores derivados del endotelio” que modulaban la vasomoción, el remodelamiento de la pared y los procesos hemostáticos e inmunológicos, y el papel central del endotelio en los mismos. Esta investigación incluyó dos premios Nobel, uno por la prostaciclina (1970) y otro por el óxido nítrico (1988), este último considerado la molécula del año en 1992 por *Science*, en reconocimiento a sus múltiples funciones biológicas, entre las cuales muchas son mediadoras endoteliales.

Desde entonces el endotelio ha sido sujeto de investigación básica y clínica intensiva y al cabo de medio siglo, si bien se conoce bastante de su funcionamiento e importancia biológica (es el primer órgano neuroendocrino en tamaño y función de nuestro organismo), no se ha establecido clínicamente el valor de la detección de la disfunción endotelial y las medidas terapéuticas dirigidas al endotelio que puedan repercutir favorablemente sobre la función vascular y la enfermedad aterosclerótica.

Estructura y función de la célula endotelial

Conceptos de esqueleto celular, cilios, clones y otros

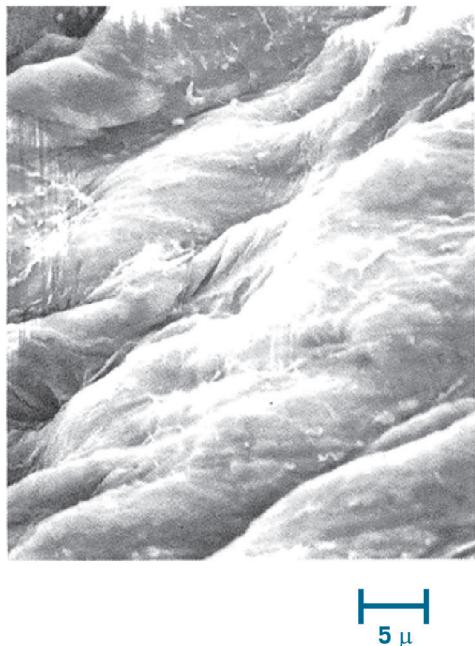
Esencialmente la célula endotelial es una célula aplanada que recubre la superficie

vascular, pero difieren en el tipo de uniones entre ellas, según el requerimiento de selectividad para el tipo de moléculas a filtrar u otras funciones más específicas como el transporte selectivo de macromoléculas.

Incluso, entre las uniones, pueden pasar elementos formes de la sangre como los monocitos que, una vez reconocidos y ya transformados en macrófagos, participan en procesos inmunoinflamatorios junto a cier-

Figura 1

Imágenes del endotelio normal y patológico.



Endotelio normal con la superficie sin agregados ni adherencias.



Endotelio enfermo postisquemia y reperfusión con intenso agregado de plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos.

Adaptado de cita: Boulanger CM, et al.

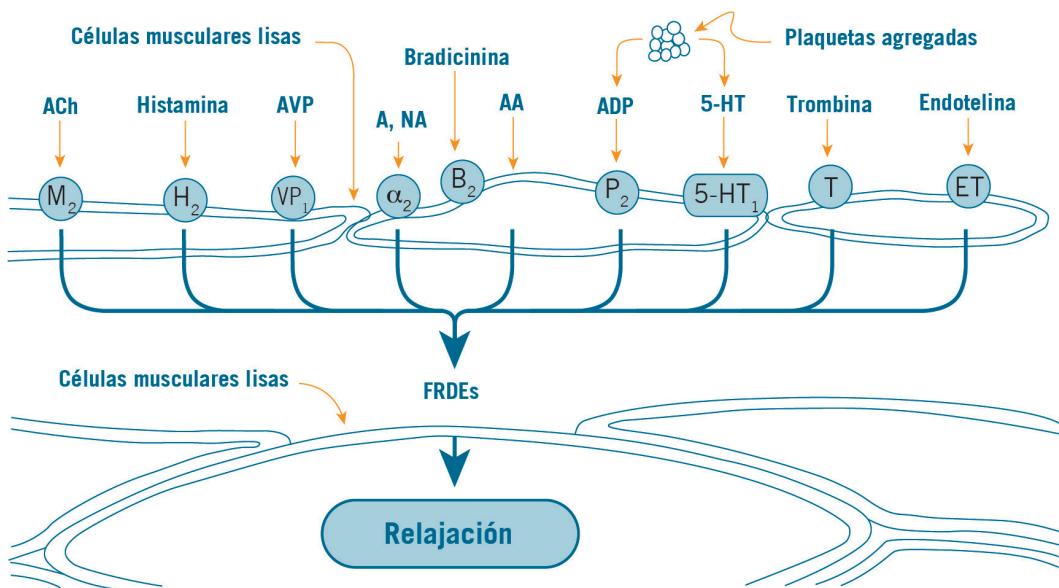
tos tipos de linfocitos y células helper.

Sin embargo, las células endoteliales son muy diferentes según el territorio vascular, sean arterias, venas o capilares, o el órgano del que se trate: el del capilar del hígado, del

riñón, del corazón o del cerebro. Por eso el concepto de clones, con características específicas según el órgano y función. Sin embargo, si se trasplanta una célula endotelial de un órgano a otro, ésta cambia su estruc-

Figura 2

Esquema de los receptores y vías del endotelio para producir factores de vasodilatación.



Ach: acetilcolina

AVP: péptido vasoactivo

A, NA: adrenalina noradrenalina

AA: ácido araquidónico

ADP: adenosin difosfato

5-HT: serotonina

FRDEs: factores de relajación derivados de endotelio

Adaptado de cita: Boulanger CM et al.

tura y funciones según las células vecinas. Los factores derivados de endotelio también difieren según territorio, siendo importante por ejemplo en el cerebro el óxido nítrico, en el miocardio el factor de hiperpolarización y en otros territorios la prostaciclina.

Dado que la célula endotelial debe adaptar la estructura vascular a las condiciones de carga, está diseñada con un esqueleto y con receptores a la deformación por la presión y el flujo que transducen las señales a los sistemas subcelulares que procesaran las respuestas. El estrés de cizalla o *shear stress* deforma a la célula endotelial y con ello el esqueleto celular y esto se traduce en mayor o menor respuesta vasorelajadora.

También las células endoteliales tienen cilios, que les permiten sentir el sentido del flujo sanguíneo y son tan sensibles que, si éste se invierte, también lo hace la función endotelial. Están conectados y son partes del citoesqueleto y de la cubierta externa de la célula conocida como cavéolas (cavernas) una intrincada superficie tunelizada por fuera de la membrana citoplasmática pero íntimamente relacionada con ella y donde se encuentran muchos receptores específicos. Tal es la sensibilidad de estos órganos que en las áreas donde el flujo es reverso, el endotelio produce menos factores vasorelajadores.

Finalmente, el endotelio también produce mediadores de vasoconstricción y vasoproliferación, protrombóticos o anti trombóticos, que responden, según corresponda, en caso de injuria vascular, contracción de volumen o sobrecarga hipertensiva. Por lo tanto, juega un papel central en la vasomoción, la reparación de los vasos y es el arquitecto de las modificaciones de la estructura vascular, conocido como remodelado vascular. Es importante destacar que es capaz de procesar y responder a distintos tipos de noxas, con-

diciones hemodinámicas o estímulos neurohormonales (Figuras 2 y 3).

Endotelio de la circulación coronaria

El lecho vascular coronario tiene algunas características únicas que lo diferencian notablemente de la microcirculación del resto de órganos de la economía.

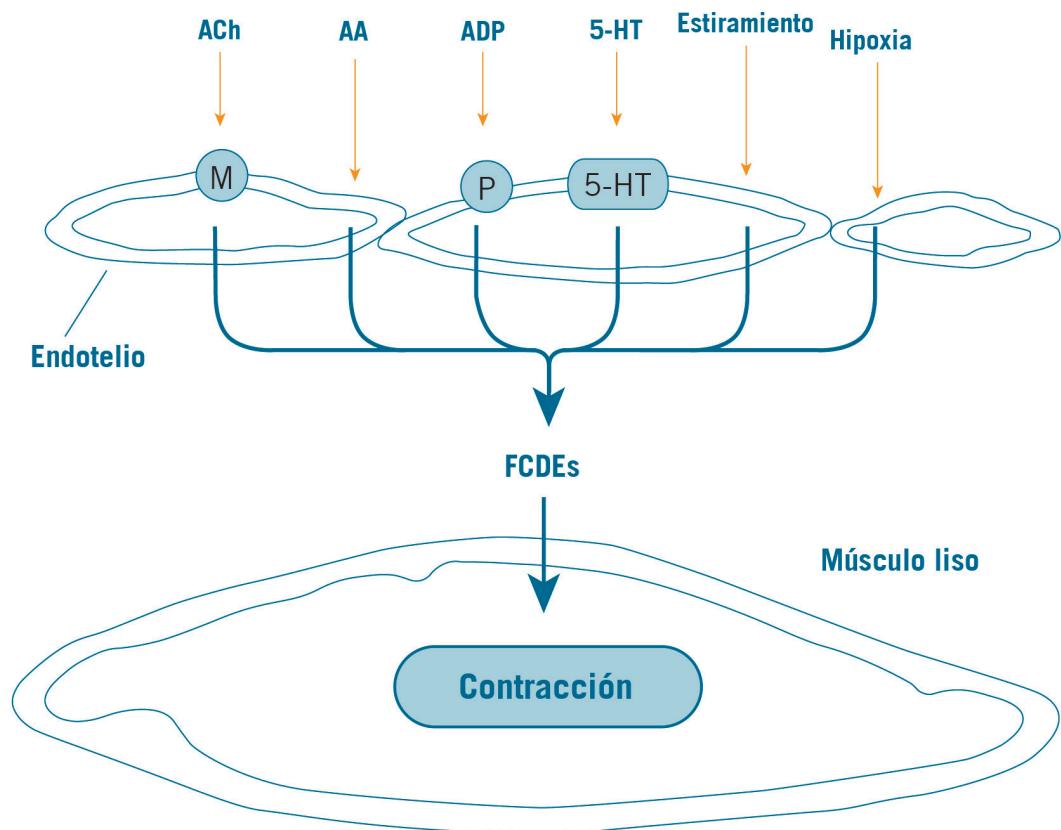
En primer lugar, se perfunde mayormente en diástole ya que el corazón, genera resistencia al flujo en sistole. En segundo lugar, este órgano tiene una elevadísima demanda metabólica y puede autoregular dentro de ciertos límites su perfusión en función de esta. Finalmente, los vasos coronarios ejercen una profunda interacción funcional con el rendimiento miocárdico, desde el papel de un exoesqueleto de contención hasta la producción de gran cantidad de mensajeros que regulan por ejemplo el inotropismo.

La relación entre el flujo y la presión coronarias medios está regulada por vía autonómica, neural y hormonal, lo que se conoce como “autoregulación”. La autoregulación de la circulación coronaria tiene tres mecanismos principales 1) el metabólico, 2) el miogénico y 3) el endotelial. Sin embargo, es evidente el rol predominante que juega el endotelio entrelazando las tres vías y estos mecanismos como efector principal.

El mecanismo metabólico radica principalmente en la microcirculación miocárdica que se regula por diferentes mediadores como adenosina, el pH y el CO₂ que producen vasodilatación, pero fundamentalmente el nivel de oxígeno, que es vasoconstrictor y que al descender produce vasodilatación. La estrecha relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y venosa muestra que este mecanismo es fundamental. Este mecanismo es el más importante para adaptar el flujo coronario a las demandas metabólicas.

Figura 3

Esquema de los receptores y vías del endotelio para producir factores de vasoconstricción.



ACh: acetilcolina.

AA: ácido araquidónico.

ADP: adenosin difosfato.

5-HT: serotonina.

FCDEs: factores de contracción derivados de endotelio.

Adaptado de cita: Boulanger CM, et al.

El segundo mecanismo de regulación es el miogénico y permite adaptar la tensión parietal de los vasos coronarios a la presión muscular externa variable de miocardio, y fundamentalmente regular la presión y el flujo en la microcirculación. Podría incluso estar relacionado también, en cierto grado, como el anterior por la presión parcial de oxígeno, que genera vasoconstricción, pero siempre en función del estrés parietal.

Finalmente, el tercero, el mecanismo endotelial regula fundamentalmente el flujo en los grandes vasos coronarios y se relaciona con el flujo y el estrés de rozamiento (*shear stress*) que generará liberación de óxido nítrico y prostaciclinas (como el factor de hiperpolarización o EDHF). El objetivo es modular el flujo y el diámetro de los vasos coronarios durante las modificaciones de la presión sistémica. Cuando el endotelio disfunciona o recubre lesiones ateroscleróticas o post angioplastia se ha observado un comportamiento paradójico frente a los estímulos vasodilatadores produciendo vasoconstricción.

Habitualmente los mecanismos miogénico y endotelial actúan primero y luego se activa el metabólico mientras que, si se modifican las condiciones metabólicas miocárdicas, se activa primero el metabólico y se ajustan luego los otros dos.

¿Para qué sirve el endotelio?

Conceptos de fisiología del endotelio: un transductor polimodal bifásico. Un órgano transdimensional y transdisciplinario.

La célula endotelial, es una célula altamente especializada y con un intenso metabolismo. Podría definirse como un “transductor polimodal bifásico” ya que puede procesar múltiples tipos de estímulos y pue-

de responder en forma binaria, (“estímulo o inhibición” o “bloqueo o facilitación”) de acuerdo con el estado de salud endotelial, generar respuestas en salud (fisiológicas) y en enfermedad (anómalias).

Al tratarse de células multifuncionales, sumamente complejas y sofisticadas, provistas de un sistema inteligente de sensado y procesamiento, el abanico de posibilidades diagnósticas y terapéuticas es infinito y muy variable según la situación clínica y el estado del endotelio. Esencialmente estos procesos consisten en estímulos que afectan el endotelio, desde la luz vascular o desde la pared y este responde con diferentes mediadores conocidos como factores “derivados de endotelio” sean vasoconstrictores (endotelina, prostaglandina E2) o vasorelajadores (ON, prostaciclina, factor de hiperpolarización, etc.), protrombóticos (trombomodulina, PCR, PAI, etc.) o antitrombóticos (antitrombina, tPA, etc.).

En estado de salud del endotelio estos mediadores propenden a restaurar la homeostasis, pero, por el contrario, si está enfermo, paradójicamente pueden agravar la situación. Por ejemplo, si el estímulo es hipertensión, la sobrecarga mecánica deforma la célula endotelial y entonces la respuesta es la liberación de factores vasorelajadores, como óxido nítrico, prostaciclina u otros que relajan la media muscular y disminuyen la tensión de pared.

Si la célula endotelial está enferma responde con menos factores vasorelajadores o incluso con vasoconstrictores como la endotelina u otras prostaciclinas vasoconstrictoras (Figura 3). Esta situación puede repetirse en las demás vías en las que está involucrado el endotelio como la regulación de la coagulación y trombosis o los mecanismos inmunoinflamatorios.

Tan potente es su poder de amplificación,

que el endotelio estaría involucrado en las respuestas inflamatorias generalizadas post bomba o en ciertas sepsis, con una vasople-

jia generalizada, y en los casos más graves, refractaria a las medidas terapéuticas más enérgicas.

Figura 4

Esquema del continuo cardiovascular según Victor Dzau.



Adaptado de Dzau VJ, et al.

Por otro lado, la disfunción focal, juega un papel fundamental en el desarrollo y complicación de las lesiones ateroscleróticas, en especial porque el endotelio puede alterarse puntualmente en el área comprometida por el proceso aterosclerótico, mientras funciona normalmente en otras regiones.

Conceptos de clínica: el endotelio y el continuo cardiovascular. Un órgano involucrado en toda la patología cardiovascular y a veces ignorado

Por todo lo descripto más adelante, el endotelio está involucrado en el continuo cardiovascular desde su comienzo, tanto por su papel crucial en la defensa contra los factores de riesgo cardiovascular, como en el desarrollo y complicación de las lesiones ateroscleróticas, es decir antes y en el evento y luego de la complicación, hasta en las fases finales como la insuficiencia cardíaca, siendo aquí, uno de los efectores más importantes de los mecanismos neurohormonales, regulando la perfusión territorial, la función miocárdica y la hemodinamia en general.

Los hijos de pacientes con factores de riesgo, como dislipemia o aquellos con antecedentes cardiovasculares, muestran una función endotelial deprimida respecto a aquellos de controles sanos, lo que indica que la falla endotelial subyace en los comienzos de la enfermedad vascular e incluso previa a la instalación de los factores de riesgo. Cuando se instalan los factores de riesgo, los pacientes con disfunción endotelial son más proclives a presentar lesiones ateroscleróticas a edad temprana, con más frecuencia y más extensas y, por ende, a sufrir más eventos cardiovasculares.

En los pacientes que han sufrido un evento CV mayor se ha demostrado una mayor frecuencia de disfunción endotelial y aque-

llos pacientes que la presentan, tienen peor evolución que aquellos que recuperan su función o no la habían perdido. Los pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan disfunción endotelial tienen peor evolución clínica, responden menos a las medidas terapéuticas y tienen peor pronóstico respecto a aquellos que tienen endotelio disfuncionante o no recuperan la función con el tratamiento.

Como se puede ver con esta lista de situaciones clínicas, el endotelio está presente y juega un papel fundamental en el inicio, el desarrollo y la evolución del continuo cardiovascular (Figura 4).

¿Cómo se mide la función endotelial?

Conceptos sobre técnicas para la evaluación de la función endotelial: experimentales, invasivas y no invasivas. La medición desde la perspectiva clínica y sus implicancias futuras.

Los órganos pueden estudiarse por observación directa de su función como el corazón o pueden estudiarse a través de parámetros neurohumorales, como las glándulas, siendo sin embargo lo más común la combinación de métodos. En el caso del endotelio, es más frecuente el uso de los segundos, siendo clínica y experimentalmente más práctico la medición de la función endotelial y sus mediadores.

Los primeros estudios experimentales mostraban claramente que el comportamiento de un vaso al flujo o la distensión era diferente cuando tenía el endotelio o si éste había sido removido. La falta de endotelio se asociaba a alteraciones de la vasodilatación, trombogénesis e incluso aterogénesis en forma mediata.

En la fase clínica, inicialmente los estudios requerían de instrumentación con ca-

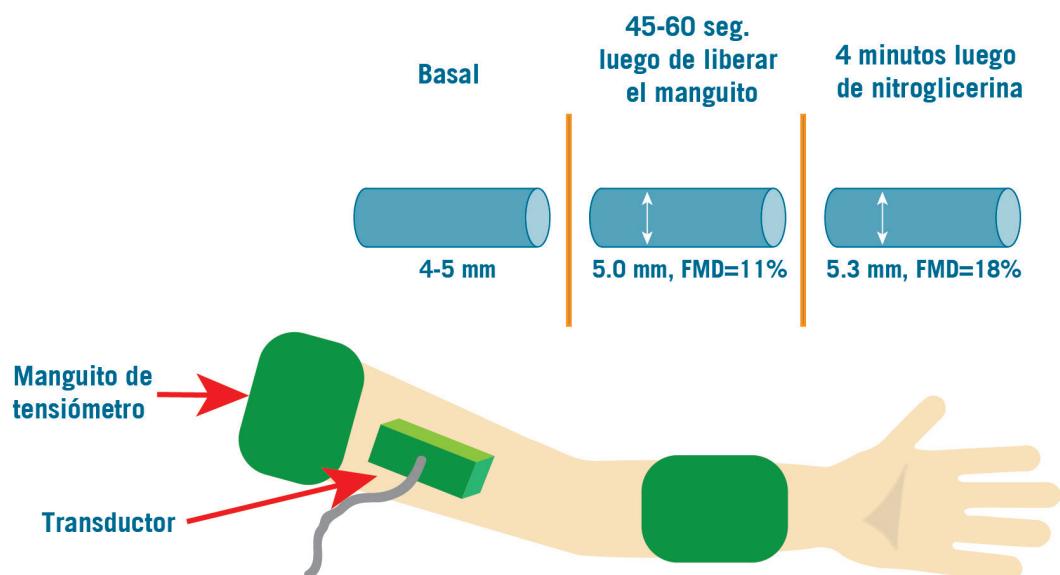
téteres que medían el flujo y se observaba la respuesta a diferentes mediadores (por ejemplo, acetilcolina, prostaciclina etc.). Posteriormente se desarrollaron la pletismografía, el doppler por ultrasonido y luego innovaciones más recientes como flujometría por impedancia, pletismografía y doppler con láser. Apoyados en sistemas de análisis computarizados más rápidos y sofisticados

que permiten la digitalización de imágenes y adquisición gatillada en sufracciones de segundo, se puede medir con precisión el comportamiento del vaso y en consecuencia el endotelio en reposo y luego de intervenciones que modifiquen el flujo y/o la presión.

Obviando el extenso cuerpo de investigación básica en modelos de órgano aislado y de animales de laboratorio, es para destacar

Figura 5

Esquema de la técnica de medición de la función endotelial.



FDM: dilatación mediada por flujo.

Adaptado de Corretti MC, et al.

el aporte de D. Celermajer y colaboradores en 1992, quienes desarrollaron una técnica muy sencilla para medir la función endotelial y que es la más utilizada hasta estos días en investigación clínica. Esencialmente consistía en colocar el brazo en reposo y un manguito de tensiómetro en la raíz del brazo y medir el diámetro de la arteria humeral, en condiciones basales. Luego se aplicaba un período variable de isquemia (15 minutos) y al restituir el flujo del antebrazo, se producía una sobrecarga abrupta de presión y flujo a las células endoteliales de la arteria humeral y esto producía liberación de factores vasorelajadores, en especial óxido nítrico (ON) (Figura 5).

Se consideraba que la ausencia de vasodilatación o un porcentaje muy reducido (< 5 %) eran indicadores de disfunción endotelial. Para certificarlo, y descartar que no fuera una anomalía del sistema vasorelajador o una falla de las células musculares efectoras, pasado un tiempo prudencial (15 minutos), se administraba al sujeto un donante de óxido nítrico (por lo regular nitritos sublinguales) que generaba vasodilatación certificando que la anomalía, era del endotelio. A esta técnica se le han agregado variantes como la compresión en la muñeca, especialmente los investigadores franceses y el uso de pletismografía (infrarroja o láser) con “dedales” que se colocan uno en la mano que se realiza la isquemia y otro en la otra, como control.

Estas técnicas son muy operadores dependientes, requieren de entrenamiento y equipos. Además, la preparación previa del paciente es muy importante, dada la extrema sensibilidad del endotelio, y también un exhaustivo análisis de qué características tiene a quien se realiza la prueba, dado que puede incluso según la medicación, el período menstrual o la toma de determi-

nadas substancias como jugo de cítricos o antioxidantes o si el paciente hizo ejercicio (camino mucho para llegar al hospital) o fumó, la prueba mostrar un resultado falso, según el impacto de estos factores, sobre la célula endotelial. Es por lo que no extraña que la prueba de función endotelial, siendo esta una de los indicadores primigenios y más tempranos de enfermedad vascular, sea rechazada, subvalorada y denostada en muchas guías y artículos.

Los resultados desconcertantes o muchas veces discordantes, en general son resultado de un mal diseño del estudio o de la hipótesis que no consideran factores muy importantes de fallas en la prueba de función endotelial, emergentes por lo general de poblaciones heterogéneas ya sea por sexo, la presencia o no de medicación, el tipo de técnica o la preparación previa de los pacientes.

Sin embargo, la medición de la función endotelial en laboratorios vasculares no invasivos y en particular si están relacionados a unidades de prevención cardiovascular, permiten mediante el uso de esta y otras coordenadas vasculares como el remodelado vascular (por el espesor intima media carotídeo), la indicadores de rigidez vascular (velocidad de onda del pulso y presión aórtica central entre otros) y la presencia de placas, detectar tempranamente la enfermedad vascular, instaurar medidas preventivas más precisas y monitorear los efectos del tratamiento preventivo a nivel del órgano blanco: la arteria.

En conclusión, cada vez se tiene un conocimiento más extenso de la fisiología y patología endotelial y su papel clave en diferentes patologías que involucran al sistema cardiovascular y especialmente en las etapas más tempranas; además se dispone de métodos más simples, confiables y reprodu-

cibles para realizar la medición. Por lo tanto, es lógico predecir la gradual incorporación de la evaluación de la función endotelial en el arsenal diagnóstico para la prevención y orientación de las medidas terapéuticas, en patología cardiovascular y en particular, la enfermedad aterosclerótica.

¿Se puede actuar sobre el endotelio?

Conceptos de terapéutica y prevención cardiovascular enfocando el endotelio. Prevención cardiovascular integral: dirigida al órgano blanco, temprano e intensiva: el endotelio como paradigma.

Hay una amplia variedad de intervenciones para prevenir y tratar la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, sin embargo, muchos de los mecanismos involucrados en el efecto de estas son desconocidos y lo más interesante, es que en la mayoría de los casos involucra directa o indirectamente al endotelio.

Varias **intervenciones no farmacológicas** como la dieta, sea cardiovascularmente sana o con nutracéuticos, el ejercicio, bajar de peso y dejar de fumar han demostrado mejorar la función endotelial y por consiguiente los parámetros estructurales y funcionales vasculares, tales como remodelado, rigidez arterial y carga aterosclerótica.

Las dietas parecidas a la mediterránea y la DASH, así como la adición de nutracéuticos como ácidos grasos polinsaturados o fuentes de precursores de arginina, el aminoácido del que el endotelio extrae el óxido nítrico, han mostrado mejoría de los indicadores de función endotelial.

El ejercicio aeróbico regular y el entrenamiento sistemático, al igual que técnicas de meditación o relajación (Yoga, Tai

Chi Chuan o Chi Kung) mejoran la función endotelial. Incluso en pacientes en rehabilitación por enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca no solo mejora la función endotelial, sino que, como contrapartida, se observa una mejoría asociada de la función cardiovascular y la capacidad funcional.

Bajar de peso conduce a una mejoría de los parámetros metabólicos y los indicadores de inflamación y activación inmune. Esto impacta favorablemente sobre la función endotelial y, por otro lado, como el endotelio juega un papel fundamental en el equilibrio metabólico y el estado inmunoinflamatorio, no solo de las arterias sino además de múltiples órganos y así se completa un círculo virtuoso de beneficios encadenados.

En estado de salud, el endotelio regula no solamente la adecuada perfusión de los órganos, sino que es un regulador fundamental de nutrientes y mediadores neurohormonales en cada órgano y en casos específicos, como el hígado o el riñón interviene específicamente en sus funciones. Cuando disfunciona o es agredido por noxas como los factores de riesgo, se altera marcadamente esta función y esto es muy común en la obesidad y el síndrome metabólico.

El tabaquismo es un factor de riesgo cardiovascular mayor y su efecto devastador sobre el endotelio es uno de los mecanismos principales por lo que genera injuria vascular.

Los estudios muestran que no solo produce disfunción endotelial aguda y sostenida, sino que además actúa primordialmente en las vías de reacción aguda favoreciendo vasoconstricción y trombosis y con ello accidentes agudos de placas y complicaciones cardiovasculares súbitas. El efecto es tóxico directo ya que el cigarrillo contiene más de 900 toxinas demostradas desde el cianuro a metales pesados y por otro lado la nicotina, que, a través de diferentes receptores, indu-

ce vasoconstricción y liberación de catecolaminas que afectan la función vascular, la coagulación sanguínea y la función plaque-taria entre otras.

Claramente la cesación tabáquica, lleva a la recuperación de la función endotelial y a corregir muchos de estos mecanismos patológicos y un efecto favorable sobre la salud vascular, fundamentalmente al mejorar la función endotelial.

Finalmente, en el área de **intervenciones farmacológicas**, una enorme cantidad de grupos terapéuticos actúan sobre el endotelio como mediador o blanco terapéutico.

Esto incluye desde tratamientos con antioxidantes y vitaminas (D y E) hasta los grandes grupos de drogas cardiovasculares, hipolipemiantes y antidiabéticos. En virtud de que este capítulo está dirigido a el tema endotelio y prevención cardiovascular se mencionaran las drogas cardiovasculares e hipolipemiantes por razones de espacio. En otros capítulos se tratan los efectos sobre el endotelio de las drogas que actúan sobre la coagulación y la trombosis, hipolipemiantes, antihipertensivos, inmunomoduladores y otras intervenciones altamente comunes en Cardiología.

La mayoría de los grupos de drogas cardiovasculares tienen efectos sobre el endotelio y su función o dependen, en gran parte, de su efecto terapéutico. Estimular el endotelio sano o restaurar la función endotelial tiene importantes consecuencias sobre la estructura y función vascular, involucrando la vasomoción, el remodelado vascular y efectos sobre el proceso aterosclerótico.

Los **donantes de óxido nítrico** son ampliamente conocidos y son uno de los primeros utilizados en enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca: los nitritos y nitratos.

Estas drogas mimetizan el efecto del óxido nítrico producido por el endotelio, pero al administrarse en forma sistémica pierden la especificidad, selectividad y el ajuste biológico con el que el endotelio lo produce en cantidad correcta, en el lugar necesario y en el momento preciso. Son potentes vasodilatadores de la circulación cerebral, coronaria y también venodilatadores. Por este motivo son muy utilizados en las diferentes fases de la enfermedad coronaria (aguda y crónica) y la insuficiencia cardíaca.

Los **betabloqueantes de nueva generación**, en especial el nevibolol, involucran efectos sobre la función endotelial que explican sus propiedades vasodilatadoras periféricas que los diferencia de los más antiguos.

Los **calcioantagonistas** han demostrado efectos beneficiosos sobre la función endotelial, probablemente relacionados con sus efectos sobre el transporte de calcio, un importante mensajero subcelular en los procesos de proliferación y reparación de la pared.

Los **bloqueadores del sistema renina angiotensina**, están ampliamente relacionados con el endotelio, en especial los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA). No solo reducen la producción de angiotensina I y endotelina por el endotelio, poderosos promotores de vasoconstricción y proliferación de la pared vascular, sino que al aumentar la bradiquinina favorecen la producción endotelial de óxido nítrico y sus efectos beneficiosos sobre la estructura y función vascular. Estos agentes restauran la función endotelial alterada y con ello la protección de la pared vascular.

En el caso de los bloqueadores del receptor de angiotensina I tipo 1, reducen la producción de endotelina vía bloqueo del

receptor AT1, pero probablemente por el efecto de la angiotensina sobre receptores tipo 2, restauran la función endotelial y así podría mediar en sus efectos beneficiosos a nivel vascular.

Otros grupos de drogas, **bloqueadoras de la endopeptidasa neutra**, reducen la producción de angiotensina y aumentan péptidos vasodilatadores, bradikinina (omapatrilat) o los péptidos natriuréticos (neprilisina) que aumentan la producción de óxido nítrico o mimetizan sus efectos a nivel subcelular aumentando el GMP cíclico como el caso de estos últimos.

Finalmente, entre los diuréticos y por sus efectos antifibróticos asociados a una significativa reducción de morbimortalidad en estudios de enfermedad coronaria, es muy difícil dejar sin nombrar a los **antialdosterónicos** que probablemente por su mecanismo neurohumoral específico actúen sobre el endotelio a varios niveles.

Respecto a los **hipolipemiantes**, es muy importante destacar a las estatinas, las cuales en gran parte ejercen sus efectos pleiotrópicos, gracias al endotelio generando acciones vasodilatadoras, antitrombóticas, antiremodelado y estabilizadoras de las placas ateroscleróticas. Se ha demostrado que mejoran la disfunción endotelial en diferentes situaciones clínicas del continuo cardiovascular.

Incluso se ha descripto que diversos **antidiabéticos** actúan a través de la liberación de óxido nítrico y esto puede, más allá del descenso de la glucosa, contribuir con beneficios sobre la enfermedad vascular. Uno

de los mecanismos propuestos sería a través de un enzima, el fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K) la que puede activar el óxido nítrico sintasa.

El endotelio, no solo es un eslabón fundamental en la cadena de reacciones de las drogas cardiovasculares y estimularlo, si está sano o recuperar su función si disfunciona, son efectos trascendentales al momento de obtener resultados terapéuticos.

El reto ahora es evaluar la función endotelial en forma sencilla y objetiva, detectar la disfunción tempranamente y en un futuro no muy distante, diseñar estrategias con el endotelio como blanco terapéutico.

Conclusiones

El endotelio es el órgano neuroendocrino más grande del organismo y tiene un papel crucial en la fisiopatología cardiovascular. No solo regula la estructura y función vascular, sino que interviene en la coagulación y la inmunidad y tiene incontables funciones parácrinas y endocrinas. Además, es sensible a múltiples medidas terapéuticas tanto no farmacológicas como farmacológicas.

Las técnicas de evaluación clínica de la función endotelial están en pleno desarrollo y pronto serán herramientas confiables para una detección más temprana del paciente en riesgo de enfermedad cardiovascular y dirigir estrategias más específicas y efectivas de prevención.

En conclusión, el endotelio pasa la prueba de concepto, es un indicador precoz, simple y fiable y posible de intervenciones terapéuticas simples y efectivas si son implementadas precozmente, con la indicación correcta y monitoreadas adecuadamente.

Lecturas sugeridas

- Anderson TJ. Prognostic Significance of Brachial Flow-Mediated Vasodilation. *Circulation* 2007;115: 2373-2375.
- Born GV, Schwartz CJ. Vascular Endothelium: Physiology, Pathology and Therapeutic Opportunities. Ed Schattauer. 1997. Stuttgart, Alemania.
- Boulanger CM, Vanhoutte PM. The Endothelium: A Pivotal Role in Health and Cardiovascular Disease. Ed. Servier International. 1994. Cerveboie. Paris. Francia.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non Invasive Detection of Endothelial Dysfunction in Children and Adults at Risk of Atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115.
- Corretti MC, Anderson T J, Benjamin E, et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *JACC* 2002; 39 (2): 257- 265.
- Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008;88: 1009–1086.
- Dzau VJ, Antman E M, Black H R, et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes: Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). *Circulation*. 2006; 114: 2850-2870.
- Eriksson L and Nyström T. Antidiabetic agents and endothelial dysfunction - beyond glucose control. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2015, 117: 15-25.
- Esper RJ, Kotliar CV, Barontini M, Forcada PJ. Tratado de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial. Ed. Intermedica. 2010. Buenos Aires, Argentina.
- Esper RJ, Vilariño JO. Progresos en Aterotrombosis. Ed. Ediciones Médicas del Sur. 2011. Buenos Aires Argentina.
- Esper RJ, Nordaby RA, Jorge O Vilariño JO, et al. Endothelial Dysfunction: A comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology* 2006, 5: 4.
- Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. Different Effect of Antihypertensive Drugs on Conduit Artery Endothelial Function. *Hypertension*. 2003; 41: 1281-1286.
- Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound Assessment of Flow-Mediated Dilatation. *Hypertension*. 2010; 55: 1075-1085.
- Koshland D. The molecule of the year: Nitric Oxide. *Science* 1992; 258: 1861.
- Kuvan JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Assessment of Peripheral Vascular Endothelial Function with Finger Arterial Pulse Wave Amplitude. *AHJ* 2003; 146: 168-74.
- Levenson J, Pessana F, Gariepy J, Armentano R, Simon A. Gender Differences in Wall Shear-Mediated Brachial Artery Vasoconstriction and Vasodilation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1668 –1674.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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). *Journal of Hypertension* 2013, 31: 1281–1357.
- Martinez F. Manual de Terapéutica Cardiovascular. Ed MV Casafus. 2012. Buenos Aires. Argentina.
- Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-Mediated Vasodilation: A Diagnostic Instrument, or an Experimental Tool. *Chest* 2005;127: 2254-2263.
- Newton DJ, Khan F, Belch JJ. Assessment of microvascular endothelial function in-human skin. *Clinical Science* (2001) 101, 567-572.
- Nichols WW, O'Rourke MF, Mc Donald's. Blood Flow in Arteries. Thoretical and Clinical Principles. 4th ed. Ed Hodder Arnold, 1998 Londres, Reino Unido.
- Opie LH, Gersh BH. Drugs for the Heart. 8a Ed. Ed Elsevier Saunders. 2013 Filadelfia. EE.UU.
- Ryliskyte L, Ghiadoni L, Plantinga Y, Janaviciene S, et al. Flow-mediated Dilatation of the Brachial Artery in Low Cardiovascular Risk Subjects. *Seminars in Cardiology* 2003; 9(4): 11–15.
- Safar ME, O'Rourke MF, Frohlich ED. Blood pressure and Arterial Wall Mechanics in Cardiovascular Diseases. Ed Springer Verlag, 2014. Londres, Reino Unido.
- Simone E, Ding B, Muzykantov V. Targeted delivery of therapeutics to endothelium. *Cell Tissue Res*. 2009; 335(1): 283–300.

- Sorelle R. Nobel Prize Awarded to Scientists for Nitric Oxide Discoveries. *Circulation*. 1998; 98: 2365-2366.
- Tousoulis D, Simopoulou C, Nikos Papageorgiou, et al. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches. *Pharmacology & Therapeutics* (2013) <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.06.003>
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015; 241: 507-532.
- Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble M I M. Snapshots of Haemodynamics. 2a Ed. Ed. Springer. 2010 New York. EE.UU.
- Yeboah J, Aaron R, Folsom A R, Gregory L, Burke GL, and MESA Study Investigators: Predictive Value of Brachial Flow-Mediated Dilation for Incident Cardiovascular Events in a Population-Based Study: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2009; 120: 502-509.

Actividad física y cardiopatía isquémica aterosclerótica

Luis Cicco

Historia y presente

Nacemos, crecemos, nos reproducimos y morimos. Un ciclo que se repite infinitamente permitiendo que la especie humana siga persistiendo en la faz de la tierra y sigamos evolucionando como especie. Así la vida fluye y conlleva grandes misterios y asediantes amenazas.

Entre estos riesgos por vivir, y desde los primeros días de nuestras vidas, nos enfrentamos al proceso ateroesclerótico, tan silente e incesante en su cotidiano accionar sobre nuestro árbol arterial. Este complejo proceso fue largamente estudiado, dándose los primeros pasos del conocimiento en el tema, con los estudios de Karl Rokitansky en 1852, fecha en el cual se publica su libro *A Manual of Pathological Anatomy*. En éste, presenta su “hipótesis de la incrustación”. Esta teoría consideraba procesos que sucedían en la capa interna de las arterias con degeneración de proteínas y fibrina específicamente, que finalizaban en un interior de cristales de colesterol y glóbulos grasos.

No iba a pasar mucho tiempo hasta que, en 1856, Virchow formulase otra teoría del proceso que él mismo denominó *endarteritis deformans*, donde el ateroma se producía como un proceso inflamatorio dentro de la íntima. Pero también sostuvo el valor de las fuerzas mecánicas sobre la pared, las fuer-

zas de roce, como estímulo irritante y que la endarteritis era parte de un mecanismo de reparación. Todo un adelanto para la época, y con valor hasta el presente, ya que aún siguen vigentes algunos de los conceptos por él enunciados. Pero fue en 1976 cuando Ross y Glomset, presentan la hipótesis de la atherosclerosis como la respuesta a una injuria donde las células de la pared vascular oficiaban de respondedores a la misma. A partir de la misma se activa la producción de factores de crecimiento y la proliferación de células musculares lisas. De esta fecha al presente la inflamación ganó protagonismo en el proceso ateroesclerótico, pasando por la agresión y disfunción del endotelio, depósitos lipídicos, proliferación de tejido conectivo a nivel miointimal y formación de placa.

Es decir que esta compleja obra teatral llamada aterosclerosis, cuyo escenario es el árbol arterial, cuenta con una escenografía muy variada y múltiples actores: endotelio vascular, pared arterial, fuerzas de roce, producción de óxido nítrico, activadores de la inflamación, infecciones, etcétera, con un desenlace muy conocido, el posicionamiento en primer lugar de la mortalidad por todas las causas de la enfermedad cardiovascular.

Según las encuestas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2015, murieron 17,7 millones de personas por esta causa, lo que representa un 31 % de todas las

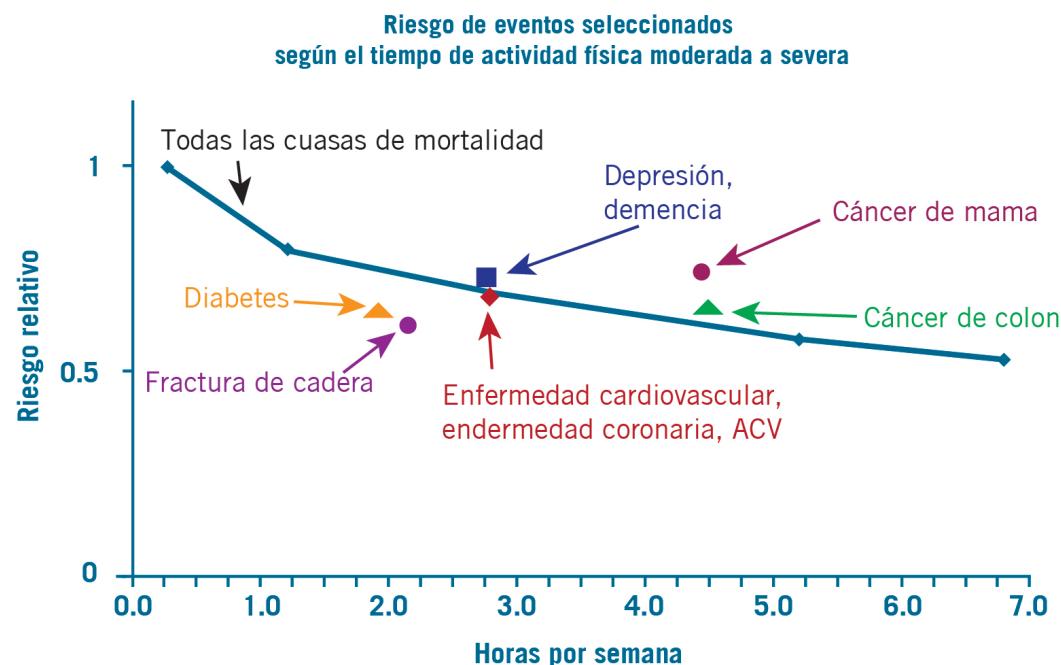
muertes registradas en el mundo y posiblemente encontremos muchos de los porqués de tan desolador panorama, a un ritmo de vida cada día más vertiginoso, automatizado y mucho más sedentario. Así también en la 4^a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas No Trasmisibles - 2018, el 44.2 % de la población de nuestro país no cumple con las cantidades de actividad física (AF) básica para la salud: 4 de cada 10 argentinos realiza menos de 20 minutos de actividad aeróbica 3 veces por semana. Esto posiciona al sedentarismo

como el 4º factor de riesgo cardiovascular después de la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes, y su mecanismo de acción lo constituye el alejamiento del ser humano al estímulo protector cardiovascular, antiaterosclerosis de la AF.

En la figura 1 podemos ver la relación directa entre tiempo de AF realizado en nuestros momentos libres (en horas por semana) y la mortalidad por diferentes patologías con un denominador común entre todas, el proceso inflamatorio crónico.

Figura 1

Riesgo de eventos seleccionados según el tiempo de actividad física moderada a severa.



La adaptación a la actividad física como estímulo

Basta recorrer la historia natural de los seres humanos desde su condición de bípedos, cazadores, recolectores, donde se vieron expuestos a la AF como un modo de vida. Su necesidad de trasladarse puso en marcha la utilización de los sistemas energéticos aeróbico u oxidativo y ante su necesidad de luchar para procurar sus presas más grandes y fuertes dio uso a la glucólisis con acumulación de ácido láctico y de la fuerza como cualidad física.

Queda claro que eso no era una rutina de entrenamiento, ni una jornada deportiva, así como en los tiempos que corren. Sino que era una modalidad de vida, el mero instinto por la supervivencia. La necesidad misma era el estímulo y así los aproximados seis millones de años transcurridos, realizaron todos los procesos adaptativos necesarios para tal fin.

Possiblemente todos estos años bajo el estímulo cotidiano de la AF, fueron los responsables de tan imbricados mecanismos que favorecieron el normal funcionamiento vascular, y que llevaron a un exquisito equilibrio de todos sus componentes, disminuyendo o retrasando los mecanismos activadores de la enfermedad ateroesclerótica en dicho órgano. Pero la falta de dichos estímulos, que se reflejan en las encuestas, fueron un gatillo o un acelerador del proceso aterosclerótico, el envejecimiento arterial y en última instancia la enfermedad coronaria isquémica con sus aterradoras estadísticas. Basta para ejemplificar esto, recordar la experiencia de Morris J., realizada en Londres, en el año 1953 y publicadas en *The Lancet*, donde demostró con una experiencia simple, comparando la presencia de enfermedad coronaria, su manifestación clínica y la gravedad de presen-

tación, entre empleados de determinadas compañías, con tareas más activas o sedentarias. Los trabajos físicamente activos tenían una menor incidencia de enfermedad coronaria en la mediana edad que los trabajos físicamente inactivos, y más importante aún, la manifestación clínica de la enfermedad era menos grave en los trabajadores físicamente activos comparados con sus pares inactivos.

“Mecanismo de acción” de la actividad física en el tratamiento de la cardiopatía isquémica

Una de las mejores formas de comenzar a recorrer los puntos de acción de la AF sobre el árbol vascular es a partir de la fórmula de consumo de oxígeno (VO₂):

$$\text{VO}_2 = \text{VMC} \times \text{Diferencia arteriovenosa}$$

(VMC= volumen minuto cardíaco)

Podemos decir que esta fórmula tiene un componente central, el volumen minuto cardíaco, y un componente periférico reflejado en la diferencia arteriovenosa y la extracción periférica de oxígeno (Figura 2). Cada uno de los sectores va a tener distintos mecanismos de regulación y podrán ser influenciados por la AF de diferente manera, variando así el producto final del VO₂ y la salud vascular resultante.

Ahora, si cada uno de los componentes de la fórmula y sus mecanismos de regulación se enfrentan ante alguna entidad nosológica, estímulo transitorio lesivo suficiente o persistentemente inadecuado (por ejemplo, obesidad, insulinoresistencia y sedentarismo, entre otros), asistiremos a la manifestación clínica del proceso ateroesclerótico a nivel arterial, con su abanico amplio de síntomas reflejada en el órgano irrigado, con

particular interés en este capítulo, en el árbol coronario.

Desplegaremos a partir de este momento un nuevo concepto de la AF como tratamiento no farmacológico de la enfermedad ateroesclerótica arterial.

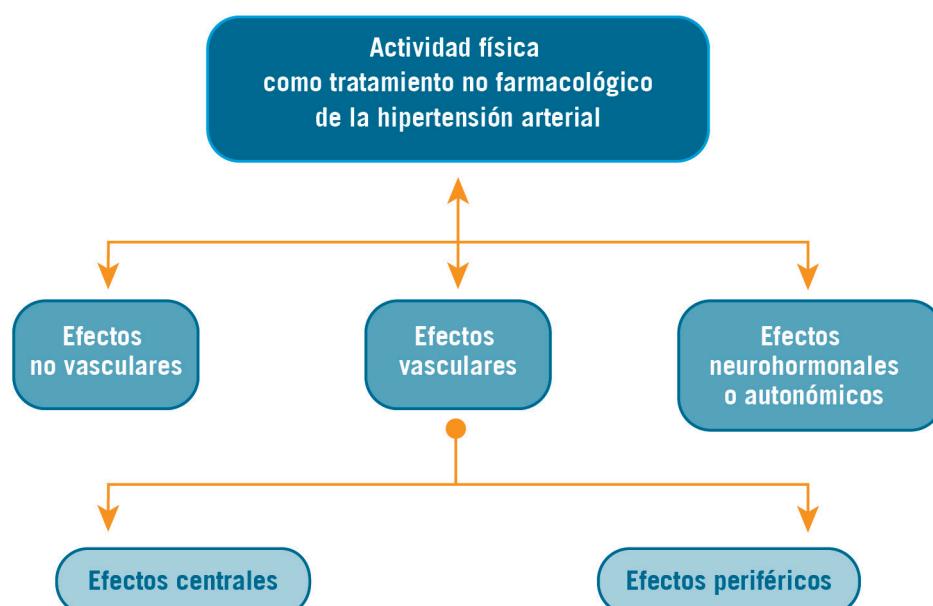
En la actualidad hemos podido alcanzar gracias a la farmacología, grandes metas en el área de prevención primaria y secundaria de la salud cardiovascular, intentando ponerle un freno parcial más o menos ambicioso a la aparición o progresión de la enfermedad más desbastadora de la humanidad en

los tiempos que corren.

Estamos surcando tiempos de investigación respecto de qué tipos de fármacos uniríamos en un solo comprimido (polypill), que garanticen el más amplio espectro farmacológico en esta área. Y mientras discutimos acerca de la composición ideal, si ésta debería contener aspirina, inhibidores de la enzima convertidora, estatinas con o sin ácido fólico, podemos decir que ya la humanidad cuenta con una “polypill natural”, probada en más de seis millones de años, denominada AF.

Figura 2

Efectos de la actividad física sobre el aparato cardiovascular.



Modificado de Gielen S. Circulation 2010.

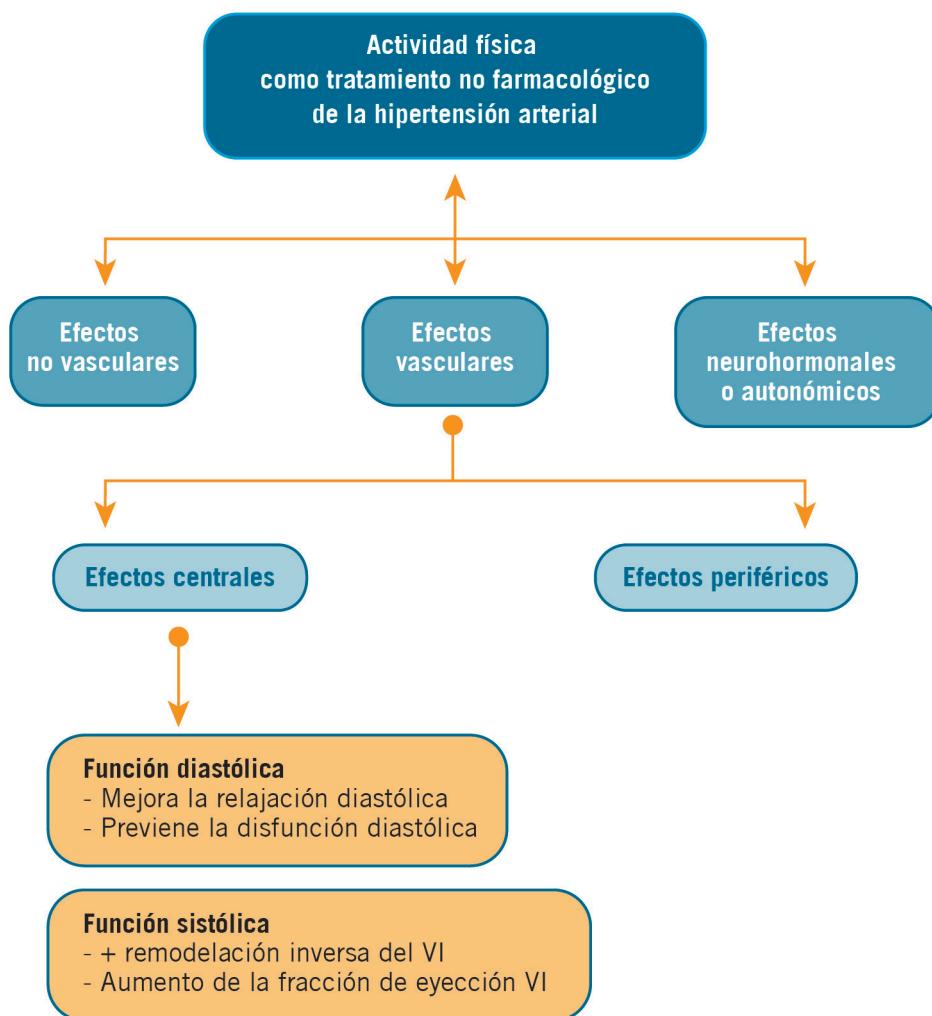
Como enunciáramos más arriba en la fórmula de VO₂, si tomamos el volumen minuto, componente central y lo fraccionamos, tendremos la posibilidad de ver los primeros

puntos de acción donde la AF comienza a mostrar sus efectos.

Dentro de la composición del VMC tenemos una importante influencia de la AF a

Figura 3

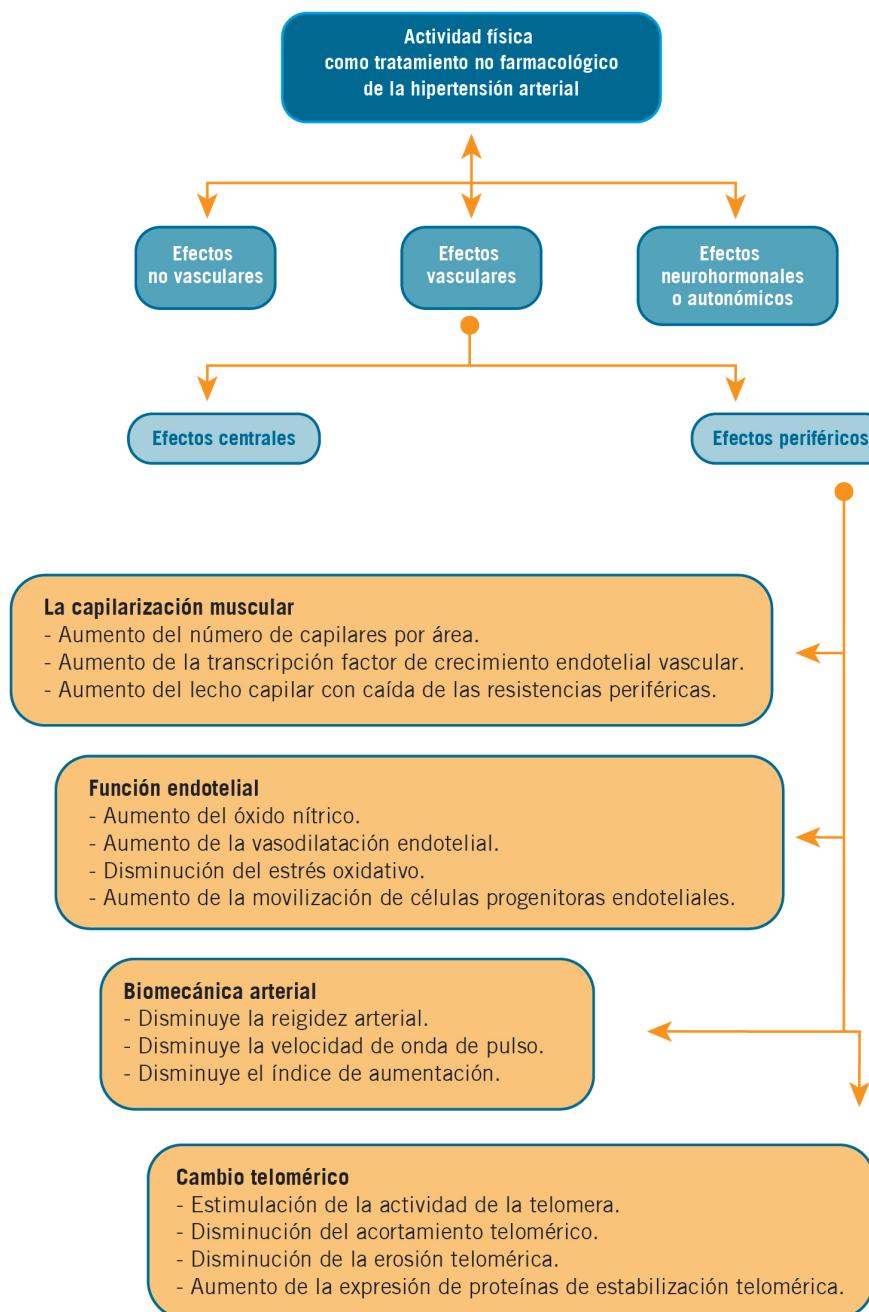
Efectos vasculares centrales de la actividad física.



Modificado de Gielen S. Circulation 2010.

Figura 4

Efectos vasculares periféricos de la actividad física.



Modificado de Gielen S. Circulation 2010.

través del mejoramiento de la relajación diastólica. Se ha visto cómo los ejercicios de resistencia tienen un claro efecto sobre la función diastólica del VI en personas sanas y en sujetos enfermos, y así como también los mismos ejercicios mejoran dicha disfunción. Pero su efecto protector central no solo se limita a la relajación diastólica, pieza fundamental en la cardiopatía isquémica crónica, sino que también se ha observado un efecto sobre la remodelación inversa del ventrículo izquierdo (VI) con leves mejorías en la fracción de eyección y reducciones en el diámetro diastólico final del mismo.

Si seguimos desglosando las acciones centrales de la AF, también encontraremos una reducción de la frecuencia cardíaca en reposo, lo que indica una disminución del tono simpático. Este hecho ha sido confirmado por la disminución de los niveles de catecolaminas que, a su vez, se acompaña de una disminución en los niveles de angiotensina II, aldosterona y factor natriurético atrial luego de varias semanas de entrenamiento, todo esto asociado al aumento del efecto vagal (Figura 3).

Respecto del componente periférico de la fórmula (Figura 4), la resistencia periférica se ve influenciada por distintos factores que pasaremos a describir:

- a. La capilarización muscular.
- b. Función endotelial.
- c. Biomecánica arterial.
- d. Cambio telomérico.

Al referirnos a la capilarización muscular, estaremos mencionando los efectos que la AF genera sobre la angiogénesis, aspecto

fundamental en la cardiopatía isquémica crónica. En este proceso multifactorial, el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) uno de los más estudiados, es liberado ante la mayor demanda metabólica y la hipoxia, siendo la AF un potente estímulo para su aumento. Estos efectos son observados en todos los lechos vasculares de nuestros músculos. A nivel miocárdico los ensayos llevados a cabo sobre cerdos entrenados, dirigidos por White y colaboradores, mostraron un incremento de la vascularización del 37 % después de un programa de entrenamiento de 16 semanas. Pero es más fructífera la evidencia que muestra los mismos efectos sobre el músculo esquelético después de distintas modalidades de entrenamiento, ya sea por la cuantificación por microscopía electrónica de la capilarización o por la demostración el incremento de la transcripción del FCEV.

Cuando analizamos el efecto sobre la función endotelial, encontramos aquí un factor clave de la AF en su función de “polypill natural”. Cada día tenemos más información y conocimientos de las implicancias del normal funcionamiento endotelial y su rol fundamental en la fisiología vascular. Cabe recordar la disfunción endotelial que coexiste como causa y consecuencia del proceso atherosclerótico. Los efectos que en este sitio de acción muestra la AF, se llevan a cabo a través de múltiples mecanismos que iremos describiendo en lo sucesivo.

El óxido nítrico, sintetizado por las células endoteliales, por acción de una enzima, el óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) responsable de la síntesis de éste, a partir de la L arginina. El NO es un potente vasodilatador por su acción estimulante de la relajación de la célula muscular lisa del vaso. Esto lo logra a través del incremento en la actividad del guanilato ciclase y por

consiguiente de la concentración de guanosín monofosfato cíclico. Pero no menos importante es la función que el NO tiene como inhibidor de la adhesión plaquetaria, la proliferación de células musculares lisas y la expresión de moléculas de adhesión por la sabida alteración que en este aspecto muestra la enfermedad ateroesclerótica vascular en general y coronaria en particular.

La AF a través del estímulo mecánico que genera sobre el endotelio, también conocido como *shear stress*, estrés por roce o de cizallamiento, es un mediador fundamental del aumento de la síntesis de NO, lo que permite la redistribución de flujo hacia grupos musculares involucrados y de esta manera coadyuvaría en la caída de las resistencias periféricas y el mejoramiento de la función endotelial (FE) y por consiguiente tendría un claro beneficio en el tratamiento de las manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica (CI) crónica.

No es menos importante en la lucha por lograr un mejoramiento de la FE, el mantenimiento de la integridad endotelial y de su función a través de la movilización de las células progenitoras endoteliales, desde la médula ósea hacia el endotelio para su renovación ante zonas dañadas.

La disfunción endotelial presente en la CI es una condición que favorece la aterogénesis y esto conduce a alteraciones del tipo de flujo, donde la laminaridad del mismo se transforma en turbulento, situación que estimula a la proliferación celular y apoptosis de éstas. Como mencionamos previamente a través de la síntesis del NO se logra la recuperación de la FE y también un efecto anti-proliferativo, que sigue sumando beneficios contra los efectos perjudiciales del proceso aterosclerótico.

También es a nivel periférico que encontramos un efecto beneficioso de la AF con-

tra el estrés oxidativo. El envejecimiento tisular, se acompaña de un aumento de las concentraciones fisiológicas a nivel intracelular de las especies reactivas de oxígeno (ERO) con la consiguiente capacidad de oxidar moléculas y formar compuestos muy tóxicos, lo que comenzaría los mecanismos aterogénicos. La enfermedad ateroesclerótica vascular se comporta funcionalmente como un modelo de arterias envejecidas con el respectivo aumento de ERO como mencionábamos previamente. El ejercicio físico regular demoraría la acumulación de ERO, pero también actuaría a través del aumento del NO mediada por eNOS, y de enzimas antioxidantes como el superóxido dismutasa y el glutatión peroxidasa.

Si analizamos la biomecánica arterial, podemos decir que la rigidez de la pared es una patente de envejecimiento y está íntimamente relacionado con múltiples condiciones patológicas.

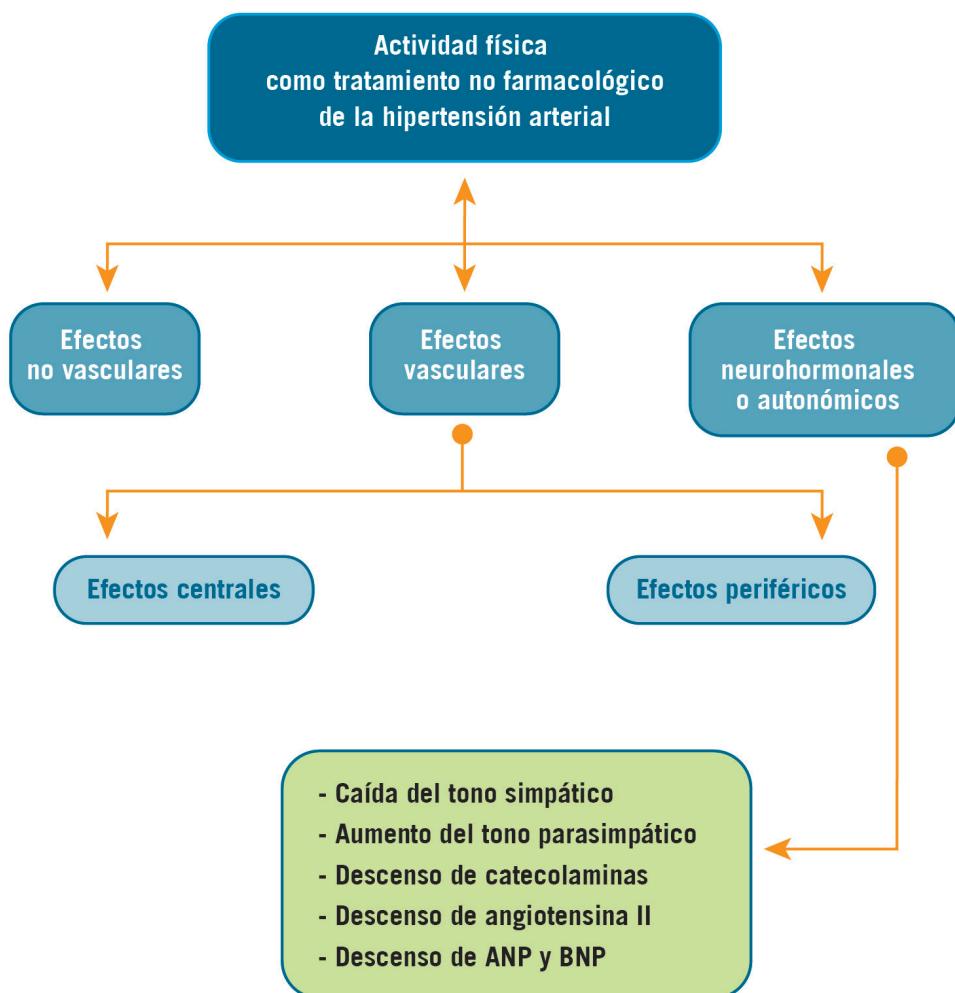
El estrés oxidativo y la inflamación son los principales agresores que causan el aumento de la rigidez de la pared vascular. Esto conlleva un cambio cualitativo y cuantitativo de los componentes de la pared como son la fragmentación de la elastina, el depósito de colágeno y proliferación de músculo liso, todo esto resultado final de la exposición continua a los radicales libres y citoquinas inflamatorias. Si sumamos como mencionamos previamente en la enfermedad aterosclerótica vascular la reducción de NO y la presencia de agentes vasoconstrictores como la angiotensina, endotelina, prostaglandinas, tendremos exacerbada la rigidez arterial. La misma hace que en cada latido nazca una onda de pulso emitida que viaja por el flujo sanguíneo y en forma mucho más rápido por la pared arterial. En las arterias enfermas, envejecidas es decir más rígidas, lo hacen a una velocidad muy aumentada

respecto de lo normal. Esta onda por choque contra los vasos de pequeño calibre de la circulación periférica, devuelven otra onda refleja y de dirección opuesta a la original.

Esta onda refleja tiene tanta velocidad que genera un choque sumatorio de ondas a nivel central, que conduce a un incremento de la presión a este nivel efecto conocido como

Figura 5

Efectos neurohormonales y autonómicos de la actividad física.

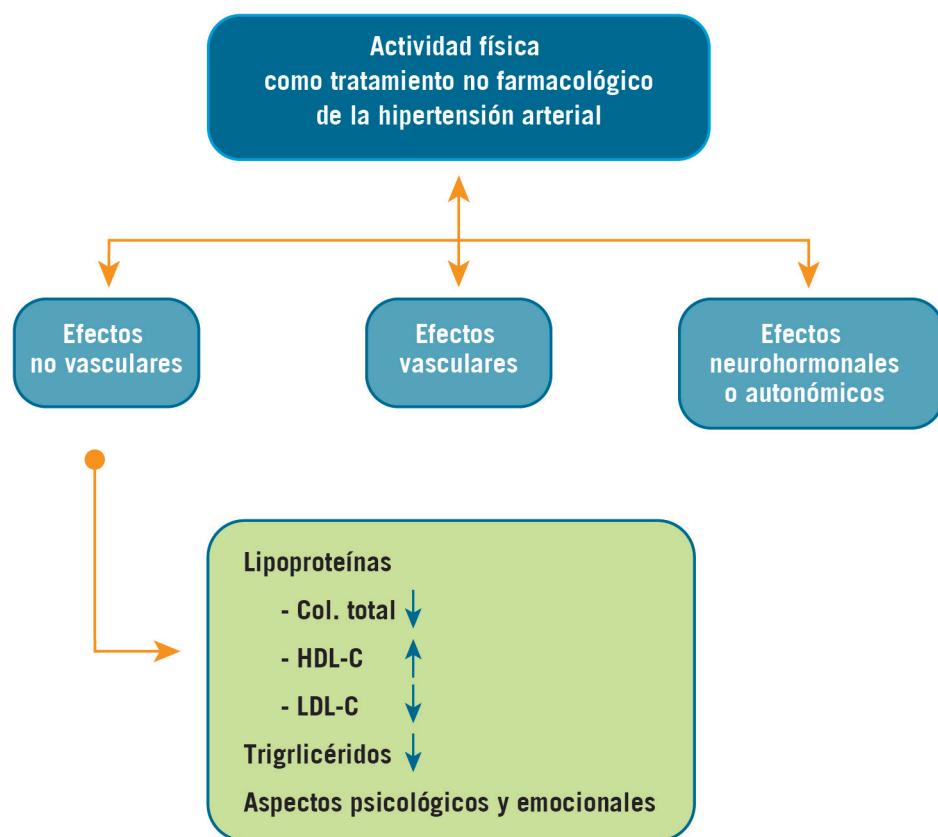


Modificado de Gielen S. Circulation 2010.

aumentación. Ésta resulta en un efecto altamente perjudicial al momento de la descarga sistólica, ya que las cargas a vencer por el ventrículo izquierdo se ven aumentadas, así como también se perjudica la perfusión coronaria y se transmiten presiones deletéreas a

la perfusión del cerebro con el consiguiente daño del órgano y la evolución a la tan temida declinación cognitiva, flagelo creciente de los tiempos que corren. En un reciente metaanálisis, posiblemente influenciado por todos los mecanismos previamente enumera-

Figura 6



Modificado de Gielen S. Circulation 2010.

rados, como el mejoramiento de la función endotelial, el aumento del NO, los efectos antiinflamatorios, etc., se mostró como los programas de ejercicio aeróbicos generaban una diferencia significativa en la reducción de la rigidez arterial, una disminución de la onda del pulso y el índice de aumentación con su consabido efecto beneficioso de la salud vascular.

Por último, es de destacar el efecto que la AF genera sobre nuestros telómeros, extremos de nuestros cromosomas constituidos por regiones de ADN no codificante que presentan como principal función, la protección de éste durante la replicación, evitando así la perdida de fragmentos génicos y que con la suma de divisiones celulares se va acortando sucesivamente. El punto final del acortamiento lleva a lo que se conoce como estadio G 0 donde la célula ya no se reproduce y muere, pudiendo considerarse que la menor longitud del telómero marca un camino programado a la apoptosis. El acortamiento telomérico se condice con envejecimiento y enfermedad y aquí reaparece la AF en un nuevo sitio de acción.

Se han hecho ensayos donde se demostró en atletas de resistencia el rol que la AF tuvo aumentando la actividad de la telomerasa y la expresión de proteínas de estabilización telomérica, todo lo cual se asoció con una reducción de la erosión de estos y una mayor protección contra la apoptosis celular vascular.

Ya recorrido los efectos vasculares a nivel central y periférico, mencionaremos en este último tramo de nuestro recorrido, las acciones vasculares más relevantes a través de la influencia de los mecanismos neurohormonales (Figura 5).

Los programas de entrenamiento aeróbicos tienen un marcado efecto en la actividad simpática y parasimpática. Ensayos clínicos

mostraron clara reducción de los niveles de catecolaminas con programas de ocho semanas de ejercicio. Estos descensos de los niveles de catecolaminas se asociaron con mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca. Sumado a estos descensos de las catecolaminas también se ha podido demostrar una reducción de los niveles de angiotensina II, aldosterona, vasopéptido de arginina y péptido natriurético auricular.

Para finalizar con nuestro recorrido, en el mapa de acción multifocal de la AF, yiendo a las acciones no vasculares propiamente dichas (Figura 6), de todas, las más relevantes son su efecto sobre el perfil lipídico (PL) y los aspectos psicológicos sobre los pacientes con cardiopatía isquémica.

Cuando exponemos a los seres humanos al histórico estimulo de AF aeróbica, incluso en cortos estímulos, ejerceremos un efecto sobre el descenso del colesterol total, de las lipoproteínas de baja densidad LDL-C y de los triglicéridos, con aumento de la lipoproteína de alta densidad HDL-C.

La cardiopatía isquémica genera una gran carga emocional con ansiedad y muchas veces depresión que se constituye en un factor de riesgo emergente. La AF regular de moderada a vigorosa intensidad reduce los sentimientos de ansiedad y depresión, mejora el sueño y la calidad de vida, cuatro elementos fundamentales para ser armonizados en esta entidad nosológica.

Dosificación y formas de prescripción de esta polypill no farmacológica

- Indicar la Rehabilitación Cardiovascular para pacientes que por la proximidad temporal de algún evento vascular o por riesgo inherente a su patología de base así lo requieran.

- Motivar a realizar 150 a 300 minutos semanales de AF aeróbica de moderada intensidad, (puede ser divididos en 5 estímulos semanales de 30 a 60 minutos).
- Considerar complementar la recomendación previa con 2 estímulos de fuerza semanales, por su gran beneficio muscular y metabólico (por ejemplo, insulinoresistencia).
- Motivar a la cuenta de pasos a través de aplicaciones telefónicas de fácil instalación y uso, ya son un gran motivador a la puesta en marcha hacia una vida más activa. Alcanzar los “10000 pasos son un gran salto” al objetivo cardiovascular y metabólico.
- Aconsejar reducir los períodos prolongados de estar sentados y estáticos, haciendo pequeños cortes horarios con 1-2 minutos de pausa activa.
- Explicar la importancia de ver las actividades domésticas y cotidianas como una herramienta complementaria, no reglada, para una vida menos sedentaria.

Conclusión

Llegamos hasta acá en la evolución utilizando la AF como herramienta de vida para nuestra supervivencia. La misma se transformó en un imbricado y multifactorial estímulo, que optimizó el funcionamiento de múltiples dianas, hoy solo logrado con el uso de gran variedad de fármacos simultáneos. Es decir que no nos equivocamos si

llamamos a la actividad física, la “vieja y nueva polypill de la salud cardiovascular”, y que su consumo diario, en una adecuada dosis y correctamente indicada, ya sea por su incremento en la entrega optimizada de oxígeno a los tejidos amenazados por la isquemia, o por su aumento en la capacidad de ejercicio y consiguiente aumento de la sobrevida, sigue y seguirá siendo cada día más, la mejor molécula, la de menor costo, menor cantidad de efectos adversos y mayor efectividad terapéutica que quisiéramos que le llegue a nuestros pacientes con cardiopatía isquémica.

Abreviaturas

AF: actividad física.

EO: estrés oxidativo.

eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial.

ERO: especies reactivas de oxígeno.

FCEV: factor de crecimiento endotelial vascular.

FE: función endotelial.

PL: perfil lipídico.

VMC: volumen minuto cardíaco.

VI: ventrículo izquierdo.

SNA: sistema nervioso autónomo.

Lecturas sugeridas

- Arbab-Zadeh A, Dijk E, Prasad A, et al. Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation*. 2004; 110: 1799 –1805.
- Ashor AW, Lara J, Siervo M, et al. Effects of Exercise Modalities on Arterial Stiffness and Wave Reflection: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Mathers1PLOS ONE | www.plosone.org / October 2014 | Volume 9 | Issue 10 | e110034.
- Braith R, Welsch M, Feigenbaum M, et al. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance training. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 1170 –1175.
- Werner C, Fürster T, Widmann T. Physical Exercise Prevents Cellular Senescence in Circulating Leukocytes and in the Vessel Wall. *Circulation*. 2009; 120: 2438-2447.
- Cicco, L. Farmacología Cardiovascular. De la molécula al paciente. Hipertensión Arterial. Ernesto Miguel Ylarri. Capítulo 3, 35-44 (2016).
- Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation*. 1992; 85: 2119 –2131.
- de la Serna Ba, Sancho Bueso T, García Iglesias MF, et al. Atherosclerosis e infección. *Medicina Integral*. Vol. 36. Núm. 9. Pág. 332-342 (noviembre 2000) ELSEVIER.
- Exercise-Trained Adults and Related to Maximal Aerobic CapacityMech Ageing Dev. 2010 February; 131(2): 165–167. doi: 10.1016/j.mad.2009.12.009.
- Fernández JM, et al. Función endotelial y ejercicio físico. *Rev Andal Med Deporte*. 2009;2(2): 61-9 18 Effects of Exercise Modalities on Arterial Stiffness and Wave Reflection: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.
- Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation*. 2010 Sep 21;122(12): 1221-38. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.939959.
- Kenneth E. Powell,¹ Amanda E. et al. Physical Activity for Health: ¿What Kind? How Much? How Intense? On Topof What? *Annu. Rev. Public Health* 2011. 32:349–65.
- First published online as a Review in Advance on December 3, 2010The Annual Review of Public Health is online at publhealth. annualreviews.orgThis article's doi:10.1146/annurev-publhealth-031210-101151.
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. 4º ENCUESTA NACIONAL DE FACTORES DE RIESGO. Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. Publicada noviembre 2019.
- Morris J. Coronary heart-disease and physical activity of work. *The Lancet*. 1111, Nov 28, 1953.
- Organización Mundial de la Salud https://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/
- Pugh KG, Wei JY. Clinical implications of physiological changes in the aging heart. *Drugs Aging*. 2001; 18: 263–276.
- Rokitansky CV. Manual of pathologic anatomy. London: 1852.
- San Román JM y Gil Prieto T. Progresión de la Arterioesclerosis. Del endoteliodisfuncionante a la placa de ateroma.
- Thomas J. LaRocca, Douglas R. Et al. Pierce, Leukocyte Telomere Length is Preserved with Aging in Endurance. U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd edition. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2018.
- Virchow R. and Cellular Pathology. H F ~ O.R VENTURAM, Section of Cardiology, Department of Medicine, Tulane University Hospital and Clinic, New Orleans, Louisiana, USA.
- White FC, Bloor CM, McKirnan MD, Carroll SM. Exercise training in swine promotes growth of arteriolar bed and capillary angiogenesis in heart. *J Appl Physiol*. 1998; 85 :1160 –1168.
- Willis Hurst J., M.D., and W Bruce Fye, M.D., M.A. Profiles in Cardiology. *Clin. Cardiol*. 23,550-552 (2000).
- 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2018.
- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis andmanagement of chronic coronary syndromesThe Task Force for the diagnosis and management of chroniccoronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC).

Betabloqueantes en la cardiopatía isquémica

Ernesto Ylarri

En la historia de la Farmacología Cardiovascular los bloqueantes betaadrenérgicos (BB) son uno de los fármacos más estudiados y utilizados. De hecho, el desarrollo de éstos, como drogas de síntesis, se hizo a la luz su utilización en la cardiopatía isquémica extendiéndose luego el uso a arritmias supraventriculares, a la hipertensión arterial y finalmente a la insuficiencia cardíaca. Estas indicaciones son descriptas en los tomos correspondientes de esta obra, así como varios aspectos de la farmacología general que no repetiremos aquí. En este capítulo se tratará el uso de los BB en el tratamiento sintomático de diversos síndromes asociados a la cardiopatía isquémica (CI) y también en procesos de enfermedad como después del infarto de miocardio.

Diversos fármacos son capaces de reducir la mortalidad y mejorar el pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica. Corresponden a este grupo los antiagregantes, sobre todo la aspirina y el clopidogrel, las estatinas y los inhibidores del sistema renina angiotensina, y también los BB en algunos contextos, aunque en general tienen una importancia, como los bloqueantes de los canales de calcio (BCC) y nitratos, solo en reducir síntomas.

Los mecanismos de acción de los BB en el tratamiento de la CI son bien conocidos. Los determinantes más importantes del consumo de oxígeno en el miocardio son disminuidos por el bloqueo de receptores beta, la

frecuencia cardíaca y la fuerza y velocidad de contracción. En el primer caso, los BB disminuyen las corrientes responsables del marcapasos (efecto cronotrópico negativo) y la velocidad de conducción (efecto dromotrópico negativo). En el segundo caso, la disminución de la liberación de calcio por el retículo sarcoplasmático es disminuida por la inhibición de los canales de calcio de la membrana (efecto inotrópico negativo) y disminución diastólica de la recaptación de calcio por aquél, enlenteciendo la relajación (efecto lusitrópico). El efecto final, la reducción del consumo de oxígeno y una mejoría en la eficiencia miocárdica, parece deberse a un cambio del sustrato miocárdico de oxígeno, desde la oxidación de ácidos grasos a la de glucosa.

Como fueron descriptos en otros tomos, estos efectos son determinados por la inhibición de receptores β_1 y los mecanismos intracelulares de traducción de señales incluyen a la proteína G y a la adenilciclasa. No obstante, una proporción variable de receptores β_2 se encuentran en el miocardio (25 al 50 %, especialmente en la insuficiencia cardíaca), pudiendo ser de importancia en el manejo de la isquemia y de la insuficiencia cardíaca.

El único mecanismo desencadenante de isquemia no afectado por los BB es la vasoconstricción coronaria, puesto que pueden provocar espasmo y no son útiles en la angina de Prinzmetal. Sin embargo, pueden

mejorar la perfusión al incrementar la duración de la diástole por la disminución de la frecuencia cardíaca y disminuir la vasoconstricción inducida por el ejercicio.

Las indicaciones de los BB en la CI son la angina de esfuerzo, postoperatoria, de reposo o incluso en la inestable, y en las fases temprana y tardía del infarto de miocardio. Las conocidas propiedades de los BB en la hipertensión, arritmias, isquemia e insuficiencia cardíaca influyen en esta indicación.

Betablockantes en la angina de esfuerzo

El incremento del consumo de oxígeno en el esfuerzo u otras condiciones (estrés, drogas, etc.) es debido fundamentalmente a taquicardia e incremento del inotropismo. En presencia de obstrucciones coronarias,

la vasodilatación de la arteria coronaria no es capaz de aumentar el flujo sanguíneo y de oxígeno para compensar el mayor consumo y sobreviene isquemia.

Los efectos de fármacos anti anginosos condicen al incrementar el flujo o disminuir el consumo de oxígeno en la situación de isquemia. Los BB fundamentalmente actúan disminuyendo el doble producto (presión arterial x frecuencia cardíaca) y disminuyen la contractibilidad, con reducción de los determinantes más importantes de la demanda de oxígeno miocárdico. Sin embargo, la disminución de la frecuencia cardíaca y del tiempo diastólico, puede incrementar el flujo sanguíneo miocárdico que se produce fundamentalmente en esta fase cardíaca. El objetivo es reducir la FC de reposo a 50-60 ppm si no causa síntomas o trastornos de

Tabla 1

Resumen de indicaciones de b-bloqueantes en enfermedad isquémica crónica	
Clase I	<p>1. Los β-bloqueantes deben administrarse en todos los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo ($EF < 40\%$) con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio previo, al menos que estén contraindicados. (Nivel de evidencia A)</p>
Clase IIb	<p>2. Los β-bloqueantes deben administrarse y continuar por 3 años en todos los pacientes que han sufrido infarto de miocardio o síndromes coronarios agudos y tengan función ventricular izquierda normal. (Nivel de evidencia B)</p>
Clase IIb	<p>1. Los β-bloqueantes deben ser considerados para el uso crónico para todos los demás pacientes con enfermedad coronaria o vascular. (Nivel de evidencia C)</p>

Modificado de J Am Coll Cardiol 2012;60: e44-e164.

conducción y fundamentalmente reducir la FC inducida por el esfuerzo a menos de 100 ppm. También son evidentes los efectos en la isquemia silente.

Los BB son la primera línea en el tratamiento de los síntomas de la angina crónica estable con la consecuente mejoría de la calidad de vida. Sin embargo, a diferencia del uso de BB en infarto de miocardio (ver más abajo), no existen estudios randomizados grandes, que demuestren claramente el impacto clínico del uso de BB en estos pacientes con angina estable sin disfunción sistólica significativa.

Respecto al BB utilizado, hay referencias con atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol y nebivolol (en orden alfabético).

En la Tabla 1 se encuentra un resumen de las indicaciones de BB en pacientes con enfermedad coronaria crónica.

Betablockantes en la angina vasoespástica

Está claro que el bloqueo de receptores β es capaz de producir vasoconstricción y, por lo tanto, no son útiles o incluso pueden ser perjudiciales en la angina donde el componente de vasoconstricción sea importante, como en la angina de Prinzmetal o en otras condiciones como la angina provocada por el frío. En estos casos los BCC son de elección.

Betablockantes en el síndrome coronario agudo

La isquemia (o necrosis) en los síndromes coronarios agudos (angina inestable e infarto agudo de miocardio) no dependen ya de un incremento del consumo de oxígeno en relación con las posibilidades de aumento del flujo coronario, sino de disminución crítica del aporte, producido en general por ruptu-

ra de la placa aterosclerótica con trombosis o agregación plaquetaria sobreimpuesta (como se describe en otro tomo de la obra). En este contexto, el tratamiento antitrombótico es el principal, ya sea con heparina, aspirina, tienopiridinas, etc.).

El uso de BB concomitante con los anti-trombóticos, las estatinas y los inhibidores del SRAA son capaces de reducir la mortalidad en los primeros meses en forma significativa (desde el 23 % y hasta 35-40 %). Se indican especialmente en presencia de hipertensión y taquicardia, isquemia activa o arritmias, fundamentalmente para reducir los episodios isquémicos. Si bien la indicación en angina inestable puede estar discutida, el uso temprano en infarto de miocardio, cuando no hay contraindicaciones ha demostrado beneficios, tanto en pacientes sin reperfusión como previo a la angioplastia, aunque con un incremento de complicaciones por efectos adversos como shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca, hipotensión persistente y bradicardia. Si bien se ha publicado la conveniencia del uso endovenoso, la administración oral comenzando con dosis bajas e incrementando hasta la máxima tolerada parece más racional.

El metoprolol y el atenolol son los únicos aprobados para uso endovenoso en este contexto y el carvedilol es el único ensayado asociado con reperfusión. También el esmolol por vía endovenosa es una alternativa lógica en pacientes sintomáticos con angina inestable o en pacientes con SCASEST que requieran betabloqueo rápidamente.

En la Tabla 2 se encuentra un resumen de las indicaciones de BB en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del ST.

Betablockantes luego del infarto de miocardio

Probablemente esta indicación sea una de las pocas en que los BB pueden mejorar el proceso de enfermedad (y por lo tanto la sobrevida y morbilidad) en el contexto de

la cardiopatía isquémica. Si bien determinados pacientes como los añosos o los que presentan insuficiencia cardíaca pueden tener efectos colaterales o contraindicaciones por el uso de BB, son justamente éstos los que más se benefician por su uso sistemático. Independientemente de la administra-

Tabla 2

Resumen de indicaciones de β -bloqueantes en síndromes coronarios agudos sin elevación del ST	
Clase I	
1. Se debe comenzar con β -bloqueantes orales en las primeras 24 horas del SCASEST que no presenten alguna de las siguientes condiciones:	
- signos de insuficiencia cardíaca.	
- bajo volumen minuto.	
- riesgo de <i>shock</i> cardiogénico.	
- otra contraindicación para el uso como PR > 24 mseg, BAV 2° o 3° grado, asma activa, etcétera.	
(Nivel de evidencia A)	
2. Los pacientes con SCASEST, frecuencia cardíaca estable y disminución de la función sistólica deben continuar con β -bloqueantes, deben continuarse al ser uno de los fármacos que reducen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.	
(Nivel de evidencia C)	
3. Debe reevaluarse la contraindicación luego de 24 horas.	
(Nivel de evidencia C)	
Clase IIa	
1. Es razonable continuar con β -bloqueantes en pacientes con SCASEST con función ventricular izquierda normal.	
(Nivel de evidencia C)	
Clase III	
1. No deben administrarse β -bloqueantes en pacientes con riesgo de <i>shock</i> .	
(Nivel de evidencia B)	

Modificado de Circulation, 2014;130: e344-e426.

ción en las primeras etapas del IAM, el uso crónico (indefinidamente) es el que obtiene mejores resultados.

Ya hace más de 30 años, Yusuf demostró con un metaanálisis que los BB reducían la mortalidad total en un 23 %, la muerte súbita en un 34 % y en un 24 % los reinfartos. En el *Norwegian Multicenter Study Group el timolol* logró una reducción de la mortalidad del 44 % y de reinfartos en un 28 %, mientras que en el estudio BHAT (*Beta Blocker*

Heart Attack Trial) el propranolol lo hizo en un 26 %.

Así, la indicación de administrar BB (metoprolol, bisoprolol o carvedilol) en todos los pacientes con IAM y reducción de la fracción de eyección es una indicación primaria, aunque también están indicados en pacientes con fracción de eyección normal (indicación 1B) y por un lapso de 3 años (indicación IIaB).

Si bien la utilidad parece ser un efecto de

Tabla 3

Resumen de indicaciones de β -bloqueantes en síndromes coronarios agudos con elevación del ST	
Clase I	
1. Se debe comenzar con β -bloqueantes orales en las primeras 24 horas del SCACEST en pacientes que no presenten alguna de las siguientes condiciones:	
- signos de insuficiencia cardíaca.	
- bajo volumen minuto.	
- riesgo de shock cardiogénico.	
- otra contraindicación para el uso como PR > 24 mseg, BAV 2º o 3º grado, asma activa, etcétera.	
(Nivel de evidencia B)	
2. Los β -bloqueantes, deben continuarse durante y después de la internación para todos los pacientes con SCACEST sin contraindicaciones para su uso a menos que estén contraindicados.	
(Nivel de evidencia B)	
3. Debe reevaluarse la contraindicación luego de 24 horas.	
(Nivel de evidencia C)	
Clase IIa	
1. Es razonable usar β -bloqueantes endovenosos en pacientes con SCACEST que se presenten hipertensos o con isquemia.	
(Nivel de evidencia B)	

Modificado de Circulation, 2013;127: 529-555.

clase, varias guías aconsejan utilizar carvedilol, metoprolol o bisoprolol (especialmente con caída de la fracción de eyección), aunque los estudios iniciales demostraron además eficacia del timolol, propranolol y atenolol. Los BB que presentan efecto agonista parcial pueden ser ineficaces o incluso estar contraindicados. De esta forma, como es habitual, la selección de un BB en función de su perfil farmacocinético y farmacodinámico adaptado a las condiciones del paciente y sus contraindicaciones parece ser lo racional.

En la Tabla 3 se encuentra un resumen de las indicaciones de BB en pacientes con síndromes coronarios agudos con elevación del ST.

Dudas y certezas del uso de BB en la cardiopatía isquémica

La mayoría de la evidencia que avala el uso de BB en la cardiopatía isquémica y concretamente del infarto de miocardio, es de una época donde el tratamiento era radicalmente diferente al actual: no se realizaba reperfusión ni con fibrinolisis ni con angioplastia transluminal y los pacientes no recibían estatinas ni antiagregación eficiente. La diferencia radicaba en que estos pacientes (los que no reciben reperfusión y tratamiento) tienen con más frecuencia obstrucciones coronarias, isquemia residual, más tejido fibrótico y mayor disfunción ventricular izquierda, siendo por lo tanto susceptibles a angina recurrente, reinfarto, arritmias ventriculares e insuficiencia cardíaca, situaciones en los que los BB son particularmente útiles y se encuentran claramente indicados. Los pacientes con reperfusión suelen tener mejor función ventricular y menos isquemia.

El estudio *Beta-Blocker Pooling Project*

analizó diversos ensayos clínicos evaluando el uso de BB sobre la mortalidad post infarto de miocardio. La mortalidad al año fue un 24 % menor en el grupo BB comparado con placebo. Sin embargo, los beneficios eran significativamente más importantes en los subgrupos de pacientes con mayor mortalidad (infarto de miocardio, isquemia o arritmias). Por su parte el uso de carvedilol no redujo el riesgo en pacientes post infarto agudo de miocardio (con función sistólica normal, sin insuficiencia cardíaca) tratados con angioplastia, aunque la administración de metoprolol intravenoso antes de la reperfusión en pacientes con infarto de miocardio no complicado que reciben angioplastia primaria es bien tolerado, reduce el tamaño del infarto y mejora la fracción de eyección.

No hay dudas de los efectos antiisquémicos de los BB en la angina de pecho crónica en términos de síntomas, angina inducida por ejercicio, tiempo al desnivel del ST y otros elementos subrogantes. Sin embargo, como se ha dicho más arriba, no hay evidencia clínica que estos fármacos mejoren la mortalidad, los eventos duros y además es posible un incremento de efectos colaterales.

Efectos adversos

Efecto “rebote”

La estimulación adrenérgica excesiva produce disminución de los receptores β , una especie de “protección” contra el daño de la sobreestimulación simpática. Estos procesos, incluyen fosforilación de los receptores, condición en la que se desacoplan de la proteína G y se internalizan, proceso mediado por la β arrestina. Si permanecen mucho tiempo en esa condición, son degradados por lisosomas, disminuyendo su densidad

(down-regulation). Ejemplos de este fenómeno es la taquifilaxia (tolerancia) al uso prolongado de dobutamina o la disminución miocárdica de receptores β 1 (y aumento relativo de los β 2) en la insuficiencia cardíaca, condición asociada a gran incremento del tono simpático.

El fenómeno inverso (incremento de los receptores β por el β bloqueo) es la causa probable de que no disminuya la contractibilidad y que sean bien tolerados en la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica, aunque también la hipertensión, taquicardia, temblor, y exacerbación de la isquemia, e incluso infarto de miocardio que puede ocurrir cuando se suprime bruscamente los BB. El tratamiento es la reintroducción de los BB. La reducción paulatina de los mismos es siempre muy importante y debe enfatizarse.

Interacciones

La asociación de BB con nitratos o con BCC es muy racional en el tratamiento de angina de pecho. Sin embargo, debe tenerse extrema precaución en la interacción con fármacos que deprimen el nódulo sinusal por diferentes mecanismos como la digoxina, la amiodarona y los bloqueantes cárnicos como el verapamilo o diltiazem. Los BCC dihidropiridínicos de acción larga pueden asociarse con seguridad. Los bloqueantes cárnicos con efecto inotrópico negativo, antiarrítmicos o determinados anestésicos potencian el efecto inotrópico negativo, por lo que debe tenerse extrema precaución en la práctica clínica.

Los BB liposolubles y que por lo tanto presentan metabolismo hepático (propranolol, carvedilol, metoprolol y labetalol) pueden tener interacciones a nivel de su metabo-

lismo. El carvedilol y el metoprolol son metabolizados por el citocromo CYP2D6, que es el que metaboliza (y es inhibido) por la paroxetina. Por ello el antidepresivo puede aumentar las concentraciones de estos BB produciendo bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca o exacerbación de los episodios asmáticos. Es importante el ajuste de la dosis del BB o la utilización de otros que sean hidrosolubles (bisoprolol y nebulivol tiene una liposolubilidad intermedia y atenolol es hidrosoluble).

Otra interacción posible desde el punto de vista farmacocinético es el incremento de los niveles plasmáticos de fármacos que dependen del flujo sanguíneo hepático (disminuido por los BB) como la lidocaína.

Valor pronóstico de los BB en cardiopatía isquémica

Si bien está demostrado el efecto de diversos BB en la mejoría de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y está bien demostrado su rol en esta entidad, no está claro si los beneficios en la enfermedad coronaria sin disfunción sistólica significativa son de importancia más allá de la mejoría de los síntomas. En realidad, parece asemejarse en este sentido, más a los nitratos y a los BCC. En el estudio INVEST en pacientes con hipertensión arterial y enfermedad coronaria, el atenolol mostró resultados semejantes al verapamilo, aunque con mayores episodios de angina, nueva diabetes y más depresión. En pacientes diabéticos con enfermedad coronaria establecida, en un estudio observacional, el uso de BB no demostró efectos colaterales importantes como hipoglucemia, aunque tampoco redujo el riesgo cardiovascular.

Lecturas sugeridas

- 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS. Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: e44-e164.
- 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary. *Circulation*. 2013; 127: 529-555.
- 2014 AHA/ACC. Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2014;130: e344-e426.
- Booij HG, Damman K, Warnica JW, Rouleau JL, van Gilst WH, Westenbrink BD. β -blocker Therapy is Not Associated with Reductions in Angina or Cardiovascular Events After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Insights from the IMAGINE Trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(3): 277-285. doi:10.1007/s10557-015-6600-y.
- Cruz Rodriguez JB, Alkhateeb H. Beta-Blockers, Calcium Channel Blockers, and Mortality in Stable Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(3): 12. Published 2020 Jan 29. doi:10.1007/s11886-020-1262-1.
- Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early Intravenous Then Oral Metoprolol in 45,852 Patients With Acute Myocardial Infarction: Randomised Placebo-Controlled Trial *Lancet* 2005;366: 1622-32.
- Freemantle N, Cleland P, Young J, Masson, J and Harrison J. Beta Blockade After Myocardial Infarction: Systematic Review and Meta Regression Analysis *Br Med J* 1999;318: 1730-37.
- Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, et al. Effect of Beta-Blocker Dose on Survival After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(13): 1431-1441. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.047.
- Gottlieb SS, McCarter RJ and Vogel RA. Effect of Beta-Blockade on Mortality Among High-Risk and Low-Risk Patients After Myocardial Infarction *N Engl J Med* 198; 339: 489:97.
- Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation*. 2013;128(14): 1495-1503. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003653.
- Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981; 304:801-7.
- Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster, V, Fernández-Jiménez R, García-Ruiz JM, García-Álvarez A et al. Long-term Benefit of Early Pre-Reperfusion Metoprolol Administration in Patients With Acute Myocardial Infarction: Results From the METOCARD-CNIC Trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction) *JACC* 2014;63:2356-62.
- Shavadia JS, Zheng Y, Green JB, et al. Associations between β -blocker therapy and cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2019; 218: 92-99. doi: 10.1016/j.ahj.2019.09.013.
- Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T, et al. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *PLoS One*. 2018;13(8): e0199347. Published 2018 Aug 28.
- Ylarri EM director. Farmacología Cardiovascular: de la molécula al paciente. Hipertensión Arterial. Ed. Sciens 2016.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27: 335-71.

Uso racional de los bloqueantes de los canales de calcio en la cardiopatía isquémica

Luis María Pupi

El síntoma característico de la cardiopatía isquémica es la angina de pecho causada por episodios transitorios de isquemia cardíaca. Estos episodios se deben a un desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio, como fue descripto en el primer tomo de la obra (*Farmacología Cardiovascular. De la Molécula al Paciente. Bases Biológicas y Targets en la Terapéutica Cardiovascular*) y se sintetiza en la figura 1.

Los determinantes de la demanda de oxígeno son la contractilidad ventricular, la frecuencia cardíaca y la tensión parietal. El aporte de oxígeno a su vez depende fundamentalmente del flujo sanguíneo coronario.

Remitimos al segundo tomo de la obra (*Farmacología Cardiovascular. De la Molécula al Paciente. Hipertensión Arterial*) para recordar las características generales y mecanismos de acción a nivel de los canales de calcio de los bloqueantes de los canales de calcio (BCC), denominación con el que se hará referencia a este grupo terapéutico.

Efectos de BCC sobre canales de calcio

Canales de Calcio de la célula vascular

La despolarización de las células vasculares depende primariamente del influjo de Ca^{2+} ($\text{Ca}_{\text{i}}^{++}$). En este influjo están involucrados:

- Canales dependientes del voltaje
- Canales operados por receptores y por otro mecanismo a través de hidrólisis de fosfatidilinositol de membrana con formación de inositol trifosfato, que actúa como segundo mensajero para la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico. Este Ca^{2+} liberado del retículo sarcoplásmico genera más entrada de Ca^{2+} del medio extracelular al intracelular. Estos receptores que modulan por este mecanismo el ingreso de calcio son los alfa adrenérgicos, los AT1 de angiotensina y los ET1 de endotelina entre otros.

A la entrada de calcio por la membrana y de la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático, sigue la unión Ca^{2+} / calmodulina y la cascada de eventos que se observa en la figura 2.

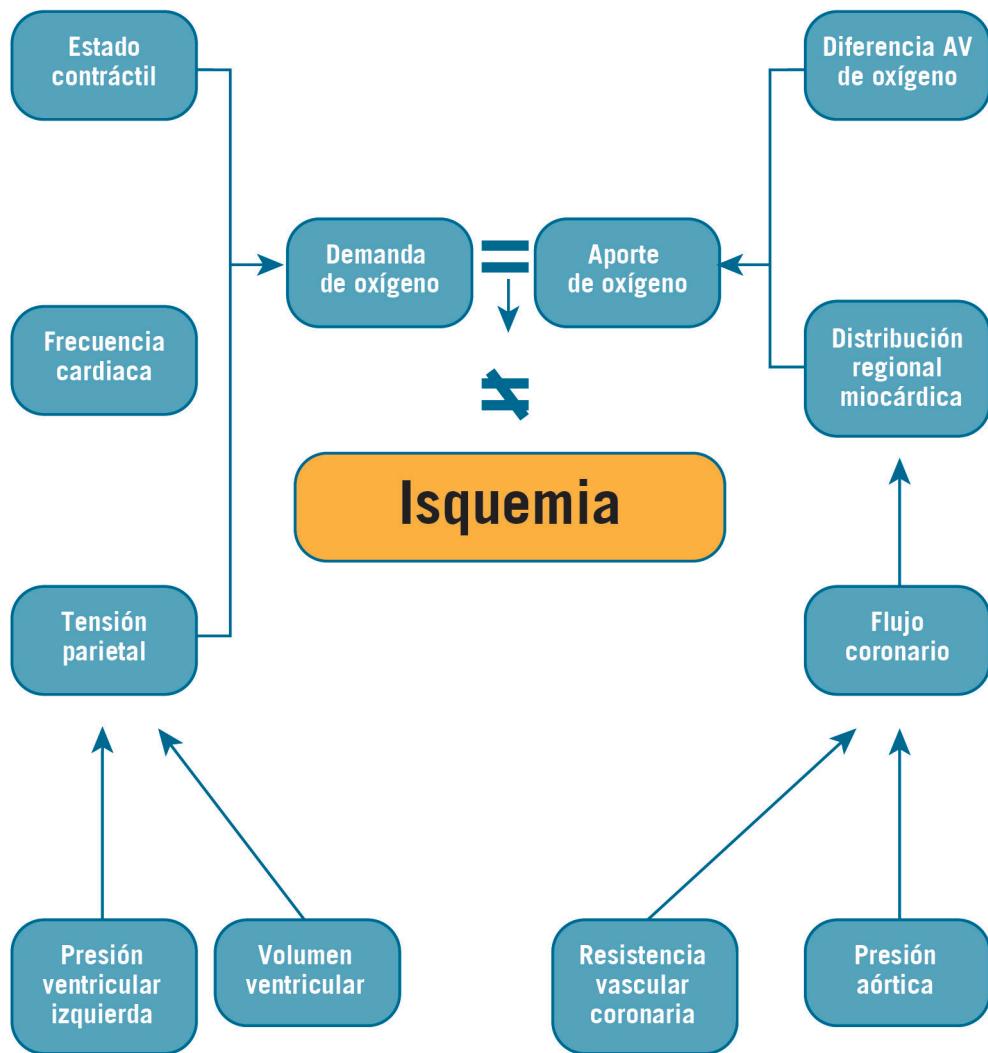
Los BCC bloquean fundamentalmente el primero de los canales (los operados por voltaje) para lo que se requiere menores concentraciones que las necesarias para actuar sobre los segundos.

Canales de Calcio de la célula miocárdica

En estas células se encuentran canales rápidos de Na^+ y canales lentos de Ca^{2+} involucrados en los mecanismos de acoplamiento excitación-contracción.

Figura 1

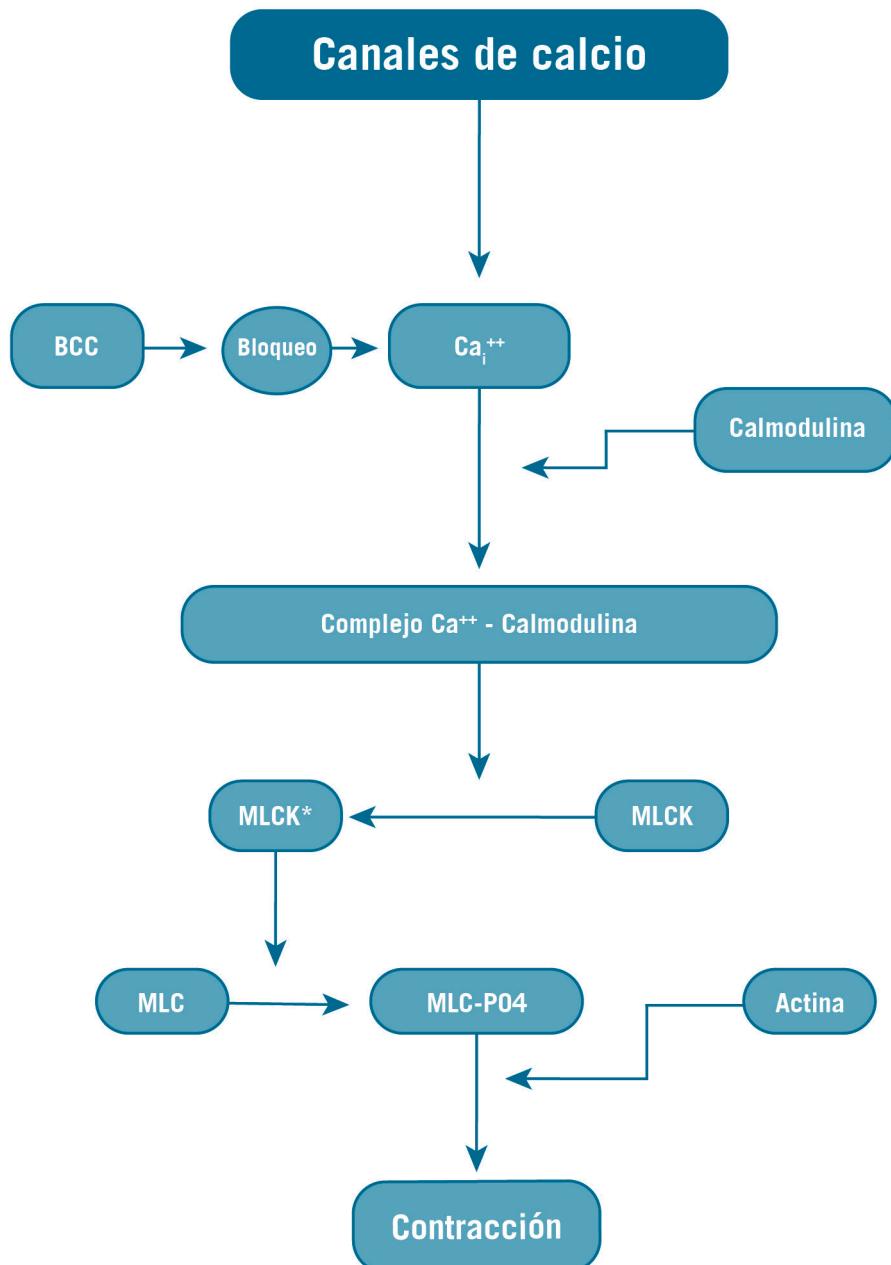
Mecanismos de la isquemia miocárdica: desbalance entre aporte y demanda de oxígeno.



Modificado de Ross.

Figura 2

Eventos relacionados con la entrada de calcio y la contracción del músculo liso vascular.



MLCK: kinasa de las cadenas livianas de miosina.

MLCK*: kinasa de las cadenas livianas de miosina activada.

MLC-PO4: cadenas livianas de miosina fosforiladas.

En los nódulos sinoauricular (SA) y aurículoventricular (AV), la despolarización es mayormente dependiente de los canales lentos mientras que en los miocitos el Ca^{2+} favorece la contracción muscular tal como se mostró en la figura 2.

Efectos hemodinámicos de los BCC

Por los mecanismos descriptos, los BCC producen un efecto inotrópico negativo, pero este es contrarrestado en el caso de los BCC dihidropiridínicos (DPH), que producen vasodilatación periférica y activación del barorreflejo, con un aumento del tono simpático y como consecuencia de ello, aumento del inotropismo. Dentro de los BCC

DPH, algunos como la **nicardipina** tiene cierta selectividad para la vasodilatación coronaria respecto a la periférica. La **amlodipina** tiene un perfil hemodinámico más parecido a la nifedipina, pero con una absorción más lenta y una duración de efectos prolongada, con una vida media de hasta 50 horas por lo que, si bien produce vasodilatación periférica y coronaria, produce menos taquicardia refleja ya que la vida media larga genera menos picos y valles en la concentración sanguínea. La **felodipina** tiene mayor especificidad vascular que otros BCC por lo que su vasodilatación periférica no se acompaña de inotropismo negativo, aunque al igual que la nifedipina produce taquicardia refleja. La **isradipina**, si bien produce la típica vasodi-

Tabla 1

Bloqueantes de los canales de calcio disponibles

Fenilalquilaminas Verapamilo: 80-360 mg/día, en 3 tomas. (Existen formas de liberación prolongada que permite su administración diaria)	Benzodiazepinas Diltiazem: 120-360 mg/día, en 3 tomas. Diltiazem AP: 120-360 mg/día, en 2 tomas. Diltiazem CD: 120-360 mg/día, en 1 toma.
BCC 1,4-dihidropiridínicos 2ª generación Felodipina: 2,5-20 mg, 1 vez al día Isradipina: 5-20 mg, 1 vez al día Nicardipina: 60-90 mg, 1 vez al día Nifedipina: GITS: 30-90 mg, 1 vez al día Nisoldipina: 20-40 mg, 1 vez al día Nitrendipina: 10-20 mg, 1 vez al día Nimodipina: 30 mg, 3 veces al día	BCC 1,4-dihidropiridínicos 3ª generación Diltiazem: 120-360 mg/día, en 3 tomas. Diltiazem AP: 120-360 mg/día, en 2 tomas. Diltiazem CD: 120-360 mg/día, en 1 toma.

latación periférica, tiene un efecto inhibitorio sobre el nódulo sinusal con mínimas modificaciones en la frecuencia cardíaca y sin efecto depresor miocárdico sobre el nódulo AV por lo que puede ser utilizada en pacientes con bloqueo AV o combinarse con betabloqueantes.

Con respecto a la velocidad de conducción en el nódulo AV y a la velocidad de descarga del nódulo SA, en las dosis utilizadas en la práctica clínica se ve afectada solo por las fenilalquilaminas (FA) como el verapamilo y benzotiazepinas (BT) como el diltiazem, no así por los DHP. El bloqueo de los canales producido por FA y BT es frecuencia dependiente, es decir es mayor a alta frecuencias de estimulación. Tanto BT como FA deprimen el nódulo SA y enlentecen la conducción AV.

Cabe recordar que, salvo los BCC de tipo DHP de primera generación (nifedipina de acción corta), el resto los grupos de drogas pueden ser utilizadas o bien para el tratamiento de la enfermedad coronaria o bien para patologías coexistentes en pacientes con enfermedad coronaria. Estos son las FA, las BT y algunas DHP de segunda generación (se administran una sola vez al día) y de tercera generación (altamente liposolubles y de alta penetración en membranas) (Tabla 1).

Verapamilo y diltiazem son, por lo expuesto anteriormente, los BCC más utilizados en el tratamiento de la cardiopatía coronaria. Para un mismo efecto vasodilatador que los DHP, producen mayor efecto directo crontrópico, inotrópico y dromotrópico negativo. Estos efectos contrarrestan la taquicardia refleja que podrían ocasionar por la vasodilatación que producen. Pero por otro lado pueden ser contraproducentes en pacientes con disfunción sistólica o insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida. Igual-

mente, la combinación con betabloqueantes puede producir disfunción sistólica y bradicardia extrema por lo que debe hacerse con extrema precaución o contraindicarse.

Efectos pleiotrópicos de los BCC

Tal como ocurre con los inhibidores de la enzima de conversión y en otro contexto con las estatinas, parte de las acciones terapéuticas de los BCC, se deben a efectos farmacológicos que van más allá de la reducción de la presión arterial y que contribuyen a la mejor evolución de los pacientes que reciben estas drogas, a pesar del debate que existió y existe sobre si los mismos influyen en el efecto clínico. Este debate lo generó el estudio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) según el cual disminuir los valores de presión arterial con diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión o BCC era igualmente efectivo.

De todas formas, se les atribuye a los BCC a pesar de los resultados del “ALLHAT” estos efectos pleiotrópicos.

Los BCC tienen influencia directa sobre los procesos endoteliales y se ha visto que retrasan el desarrollo de aterosclerosis. Dado que actúan bloqueando la entrada de calcio por los canales voltaje dependiente transmembrana tipo L, disminuyendo de esta manera la concentración de calcio intracelular e induciendo la relajación del músculo liso vascular, debemos tener en cuenta que en los primeros estadios de la lesión aterosclerótica diversos factores calcio dependientes contribuyen a la formación de la placa, tales como el *shear stress*, que asociado con hipertensión arterial y aumento de colesterol en sangre causan alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular al calcio, proliferación y migración del músculo liso

vascular y la infiltración de macrófagos. Los BCC atenúan estos efectos.

Estudios *in vitro* han demostrado que los antagonistas cárnicos reducen la oxidación de lipoproteínas y la proliferación y migración de células del músculo liso. En pacientes hipertensos, el tratamiento con amlodipina también aumentó la actividad antioxidante del colesterol HDL, pero este efecto podría ser secundario al efecto hipotensor, ya que en este estudio el efecto sobre la presión arterial fue superior a la respuesta media.

Se ha visto que la pre-incubación con algunos BBC evita la lesión tisular producida por radicales libres como el anión superóxido y la muerte celular. Asociado a esto, evita la disminución de los niveles de glutatión que generan los compuestos oxidantes.

La actividad anti aterosclerótica involucraría otros mecanismos independientes del calcio, tales como la unión de monocitos a la capa de células endoteliales, la esterificación de colesterol en los macrófagos y la expresión de las metaloproteinasas de la matriz celular.

Se ha visto que la nifedipina, a través de mecanismos que no involucran a los canales de calcio tipo L (estos no se expresan en las células endoteliales), aumenta la liberación de óxido nítrico tanto en el corto como en el largo plazo en forma dependiente de la dosis, aumentando su biodisponibilidad a través de la disminución de la formación de especies oxigenadas reactivas (efecto antioxidante). Este efecto de aumento de la disponibilidad de óxido nítrico podría contribuir no solo a la vasodilatación, sino que contribuiría a los efectos antitrombóticos, antiproliferativos y antiateroscleróticos de estas drogas.

Ghiadoni y colaboradores también encontraron una reducción del stress oxidativo en

pacientes que recibieron amlodipina o nifedipina. Inhiben la peroxidación de lípidos, donando protones a las moléculas de peróxidos lipídicos, bloqueando de esta forma el proceso de peroxidación. Así la alta lipofilia y la estructura química permiten la protonación, en forma independiente del bloqueo de los canales de calcio. La reacción se regiría por la siguiente fórmula:



(LOO^\bullet representa la molécula lipídica peroxidada)

En estudios, en humanos tratados con BCC por el lapso de 5 años, se observó que aumentan los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) con reducción del colesterol total, no observándose cambios en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) como así tampoco en los triglicéridos. Se observaron reducciones en el colágeno y en la adenosina difosfato que inducen agregación plaquetaria.

El *International Nifedipine Trial Antithrombotic Therapy* (INTACT), mostró que la nifedipina no tiene acción sobre la progresión de las placas preexistentes, pero disminuye la formación de nuevas placas. El *European Lacidipine Study on Atherosclerosis* (ELSA), compara betabloqueantes y BCC en la progresión de aterosclerosis en pacientes hipertensos observándose que los BCC tienen mayor eficacia para disminuir la progresión de la placa medida a través del espesor íntima-media en carótida.

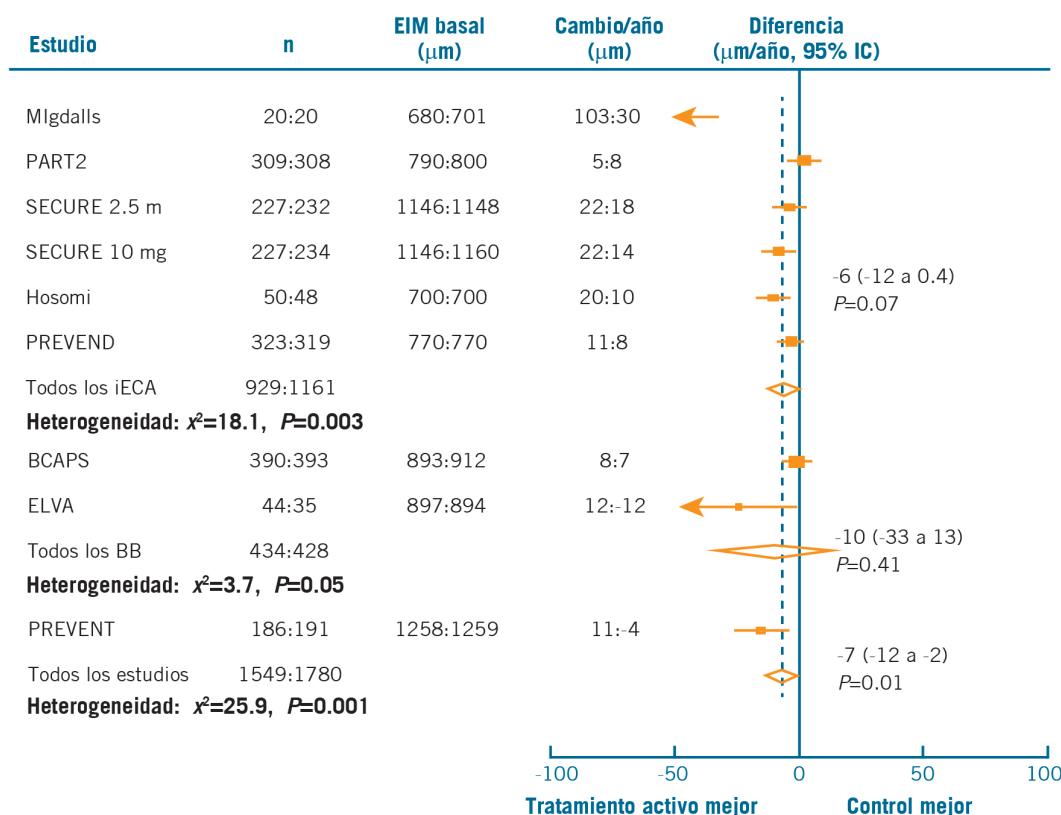
Parte de los efectos vasodilatadores de los BCC no son mediados por los canales tipo L, sino por aumento de los niveles de óxido nítrico. Se ha visto que la nifedipina aumenta la biodisponibilidad de óxido nítrico sin afectar la expresión del óxido nítrico sintetasa tipo III, posiblemente vía una protección antioxidativa.

Llevando a la práctica clínica los hallazgos descriptos, Ji-Guang Wang publicó un metaanálisis que incluyó 22 estudios (8 de los cuales en pacientes diabéticos o con enfermedad coronaria) y demostró que los BCC reducen el espesor íntima-media en pa-

cientes hipertensos comparado contra placebo u otras drogas antihipertensivas como betabloqueantes, diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (Figuras 3 y 4).

Figura 3

Efectos de fármacos sobre espesor íntima media en ensayos clínicos comparando cualquier tratamiento con no tratamiento (o placebo).



EIM: espesor íntimo media.

iECA: inhibidores de enzima convertidora.

BB: betabloqueantes.

IC: intervalo de confianza.

Modificado de Ji-Guang Wang y col.

Lo BCC más lipofílicos (lacidipina, lercanidipina) serían los de mayor actividad antiaterosclerótica.

En definitiva, los BCC poseen acciones farmacológicas que son independientes del bloqueo de los canales de calcio y estarían relacionadas a sus efectos antioxidativos, aumento de los niveles de óxido nítrico, atenuación de la proliferación y migración de las células musculares lisas desde la media de las arterias hacia el subendotelio y mo-

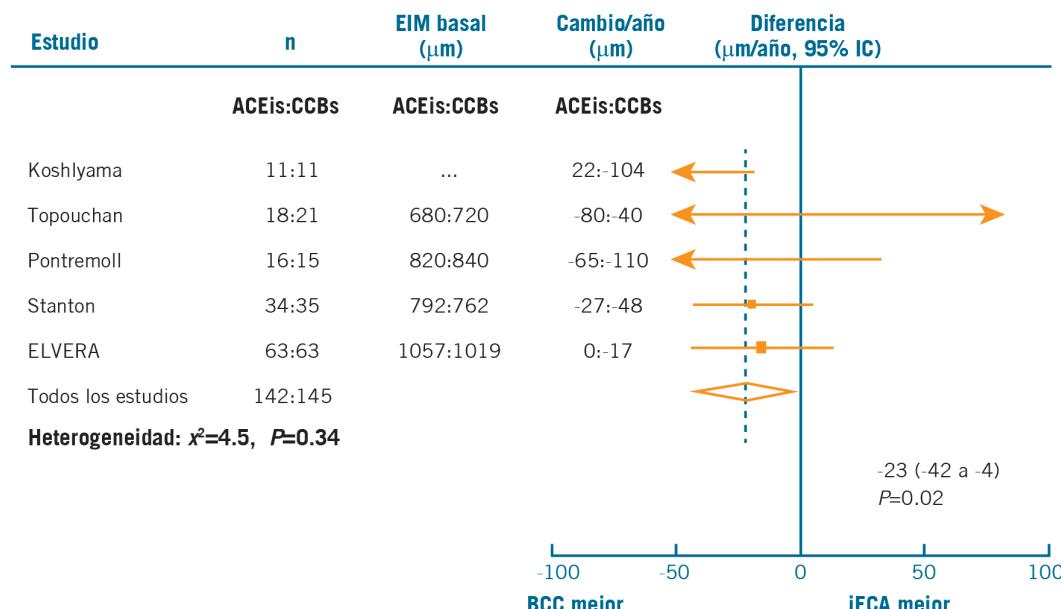
dulación de la actividad de las metaloproteínasas.

Importancia de la vida media larga o el efecto gradual

Había habido cierta preocupación en la comunidad médica debido a un par de estudios (uno de ellos, un metaanálisis) que por mediados de los años 90 indicaban que el uso de BCC, especialmente nifedipina de

Figura 4

Efectos de fármacos sobre espesor íntima media en ensayos clínicos comparando tratamiento con BCC con iECA.



EIM: espesor íntima media.

IC: intervalo de confianza.

Modificado de Ji-Guang Wang y col.

corta acción provocaba aumento de la morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria, debido probablemente a la activación simpática secundaria que generaban. Sin embargo, estos estudios tenían importantes deficiencias metodológicas, y estos riesgos no se corroboraron en estudios posteriores que incluso han posicionado mejor a los BCC en la práctica clínica. Es de notar que esta activación simpática no se produce con los modernos BCC de vida media prolongada (amlodipina) o con la nifedipina de sistema de liberación OROS que, si bien tiene vida media corta, presenta un sistema de liberación osmótico que hace que alcance la circulación sanguínea en forma gradual.

Uno de los primeros estudios que logra reafirmar a los BCC como drogas de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial y despejar las dudas que existían respecto a su seguridad es el *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration* (BBLTTC) que mostró que los BCC disminuyeron en forma significativa el riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria y eventos cardiovasculares mayores en más de 20 %. También disminuyen el riesgo de accidente cerebrovascular comparado con otras drogas antihipertensivas. *The International Nifedipine GITS Study* (INSIGHT) utilizó nifedipina con sistema osmótico de liberación en pacientes de alto riesgo cardiovascular. En este estudio, la nifedipina OROS fue tan efectiva como la combinación de hidroclorotiazida/amiloride en el tratamiento de la hipertensión arterial, pero con una disminución de las reacciones adversas serias y un mejor perfil metabólico en los pacientes tratados con nifedipina, que en los que recibieron diuréticos. Más aún, 2 subestudios del INSIGHT, mostraron disminución de la progresión de la placa

aterosclerótica y de la progresión de la calificación coronaria.

Por otro lado, el *International Nifedipine Trial on Antiatherosclerosis Therapy* (INTACT) mostró que la nifedipina redujo en un 28 % la incidencia de nuevas lesiones en pacientes con enfermedad coronaria leve y el *Nifedipine and Cerivastatin On the Recovery of Endothelial Function* (ENCORE), la nifedipina OROS mejoró 88 % la función endotelial coronaria en pacientes con enfermedad coronaria.

La nifedipina de acción prolongada disminuyó el número de eventos clínicos en ancianos hipertensos y la nitrendipina redujo la frecuencia de complicaciones cardiovasculares y eventos cerebrovasculares en pacientes mayores de 60 años con HTA sistólica aislada. En otro estudio los BCC y los IECA tuvieron similar eficacia que los diuréticos y los BB, para prevenir la mortalidad cardiovascular en hipertensos ancianos. El diltiazem también demostró ser tan efectivo como los diuréticos en prevenir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como de prevenir la mortalidad cardiovascular. En un estudio recientemente publicado en pacientes mayores de 50 años con alto riesgo cardíaco, la amlodipina mostró mayor reducción de la presión arterial que el bloqueante de los receptores AT1 de la angiotensina II, valsartán, sobre todo en los primeros meses de tratamiento y fue tan eficaz como el valsartán para disminuir la morbimortalidad cardiovascular.

El más reciente de los estudios, es un metaanálisis que muestra que los BCC reducen el riesgo de mortalidad por cualquier causa comparado con otras terapias activas y reduce el riesgo de insuficiencia cardíaca cuando se los compara contra placebo. En dicho metaanálisis también, los BCC reducen el riesgo de accidente cerebrovascular

comparado contra inhibidores de la enzima de conversión y no aumentan de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o eventos cardiovasculares mayores.

Finalmente, en el *Nifedipine in Symptomatic Stable Angina and HTN* (ACTION), la nifedipina OROS presentó beneficio para el tratamiento de la angina en pacientes sintomáticos con enfermedad coronaria estable y redujo la incidencia de eventos cardiovasculares y la necesidad de procedimientos intervencionistas en estos pacientes.

Usos terapéuticos en cardiopatía isquémica

Angina Variante

Están indicados los BCC debido a que en esta patología predomina la reducción en el flujo coronario por vasoespasmo, fenómeno que es atenuado por el efecto vasodilatador de estas drogas.

Angina de esfuerzo o angina crónica estable

También son útiles debido a que aumentan el flujo coronario por vasodilatación y disminuyen la demanda de oxígeno secundariamente a la disminución de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca o el inotropismo (de acuerdo con el BCC utilizado el efecto será más marcado sobre cada uno de estos parámetros). Los BCC disminuyen de esta forma el llamado “doble producto”. La DHP pudieran también empeorar los síntomas coronarios sino utilizan combinados a los betabloqueantes. Esto no ocurre con diltiazem o verapamilo, pero por otro lado la combinación de estas últimas con betabloqueantes puede agravar bloqueos, disminuir excesivamente la frecuencia cardíaca o acentuar el inotropismo negativo por lo que

no es una combinación recomendable la de un betabloqueante con un BCC de tipo FA o BT.

Angina inestable

La aspirina, nitratos, betabloqueantes y heparina son las drogas indicadas para esta patología para controlar los episodios isquémicos. Los BCC DPH no están indicados salvo que el vasospasmo sea el principal mecanismo involucrado. Diltiazem y verapamilo pueden utilizarse si existiera contraindicación a betabloqueantes.

Infarto agudo de miocardio

No están indicados los BCC DHP. Diltiazem y verapamilo pueden reducir la incidencia de reinfarto en pacientes con primer episodio de infarto agudo de miocardio sin onda Q que no pueden recibir betabloqueantes.

Conclusiones

Los BCC son fármacos históricamente utilizados en el tratamiento de la cardiopatía isquémica por sus efectos vasodilatadores e inotrópico negativo en los fármacos del tipo no DHP. Sin embargo, presentan además de sus efectos hemodinámicos, efectos pleiotrópicos que son determinantes de su acción anti aterosclerótica. Por ello, a lo que se agrega su neutralidad metabólica pueden ser utilizados (a excepción de la nifedipina de corta duración) en pacientes con enfermedad coronaria crónica estable ya sea para el tratamiento de esta o de patologías coexistentes.

Lecturas sugeridas

- ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
- ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive régimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Loewring Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
- Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-785.
- Egstrup K, Andersen PE Jr. Transient myocardial ischemia during nifedipine therapy in stable angina pectoris, and its relation to coronary collateral flow and comparison with metoprolol. *Am J Cardiol*, 1993, 71: 177-183.
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*, 1995, 92: 1326-1331.
- Godfraind T, Miller R, Wibo M. Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol Rev*, 1986, 38: 321-416.
- Godfraind T, Salomone S, Dessy C, et al. Selectivity scale of calcium antagonists in the human cardiovascular system based on in vitro studies. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, 20(suppl 5): S34-S41.
- Hansel B, y col. Blood Pressure-Lowering Response to Amlodipine as a Determinant of the Antioxidative Activity of Small, Dense HDL3. *Am J Cardiovas Drugs* 2011; 11 (5).
- Hillis DL, Lange RA. Optimal management of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 360: 2237-2258.
- Ji-Guang Wang, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Antihypertensive Treatment. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials *Stroke* 2006; 37: 1933-1940.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, 105: 1135-1143.
- Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Raffenbeul W, et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. *Lancet* 1990; 335: 1109-1113.
- Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel Vascular Biology of Third Generation L-Type Calcium Channel Antagonists. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 2155-2163.
- Mishra SK, Hermsmeyer K. Selective inhibition of type-T Ca²⁺-channels by Ro 40-5967. *Circ Res* 1994; 75: 144-148.
- Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-392.
- Nifedipine Increases Endothelial Nitric Oxide Bioavailability by Antioxidative Mechanisms. Berkels R, et al. *Hypertension* 2001;37: 240-45.
- NORDIL Study Group. The Nordic Diltiazem Study. A prospective intervention trial of calcium antagonist therapy in hypertension. *Blood Press* 1993; 2: 312-321.
- Opie LH, Yusuf S, Kübler W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: A critical analysis based on 100 studies. *Prog Cardiovasc Dis*, 2000, 43: 171-196.
- Rodicio JL. Renal effects of calcium blocker antagonists with special reference to manidipine hydrochloride. *Blood Press* 1996; 5 (suppl 5): 10-16.
- Schwartz A. Molecular and cellular aspects of calcium channel antagonism. *Am J Cardiol*, 1992, 70: 6F-8F.
- Taira N. Differences in cardiovascular profile among calcium antagonists. *Am J Cardiol*, 1987, 59: 24B-29B.
- The 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; 363: 2022-31.
- Tong Mak I, Boehme P, and Weglicki WB. Antioxidant Effects of Calcium Channel Blockers Against Free Radical Injury in Endothelial Cells. Correlation of Protection With Preservation of Glutathione Levels. *Circulation Research* 1992; 70: 1099-1102.
- Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation*, 1991, 84: 2598-26.
- Waters D, Lespérance J, Francetic M. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; 82: 1940-1953.

Farmacología de los nitratos y su uso en cardiopatía isquémica

Ivan Recabarren, Ernesto Ylarri

Los nitratos son utilizados en farmacología cardiovascular desde hace 150 años. El trinitrato de glicerina (nitroglicerina) fue sintetizado como explosivo en 1846 por Ascanio Sobrero, quién al probar la sustancia describió la cefalea que produce. Su uso farmacológico fue descripto en la literatura moderna por Lauder Brunton en 1867 y luego por William Murrell. En esos años Alfred Nobel, futuro filántropo enriquecido por controlar la explosividad de la nitroglicerina, la usaba como antianginoso, y continúa aún siendo recomendado para el rápido alivio del dolor de origen coronario.

Los nitratos comparten la capacidad de ser metabolizados a óxido nítrico (ON) en la célula del músculo liso vascular, donde produce relajación muscular y consecuente vasodilatación, entre otros efectos. El factor de relajación derivado del endotelio (EDRF1), fue descripto por Furchtgott y Zawadzki (1980) al comprobar que la acetilcolina solo produce vasodilatación en presencia de endotelio intacto, y posteriormente identificado como ON por tres grupos diferentes, Furchtgott (1988), Ignarro (1987) y Palmer (1987). Los dos primeros recibieron el premio Nobel en 1998 junto Ferid Murad, quién describiera en 1977 sus propiedades vasodilatadoras de manera independiente.

Así, estos fármacos representan un ejem-

pto paradigmático del divorcio de prácticas clínicas ancestrales y la biología molecular: las drogas que promueven la formación de ON se usan más de 100 años antes de que fuera desentrañado su mecanismo de acción. El análisis del complejo mecanismo de biotransformación hasta lograr el efecto farmacológico ha sido un largo proceso y continua aún en desarrollo.

Biología del óxido nítrico

Síntesis de ON

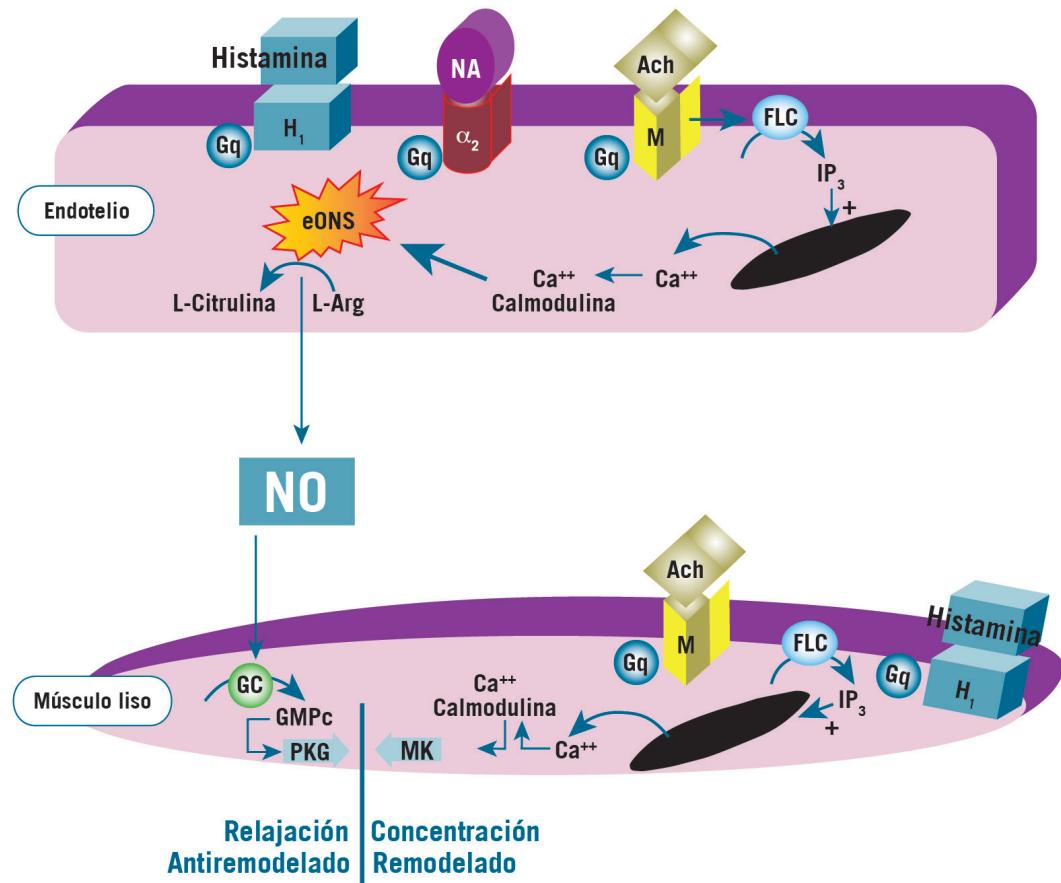
El ON es una pequeña molécula gaseosa, con una vida media de unos pocos segundos, hallada en concentraciones nanomolares y su acción se ejerce a escasas micras de distancia. El ON es sintetizado por la acción catalítica de una familia de ON sintetasas (ONS) que convierten el amino precursor L-arginina a ON y L-citrulina (Figura 1).

Hay tres tipos de ONS:

- ONS inducible (iONS), que es comúnmente expresada en respuesta a estímulos inflamatorios y produce ON como defensa importante contra patógenos.
- ONS neuronal (nONS), que produce ON como un importante neurotransmisor en el

Figura 1

Biología del ON a nivel vascular y algunos *targets* farmacológicos.



NA: noradrenalina.

Ach: acetilcolina.

Gq: proteína Gq. H1, α_2 , M: receptores específicos.

Resto de las abreviaturas en el texto.

sistema nervioso central.

- ONS endotelial (eONS), que se encontró por primera vez en las células endoteliales, y en este caso el ON producido actúa como una señal paracrína en una serie de sistemas, incluyendo la vasculatura.

Estas ONS fueron descubiertas en estos sistemas inicialmente, pero luego se encontraron en diferentes tejidos, que los sitios originales.

Mecanismo de acción del ON sobre GCs y su metabolismo

El ON induce cambios uniéndose covalentemente a los residuos tirosinas y cisteínas de la proteína objetivo, la guanidil ciclasa soluble (GCs), una proteína heterodimérica con un grupo Heme protésico, en estado ferroso. A niveles nanomolares se une firmemente al grupo Heme de la subunidad beta de ésta (Figura 1). Esta enzima cataliza la producción de guanidil mono fosfato cíclico (GMPc), que se produce unas doscientas veces más rápido en presencia de ON. Más recientemente se ha comprobado que para obtener la máxima actividad de GCs se unen más de una molécula de ON en sitios no Heme, con alta velocidad de disociación, lo que es regulado por otros factores bajo investigación.

Por su parte, el GMPc activa unas proteínas quinases GMPc dependientes. Estas enzimas median la relajación del músculo liso a través de la fosforilación inhibitoria de diferentes proteínas implicadas en la regulación de los niveles intracelulares de Ca²⁺, produciendo vasodilatación y efectos favorables sobre el remodelado.

Paralelo a los efectos mencionados del NO sobre la GCs, la S nitrosilación de esta en-

zima, que ocurre por la unión de ON a residuos tioles, resulta en la disminución de la capacidad de respuesta a ON, caracterizado por la pérdida de actividad de GCs estimulada por ON. Esta desensibilización de GCs explica el desarrollo de tolerancia al efecto farmacológico de los nitratos, que no puede revertirse con un aumento de la dosis, como se describe en el apartado siguiente. La desensibilización de GCs depende de la concentración y del tiempo de exposición a ON y la sensibilidad de GCs puede restablecerse si esta S-nitrosilación se evita con un aumento celular de tioles y altos niveles de oxidación. Unos interesantes trabajos, publicados hace más de treinta años, relaciona una mejora en el efecto de nitroglicerina con N-acetilcisteína, que restaura la actividad de GCs deprimida por el exceso de oxidación.

El GMPc (como el AMPc) es hidrolizado e inactivado por fosfodiesteras de nucleótidos cíclicos (FDE), que hidrolizan la unión fosfodiéster del GMPc (y del AMPc), convirtiéndolos en 5-GMP y 5-AMP (Figura 2). Existen muchas isoformas de estas FDE, que hidrolizan específicamente a uno, al otro o a ambos nucleótidos. Existen varios ejemplos de utilización terapéutica de inhibidores de estas FDE. Por ejemplo, las metilxantinas cafeína, teobromina y teofilina que utilizaron durante décadas como broncodilatadores en asma y otras enfermedades pulmonares, como vasodilatadores y diuréticos. Otros de esos compuestos, como los inhibidores de la FDE-5 (sildenafil, tadalafil) se utilizan en el tratamiento de la disfunción eréctil y en la hipertensión pulmonar.

Otro *target* farmacológico es la propia GCs. Se encuentran en desarrollo fármacos activadores enzimáticos de la GCs dependiente de ON como cinaciguat, vericiguat y riociguat, para la hipertensión pulmonar.

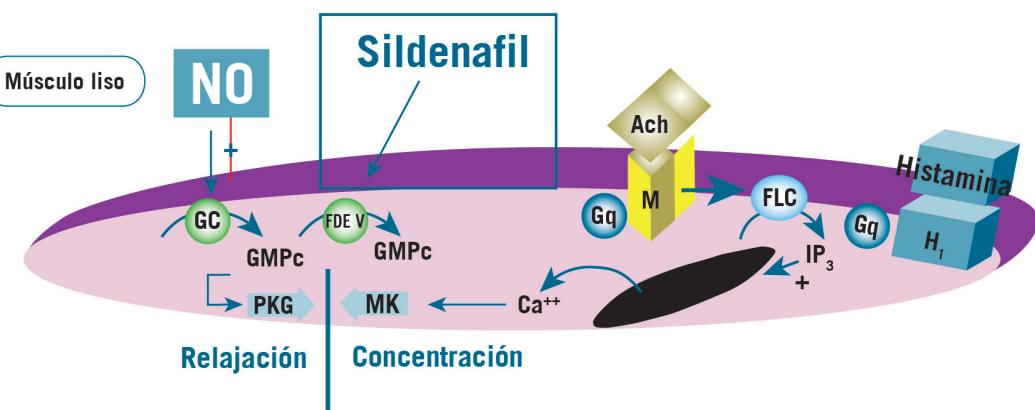
Efectos del ON

El rol fisiológico del ON no solo lo encontramos en la vasculatura, sino también en el sistema nervioso central y periférico y otras reacciones biológicas diversas. El ON se considera ahora como un mensajero intercelular tanto como un transmisor extracelular, que juega un papel central en la circulación

incluyendo vasodilatación con la consecuente disminución de la presión arterial sistémica, como así también inhibiciones de la agregación y adhesión plaquetaria, adhesión de leucocitos y transmigración, activación de células progenitoras endoteliales, angiogénesis, proliferación de músculos lisos y oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. También puede producirse relajación

Figura 2

Mecanismo de acción de los inhibidores de la FDE-5.



de músculo liso gastrointestinal, urinario y bronquial, motivo por el cual los nitratos también fueron utilizados hace décadas.

El ON ha sido identificado como neurotransmisor, inicialmente en las terminaciones nerviosas nitrérgicas perivasculares que producen vasodilatación de grandes arterias y arteriolar intracerebrales, implicadas, por

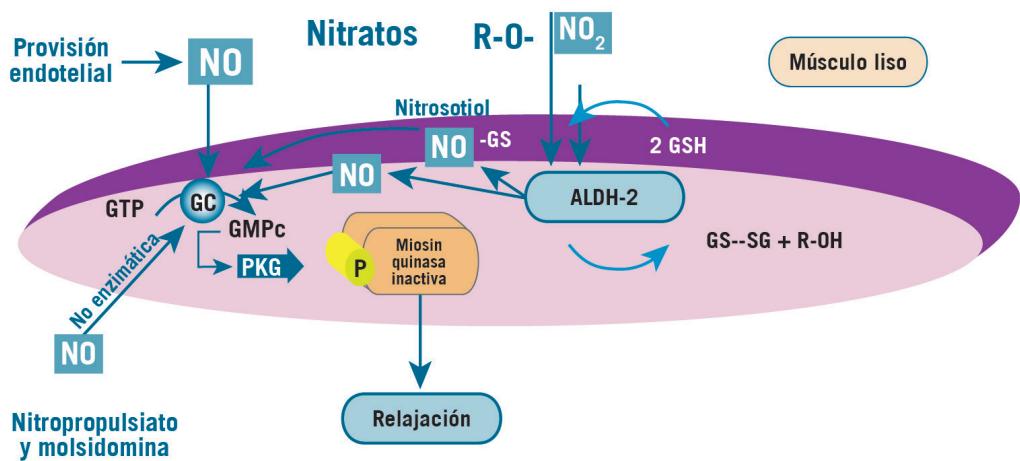
ejemplo, en el aumento de flujo cerebral de la hipercapnia.

ON, sustancias vasoactivas y trastornos cardiovasculares

En forma importante, muchas sustancias vasoactivas, como la acetilcolina y la his-

Figura 3

Mecanismo de acción de los nitratos y del desarrollo de tolerancia.



tamina ejercen efectos diferentes en endotelio y músculo liso: mientras que en este último por efecto directo producen vasoconstricción, los efectos sobre el endotelio (liberación de ON) favorece ampliamente la vasodilatación, típica respuesta clínica de estos compuestos. Eso explica por qué con endotelio denudado, se favorecen respuestas vasoconstrictoras. También los péptidos natriuréticos auriculares a través de sus receptores ANF-1 y ANF-2 producen activación de guanilato ciclasa.

Además, como se menciona en el capítulo 1, se ha observado daño en la vía ON - GMPc en muchos trastornos cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial pulmonar. Las perturbaciones de todas las etapas de reacción dentro de esta vía, incluyendo la oxidación de la GCs, la disociación de ON de GCs y la degradación de GMPc por fosfodiesterasas (PDEs), ejercen una influencia dominante en la acumulación de GMPc en relación con otras etapas de reacción.

Mecanismo de acción y efectos de nitratos

Los vasodilatadores nitratos comprenden un grupo de ésteres de nitratos orgánicos con un resto nitrooxi (-O-NO₂) (Figura 3). Los fármacos disponibles comprenden la nitroglicerina o trinitrato de glicerina (NTG) de acción corta, y los nitratos de acción prolongada, mononitrato de isosorbide (MNIS) y dinitrato de isosorbide (DNIS).

Estas prodrogas son metabolizadas (bioactivadas) en el nivel mitocondrial por la aldehído-deshidrogenasa, fundamentalmente la isoenzima 2 (ALDH-2) lo que permite liberar ON (Figura 3) que ejerce los efectos arriba mencionados. Esta conversión de nitrovasodilatadores no es homogénea. En los vasos sanguíneos más pequeños y distales la ca-

pacidad de formar ON por la ALDH es limitada, por lo que en esos segmentos el efecto de la NTG es menor. Sin embargo, es muy grande la capacidad de conversión en venas, donde actúa fundamentalmente la NTG.

Por su parte, el nitroprusiato de sodio (NPS), un nitrovasodilatador inorgánico, es un donante de ON, que puede hacerlo de una forma “no enzimática”, o si se quiere, con “receptores diferentes” de los nitratos. Esto puede ser la causa del perfil hemodinámico diferente de ese fármaco, con mayor dilatación de vasos de resistencia arteriales, y falta de desarrollo de tolerancia. La molécula de NPS presenta cianuro que es liberado en plasma y convertido a ON, que llega así a toda la vasculatura. Su concentración plasmática es muy baja como para causar toxicidad al menos con función renal conservada.

Efectos hemodinámicos

Los nitratos ayudan a aliviar la angina al reducir la demanda miocárdica de oxígeno y mejorar el flujo sanguíneo miocárdico. A dosis terapéuticas, los nitratos afectan a los vasos de capacitancia venosa predominantemente, pero también dilatan las arterias coronarias grandes y medianas (arterias y arteriolas > 100 μ), con mucho menos efecto sobre las arterias más pequeñas. La dilatación venosa da lugar a una disminución del retorno venoso, disminuyendo así la presión y volumen de llenado diastólico final (precarga) disminuyendo el trabajo miocárdico y las demandas de oxígeno y aumentando, indirectamente el flujo sanguíneo subendocárdico. También dilatan venas de miembros inferiores y esplácnicas, lo que provoca secuestro sanguíneo y disminución del retorno venoso y del volumen minuto. El lecho renal es afectado poco, pero aumenta en

forma importante el flujo cerebral por lo que están contraindicados en la hipertensión endocraneana.

Las dosis más altas resultan en vasodilatación arterial, reducción de la resistencia vascular sistémica y presión sanguínea (poco-carga). El flujo sanguíneo miocárdico mejora por la dilatación de los vasos coronarios epicárdicos y colaterales, particularmente en segmentos arteriales propensos a espasmo. La NTG dilata las arterias coronarias normales en un 18 % y en un 38 % las arterias con estenosis severa.

El NPS como se mencionó desarrolla mayor vasodilatación arterial en vasos de resistencia. Esto potencialmente puede desarrollar caída de presión en el lecho coronario distal a la obstrucción coronaria y llevar a un fenómeno de robo coronario. Estos hechos son los que justifican la no utilización del NPS en isquemia aguda.

Otros efectos de nitratos

Si bien se han descripto los efectos antiagregantes de los nitratos, estos son de difícil cuantificación en la clínica pues, aunque son farmacológicamente evidentes especialmente luego de la infusión IV de NTG, la real importancia terapéutica no es clara al superponerse los efectos de los antiplaquetarios habitualmente usados.

También un análisis del *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) demostró que los pacientes con tratamiento crónico con nitratos y que presentaban un síndrome coronario agudo, la incidencia de sobreelevación del ST y la liberación enzimática era menor. La causa de estos efectos puede ser la acción sobre el precondicionamiento isquémico.

Disfunción endotelial y tolerancia a nitratos

Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar la tolerancia a los nitratos orgánicos. Como se menciona más arriba, entre los más descriptos se encuentra la depleción intracelular de grupos sulfidrilos por la conversión metabólica de nitratos en S-nitrosotioles (paso necesario para la conversión de los nitratos en ON activo). Esta biotransformación se produce en el sitio activo de la enzima, con dos residuos de cisteína y un grupo sulfidrilo, lo que puede llevar a la inactivación total de la función de esta enzima (generación de un puente disulfuro con residuos de cisteína adyacentes), y al desarrollo de tolerancia a estas drogas.

Hay claras diferencias de afinidad de los nitratos por las isoenzimas de ALDH, que lleva su diferente velocidad de metabolización y desarrollo de tolerancia. La complejidad de la inactivación de los nitratos por ALDH y de la subsecuente activación de la GCs por el ON explica que la tolerancia cruzada entre nitratos sea solo parcial.

Otro mecanismo posible de tolerancia es la producción de radicales libres, como superóxido, que disminuyen la disponibilidad de ON. Este hecho, junto a la menor disponibilidad de NAD-NADPH reducido, también es responsable de la disfunción endotelial dependiente del uso de estos fármacos y probablemente una mayor sensibilidad al estímulo vasoconstrictor que pueda causar una “angina de rebote” al suspender los nitratos. Sin embargo y en forma paradójica, este aumento de radicales libres podría generar un beneficio en el precondicionamiento isquémico mitocondrial mencionado más arriba por activación de protein kinase C y/o apertura de poros de permeabilidad mitocondrial durante la isquemia de reperfusión.

Otros efectos de los nitratos es la inhibi-

ción de la adherencia y activación plaquetaria por la disminución de la unión del fibrinógeno a la glicoproteína IIB/IIIa por el GMPc y la activación de la ciclooxygenasa y la prostaciclinas dependiente del ON.

Preparados y farmacocinética

Las diferentes formas de nitratos tienen farmacocinética diferente: la NTG desapare-

ce rápidamente del plasma por biotransformación hepática. El DNIS debe transformarse en el primer paso hepático a mononitrito activo, y este es eliminado más lentamente probablemente por vía renal. De todas maneras, existe gran variabilidad interindividual entre concentración plasmática y efectos de nitratos.

Los nitratos son bien absorbidos en tubo digestivo y piel (aplicaciones transdérmicas).

Tabla 1

Farmacocinética de nitratos.

	NTG	DNIS	MNIS
Biodisponibilidad (%):			
- Vía oral	20	20-25	100
- Vía sublingual	30-50	30-60	
- Vía transdérmica	10-20		
• t1/2 (min)	2-4	60-90	120-30
• Metabolitos activos	Sí	Sí**	No
Comienzo de acción (min):			
- Vía oral	20-45	15-30 (30-60*)	30-60 (30-60*)
- Vía sublingual	1-3	5-20	
- Vía transdérmica	30-60		
Duración de la acción (hs):			
- Vía oral	2-6	2-8 (12-14*)	6-8 (12-14*)
- Vía sublingual	0,2-0,5	0,75-2	
- Vía transdérmica	12-24		

En verde señalados los preparados presentes en nuestro país.

* Corresponde a preparados de liberación prolongada

** Transformación hepática (primer paso por circulación enterohepática) a 5 mononitrito, solo por vía oral

Resto de las abreviaturas en el texto.

cas), variando su biodisponibilidad, comienzo y duración de acción, lo que depende entre otras variables del efecto de primer paso hepático y de la vía de administración (Tabla 1). Por ejemplo, el MNIS por vía oral tiene la más alta biodisponibilidad al no necesitar del metabolismo del primer paso, al igual que el DNIS sublingual, que evita el primer paso hepático. Esta formulación tiene un comienzo de acción algo más retrasado de respecto a la NTG (al menos 5 minutos).

Para el tratamiento crónico, el uso de sistemas de liberación prolongada de MNIS o DNIS permiten una duración de acción mayor. Estos parámetros son útiles para el “diseño” de una forma de administración que permita intervalos libres de drogas de al menos 8-10 horas para evitar tolerancia y disfunción endotelial, la que es difícil de evitar con casi todos los regímenes de administración, por más que se administren algunas sustancias que puedan prevenirlos, como el ácido fólico, L-arginina, vitamina C y otros antioxidantes.

La dosis típica de MNIS oral de liberación prolongada es de 30-60 mg inicialmente, que puede aumentarse hasta 120-240 mg. Los parches deberían interrumpirse por el período mencionado, aunque es importante considerar la cronoterapia para evitar angina nocturna, efecto rebote o angina a la mañana.

Efectos colaterales y seguridad

El efecto colateral más frecuente de los nitratos son las cefaleas, que ocurren luego del comienzo de administración del fármaco. Es dosis dependiente y se desarrolla tolerancia a este efecto por lo que habitualmente desaparecen a las 2 semanas de administrar el fármaco. Mejoran con la administración de aspirina. Otros efectos colaterales son el

flushing, la hipotensión ortostática y hasta el síncope, por lo que se aconseja que las primeras dosis de nitratos sublinguales se administren al paciente sentado.

El síncope es más frecuente en algunos contextos clínicos como el paciente diabético con disautonomía, la miocardiopatía hipertrófica obstructiva y la estenosis aórtica (donde causa síncope por incremento del gradiente) y la coadministración de inhibidores de la FDE-5 (por ejemplo, sildenafilo).

Otras situaciones por considerar son raramente metahemoglobinemias y precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y embarazo, donde su seguridad no está demostrada.

Usos terapéuticos

Enfermedad coronaria

Tratamiento de episodios de isquemia

Los nitratos son fármacos efectivos en el tratamiento de los episodios de isquemia. Si bien el TNG sublingual puede tener un valor importante en la mejoría de los síntomas agudos, el uso de formulaciones de acción prolongada (MNIS o DNIS) son utilizadas como segunda o tercera línea en el tratamiento de la isquemia, aunque no se ha demostrado la eficacia en la mejoría de la sobrevida, como ocurre con los inhibidores del sistema de renina angiotensina o en algunos casos con los betabloqueantes.

Los nitratos fueron los primeros fármacos en ser útiles en el rápido alivio del dolor anginoso de origen obstructivo, tanto en pacientes con angina crónica estable como en el síndrome coronario agudo. Su efecto vasodilatador luego de la rápida absorción sublingual (ya experimentada por su inventor hace 170 años) sigue siendo una indi-

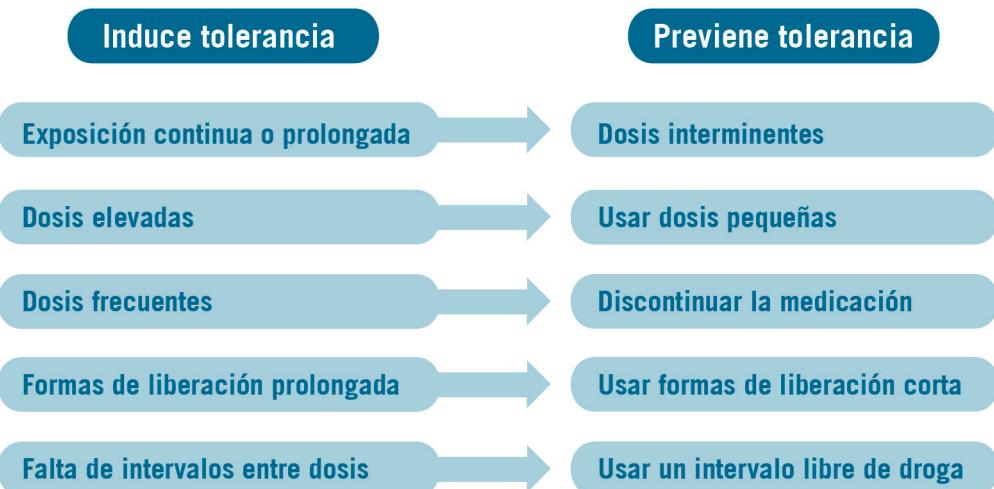
cación, por su efecto sintomático, también observable cuando se administra por vía endovenosa, aun cuando no se ha demostrado cabalmente un efecto en la sobrevida de estos pacientes.

Prevención de episodios anginosos

Su utilidad ha sido demostrada también en la prevención de la aparición de angina antes de situaciones desencadenantes y mejora de la capacidad de los pacientes anginosos crónicos durante la actividad física (TNG en spray sublingual o PETN oral). In-

cluso es útil en el diagnóstico diferencial del dolor precordial. Los nitratos de acción corta como la nitroglicerina se utilizan en dosis de 0,3 a 0,6 mg cada 5 minutos con un máximo de 1,2 mg en 15 minutos. El DNIS puede administrarse en dosis de 5 mg sublinguales, con la consideración que como debe metabolizarse en hígado para activarse a mononitrato para su efecto, el comienzo de acción puede tardar más que con TNG, alrededor de 5 minutos, aunque el efecto también perdura más, en ocasiones varias horas (Tabla 1).

Figura 4
Prevención de desarrollo de tolerancia por nitratos.



Tratamiento crónico de angina de pecho

No se ha establecido cabalmente su utilidad en el tratamiento continuo crónico. Varios ensayos clínicos han demostrado mejoría en la tolerancia al ejercicio, tiempo de comienzo de los síntomas y tiempo al comienzo del ST en la prueba ergométrica. Sin embargo, estos resultados están condicionados a dejar intervalos libres de drogas para evitar la tolerancia. Por ejemplo, los

parches de NTG o el DNIS pierden su eficacia luego de 24 horas de terapia continua y con DNIS solo hay evidencias de su utilidad clínica si se mantiene un período libre de nitrato de 6 a 12 h, usando una cápsula de liberación prolongada por la mañana y dejando libre de droga las horas nocturnas, de menor requerimiento (Figura 4). Esta forma de administración es necesaria para reducir la tolerancia (además ha demostrado mejor adherencia), pero no asegura el efecto du-

Tabla 2

Resumen de indicaciones de nitratos en cardiopatía isquémica	
Clase I	
1. Nitratos sublinguales o spray de nitroglicerina se recomienda para la mejoría sintomática en pacientes con angina crónica estable.	(Nivel de evidencia B)
2. Los pacientes con SCASEST con dolor isquémico prolongado deben recibir hasta 3 dosis de nitratos sublinguales cada 5 minutos y luego debe evaluarse la administración de nitroglicerina endovenosa si no está contraindicado.	(Nivel de evidencia C)
3. Nitroglicerina IV está indicada en pacientes con SCASEST para el tratamiento de isquemia, insuficiencia cardíaca o HTA persistente.	(Nivel de evidencia B)
Clase III	
1. No deben administrarse los nitratos en pacientes con SCASEST que hayan recibido inhibidores de fosfodiesterasas	(Nivel de evidencia B)

rante las 24 horas. Se ha demostrado también que en MNIS de liberación prolongada en dosis de 120 o 240 mg 1 vez por día presenta buenos resultados sobre los síntomas. En este caso la mayor dosis logró mayores beneficios sin más efectos colaterales. No se desarrolló tolerancia, angina de rebote, mejoraron los defectos de perfusión isquémicos inducidos por ejercicio y evaluados con SPECT y la calidad de vida. Un efecto por considerar sin embargo es el posible desarrollo de tolerancia cruzada parcial, de modo que el uso continuo de DNIS puede hacer disminuir el efecto si se administra adicionalmente NTG sublingual en crisis.

Las guías europeas consideran a los nitratos en cardiopatía isquémica crónica como indicación IIb (nivel de recomendación B), equivalente al uso de ivabradina, nicorandil y ranolazina. Se indican en pacientes refractarios al tratamiento con betabloqueantes o bloqueantes cárnicos o con persistencia de angina luego de la revascularización miocárdica. Un resumen de las guías americanas se encuentra en la Tabla 2.

Su uso está condicionado por la creciente evidencia de su toxicidad endotelial y estado oxidativo; sumado a otros efectos adversos, el desarrollo de tolerancia cruzada y el riesgo de efecto rebote, éste era conocido hace más de cien años en los eventos coronarios agudos de los días libres de los trabajadores expuestos a nitroglicerina. Incluso la lesión por reperfusión, es agravada (en estudios de laboratorio) por el uso previo de TNG o DNIS, al aumentar la actividad de radicales oxidantes. En estos momentos se considera como tercera línea de tratamiento.

Insuficiencia cardíaca

En la insuficiencia cardíaca agudamente descompensada el uso IV de nitro-vasodi-

latadores se reduce a nitroglicerina. Se recomienda en pacientes congestivos que no responden satisfactoriamente al tratamiento inicial de oxígeno y diuréticos, especialmente en contexto de hipertensión.

En el paciente crónico, luego de iniciar el tratamiento con betabloqueantes e inhibidores de la actividad de angiotensina II, se han indicado nitratos de acción prolongada. Los trabajos no han sido concluyentes, pero no hay evidencia de mejora en eventos mayores y hay recientes evidencias de un eventual efecto perjudicial de su uso continuo.

No se ha podido demostrar tampoco, su utilidad en la falla cardiaca con función sistólica conservada, aún con trabajos experimentales que sí apoyan su utilidad al disminuir la presión sistólica central y las reflexiones de la onda arterial.

Se ha asociado DNIS e hidralicina para evitar el desarrollo de tolerancia. No se ha demostrado mayor utilidad y mejora de eventos finales luego de utilizar los fármacos actualmente recomendados para disminuir morbilidad (IECA y betabloqueantes, por ejemplo).

Hipertensión arterial

En las emergencias hipertensivas la nitroglicerina es uno de los fármacos de primera elección por sus efectos hemodinámicos favorables sistémicos y coronarios, especialmente en pacientes con descompensación hemodinámica y síndromes coronarios agudos. También está indicada en el manejo agudo de la hipertensión asociada a diseción de aorta. En presencia de lesión intracraneal aguda el efecto vasodilatador de los vasos cerebrales representa un desafío de difícil solución. Se ha comparado la nitroglicerina con nitroprusiato en numerosos ensayos de diferentes emergencias hipertensi-

vas y no se ha podido demostrar una menor eficacia, aunque si un retardo en llegar a la presión objetivo y mayor cefalea. Como en las otras emergencias, como en el uso crónico, la gran limitación es el desarrollo de tolerancia. Un trabajo publicado en 1996, de origen japonés, da cuenta de protección contra el desarrollo de esta tolerancia con la administración concomitante de carvedilol, y no otro alfa y betabloqueante (arotinolol) relacionado con el efecto antioxidante del carvedilol. Se dispone de evidencia que respeta el uso de nitratos en pacientes con hipertensión resistente, hipertensión sistólica no controlada, donde otros fármacos administrados no han logrado el objetivo. También se ha demostrado la utilidad de los nitratos en restablecer la disponibilidad de ON en pacientes con estrés oxidativo renal e hipertensión crónica.

Conclusiones

Los nitratos son fármacos vasodilatadores primariamente venosos y luego arteriales, que se activan al donar óxido nítrico, que unido a un guanilato ciclase soluble esti-

mula la síntesis de GMPc, quien promueve inmediatamente la relajación de músculo liso de arterias y arteriolas sistémicas y coronarias, junto a otros efectos positivos sobre remodelación cardíaca, estrés oxidativo miocárdico y renal, antiagregantes y antiinflamatorios. Estos efectos se contrabalan- cean en su uso continuo con mayor estrés oxidativo, disfunción endotelial y desarrollo de tolerancia a sus efectos terapéuticos. Conservan un lugar relevante en el manejo agudo de la crisis hipertensiva, insuficiencia cardíaca agudamente descompensada, síndromes coronarios agudos y su utilidad originaria, el alivio de la angina de pecho crónica. En el uso continuo presenta desafíos que pueden llegar a superarse con una mayor atención a las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los nitratos, con estrategias o nuevos fármacos, que permitan impedir el desarrollo de tolerancia, menor estrés oxidativo, favorable interacción con otros fármacos de primera línea de estos padecimientos, y demostrar superando las limitaciones actuales, una mejora en el pronóstico vital de estos pacientes.

Lecturas sugeridas

- Ambrosio G, Del Pinto M, Tritto I, et al. Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52 693 patients in the global registry of acute coronary events. Eur Heart J. 2010; 31:430–8.
- Arstall MA, Yang J, Stafford I, et al. N-acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction. Safety and biochemical effects. Circulation. 1995 92: 2855–62.
- Brown BG, Bolson E, Petersen RB, et al. The mechanisms of nitroglycerin action: stenosis vasodilatation as a major component of the drug response. Circulation. 1981; 64: 1089–97.
- Cocco G, Jerie P and Hans-Ulrich I. Use of nitrates in ischemic heart disease, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2015;16: 1567-1572.
- Fujita M, Yamanishi K, Inoko M. Preferential dilation of recipient coronary arteries of the collateral circulation by intracoronary administration of nitroglycerin. J Am Coll Cardiol. 1994 Sep;24(3): 631-5.

- Gao X, Yang T, Liu M, et al. NADPH Oxidase in the Renal Microvasculature Is a Primary Target for Blood Pressure-Lowering Effects by Inorganic Nitrate and Nitrite; Hypertension. 2015; 65: 161-170.
- Kardas P. Comparison of once daily versus twice daily oral nitrates in stable angina pectoris. Am J Cardiol. 2004; 94: 213-6.
- Murrell W. Nitroglycerine as a remedy for angina pectoris. Lancet 1879; 113:225-7.
- Münz T, Daiber A, Gori T. Nitrate therapy: new aspects concerning molecular action and tolerance. Circulation 2011; 123: 2132-44.
- Parker JD and Gori T. Tolerance to the Organic Nitrates; New Ideas, New Mechanisms, Continued Mystery, Circulation. 2001; 104: 2263-2265.
- Steinhorn B, Loscalzo J, and Michel T. Nitroglycerin and Nitric Oxide — A Rondo of Themes in Cardiovascular Therapeutics, N Engl J Med 2015; 373: 277-280.
- Stokes GS, Bune AJ, Huon N, Barin ES. Long term effectiveness of extended-release for the treatment of systolic hypertension. Hypertension. 2005; 45: 380-384.
- Tarkin JM and Kaski JC. Vasodilator Therapy: Nitrates and Nicorandil. Cardiovasc Drugs Ther 2016; 30:367-378.
- Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med.2004;351:2049-2057.
- Thadani U and Wittig T A. Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Crossover, Dose- Ranging Multicenter Study to Determine the Effect of Sublingual Nitroglycerin Spray on Exercise Capacity in Patients with Chronic Stable Angina; Clinical Medicine Insights: Cardiology 2012:6 87-95.
- Thomas GR, DiFabio JM, Gori T, et al. Once Daily Therapy With Isosorbide-5-Mononitrate Causes Endothelial Dysfunction in Humans Evidence of a Free-Radical-Mediated Mechanism JACC 2007;49:1289-95.
- Toda N and Okamura T. The Pharmacology of Nitric Oxide in the Peripheral Nervous System of Blood Vessels, Pharmacological Reviews 2003;55:271-324.
- Ural D, Kandemir AS, Karaüzüm K, et al. Effect of Oral Nitrates on All-Cause Mortality and Hospitalization in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction: A Propensity-Matched Analysis. Journal of Cardiac Failure 2017; 23:4, 286-292.
- Watanabe H, Kakihana M, Ohtsuka S, et al. Preventive effects of carvedilol on nitrate tolerance—a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study between carvedilol and arotinolol J Am Coll Cardiol Volume 32, Issue 5, 1 November 1998, Pages 1201–1206.
- Zwinderman AH, Cleophas TJ, van der Sluijs H, Niemeyer MG, Buunk BP, van der Wall EE. Comparison of 50-mg and 100-mg sustained-release isosorbide mononitrate in the treatment of stable angina pectoris: effects on quality-of-life indices. Dutch mononitrate quality of life (DUMQOL) study group. Angiology. 1999; 50: 963-9.

Antianginosos no nitratos

Ezequiel Zaidel

Como se describió en el capítulo 1 y en el primer tomo de la obra, son muchos los mecanismos que llevan al ángor, y entre ellos se pueden mencionar las obstrucciones hemodinámicamente significativas debidas a aterosclerosis, la estenosis por crecimiento excesivo del epitelio en regiones donde se implantaron *stents*, el espasmo de las arterias epicárdicas, alteraciones en la microvasculatura, fenómenos embólicos, y otros. Por lo antedicho, existen diversos abordajes para mitigar el dolor precordial, y los ensayos clínicos llevados a cabo para la evaluación de los fármacos, utilizaron en general puntos subrogantes, por ejemplo, el “tiempo hasta el ángor”, “tiempo hasta el infradesnivel del ST” en las ergometrías, puntajes de calidad de vida, y otros.

En este capítulo se revisará la farmacología de diversos fármacos no nitratos que provocan mejoría en los síntomas anginosos por mecanismos diversos como acciones sobre el metabolismo y la frecuencia cardíaca sinusal entre otros.

Trimetazidina

Se trata de un modulador metabólico sin efectos hemodinámicos. La trimetazidina, o 1-[2, 3, 4-trimetoxibencil] dihidrocloropiperazina, actúa a nivel mitocondrial, inhibiendo a la coenzima 3-cetoacil CoA tiolasa, que se encuentra en la matriz de la organela, cuya función es la degradación de

los ácidos grasos de cadena larga para transformarlos en acetil CoA, que ingresa en el ciclo de Krebs. Dicha inhibición provoca un cambio en el perfil energético celular, con una menor utilización de la beta oxidación, y mayor oxidación de la glucosa. Todo ello lleva finalmente a una mayor producción de adenosina trifosfato (ATP) a misma oferta de sustratos o, dicho de otra manera, producción de más energía con menos oxígeno (“efecto ahorrador de energía”). Además, la inhibición de la beta oxidación de los ácidos grasos provoca una mayor disponibilidad de ácidos grasos para la formación de fosfolípidos de membrana (“efecto protector de membrana”). Finalmente, al provocar glucólisis aeróbica con mayor producción de ATP, existe menor probabilidad de requerir glucólisis anaeróbica, evitando así la formación de ácido láctico, con menor riesgo de acidosis metabólica, de acumulación de hidrogeniones, y de sobrecarga de calcio intracelular.

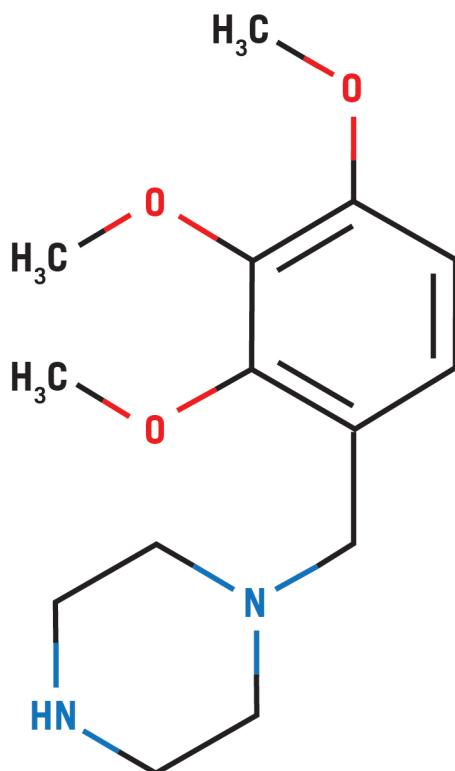
Los ensayos clínicos iniciales con estos fármacos se desarrollaron hace más de 30 años, se trató inicialmente de estudios de regular calidad, algunos cabeza a cabeza con otros antianginosos como los betabloqueantes, pero en la actualidad se reconoce su beneficio para el tratamiento de la isquemia miocárdica por aterosclerosis epicárdica como en la enfermedad microvascular. El metaanálisis Cochrane del año 2005 reunió 23 ensayos clínicos, y se pudo comprobar

una reducción del 44 % en los episodios de angina semanales, un 47 % de reducción en el consumo de nitritos, así como un retraso significativo en el tiempo hasta la aparición del infradesnivel del segmento ST en las ergometrías.

Este fármaco se administra por vía oral, en comprimidos de 35 mg de liberación prolongada que se utilizan dos veces al día, o de 20 mg cada 8 horas.

Entre los efectos adversos, se describen malestar gástrico, náuseas, vómitos, sequedad bucal, cefalea, distensión abdominal, diarrea, fatiga, y alteraciones del sueño. Se planteó dado su mecanismo de acción, que este fármaco podría provocar efectos adversos neurológicos, pero en los ensayos clínicos llevados a cabo hasta la actualidad no se han observado, así como en los diversos metaanálisis.

Figura 1
Estructura química de la timetazidina.



Ivabradina

El nodo sinusal o sinoauricular, es llamado el marcapasos cardíaco, y esto se debe a que consiste en un grupo de células automáticas, es decir que son autoexcitables. En ellas, la fase 4 del potencial de acción, en vez de ser un período de estabilidad eléctrica, es inestable debido a que ingresa lentamente sodio, lo que incrementa el voltaje de la membrana, hasta que se llega a un valor umbral que desencadenará un potencial de acción por apertura de canales de calcio tipo L (voltajes dependientes). La entrada de sodio se produce a través de canales por los cuales ingresa sodio y sale potasio, y a esta corriente se la denominó If (*funny*). Estos canales consisten en 6 dominios transmembrana y un poro ionóforo entre los dominios S5 y S6.

La ivabradina ingresa al canal desde la cara intracelular, cuando la membrana se encuentra hiperpolarizada, y a esto se lo considera un mecanismo de seguridad, ya que “actúa cuando es necesario” y, además, la magnitud de la inhibición se correlaciona con la frecuencia de apertura de los canales, y por ello esta molécula es más efectiva a frecuencias cardíacas más altas. El bloqueo del canal es completo. La terminación del efecto de la ivabradina se da por el aumento del voltaje de la membrana, la fuerza de la corriente de sodio que “empuja” a la ivabradina, despolarización progresiva, y niveles de sodio periféricos al canal.

En ensayos en animales se comparó el efecto de la ivabradina contra atenolol y placebo, y se comprobó que, en comparación con la solución salina, el atenolol prolonga la diástole, pero a expensas de una disminución en la contractilidad y aumento de la presión de fin de diástole. En comparación con el atenolol, la ivabradina preservó la contractilidad e incrementó aún más el

tiempo diastólico (a misma frecuencia cardíaca). Otro estudio comprobó que las arterias coronarias epicárdicas presentaban un aumento en su calibre, muy pequeño, pero estadísticamente significativo al compararlo con placebo, pero la dilatación coronaria no es el principal mecanismo de acción de la ivabradina, ya que la reducción de la frecuencia cardíaca provoca un menor consumo miocárdico de oxígeno a similar calibre coronario. En comparación con betabloqueantes, la ivabradina provoca un incremento del tiempo diastólico en promedio de 5,7 segundos por cada minuto, y ello potencia la perfusión microvascular (por cada 1 % de aumento del tiempo diastólico se incrementa la circulación subendocárdica entre 2,6 y 6 %). Además, no produce disminución de la presión arterial ni del inotropismo como se mencionó, y no provoca efecto rebote como sucede con los betabloqueantes.

Los ensayos clínicos en fase 3 demostraron la utilidad de este fármaco adicionado en pacientes que recibían betabloqueantes. El mayor beneficio se observó en paciente con mayor frecuencia cardíaca basal, y en los pacientes más sintomáticos.

Las dosis habituales son de 2,5 mg cada 12 horas que se incrementan hasta 7,5 mg cada 12 horas. Los efectos adversos observados son de baja incidencia, se describen bradicardia, predisposición a la aparición de fibrilación auricular, y fosfeno y alteraciones de la visión nocturna (por efectos sobre receptores If retinales). Se encuentra contraindicado en la insuficiencia renal grave.

Con respecto a los betabloqueantes, los pacientes que presentaron un evento coronario agudo utilizan habitualmente menores dosis que las recomendadas, y aproximadamente la mitad de ellos abandonan los tratamientos a los 5 años, y esta información también apoya el tratamiento con ivabradina.

Nicorandil

Se trata de un nitrito con un efecto adicional: apertura de canales de potasio vasculares, lo que provoca vasodilatación adicional. Este fármaco se utiliza hace más de una década en Japón y Europa. Su posología es de dos tomas diarias y el efecto adverso más común es la cefalea, aunque también se describen todos los efectos de los nitritos (rubor, náuseas y vómitos, mareos). La taquifilia observada habitualmente con los nitritos no se observa con el nicorandil.

Ranolazina

Este fármaco presenta dos mecanismos de acción: por un lado, bloquea la entrada de sodio a través de canales de conductancia lenta a dicho ion, consecuencia de lo cual se reduce la concentración de calcio intracelular. Por otro lado, inhibe la beta oxidación de los ácidos grasos favoreciendo la glucólisis aeróbica. Un ensayo clínico a gran escala en pacientes que cursaron un evento coronario agudo no demostró reducción en el criterio de valoración principal, pero sí en los síntomas anginosos. Su uso en pacientes con angina estable, diabéticos y no diabéticos, demostró reducir los episodios anginosos y el requerimiento de nitritos. Se encuentra disponible en la mayoría de los países (en Argentina no), como segunda línea de tratamiento, incluso las normativas europeas indican firmemente su uso en pacientes que persisten sintomáticos luego del uso de antianginosos convencionales (beta-bloqueantes, nitritos, calcioantagonistas). Por su efecto metabólico puede reducir la glucemia y la HbA1C, por lo que puede ser útil en pacientes diabéticos no controlados, y también en la disfunción sistólica al reducir la sobrecarga intracelular de calcio.

Se metaboliza a través del citrocromo P450 3A4 por lo que está contraindicado en insuficiencia hepática y presenta múltiples interacciones, por ejemplo, con estatinas, diltiazem, verapamilo y digitálicos. Provoca prolongación del QT y síntomas gastrointestinales. En un ensayo clínico con seguimiento a 12 meses se observó una prologación del QT de 2.4 mseg, pero sin desarrollo de torsión de puntas. Las dosis varían entre 375 mg y 1 gramo, y existen formulaciones de liberación prolongada.

Alopurinol

El alopurinol, muy conocido por sus efectos de disminución del ácido úrico, ha sido descripto como fármaco antianginoso por disminución del consumo de oxígeno miocárdico al inhibir la xantino-oxidasa y su capacidad de transferir fosfatos de alta energía al ATP. La inhibición de dicha enzima reduce la formación de radicales libres y aniones superóxido, lo que reduce el estrés oxidativo y mejora de la función endotelial. Si bien algunos trabajos han demostrado reducción de los síntomas y la injuria por isquemia-reperfusión, estos no han sido reproducidos y persisten dudas acerca de su eficacia como antianginoso y sobre su seguridad a largo plazo.

Otros moduladores metabólicos

Perhexilina y Etomoxir son inhibidores de la carnitina-palmitoil-transferasa 1 (CPT1), que bloquean la beta oxidación, favoreciendo la glucólisis aeróbica. Llamativamente ambos presentaron casos de hepatotoxicidad y por ello no se avanzó hasta el momento en ensayos clínicos a gran escala. Otros moduladores metabólicos son la L-Carnitina, la trihepatonina, y el ácido sulfhídrico.

Estatinas

Más allá de su efecto hipolipemiante, se han descripto efectos pleiotrópicos. Entre ellos el efecto antianginoso, que se atribuye a una acción bloqueante de algunos segundos mensajeros como la Rho-Quinasa, Ras, y Rac, siendo la primera directamente relacionada con la vasoconstricción. Además, luego del inicio del tratamiento con estatinas se incrementa la expresión del óxido nítrico sintasa endotelial. En diferentes ensayos clínicos con estatinas en comparación con placebo se pudo comprobar reducción en los episodios anginosos.

Fasudil

La vía de la Rho-Quinasa fue ampliamente evaluada, e incluso un fármaco bloqueante de dicha enzima llamado fasudil fue evaluado como antianginoso. La mayoría de la información proviene de pequeños estudios

en Japón donde se comprobó una mejoría en casos de pacientes con angina vasospástica.

Conclusiones

Dado lo expuesto previamente, estamos en condiciones de afirmar que existen diversos mecanismos que llevan a la isquemia miocárdica y el ángor, y que en la actualidad existen múltiples estrategias alternativas a los clásicos betabloqueantes, calcioantagonistas y nitritos. La modulación metabólica con producción más eficiente de ATP parece ser útil, pero se debe recordar que la acción de estos fármacos a nivel mitocondrial o del retículo sarcoplásmico no es selectiva de los miocardiocitos. Por otro lado, el advenimiento de la ivabradina con acción específica sobre el tiempo de llenado diastólico sin efectos hemodinámicos aporta una herramienta clave, principalmente para los pacientes más sintomáticos.

Lecturas sugeridas

- Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). Am J Cardiol. 1998;81(3): 333–5.
- Anderson JR, Nawarskas JJ. Ranolazine. A metabolic modulator for the treatment of chronic stable angina. Cardiol Rev. 2005; 13: 202–210.
- Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D Current-dependent block of sinoatrial node If channels by ivabradine. J Gen Physiol. 2002; 120: 1-13.
- Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 1375–1382.
- Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebocontrolled, multicenter study. Am J Ther. 2005; 12: 35–42.
- Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003614. pub2.

- Colin P, Ghaleh B, Monnet X et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284: H676–82.
- Deanfield JE, Selleir P, Thaulow E, et al. Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: ¿incremental benefit beyond lipid lowering? *Eur Heart J*. 2010;21: 2650–2659.
- Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *NEJM*. 2014; 371: 1091–1099.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 807–16.
- Gutierrez JA, Karwatowska-Prokopcuk E, Murphy SA, et al. Effects of ranolazine in patients with chronic angina in patients with and without percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Cardiol*. 2015; 38: 469–475.
- Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, et al. 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; 61: 2038–2045.
- Masumoto AM, Mohri H, Shimokawa L, et al. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002; 105: 1545–1547.
- Okafor ON, Farrington K and Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease *Pharmacology & Therapeutics* 2017; 172: 139–150.
- Passeron J. Effectiveness of trimetazidine in stable effort angina due to chronic coronary insufficiency. A double-blind versus placebo study. *Presse Med*. 1986; 15: 1775–1778.
- Peng S, Zhao M, Wan J, et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014; 177: 780–785.
- Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(2): 70–6.
- Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 566–575.
- Szwed H, Pachocki R, Domzal-Bochenksa M, et al. Efficacy and tolerance of trimetazidine, a metabolic antian- ginal, in combination with a hemodynamic antianginal in stable exertion angina. TRIMPOL I, a multicenter study. *Presse Med*. 2000; 29: 533–538.
- Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in POLand. *Eur Heart J*. 2001; 22: 2267–2274.
- Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 1712–1719.
- Vicari RM, Chaitman B, Keefe D, et al. Efficacy and safety of fasudil in patients with stable angina: a double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1803–11.
- Vitale C, Spoletini I, Malorni W, et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina – the VASCOangina study. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 1078–1081.

Uso racional de inhibidores del sistema renina angiotensina en cardiopatía isquémica

Ezequiel Zaidel

El reconocimiento del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y sus moduladores, fue uno de los principales hitos en la terapéutica cardiovascular, siendo uno de los fármacos más utilizados en la actualidad. No hay dudas de sus beneficios en mortalidad y morbilidad en pacientes con disfunción sistólica por infarto u otra cardiopatía crónica o en diabéticos con compromiso renal. La mayoría de los pacientes cardiópatas reciben inhibidores del SRAA por uno u otro motivo. Sin embargo, los sustratos fisiopatológicos, evidencias clínicas y recomendaciones, no son universales y muchas veces se extrapolan resultados de una entidad a otra.

Se analizan a continuación aspectos fisiopatológicos de la enfermedad coronaria, del SRAA y las bases racionales para la utilización de los inhibidores del SRAA en dichos pacientes, especialmente con isquemia y función sistólica preservada, pero sin discutir la utilización en indicaciones actualmente aceptadas como la disfunción sistólica de ventrículo izquierdo, la evidencia o diagnóstico de insuficiencia cardíaca o el diagnóstico de cardiomiopatía.

Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos y la enfermedad coronaria crónica, y sus dianas terapéuticas

En la actualidad se reconoce que el principal mecanismo fisiopatológico que lleva a los síndromes coronarios agudos es la aterosclerosis coronaria con ruptura de placa, exposición del subendotelio, agregación plaquetaria y trombosis *in situ* (parcial o total). Sin embargo, también se reconocen otros mecanismos que provocan dolor precordial y síndromes coronarios agudos, como el espasmo de las arterias coronarias epicárdicas, las alteraciones microvasculares, las enfermedades protrombóticas, anemia severa, taquiarritmias, y muchas otras más que llevan finalmente a un desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno que se manifiestará como ángor, como se describe en el capítulo correspondiente del primer tomo de esta obra.

Por ello, las dianas terapéuticas en los síndromes coronarios agudos y la enfermedad coronaria crónica son muy diversas; se pueden citar la vasodilatación coronaria, el control del doble producto, los antitrombóticos, la inhibición del remodelado adverso, la corrección de dislipemias, etcétera, los que se logran con una adecuada combinación de antitrombóticos, estatinas, betabloqueantes (y nitratos y bloqueantes cárnicos

para mejoría solo sintomática), además la revascularización no farmacológica (cirugía de revascularización miocárdica o implante de *stents* coronarios). Sin embargo, ésta acarrea potenciales nuevos mecanismos de isquemia como la aterosclerosis o trombosis del injerto coronario, o la trombosis o reestenosis de los *stents*.

Efecto de los inhibidores del SRAA como antianginosos

Los efectos vasodilatadores de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se explicarían por una reducción de los niveles de angiotensina II, pero a su vez elevación de las concentraciones de bradiquinina (que eleva los niveles de óxido nítrico). Estos efectos pueden observarse en la arteria coronaria y, como se verá más adelante, en la microvasculatura. Un ensayo clínico demostró que en pacientes con enfermedad coronaria estable y función ventricular normal sintomáticos a pesar de estar óptimamente betabloqueados, la inhibición de la ECA con enalapril redujo la isquemia miocárdica inducida por el ejercicio (prolongó el tiempo hasta la reducción del segmento ST).

Efecto de los inhibidores del SRAA en el espasmo coronario

El espasmo de las arterias coronarias es un marcador de disfunción endotelial, y puede llevar a síndromes coronarios agudos, angina vasoespástica o incluso a muerte súbita cardiaca extrahospitalaria. El tratamiento habitual con nitritos puede provocar tolerancia o efectos adversos, y otra opción son los antagonistas cárnicos no dihidropiridínicos como el diltiazem o el verapamilo (que por su efecto inotrópico negativo se en-

cuentran contraindicados en una gran proporción de pacientes coronarios). Además, existen sujetos con vasoespasio que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento con nitritos y antagonistas cárnicos. Dado que en los pacientes hipertensos se comprobó que el uso de antagonistas del SRAA mejoraba la disfunción endotelial, un grupo de autores coreanos (Choi BG y col.) decidió llevar a cabo un análisis retrospectivo de más de 3000 pacientes hospitalizados por síndromes coronarios agudos sin obstrucciones coronarias significativas, en los que se provocó espasmo mediante la administración de acetilcolina intracoronaria. En un análisis de pacientes aparentados, aquellos que habían recibido inhibidores del SRAA presentaron en el seguimiento menos eventos cardiovasculares y principalmente menos recurrencia anginosa. Los autores atribuyen los beneficios hallados a un incremento en el óxido nítrico por un efecto endotelial tanto de los IECA como de los antagonistas de la angiotensina.

Efecto de los inhibidores del SRAA en la reestenosis del stent

El implante de *stents* para las obstrucciones coronarias epicárdicas es una estrategia que en las últimas décadas se ha ampliado casi totalmente, fundamentalmente en los síndromes coronarios agudos, pero también en la angina crónica. La presencia de una malla metálica adherida al endotelio coronario puede llevar a diversas alteraciones moleculares, que en ciertos pacientes provocarán reestenosis del *stent*. La causa y los mecanismos de la reestenosis son complejos e implican lesión endotelial, trombosis, proliferación de células de músculo liso, remodelado vascular, reacción inflamatoria y liberación de diversas citoquinas. Habitual-

mente se observa agregación plaquetaria, inflamación, proliferación de células musculares lisas vasculares que migran, proliferan y producen una neointima para reparar vasos lesionados, y remodelado con una neointima rica en células que se convierte en placas de matriz extracelular. Muchos de los mecanismos descriptos pueden estar mediados por el SRAA; por ejemplo, las células del músculo liso vascular presentan receptores AT1 y en estudios realizados con inhibidores éstos demostraron beneficios. Sin embargo, el papel de los IECA en la reducción de la incidencia de reestenosis es controversial, y se podría atribuir a variaciones genéticas como mayor reestenosis en pacientes con genotipo de delección DD o menor reestenosis en diabéticos con alelo D (genotipo D/I). Se debe destacar que los ensayos clínicos evaluados en los que se describió un posible efecto de los inhibidores del SRAA en la reestenosis de los *stents*, se realizaron con *stents* metálicos.

Efecto de los inhibidores del SRAA en la hemostasia

Otro de los efectos por los cuales la inhibición del SRAA podría presentar beneficios en pacientes con enfermedad coronaria es la alteración en la hemostasia. En diversos estudios se pudo comprobar que la administración de enalaprilato incrementa los niveles de activador tisular del plasminógeno (tPA), un fibrinolítico endógeno potente, y esta elevación en el tPA es dependiente de la bradiquinina: la bradiquinina estimula a su receptor, el cual se encuentra acoplado a proteína Gq, con posterior estimulación de la fosfolipasa C, inositol trifosfato, y esto produce un incremento en los niveles de calcio intracelular en las células endoteliales, lo que provocará liberación del tPA. Por otro

lado, se realizó un ensayo clínico con ramipril en pacientes hospitalizados por un infarto de miocardio, y se pudo comprobar que el tratamiento con IECA se asocia con elevación de los niveles de tPA y de otras moléculas relacionadas con el sistema fibrinolítico.

Efecto de los inhibidores del SRAA en la microvasculatura

La angina microvascular, también llamada síndrome X, se debería a una disfunción en la microvasculatura de etiología multifactorial, pero atribuida en gran parte a la menor biodisponibilidad del óxido nítrico endotelial. Los sujetos que padecen angina microvascular presentan mala respuesta a los tratamientos antiisquémicos convencionales. Como en ciertos sujetos se observó un indicio de mejoría con enalapril (vía del ON mediada por bradiquinina dependiente del endotelio), un grupo de Taiwán evaluó los efectos del enalapril en diversas moléculas del metabolismo del óxido nítrico (dimetil-arginina simétrica ADMA, nitrito/nitrito NOx, l-arginina, y dimetil-arginina simétrica) en pacientes con síndrome X. En un grupo pequeño de pacientes evaluados mediante ergometrías, cateterismos, y análisis de sangre periférica, se pudo comprobar que los pacientes tratados con enalapril presentaron mejorías en la reserva de flujo coronario y en la capacidad del ejercicio, se redujeron los niveles de ADMA y de factor Von Willebrand (relacionado con activación de la trombosis coronaria), e incrementaron los niveles de NO y el cociente l-arginina/ADMA. Un estudio aleatorizado más reciente financiado por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, con quinapril también demostró una mejora en la reserva del flujo coronario, en mujeres con angina microvascular bien definida.

Efecto de los inhibidores del SRAA en el miocardiocito y el intersticio

Los efectos de los inhibidores del SRAA en el miocardiocito y en el intersticio por su acción antifibrótica fueron desarrollados en el segmento insuficiencia cardiaca, y tienen poca correlación con los efectos antiisquémicos o antianginosos. Uno de los mecanismos fisiopatológicos del dolor precordial es el desbalance entre la oferta y el consumo miocárdico de oxígeno. En pacientes hipertensos crónicos con gran hipertrofia ventricular, se pueden presentar episodios de angina de pecho no relacionados con la enfermedad aterosclerótica sino con una irrigación coronaria insuficiente, principalmente en la región subendocárdica. Es por lo que hipotéticamente el tratamiento con inhibidores del SRAA, así como con otros antihipertensivos, al evitar la progresión hacia la hipertrofia ventricular izquierda podría prevenir episodios anginosos.

Efecto de los inhibidores del SRAA en las arritmias relacionadas con la enfermedad coronaria

Una de las principales y más graves complicaciones en los pacientes coronarios es la aparición de arritmias ventriculares como la taquicardia ventricular, la cual es la principal causa de muerte súbita. Los inhibidores del SRAA administrados en contexto del infarto agudo de miocardio han demostrado ser útiles para reducir el riesgo de muerte súbita cardíaca, y ello se explica por la limitación de la extensión del infarto, del remodelado adverso, un efecto “simpaticolítico”, y además elevación de los niveles de potasio sérico. Un metaanálisis de 15 ensayos clínicos que incluyeron a más de 15000 pacientes pudo comprobar que los sujetos

que recibían IECA en comparación con placebo presentaron un 20 % de reducción del riesgo relativo de muerte súbita. Otro de los puntos subrogantes evaluados fue la dispersión de la repolarización (evaluado por el intervalo QT, o mejor mediante el cociente T pico – T fin), el cual es un indicador de riesgo de arritmias ventriculares, y que fue optimizado por los inhibidores del SRAA. Los antialdosterónicos modulan a nivel nuclear la expresión de genes que codificarán proteínas de membrana, y se describió que la espironolactona al inhibir al receptor de aldosterona modula la expresión del hERG (*human ether a go go related gene*) que codificará una de las proteínas del canal de membrana Ikr que participa en la salida de potasio durante las fases 2 y 3 del potencial de acción y responsable de la repolarización. En diversos ensayos clínicos se comprobó que los antialdosterónicos reducen la mortalidad cardiovascular a expensas de reducción de la muerte arrítmica.

Recomendaciones actuales

Las normativas vigentes en Europa, Estados Unidos y Argentina, recomiendan el uso de los IECA en pacientes que cursaron un síndrome coronario agudo y que presentan disfunción ventricular izquierda, con nivel de recomendación 1A. En pacientes que no presentan disfunción ventricular el nivel de evidencia es IIA. Los antagonistas del receptor de angiotensina en dichos contextos son considerados una alternativa a los IECA, principalmente en casos de efectos adversos como tos, angioedema o edema de glotis. La eplerenona se encuentra indicada en los pacientes con infarto de miocardio y disfunción ventricular (nivel de evidencia 1B).

En la tabla adjunta se resumen algunas de las indicaciones de los inhibidores del SRAA

Tabla 1

Algunas indicaciones de los inhibidores del SRAA en la cardiopatía isquémica y los mecanismos involucrados.

Situación	Mecanismo de acción	Fármacos	Comentarios
Espasmos coronario	Vasodilatación coronaria directa, incremento de bradiquinina y de óxido nítrico.	IECA	En pacientes con síntomas refractarios o intolerantes a nitritos y/o bloqueantes cárnicos.
Aterosclerosis	Polimorfismos en gen de la ECA asociados a mayor incidencia de aterosclerosis.	-	-
Síndrome coronario agudo	Aumento de tPA por bradiquinina.	IECA	Estudios con enalaprilato y ramipril.
Angina microvascular	Vasodilatación por liberación de bradiquinina-ON.	IECA - ARA II	Resultados no concluyentes en diferentes estudios.
Disfunción ventricular posinfarto	Reducción de la fibrosis.	IECA - ARA II Antialdosterónicos	Efecto en progression de IC, pero no como antianginoso.
Arritmias	Reducción de la fibrosis. Inhibición de la expresión de canales de potasio.	IECA - ARA II Antialdosterónicos	Reducción de muerte súbita en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular.
Enfermedad coronaria crónica	Vasodilatación directa coronaria y vasodilatación microvascular	IECA	Enalapril prolongó el tiempo hasta el infradesnivel del ST.

en la cardiopatía isquémica y los mecanismos involucrados.

Variabilidad genética: ¿puede la farmacogenómica explicar la respuesta parcial a los inhibidores del SRAA en la enfermedad coronaria?

Los polimorfismos de la ECA se han descripto previamente y han estado implicados no solo en alteraciones de la presión arterial, sino también en una serie de otros trastornos cardiovasculares, incluyendo a la función endotelial, aterosclerosis, e insuficiencia cardíaca. Un estudio demostró que el polimorfismo del gen de la ECA consiste en la ausencia (deleción-D) o la presencia (inserción-I) del fragmento de 287 pares de bases de ADN dentro de entron-16. Se ha demostrado que los genotipos DD y DI están asociados con una mayor prevalencia de hipertensión en múltiples estudios. El alelo D se ha relacionado con niveles circulantes más elevados de ECA y ha sido implicado como un marcador de riesgo para la aterogénesis.

Por otro lado, se asoció a ciertas variables en el angiotensinógeno con el desarrollo de aterosclerosis: el polimorfismo M235T se asoció con calcificación coronaria en pacientes con diabetes tipo 1.

Precauciones con el uso de antagonistas del SRAA como antianginosos

En muchos ensayos clínicos los efectos adversos no fueron exhaustivamente descriptos, así como fueron excluidos de los

estudios pacientes potencialmente intolerantes a los inhibidores del sistema renina angiotensina. Así, los datos de estos estudios pueden no aplicarse a la población general, especialmente en términos de seguridad.

Algunos potenciales problemas son:

- La disminución excesiva de la presión sistémica, que puede llevar paradojalmente a provocar isquemia miocárdica por disminución del gradiente de perfusión coronaria y por taquicardia refleja.
- El angioedema, que obliga al cambio desde IECA a inhibidores del receptor de angiotensina.
- El potencial embarazo, que obliga a estas pacientes a suspender el uso de estos fármacos.

Conclusiones

El SRAA se encuentra involucrado en diversos procesos relacionados con la cardiopatía isquémica, y su inhibición farmacológica es útil, principalmente en disfunción ventricular postinfarto, en el espasmo coronario y en la disfunción microvascular. Si bien su eficacia como fármacos antianginosos no es superior a los antianginosos clásicos, sus efectos no hemodinámicos hacen que los inhibidores del SRAA sean una piedra fundamental en la terapéutica de la enfermedad coronaria.

Lecturas sugeridas

- Caballero R, Moreno I, González T. Spironolactone and its main metabolite, canrenoic acid, block human ether-a-go-go-related gene channels. *Circulation.* 2003 feb 18;107(6): 889- 95.
- Chen JW, MD, Hsu, MD NW, Wu TC. Long-Term Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Reduces Plasma Asymmetric Dimethylarginine and Improves Endothelial Nitric Oxide Bioavailability and Coronary Microvascular Function in Patients With Syndrome X. *Am J Cardiol.* 2002;90: 974-982.
- Choi BG, Jeon SY, Rha S, et al. Impact of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Long-Term Clinical Outcomes of Patients With Coronary Artery Spasm. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease.* 2016;5(7): e003217. doi:10.1161/JAHA.116.003217.
- Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3): 598-604.
- Kretowski A, Fann K, Hokanson JE, et al. Polymorphisms of the Renin-Angiotensin System Genes Predict Progression of Subclinical Coronary Atherosclerosis. *Diabetes.* 2007; 56: 863- 871.
- Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, et al. Coronary Microvascular Dysfunction and Microvascular Angina: A Systematic Review of Therapies. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015; 8(2): 210-220.
- Mias Pretorius M, Rosenbaum D, Vaughan DE, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Increases Human Vascular Tissue-Type Plasminogen Activator Release Through Endogenous Bradykinin. *Circulation* 2003; 107: 579-585.
- Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD, et al. In Women with Symptoms of Cardiac Ischemia, Non- Obstructive Coronary Arteries, and Microvascular Dysfunction, ACE Inhibition is Associated with Improved Microvascular Function: A Double-blind Randomized Study from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE): ACE-I Improves Microvascular Function in Women. *Am Heart J.* 2011; 162(4): 678-684.
- Prasad A, Husain S, Quyyumi AA. Effect of Enalaprilat on Nitric Oxide Activity in Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1-6.
- van den Heuvel FM, Dunselman PHJM, Kingma T, et al. Reduction of Exercise-Induced Myocardial Ischemia During Add-On Treatment With the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Enalapril in Patients With Normal Left Ventricular Function and Optimal Beta Blockade. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 470-4.
- Xiao-Dong Z, Fei-Fei L, Zhan-Peng W, et al. Renin-angiotensin system inhibitors in patients with coronary artery disease who have undergone percutaneous coronary intervention. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016;10(3) 172 -177.
- Ylarri E. Fisiopatología y modulación farmacológica de la célula miocárdica isquémica y reperfundida. En Farmacología Cardiovascular. De la molécula al paciente. Tomo 1: Bases biológicas y targets en la terapéutica cardiovascular. Dir. Ernesto Miguel Ylarri. Ed. Sciens. Buenos Aires. 2015.

Uso racional de antiplaquetarios en cardiopatía isquémica

Juan Pablo Costabel, Andreina Gil Ramirez

Introducción

La hemostasia es uno de los procesos fisiológicos más importantes en la prevención de sangrado por lesión vascular. Involucra un balance de dos procesos: la formación de trombos y su posterior disolución a través de mediadores séricos que regulan delicadamente estos dos fenómenos. La agregación plaquetaria, en conjunto con la formación de trombina a través de la cascada de coagulación, desempeña un papel primordial en la génesis de la placa aterosclerótica y en el inicio del proceso trombótico agudo relacionado a su accidente por daño endotelial.

Los antiagregantes o antiagregantes plaquetarios son un grupo de fármacos que alteran o modifican la capacidad de agregación de las plaquetas, mecanismo fisiológico normal para la formación del tapón hemostático. Esta acción sobre la agregación, que se expresa por una inhibición de la misma, se utiliza como un recurso terapéutico de naturaleza antitrombótica en las enfermedades vasculares y ha demostrado beneficio en la prevención de eventos trombóticos y en su recurrencia a largo plazo, manifestados principalmente como síndromes coronarios agudos (SCA), accidentes cerebrovasculares (ACV) y enfermedad vascular periférica (EVP). En este proceso de agregación plaquetaria están implicados diferentes molé-

culas en función de los distintos sitios terapéuticos, como se describió previamente en el capítulo 4 del primer tomo de la obra.

En este trabajo se describe la fisiología de la agregación plaquetaria, del accidente de placa y los potenciales *targets* para su modulación farmacológica.

Fisiología de la agregación plaquetaria

Las plaquetas son células anucleadas generadas por la fragmentación de los bordes de los megacariocitos, cuya función es adherirse al lugar donde ocurre el daño o disfunción endotelial. Circulan de forma inactiva, pero contienen gránulos en su interior con sustancias que facilitan su interacción entre sí y con su entorno.

El proceso de agregación plaquetaria ocurre en tres etapas principales (Figura 1):

- La exposición del subendotelio por erosión o ruptura de placa produce interacción entre el dominio A1 del factor von Willebrand (FvW) localizado entre las fibras de colágeno y los receptores Mac-1 en leucocitos activados con la glicoproteína (GP) Iba contenida en los gránulos α de las plaquetas de forma transitoria. Esto produce su freno en contra del flujo sanguíneo en el área lesionada con alto *shear stress*.

- Al generarse la interacción entre FvW y la GPIb α , las plaquetas cambian su morfología para adaptarse mejor a la zona lesionada mediante la movilización de calcio intracelular. Posteriormente se produce liberación de gránulos densos contenido adenosindifosfato (ADP), adenosintrifosfato (ATP), tromboxano A2 (TxA2), serotonina y calcio. Finalmente, se produce la unión no covalente entre las subunidades de GP IIb y IIIa (GPIIb-IIIa) en la superficie plaquetaria y GP VI, cuya función es estabilizar su unión con el colágeno subendotelial y facilitar la adhesión con otras plaquetas.

- El reclutamiento plaquetario ocurre mediante la unión de GP IIb-IIIa y fibrinógeno, generando puentes estables entre plaquetas. Esta interacción es potenciada por acumulación local de sustancias como el ADP, TxA2 y trombina. El TxA2 y el ADP liberado desde gránulos densos, que se une a receptores P2Y12 en la superficie plaquetaria, producen inhibición de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), lo que facilita su activación a través del sistema de proteína G.

A pesar de resultar un fenómeno complejo, existen mecanismos reguladores endógenos. El óxido nítrico (ON) producido por el endotelio, leucocitos y plaquetas, previene la activación plaquetaria a través del GMP cíclico de varias formas: aumenta la concentración de AMPc por inhibición de la fosfodiesterasa 3 (PDE-3), inhibe la activación de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) que activa la GP IIb-IIIa, produce la fosforilación del receptor de TxA2 e inhibe la liberación de gránulos intraplaquetarios. La prostaciclina, producida a partir de ácido araquidónico a través de la ciclooxygenasa 1 (COX-1) y prostaciclina sintasa, es vasodilatadora y reduce la activación plaquetaria manteniéndolas inactivas.

Fisiología de la coagulación

A través de la exposición del factor tisular (FIII) subendotelial por ruptura de placa se inicia la vía extrínseca de coagulación. El FIII produce activación del factor VII formando un complejo FIII-VIIa, que a su vez activa el factor X transformando protrombina a trombina. Esta enzima participa en la estabilización del trombo, uniéndose a receptores activados por proteasa (PAR) 1 y 4. Produce fibrina desde fibrinógeno, generando uniones irreversibles entre plaquetas y formando el coágulo. La trombina también produce activación plaquetaria al facilitar la secreción de gránulos densos y la activación de GP IIb-IIIa mediante el sistema de proteína G; lo que promueve la liberación de proteínas adhesivas y otros factores de coagulación. Además, participan otras moléculas, como el ligando CD40 que aumenta el estrés oxidativo local y disminuye la producción de ON.

El efecto opuesto está mediado por anticoagulantes endógenos, como proteínas C y S, inhibidor del factor tisular y antitrombina III. La fibrinólisis se produce a través del plasminógeno, convertido en plasmina por el activador tisular del plasminógeno (a-TP) y generando productos de degradación de fibrina (PDF).

Fisiología del accidente de placa

La placa aterosclerótica es una enfermedad crónica de la pared arterial generada por la internalización de moléculas lipídicas en las células vasculares con disfunción endotelial concomitante. Se desarrollan con más frecuencia en bifurcaciones o curvaturas vasculares, donde el flujo sanguíneo es lento y turbulento, presentando bajo *shear stress*. Sin embargo, no todas las placas

progresan o sufren lesiones a lo largo de su evolución.

Se ha demostrado que la trombosis aguda ocurre en un 60-70 % posterior a la ruptura de placa, y con menos frecuencia, por erosiones crónica en un 20-30 %. Las características morfológicas que históricamente definieron su vulnerabilidad son la presencia de una capa fibrosa fina, un gran centro lipídico, hemorragias intraplaca y baja densidad de células de músculo liso con alta tasa de apoptosis inducida por macrófagos. Estas células presentan alta concentración de factor tisular en su interior, siendo el componente trombogénico más importante, al conformar el coágulo en sí y promover la migración de CML. Sin embargo, con el desarrollo de nuevas técnicas de imagen intraluminales (tomografía de coherencia óptica, ultrasonido intravascular) y con el seguimiento a largo plazo de pacientes con diagnóstico de placa vulnerable, se observó que la incidencia de SCA se asocia más con factores de riesgo protrombóticos que con su composición.

El accidente de placa inicia con mayor frecuencia con la activación del sistema simpático (esfuerzo físico, estrés emocional, ritmo circadiano de cortisol) y con liberación de catecolaminas. Ésto genera vasoconstricción local, aumento de la frecuencia cardíaca y presión arterial, conllevando a la ruptura del sitio de unión de la placa con la capa íntima (*shoulder*) y generando exposición de FIII y posterior trombosis, como fué descripto previamente.

Considerando la gran morbimortalidad relacionada con la aterosclerosis coronaria, el desarrollo de fármacos para modular la trombosis y promover a la estabilización de placas ha mejorado la calidad de vida y la supervivencia de pacientes.

Farmacología de antiagregantes plaquetarios

Antagonistas de la COX-1

El tromboxano A2 (TxA2) actúa por vía paracrína potenciando el efecto de agregación plaquetaria. Se sintetiza a partir de ácido araquidónico, que se transforma en prostaglandina GS/H2 a través de la COX-1, y posteriormente a su forma final a través de la TxA2 sintasa (Figura 1).

El **ácido acetilsalicílico** (AAS) fue el primer antiagregante plaquetario probado. Se une al residuo arginina-120 y acetil serina-529 de la COX-1 de forma completa y persistente, inhibiendo la síntesis plaquetaria de TxA2. Además, reduce la síntesis de prostaglandinas, interleucina-6, reduce la actividad de inhibidores de la sintetasa endotelial de óxido nítrico (ON) y tiene efecto fibrinolítico al interaccionar con neutrófilos y monocitos, y contribuir a la liberación de enzimas proteolíticas como catepsina G y elastasa. A dosis más altas produce inhibición de la COX-2 con efectos antiinflamatorios; sin embargo, esto trae efectos adversos cardiovasculares por inhibición de prostaglandina I2.

La monoterapia con AAS está recomendada para prevención primaria de eventos en pacientes con alto riesgo cardiovascular, aunque evidencias cada vez más abundantes indican que podría ser mayor el riesgo hemorrágico que el beneficio clínico. En prevención secundaria, múltiples estudios y metaanálisis de grandes dimensiones, demostraron que su uso sistemático reduce la mortalidad cardiovascular en un 15 %, preinfarto y accidente cerebrovascular, con un claro beneficio neto. A pesar de sus efectos, el tratamiento con AAS no logra inhibir otras vías de agregación plaquetaria independientes de TxA2, por lo que su combinación con otros fármacos logra disminuir con

mayor eficacia los fenómenos trombóticos.

Como su efecto es dosis dependiente, se recomienda realizar una carga de 150-325 mg en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), y posteriormente mantenimiento con 81-100 mg. Dosis menores a los 75 mg no han demostrado beneficio clínico, así como dosis superiores a los 150 mg no mejoran los resultados. La aspirina se ha convertido en el antiplaquetario de referencia y su tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible después de la aparición de un evento agudo y continuarse indefinidamente, salvo que esté contraindicado por alergia, complicaciones gastrointestinales o hemorragia.

Los efectos adversos más comunes de la aspirina son los trastornos gastrointestinales (náuseas, ardor gastrointestinal, dolor epigástrico, etc.), que generalmente son dosis dependiente. Además, puede provocar hemorragias, siendo la más frecuente a nivel digestivo alto. Por otra parte, a nivel de la mucosa gástrica inhibe la síntesis de prostaglandinas, moléculas que disminuyen la secreción ácida. La aspirina debe ser usada con cautela en pacientes con antecedentes de ulceras pépticas, gastritis y alteraciones de la hemostasia. También debe limitarse su uso en enfermos con trastornos hepáticos o renales y en estados de hipovolemia, pues se incrementa el riesgo de manifestaciones tóxicas, así como su interacción con otros medicamentos que se unen a proteínas (por ejemplo, tiroxina, penicilina sódica, fenitoína), ya que la dosis requerida de estos fármacos se ve modificada.

La respuesta a la aspirina presenta variabilidad interindividual, lo que se explica entre otras razones por las siguientes: hiperlipidemia, hiperglicemia, tabaquismo, ejercicio, síndromes coronarios agudos, falla cardíaca, absorción, otros medicamentos y polimorfis-

mos. Por “resistencia a la aspirina” se ha entendido que esta no es capaz de: (a) proteger a los individuos de las complicaciones trombóticas, (b) causar una prolongación del tiempo de sangría, (c) reducir la producción de TXA2 o (d) producir efecto antiplaquetario en uno o más ensayos de función plaquetaria *in vitro*. Algunos autores han llegado a establecer un muy elevado porcentaje de “resistencia a la aspirina”, siendo ésta más frecuente en mujeres y ancianos.

Otros inhibidores de la COX-1 estudiados son el **trifusal**, que además inhibe la fosfodiesterasa, la movilización de calcio intracelular y estimula la producción de ON, sin efecto sobre la COX-2; y el **terutrobán** que actúa como antagonista del receptor del TxA2, todavía sin beneficio clínico demostrado.

Receptor P2Y12

El ADP, liberado desde gránulos densos intraplaquetarios, se une a receptores P2Y en su superficie. Existen dos subtipos: el receptor P2Y1 se encuentra ligado a proteína Gq, produce activación de fosfolipasa beta, formando diacilglicerol, movilización del calcio intracelular y eventual activación de proteína quinasa C (PKC); mientras que el receptor P2Y12 inhibe la actividad del adenilato ciclase y disminuye los niveles de AMPc a través del sistema de proteína Gi. Esto produce activación de PI3K y la GP IIb-IIIa, promueve la secreción de gránulos densos y libera sustancias proinflamatorias que estimulan la adherencia plaquetaria persistente (Figura 1).

Las tienopiridinas son prodrogas que requieren activación por la vía de citocromo P450. El metabolito activo inhibe la unión de ADP con receptor P2Y12 de forma irreversible, y por ende la agregación plaquetaria.

La **ticlopidina** es una tienopiridina de primera generación que requiere un primer paso hepático con metabolismo por CYP4501A. Los efectos inhibidores sobre la agregación plaquetaria son irreversibles y persisten durante al menos 3 días después de discontinuar el tratamiento. Los efectos se comienzan a observar a las 24-48 horas y alcanzan un máximo a los 5-8 días. La función plaquetaria después de la discontinuación del tratamiento con ticlopidina no retorna a la normalidad hasta que todas las plaquetas afectadas son sustituidas por plaquetas nuevas.

La ticlopidina se administra por vía oral y se absorbe en más de un 80 %. La biodisponibilidad mejora en un 20 % cuando el fármaco se administra con la comida. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 2 horas, pero los efectos sobre las plaquetas solo son significativos después de unos 4 días de tratamiento. Las concentraciones de equilibrio se alcanzan al cabo de 14 a 21 días. La unión de la ticlopidina a las proteínas del plasma es muy extensa (98 %), sobre todo a la albúmina y a las lipoproteínas.

La ticlopidina se debe usar con precaución en pacientes hepáticos que puedan experimentar diátesis hemorrágicas. Está contraindicada en pacientes con historia de desórdenes de la hematopoyesis, incluyendo agranulocitosis o anemia aplásica, supresión de la médula ósea, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia o púrpura trombótica trombocitopénica. Todos los pacientes tratados con ticlopidina deben ser sometidos a análisis completos de sangre con regularidad durante el tratamiento. Durante los primeros 3 meses de tratamiento, estos análisis se deberán realizar cada dos semanas. Si se observaran síntomas de púrpura trombótica trombocitopénica o si el re-

uento de neutrófilos fuera inferior a 1200/mm³, la ticlopidina se deberá discontinuar inmediatamente. Debido a los efectos prolongados de la ticlopidina, será necesario repetir los análisis de sangre dos semanas después de la interrupción del tratamiento. Después de los tres meses de tratamiento, sólo son necesarios análisis frecuentes en aquellos sujetos que muestren signos o síntomas de algún trastorno hematológico como sangrado anormalmente frecuente, infección en presencia de un número reducido de leucocitos o plaquetas, fiebre, petequias o púrpura, ictericia o cambios neurológicos que puedan indicar una reacción hematológica. La reducción simultánea del número de plaquetas y leucocitos requerirá la investigación de una posible anemia aplásica.

Aunque los datos sobre el uso de la ticlopidina en los pacientes con insuficiencia renal son escasos, no parece que su administración ocasione efectos secundarios inesperados. Sin embargo, puede ser necesario un reajuste de las dosis o la interrupción del tratamiento si se detectan problemas hemorragicos o hematopoyéticos.

La reacción adversa más frecuente es la diarrea que puede ir asociada a otros síntomas gastrointestinales como la náusea, la dispepsia o la flatulencia. En la mayor parte de los casos, estos efectos secundarios no son tan importantes como para requerir la discontinuación del tratamiento. Por regla general, estos efectos adversos se manifiestan en los tres primeros meses después de iniciarse el tratamiento, y desaparecen una o dos semanas después de interrumpirlo. La ticlopidina pueda ocasionar graves agranulocitosis, anemias aplásicas, pancitopenia o púrpura trombótica trombocitopénica. Otras discrasias sanguíneas son supresión de la médula ósea, eosinofilia, neutropenia, leucemia, trombocitopenia y trombocitosis.

La incidencia de anemia aplásica es de un caso por cada 4.000 a 8.000 pacientes expuestos y se manifiesta al cabo de 4 a 8 semanas. La incidencia de púrpura trombótica trombocitopénica es de 1 caso por cada 1.600 a 5.000 pacientes y se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, esquistocitos, hallazgos neurológicos, disfunción renal y fiebre. El 80 % de los casos de púrpura trombótica trombocitopénica tiene lugar en los primeros 30 días de tratamiento. En caso de aparición de síntomas de púrpura trombótica trombocitopénica o si los neutrófilos disminuyen a menos de 1200/mm³, se debe discontinuar el tratamiento con ticlopidina.

El **clopidogrel** es una tienopiridina de segunda generación, que se absorbe como prodroga y requiere su activación mediante la CYP2C19. El compuesto activo se une de forma covalente al residuo cisteína del receptor P2Y12, generando un cambio conformacional irreversible durante toda la vida de la plaqueta. También, reduce la expresión de sustancias proinflamatorias como el CD40 y la P-selectina. Tiene un inicio de acción a las 6 horas, y su efecto dura 5-7 días.

Su eficacia en prevención secundaria está demostrada en estudios de grandes dimensiones (CURE, COMMIT, CLARITY-TIMI) en pacientes con SCA. Reduce eventos cardiovasculares mayores en un 20 % en asociación con AAS, tanto en pacientes con angioplastias o trombolíticos. En monoterapia, en el estudio CAPRIE se demostró que el clopidogrel es más efectivo que AAS en reducción de eventos cardiovasculares a largo plazo, con similar perfil de seguridad. La diferencia en costos en contexto de una mínima superioridad clínica redujo la aplicación de esta como monoterapia.

Considerando las características farmaco-

dinámicas del clopidogrel, se recomienda una dosis de carga de 600 mg en contexto de SCA con angioplastia primaria (en pacientes de bajo riesgo hemorrágico), 300 mg si se decide estrategia fibrinolítica, y finalmente una dosis de mantenimiento de 75 mg por día.

Dentro de las limitaciones del clopidogrel, su efecto presenta una gran variabilidad interindividual, habiendo un gran porcentaje de pacientes con resistencia por polimorfismos en las CYP2C19 y CYP3A4 que evolucionan con mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Además, su efecto prolongado e irreversible requiere su suspensión hasta 5 días previos a un procedimiento invasivo. Se cree que esta resistencia puede ser de alrededor del 20 al 30 %, en términos generales, y puede ser medida por métodos más o menos complejos, disponibles fácil y comercialmente.

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes que han participado en los ensayos clínicos; de ellos más de 12.000 pacientes fueron tratados durante un año o más. En general, clopidogrel 75 mg/día fue comparable con AAS 325 mg/día en el ensayo CAPRIE, independientemente de la edad, sexo y raza. Las reacciones adversas clínicamente relevantes observadas en los ensayos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A se exponen a continuación. Además de la experiencia obtenida de los ensayos clínicos, se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas.

La hemorragia fue la reacción adversa más frecuente notificada en ambos estudios clínicos, así como durante la experiencia post-comercialización, en la que se notificó, principalmente durante el primer mes de tratamiento.

En el ensayo CAPRIE, en pacientes trata-

dos con clopidogrel o con AAS, la incidencia general de cualquier tipo de hemorragia fue de un 9,3 %. La incidencia de casos graves fue de similar para clopidogrel y AAS.

En el ensayo CURE, no se observó un mayor número de hemorragias graves con clopidogrel más AAS en los 7 días posteriores a una cirugía de bypass aortocoronario, en pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de la cirugía.

El **prasugrel** es una tienopiridina de segunda generación más novedosa, con una metabolización más eficiente y rápida a través de un solo paso por CYP3A4 y CYP2B6. Su acción inicia a los 30 minutos y dura 5-7 días de forma similar a clopidogrel, pero produciendo inhibición plaquetaria más rápida y potente, con menor variabilidad de respuesta.

El principal estudio que demostró su superioridad ante clopidogrel fue el TRITON-TIMI 38, en el que su uso combinado con AAS redujo un 19 % eventos cardiovasculares y 24 % la incidencia de trombosis del *stent* en comparación con clopidogrel. Sin embargo, se evidenció un 32 % más episodios de sangrado severo, sobre todo en pacientes mayores de 75 años, con bajo peso corporal y con ACV previo. Se recomienda una dosis de carga inicial de 60 mg y posterior mantenimiento de 30 mg diarios.

El **ticagrelor** es una ciclopentiltriazolopirimidina que produce inhibición alostérica del receptor P2Y12: se une a un sitio diferente al de unión con ADP, inhibe su cambio conformacional y evita la agregación plaquetaria inducida por ADP. Se absorbe de forma activa con metabolismo hepático a través de la CYP3A4/5; con un inicio de acción rápido y duración de 8 a 12 horas. Como otros efectos produce inhibición de la recaptación de

adenosina, que genera vasodilatación coronaria, reduce mediadores proinflamatorios, posee efectos cronotrópicos y dromotrópicos negativos y estimula las fibras vagales C pulmonares; presentando como efectos adversos disnea y pausas ventriculares.

El estudio PLATO demostró que el ticagrelor en conjunto con AAS produce reducción de la mortalidad en un 20 %, infarto no fatal y trombosis del *stent*, sin diferencias en eventos hemorrágicos fatales o severos. Su uso presenta un alto nivel de evidencia en pacientes con SCA, con una dosis de carga de 180 mg y posterior mantenimiento de 90 mg cada 12 horas.

El **cangrelor** es un antagonista reversible de P2Y12, análogo de ATP con una vida media de 10 minutos y alto grado de inhibición plaquetaria (90 %), siendo el único administrado por vía endovenosa. Se desactiva rápidamente por acción de ectonucleotidas plasmáticas, generando recuperación total de la función plaquetaria en 1 o 2 horas.

Un metaanálisis de los estudios del grupo CHAMPION evidenció que el cangrelor en comparación con clopidogrel en pacientes con SCA en plan de angioplastia redujo un 19 % eventos isquémicos, con alta reducción de trombosis intrastent. Se recomienda su uso como pretratamiento en casos de mala tolerancia a medicación vía oral, con una carga de 30 mcg/kg.

El **elinogrel** es un inhibidor competitivo, selectivo y reversible del receptor P2Y12, disponible en forma endovenosa y oral. Se absorbe como metabolito activo, presentando baja tasa de interacciones farmacológicas y modulación genética. En estudios randomizados, su administración endovenosa previo a una angioplastia coronaria produjo una inhibición plaquetaria más rápida en

comparación con clopidogrel, pero su uso en mantenimiento no tuvo beneficios significativos.

Inhibidores de GP IIb-IIIa

La GP IIb-IIIa es un complejo heterodimérico formado por dos subunidades, presente en altas cantidades en la superficie plaquetaria. Su activación por la exposición del subendotelio con el FvW permite la unión con la secuencia de aminoácidos arginina-glicina-aspartato (RGD) y Lys-Gli-Asp (KDG) del fibrinógeno, generando cambios morfológicos en las plaquetas (Figura 1).

Se diseñaron fármacos capaces de inhibir la activación de este receptor. El **abciximab** es un anticuerpo monoclonal que se une de forma irreversible a la cadena beta del receptor, previniendo su unión con FvW y fibrinógeno. Además, presenta afinidad por el receptor de vitronectina y de leucocitos MAC-1. Presenta inicio de acción rápido, y la agregación plaquetaria se recupera dentro de las 24-72 horas.

El **eftibatide** inhibe de forma competitiva y reversible la secuencia KDG del fibrinógeno; mientras que **tirofiban** y **lamifiban** inhiben la secuencia RGD, previniendo de esta manera la activación del receptor. Presentan vida media corta, con recuperación de la actividad plaquetaria en 4 horas.

Su uso en pacientes con SCA se asoció con mayor incidencia de eventos hemorrágicos severos en múltiples estudios clínicos randomizados. Se reservan como estrategia de rescate en pacientes con complicaciones trombóticas relacionadas a angioplastias (oclusión aguda de un vaso o fenómenos de *no-reflow*) o SCA de alto riesgo isquémico.

Receptor de trombina

La trombina participa en la activación plaquetaria y conformación del coágulo a través de receptores activados por proteasas (PAR 1 y 4). Produce conversión de fibrinógeno a fibrina, facilita la liberación de gránulos densos intraplaquetarios y participa en la activación de la GP IIb-IIIa.

El **vorapaxar** y **atopaxar** son antagonistas competitivos del receptor PAR-1 de la trombina, con inicio de acción a las 2 horas y con vida media muy prolongada. Estudios en fase III han demostrado beneficio clínico neto del Vorapaxar en reducción de infarto, ACV, muerte cardiovascular y nueva revascularización en pacientes con SCA previos, a pesar de aumentar sangrados intracraneales. Su uso está recomendado en adición a AAS y clopidogrel, sin beneficio en monoterapia.

Se encuentran en desarrollo nuevos antagonistas de PAR 1 llamados **parmodulinas** que bloquean selectivamente la activación plaquetaria sin inhibir otras vías de señalización citoprotectoras. Se encuentran en fase preclínica.

Inhibidores de fosfodiesterasas

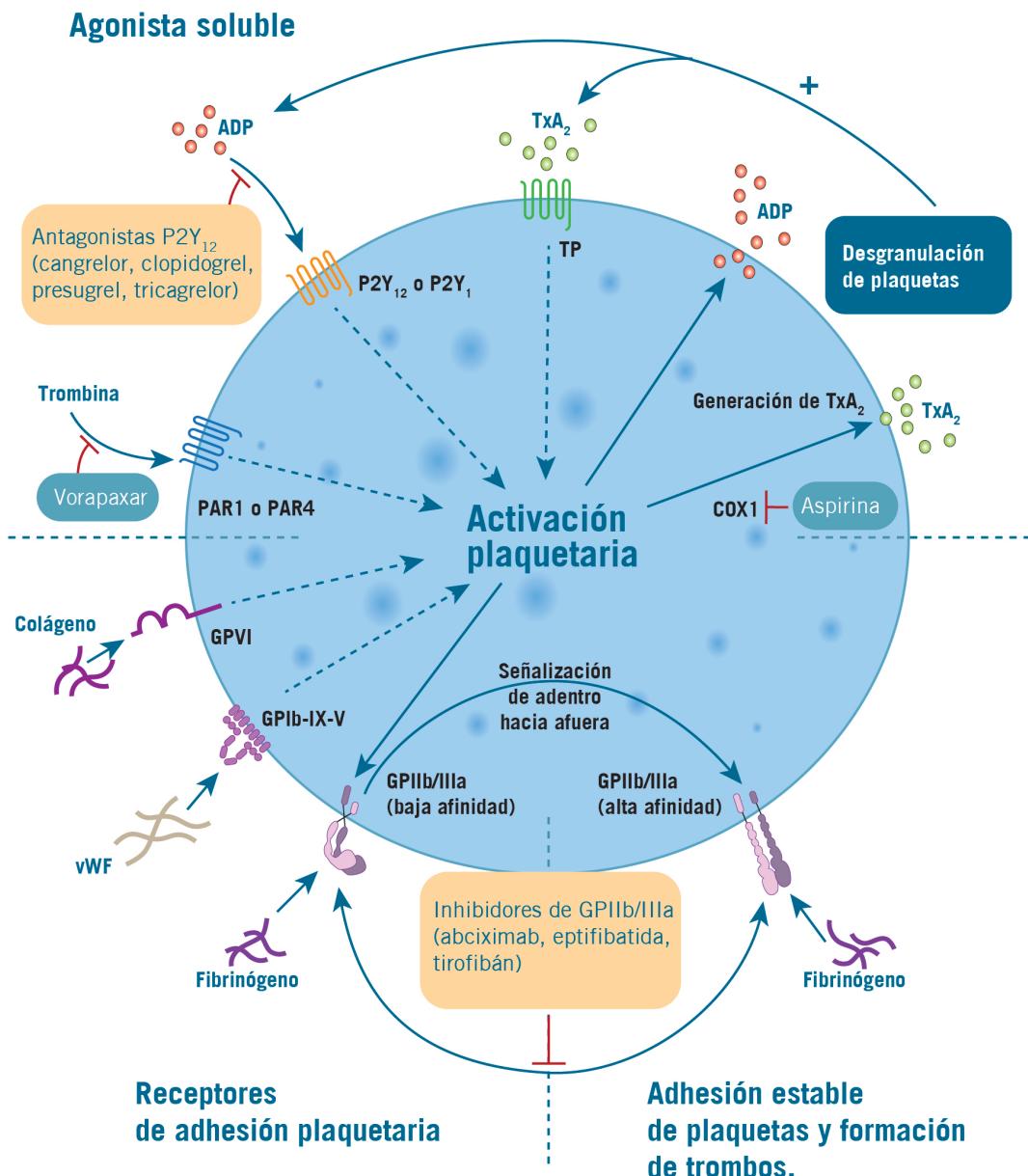
La fosfodiesterasa cataboliza el AMPc y disminuye su acción, que consiste principalmente en la disminución del calcio intracelular y de la agregación plaquetaria.

El **dipiridamol** inhibe la captación de adenosa por células endoteliales, produciendo un aumento de su concentración local, e inhibe la producción de PDE-3. La adenosa actúa sobre el receptor A2 plaquetario, estimulando el adenilato ciclase y ambas acciones producen aumento del AMPc. Por sus efectos adversos relacionados a vasodi-

Figura 1

Mecanismos de la activación planetaria y *targets* de fármacos antiagregantes.

Descripción en el texto



latación significativa y aumento de eventos hemorrágicos, su uso como antitrombótico es de tercera línea, especialmente en la prevención de ACV.

El **cilostazol** inhibe de forma selectiva la PDE-3 y estimula los receptores A2 de la misma forma que el dipiridamol, generando inhibición reversible de la agregación plaquetaria. Demostró reducción de nuevas revascularizaciones, sin embargo, no fue superior al tratamiento estándar y sus efectos adversos frecuentes limitan su uso. Se reserva como tratamiento sintomático de la enfermedad vascular periférica.

Otros receptores plaquetarios

La inhibición del complejo **GPIb-FvW** impide el cambio conformacional de la plaqueta, la liberación de gránulos intracelulares y la activación de la GP IIb-IIIa, por lo que tendría efectos antitrombóticos. Se desarrollaron dos agentes anti FvW: **ARC1779** y **caplacizumab**. Estudios en fase II demostraron reducción de ACV y reinarto, con una tasa de eventos hemorrágicos similar a los inhibidores de GP IIb-IIIa, por lo que su desarrollo se encuentra detenido.

La **PI3K β** es la vía final de múltiples receptores ligados a proteína G: GPIb, P2Y12 y GP IIb-IIIa. Se desarrolló un inhibidor de PI3K β llamado **AZD6482**, que en conjunto con AAS demostró mayor inhibición plaquetaria *in vitro* en comparación con clopidogrel; aunque hace al trombo más propenso a embolizar. Su eficacia clínica todavía se encuentra en estudio.

La molécula **RUC-4** se une a la subunidad β de la GP IIb-IIIa, inhibiendo su activación por ligandos. Sin embargo no induce cam-

bios conformacionales ni activación plaquetaria paradójica en comparación con otros inhibidores de GP IIb-IIIa. Presenta alta eficacia antitrombótica, con capacidad de aplicación intramuscular. El fragmento **scFv** es un anticuerpo que inhibe específicamente la conformación activa de GP IIb-IIIa y permite dirigir agentes anticoagulantes o trombolíticos directo al sitio trombótico (como CD39 y uroquinasa); sin aumentar el riesgo de sangrado. Ambos se encuentran en estudios preclínicos.

La **GPVI** participa en la adhesión plaquetaria mediante su unión al colágeno, promoviendo la liberación de TxA2, ADP y la activación de GP IIb-IIIa. El **revacept** es un anticuerpo recombinante que bloquea la unión del colágeno en sitios de erosión vascular. Estudios en fase II en pacientes con estenosis carotídea sintomática y ACV en combinación con AAS se encuentran en desarrollo.

La **proteína disulfuro-isomerasa** (PDI) se libera de células endoteliales erosionadas y media en la conversión de fibrina y formación del trombo. La inhibición de PDI mediante **flavonoides** presenta efectos antitrombóticos *in vivo*. La isoquerctina se encuentra en estudio en fase II-III para trombosis venosas relacionadas a cáncer. Su rol en eventos cardiovasculares y su perfil de seguridad se encuentra en evaluación.

Riesgo isquémico vs riesgo de sangrado

Uno de los problemas más desafiantes en el tratamiento antiplaquetario es mantener el delicado equilibrio entre la prevención de eventos isquémicos sin producir mayores fenómenos hemorrágicos. Con el avance de estrategias invasivas precoces

y antitrombóticos potentes, se ha reducido significativamente la morbitmortalidad relacionada a SCA, sobre todo al reducir nuevos infartos y revascularizaciones. Sin embargo, los eventos hemorrágicos también constituyen un factor pronóstico adverso; con un riesgo de hasta un 20 % de muerte, infarto o ACV a 30 días en comparación con aquellos pacientes sin sangrados.

Se han desarrollado escalas de riesgo isquémico basadas en grandes registros y cohortes de ensayos clínicos (TIMI, GRACE, CHA2DS2Vasc, PESI...), que permiten vislumbrar la evolución intrahospitalaria de los pacientes y qué beneficio tendrán del tratamiento antitrombótico a largo plazo. Dado que muchas de las variables incluidas en estos scores reflejan una mayor gravedad y complejidad del paciente, también significan características que aumentan el riesgo hemorrágico (edad avanzada, sexo femenino, disfunción renal, diabetes, entre otros). Gracias a esto, se diseñaron escalas de ries-

go que ayudan a definir la intensidad y duración del tratamiento antiplaquetario considerando la posibilidad de sufrir eventos hemorrágicos (CRUSADE, ACUITY, GUSTO, BARC).

La duración del tratamiento estará definida por cada riesgo individual. La mayor parte de los scores fueron validados para la predicción de eventos intrahospitalarios, por lo que es difícil extrapolar sus resultados a largo plazo. Se diseñaron dos nuevas escalas de riesgo para evaluar el beneficio del tratamiento antiplaquetario a más de un año: el PRECISE-DAPT realizado al momento del implante de un *stent* en SCA; y el DAPT-score para realizarse 12 meses posteriores a un tratamiento antiagregante sin complicaciones. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de *scores* de riesgo en la evaluación inicial del paciente con SCA, aunque por presentar limitaciones en ciertas poblaciones, solo deben ser una herramienta asociada al juicio clínico.

Lecturas sugeridas

- Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med.* 2014; 276: 618–32.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–21.
- Chou S, Eshaghian S, Lamer A, et al. Bridging therapy in the perioperative management of patients with drug-eluting stents. *Rev Cardiovasc Med.* 2009; 10: 209–18.
- Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome. *JAMA.* 2004;291(22): 2727.
- Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, et al. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J.* 2009; 158: 392–9.
- Fox KAA, Eagle KA, Gore JM, et al. GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009—GRACE. *Heart.* 2010; 96: 1095–101.
- Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006; 333:1091.
- Fox KAA, Goodman SG, Anderson FA, et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. *The Global Registry*

- of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003; 24: 1414–24.
- Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA*. BMJ Publishing Group Ltd; 2007; 297: 1892–900.
 - GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2001; 141: 190–9.
 - Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2345–53.
 - Hong K-S, Lee S-H, Kim EG, et al. Recurrent Ischemic Lesions After Acute Atherothrombotic Stroke: Clopidogrel Plus Aspirin Versus Aspirin Alone. *Stroke*. 2016 Sep; 47: 2323–30.
 - Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2007;18(3):CD005158.
 - Luo J, Yang M, Han L, Chen L, et al. Validity of the Global Registry of Acute Coronary Events risk score in prediction of acute myocardial infarction mortality in hospitalised Chinese patients aged 80 and over. *Australas J Ageing*. 2014; 33: E1–5.
 - Marcos EG, Da Fonseca AC, Hofma SH. Bridging therapy for early surgery in patients on dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Neth Heart J*. 2011; 19: 412–7.
 - Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37: 267–315.
 - Rossington JA, Brown Ol, Hoye A. Systematic review and meta-analysis of optimal P2Y12 blockade in dual antiplatelet therapy for patients with diabetes with acute coronary syndrome. *Open Hear*. 2016;3(1): e000296.
 - Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of “bridging” antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth*. 2010; 104: 285–91.
 - Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD005158.
 - 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.
 - Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001–15.
 - 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: 494–502.
 - Zaidel E. Fisiología de la agregación plaquetaria, coagulación y fibrinolisis y su modulación farmacológica. En: Farmacología Cardiovascular. De la molécula al paciente. Bases biológicas y targets en la terapéutica cardiovascular. Director: Ernesto Miguel Ylarri. Editorial Sciens. Buenos Aires. 2015.

Uso racional de anticoagulantes y fibrinolíticos en cardiopatía isquémica

Juan Pablo Costabel

Rol de la trombosis en el accidente de placa

La aterosclerosis es un fenómeno patológico en el cual se genera una acumulación de lípidos, tejido fibroso y otras sustancias en el espacio subendotelial, con el consecuente engrosamiento de la pared y estrechamiento de la luz arterial. Esto se produce por diferentes causas, pero todas se basan en un mecanismo inicial: la disfunción endotelial. Como se describió en el capítulo 1, ésta genera un aumento de la permeabilidad de las paredes del vaso sanguíneo, con la consecuente extravasación de sustancias dentro de la misma, una disminución de la potencia vasodilatadora, el desbalance hacia los fenómenos protrombóticos y la pérdida de actividad antiinflamatoria.

Estas placas pueden generar una obstrucción crónica y creciente de la luz vascular, con síntomas generalmente progresivos, o pueden obstruirla de forma súbita, producto de una ruptura de placa, manifestándose como un síndrome coronario agudo. El riesgo de que una placa se rompa depende de la vulnerabilidad de ésta, lo cual está relacionado con sus características anatomo-patológicas y de la actividad inflamatoria que presente. Mientras más parte de la placa esté formada por un *core* lipídico, más vulnerable será. La capa fibrosa le otorga estabilidad, por lo tanto, las que tengan

capa más gruesa serán más estables. En las esquinas de la placa u “hombros” es donde más fina se encuentra esta capa, y donde mayor densidad de células espumosas hay. La cantidad de éstas y de los macrófagos también predisponen a la ruptura de placa por actividad inflamatoria.

Una ruptura o erosión de placa expone la superficie endotelial a la sangre, lo cual estimula la formación de trombos ricos en plaquetas. Este proceso es más marcado en rupturas que en erosiones. La ruptura de la placa genera disección de la íntima por la sangre, exponiendo el factor tisular y las fibras de colágeno.

Como se describió en el capítulo 7 las plaquetas se adhieren a las macromoléculas de la región subendotelial (vWF y colágeno) a través del receptor GPIa/IIA y GPIb, y liberan sustancias que activan a las plaquetas vecinas, como tromboxano A2 y ADP. Ésta última activa los receptores plaquetarios P2Y12, blanco terapéutico de las tienopiridinas, lo que genera la activación de GPIIb/IIIa y promueve la agregación plaquetaria al unirse al fibrinógeno. Allí, inicialmente se agregan las plaquetas, formando el coágulo hemostático primario. Además, la exposición del factor tisular del endotelio activa la cascada de coagulación, la cual es favorecida por las plaquetas que brindan una plataforma donde los factores de coagulación

se reúnen. El factor tisular se une al factor VIIa, lo cual activa los factores X y IX (Vía extrínseca). Esta cascada activa la liberación de trombina (Factor IIa), un potente agonista plaquetario, que además transforma el fibrinógeno en fibrina, que fija el coágulo a la pared del vaso.

El trombo rico en plaquetas se forma en la íntima y expande la placa. Posteriormente, este trombo adquiere mayor cantidad de fibrina, que lleva el trombo intraplaca a un trombo mural, de mayor tamaño, que puede llegar a ocluir toda la luz arterial.

Ante la necesidad de romper un coágulo, la fibrinólisis endógena es llevada a cabo por el t-PA (Activador de plasminógeno tisular), liberado por las células endoteliales. Ésta transforma el plasminógeno en plasmina, que digiere la fibrina. El PAI-1 y PAI-2 inactivan el t-PA, y la antiplasmina, la plasmina.

La formación de un trombo puede estar influenciada por estados sistémicos. Las catecolaminas circulantes durante un periodo de estrés, por ejemplo, pueden generar un estado de hipercoagulabilidad. El tabaquismo también genera mayor reactividad plaquetaria. También se puede evidenciar este estado hipercoagulable en pacientes con enfermedad coronaria progresiva, diabéticos y dislipémicos. La importancia de la cascada de coagulación en la enfermedad coronaria queda de manifiesto cuando se considera que pacientes con trastornos de hipercoagulabilidad como homocisteinemia tienen mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares, al igual que el déficit del inhibidor del plasminógeno tisular o los pacientes con neoplasias activas.

Inhibidores de la vitamina K

Habiendo repasado la cascada de coagulación y su rol crítico dentro del accidente de

placa, resulta lógico que los anticoagulantes orales hayan sido evaluados para su uso en cardiopatía isquémica. Dentro de éstos, se encuentran los antagonistas de la vitamina K, el acenocumarol y la warfarina. La vitamina K es fundamental para la síntesis de los factores II (trombina), VII, IX y X y, por lo tanto, su uso interrumpe la cascada de coagulación de forma efectiva.

Se han utilizado para diferentes escenarios hace décadas, y por lo tanto cuentan con el beneficio de la experiencia en su uso. Sin embargo, su utilización requiere monitorización estricta del RIN (razón internacional normalizada), una valoración de la intensidad de la anticoagulación efectiva, con un rango terapéutico estrecho. Un RIN menor a 2 significará que el paciente no estará anticoagulado apropiadamente, mientras que un RIN mayor a 3 aumenta el riesgo de hemorragias. En estudios clínicos randomizados internacionales se observa que los pacientes en tratamiento con dicumarínicos se encuentran en rango terapéutico en promedio solamente un 60-65 % del tiempo.

Es tal vez por ésto, que su uso en la cardiopatía isquémica se haya limitado a pacientes que tengan requerimiento de anticoagulación por otro motivo, como fibrilación auricular. Numerosos estudios han intentado evaluar su utilidad en la cardiopatía isquémica, como el ASPECT II, WARIS-II y CHAMP. El resultado de todos ellos está resumido en un metaanálisis del grupo de Yusuf publicado en 2003 en JACC. Allí se observa que la anticoagulación de alta intensidad (RIN mayor a 2.8) reduce un 43 % el riesgo de ACV, IAM o muerte CV en pacientes post síndrome coronario agudo, en comparación con placebo. Sin embargo, como es de esperarse, el sangrado aumentó también de forma significativa e intensa, con un Hazard ratio de 4.5 (IC 2.5-6).

La anticoagulación de intensidad moderada (RIN 2-3) no redujo los puntos finales previamente mencionados, y sí nuevamente presentó aumento del sangrado. Tanto la anticoagulación oral (ACO) versus aspirina (AAS), como la ACO + AAS vs AAS sola redujeron los eventos trombóticos, pero también aumentaron el sangrado (Tabla 1).

Ninguno de estos esquemas tiene el beneficio de disminuir eventos sin aumentar el sangrado. Sin embargo, la combinación de anticoagulación de moderada intensidad junto con aspirina parece ser la de mejor perfil riesgo/beneficio, con una reducción del 12 % de eventos, y un hazard ratio de

aumento de sangrado de 1.74 (intervalo de confianza 95 % 1.39-2.17). Esto de todas maneras no está reflejado en las guías de práctica clínica internacionales.

En pacientes con requerimiento de anticoagulación (por ejemplo, por fibrilación auricular) y colocación reciente de un *stent* (6-8 % de los pacientes con ATC forman parte de este grupo), con el consecuente requerimiento de doble antiagregación, surge el debate sobre si es mejor utilizar un esquema triple o doble. El tratamiento con las tres drogas genera un aumento significativo del sangrado, y por lo tanto su uso debería limitarse lo máximo posible, tenien-

Tabla 1

Diferentes esquemas de anticoagulación en cardiopatía isquémica y su resultado en estudios clínicos en cuanto a aumento de sangrados y disminución de eventos.

	Aumento de sangrado	Disminución de eventos
ACO alta intensidad <i>versus</i> placebo	Si	SI
ACO moderada intensidad <i>versus</i> placebo	Si	No
ACO vs AAS	Si	Si
ACO + AAS vs AAS	Si	Si
ACO + AAS vs ACO	Si	No
ACO baja intensidad + AAS <i>versus</i> AAS	No	No

do en cuenta el riesgo de ACV y trombosis del *stent* (riesgo más alto en el primer mes). Para pacientes post síndrome coronario agudo, se recomienda que aquellos que tengan alto riesgo de sangrado (HAS BLED mayor a 3) reciban triple esquema únicamente por 1 mes, y luego completen el año con anti-coagulación y clopidogrel. Existe la opción basado en el trabajo randomizado WOEST de retirar la aspirina del esquema terapéutico desde el inicio en los pacientes con muy alto riesgo hemorrágico. En cambio, en caso de no tener alto riesgo de sangrado, puede prolongarse el tratamiento triple hasta por 6 meses. Es decir, en líneas generales, su uso y duración depende del paciente, y de su riesgo isquémico y hemorrágico.

Heparinas

Heparina no fraccionada (HNF)

Su administración junto con los trombolíticos tiene como fin inhibir la actividad de la trombina que se produce por la lisis del trombo. La mayor parte de la información estadística proviene de dos grandes estudios randomizados, el GISSI 2 y el ISIS-3, que enrolaron en conjunto un total de 62.067 pacientes. Por separado, los estudios no evidenciaron una disminución de la mortalidad o el reinfarto, aunque si un aumento del ACV hemorrágico y otros sangrados. Tomados en conjunto, se observó una reducción de la mortalidad durante los 7 días en los que se administró la heparina (6.8 % vs 7.3 %. p<0.01), pero este beneficio se perdió en el punto final primario de mortalidad a 30 días. El único beneficio observado en estudios randomizados del agregado de HNF al tratamiento trombolítico se ve en mayor tasa de permeabilidad coronaria, es decir, resultados angiográficos, sin *endpoints* duros.

Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

Un metaanálisis de HBPM contra placebo, con 1376 pacientes tratados con estreptoquinasa, demostró una reducción del reinfarto, con aumento de las hemorragias mayores, incluyendo ACV hemorrágico.

El estudio Extract-TIMI 25 comparó ambas heparinas, con control de KPTT en el grupo de HNF, y con dosis de 1mg/kg cada 12 horas de enoxaparina en el grupo HBPM, con bolo inicial EV (excepto en el grupo mayor de 75 años, que también redujo la dosis a 0.75 mg/kg por día). El resultado favoreció a la HBPM, con reducción de un combinado de muerte y reinfarto no fatal (9,9 % vs 12 %. P 0.001), a expensas de este último (3 % vs 4.5 %. p 0.002). También se redujo la revascularización de urgencia (2.1 % vs 2.8 %. p<0.001), con un aumento en las hemorragias mayores (2.1 vs 1.4 %. p<0.001).

Por este motivo, la combinación farmacológica con más evidencia es la de tenecteplasa, aspirina, clopidogrel, y enoxaparina administrada en las dosis del Extract-TIMI 25.

Heparinas y angioplastia primaria en infarto con elevación del ST (IAMCEST)

El uso de heparinas está recomendado en los pacientes con IAMCEST que se van a realizar angioplastia (ATC) primaria. La experiencia está dada principalmente por el uso de HNF, con un bolo de 70-100 UI/kg. Sin embargo, no presenta estudios grandes randomizados que lo avalen. De hecho, la mayor evidencia, a raíz del estudio ATOLL y de un metaanálisis de 23 estudios, es para la enoxaparina, siendo superior a la HNF inclusiva en reducción de mortalidad, sobre todo por reducción del sangrado mayor. Aun teniendo en cuenta estos datos, las guías re-

comiendan el uso de HNF con mayor nivel de evidencia que a la enoxaparina. El fondaparinux está contraindicado en pacientes con plan de ATC, a raíz de los resultados del estudio OASIS.

Heparinas en infarto sin elevación del ST (IAMSEST)

La reducción en la generación de trombina reduce los eventos trombóticos de los IAMSEST. Inclusive, un metaanálisis de 17157 pacientes demostró que el uso de heparina sea no fraccionado o de bajo peso molecular, reduce el riesgo de IAM o muerte a casi la mitad (OR 0.53; IC 0.38-0.73), previniendo 29 eventos cada 1000 pacientes tratados.

En pacientes que van a realizarse un cateterismo cardíaco, el uso de enoxaparina presentó reducción de la mortalidad, complicaciones del IAM y del sangrado mayor comparado con HNF, en un metaanálisis de 30966 pacientes en 23 estudios. Ambas tienen el mismo nivel de evidencia en las guías de práctica clínica, y se recomienda su uso hasta la revascularización, el alta, o 8 días (lo que suceda primero).

El fondaparinux es el anticoagulante con mejor perfil de seguridad-eficacia en el contexto de SCASEST en plan de ATC, a raíz del estudio OASIS, en el cual fue no inferior a la enoxaparina en cuanto eventos trombóticos, pero redujo a la mitad los sangrados mayores, y también disminuyó de forma significativa la mortalidad a 30 días y a 6 meses. Se observó una mayor presencia de trombo asociado a catéter con fondaparinux, pero esto fue evitado con un bolo empírico de HNF durante el procedimiento, por lo cual siempre debe administrarse dicho bolo si el anticoagulante de elección es fondaparinux.

Anticoagulantes orales directos (DOACS)

El factor Xa es el responsable de la transformación de protrombina en trombina, la cual a su vez transforma al fibrinógeno en fibrina, en lo que conforma la vía final común de ambas vías de la coagulación. Este paso es crucial para la formación de trombos. Es por lo que surgen los anticoagulantes orales directos inhibidores del factor X, el apixaban y el rivaroxaban, que tienen como principal ventaja respecto a los antagonistas de vitamina K que no requieren de control de RIN, y que en estudios de pacientes con fibrilación auricular tienen mejor perfil de seguridad en cuanto a sangrados mayores. Similar es el caso del dabigatránn, un inhibidor directo de la trombina, actuando un paso antes en la cascada de la coagulación que los anteriores.

Su uso en cardiopatía isquémica es relativamente reciente, siendo que previamente se utilizaban principalmente para el tratamiento de la FA y de trombosis venosa profunda o tromboembolismo de pulmón. Las líneas de investigación que surgen están motivadas principalmente por el hecho de que los pacientes en prevención secundaria, a pesar de tener tratamiento considerado óptimo, siguen teniendo un riesgo de padecer un nuevo evento de aproximadamente 10% anual. Es posible que esto se deba a que se ignora en el tratamiento actual la prevención de eventos trombóticos más allá de la inhibición de la agregación plaquetaria con antiagregantes, considerando que la experiencia con AVK, a pesar de haber sido favorable en cuanto a eficacia, tanto solo o en combinación con aspirina, representó muchos mayores sangrados dada la necesidad de mantener RIN de alta intensidad, y por lo tanto se abandonó (Estudios ASPECT-2, WARIS, CHAMP). En este aspecto, los DOACs, con

su mejor perfil de seguridad, impresionarían ser una opción más favorable.

Dentro de la cardiopatía isquémica crónica, el DOAC más estudiado es el rivaroxaban, en el marco del estudio COMPASS. En este ensayo multicéntrico y randomizado, casi 30.000 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (62 % con IAM previo) fueron randomizados a aspirina, rivaroxaban 5 mg c/12 hs, o aspirina + rivaroxaban 2.5 mg c/12 hs. El outcome primario fue un combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal. 90 % de los pacientes recibían estatinas, y 70 % betabloqueantes y IECAs. El estudio fue finalizado precozmente por la franca tendencia favorable que presentaba el grupo con rivaroxaban y aspirina. La combinación de ambas drogas redujo el punto final primario un 24 % respecto a la aspirina sola (OR 0.76. IC .66-0.86). También se observó beneficio en muerte cardiovascular, con una reducción del 22 % (OR 0.78. IC 0.64-0.96), y en ACV total e isquémico. El rivaroxaban solo, comparado con aspirina, no evidenció diferencias entre los grupos, excepto, esperablemente, en la reducción de ACV isquémico. Los resultados no fueron diferentes en el subgrupo de pacientes con enfermedad coronaria previa. Sin embargo, los sangrados mayores también fueron significativamente más frecuentes, tanto en el grupo de ambas drogas como en el de rivaroxaban solo, en comparación con aspirina. Rivaroxaban 2.5 mg c/12 hs y AAS representó un aumento del 70 % del riesgo de sangrado mayor (HR 1.70, IC 1.40-2.05), a expensas principalmente de sangrado que requirió consulta a un centro asistencial y de sangrado intestinal, sin presentar más sangrados fatales o intracraneales. Es importante recalcar que este riesgo está tal vez exagerado por la modificación en la escala de sangrado de ISTH

que fue utilizada, en la cual para este estudio no se consideraron los sangrados según la caída de la hemoglobina que representaron, sino aquellos que requirieron consulta médica. Para evaluar el balance riesgo-beneficio, se estudió un punto final combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal, sangrado fatal o sangrado sintomático en un órgano crítico. El mismo fue menor con el grupo de rivaroxaban + aspirina que en el grupo de aspirina únicamente (HR 0.80. IC 0.70-0.91).

Para su uso en pacientes tras un síndrome coronario agudo la evidencia es mayor. Previamente discutimos sobre la importancia de la cascada de coagulación en la formación de un trombo oclusivo intracoronario, por lo cual resulta lógico estudiar fármacos anticoagulantes con buen perfil de seguridad en este marco.

El apixabán fue el primero en ser evaluado, aunque el APPRAISE, su estudio insignia, fue negativo. En este estudio randomizado multicéntrico doble ciego, pacientes post IAM de alto riesgo para futuros eventos fueron randomizados a apixabán 5 mg c/12 hs o placebo, en el marco del tratamiento antiagregante correspondiente. El estudio fue terminado precozmente dada la franca evidencia de aumento del riesgo de sangrado mayor, intracraneal y fatal, con resultados neutros sobre los puntos finales de eficacia, a pesar de tratarse de pacientes de alto riesgo.

Posteriormente, el rivaroxabán fue evaluado en el estudio ATLAS-ACS 2-TIMI 51. En este estudio, 15000 pacientes post IAM fueron randomizados a rivaroxabán 2.5 mg c/12 hs, 5 mg c/12 hs o placebo. Ambos grupos redujeron el punto final primario de muerte cardiovascular, IAM o ACV, pero más llamativamente, el grupo de 2.5 mg c/12 hs redujo de forma significativa la muerte

cardiovascular un 34 % (OR 0.66. IC 0.51-0.86) y la mortalidad total un 32 % (OR 0.68. IC 0.53-0.87). Esto se explica por un balance riesgo beneficio que favorece a este grupo por la menor cantidad de sangrados mayores y fatales que presentó, manteniendo una eficacia sobre los puntos evaluados. En el análisis de subgrupos, no se observó beneficio en aquellos pacientes con ACV o AIT previo (aunque es importante recalcar que estos pacientes recibieron llamativamente menor doble antiagregación, una desviación del protocolo del estudio). Este estudio llevó a que las guías internacionales recomiendan, con indicación IIb, nivel de evidencia B, el uso de rivaroxaban 2.5 mg c/12 hs agregado al tratamiento doble antiagregante en pacientes post IAM con alto riesgo isquémico y bajo riesgo de sangrado, sin antecedentes de ACV o AIT.

Recientemente, el rivaroxaban fue estudiado en el mismo marco, pero en reemplazo de la aspirina, en el estudio GEMINI-ACS-1. En este estudio realizado para evaluar seguridad, el rivaroxaban en reemplazo de la aspirina, en vez de agregado al tratamiento doble antiagregante, no resulta en mayores eventos hemorrágicos. A su vez, los *endpoints* secundarios parecen indicar que no hay diferencias en eventos isquémicos, pero este estudio no tenía suficiente poder, ni fue diseñado para evaluar correctamente estos eventos, por lo que se requiere una evaluación mayor en un estudio de fase III.

Hay un escenario más de la cardiopatía isquémica en el cual estas drogas fueron evaluadas, y corresponde a pacientes con fibrilación auricular, y por lo tanto con requerimiento de anticoagulación para prevenir ACVs, que son sometidos a angioplastia y requerirán por lo tanto tratamiento doble antiagregante para prevenir la trombosis del *stent*. En este subgrupo frecuente de

pacientes, habitualmente se realiza tratamiento con un antagonista de vitamina K, aspirina y clopidogrel, o se elimina la aspirina realizando un esquema doble (evaluado en estudio WOEST - ver apartado de antagonistas de vitamina K), teniendo en cuenta el elevado riesgo de sangrado que presenta el triple esquema (hasta 12 % en el primer año). Por este motivo, el dabigatrán en sus dosis de 150 mg c/12 hs y de 110 mg c/12 hs, junto con una tienopiridina, fueron evaluados vs el tratamiento triple previamente mencionado, en el estudio RE-DUAL PCI. El punto final primario de sangrado mayor clínicamente relevante fue 48% menor con la dosis de 110 mg, y 28 % menor con la de 150 mg, una diferencia estadísticamente significativa, y tal vez esperable, considerando que se evaluó dos tratamientos que generan sangrado contra tres. El combinado secundario de eventos isquémicos alcanzó no inferioridad para la combinación de las dos drogas vs la triple terapia (HR 1.04. IC 0.84-1.29), siendo que el margen de no inferioridad establecido fue de 1.35. Sin embargo, la evaluación exploratoria de los *endpoints* individuales para la dosis de 110 mg arroja resultados preocupantes, con una tendencia clara hacia mayor cantidad de infartos y eventos tromboembólicos. Este punto de eficacia deberá ser explorado en estudios diseñados para tal fin, y con el número de pacientes necesario para establecer conclusiones certeras.

Finalmente, el rivaroxaban, el único evaluado en los tres escenarios, fue valorado en el estudio PIONEER-AF, en su dosis de 15 mg junto con una tienopiridina y en dosis de 2.5 mg c/12 hs junto con doble tratamiento antiagregante, contra el triple esquema convencional. En los más de 2000 pacientes evaluados, el punto final primario de sangrado mayor clínicamente relevante fue un

41 % menor para el primer grupo, y un 53 % menor para el segundo, en comparación con el triple esquema. Nuevamente, no se evidenciaron diferencias entre los grupos en cuanto a eventos isquémicos, pero al igual que con el dabigatrán, esta evaluación de eventos isquémicos es exploratoria y carece del poder estadístico necesario para tomarlo como verdad (Tabla 2).

Mención aparte requiere el MINS. Este término hace referencia al infarto de miocardio post cirugía no cardiaca, detectada por elevación de troponina, sea ésta asintomática (la mayoría) o sintomática. Ya es conocido desde el estudio VISION y posteriores metaanálisis que esto predice mortalidad a 30 días y al año, y por lo tanto es fundamental medirlo como estratificación de riesgo. La pregunta, sin embargo, es si hay que tratarlo, y cómo. La lógica indica que la mayoría de estos eventos están dados por un desbalance entre consumo y demanda de oxígeno

del miocardio durante la situación de estrés que genera la cirugía. Sin embargo, estudios anatómopatológicos demuestran que la mayoría se deben a accidentes de placa, y por lo tanto el tratamiento con anticoagulantes de acción directa puede ser efectivo. En este contexto, el dabigatrán fue estudiado en el MANAGE, publicado en 2018, redujo en su dosis de 110 mg c/12 hs un combinado de eventos tromboembólicos arteriales y venosos (aunque ninguno por separado), con aumento en los sangrados menores, pero no en mayores o fatales. Esta información es la primera con la que contamos sobre el manejo posible de estos pacientes de alto riesgo.

Como hemos visto, los anticoagulantes orales directos son extremadamente versátiles, y su uso está cada vez más incorporado a la cardiopatía isquémica. Es probable que las nuevas guías de tratamiento reflejen estos usos, con niveles de recomendación cada vez más altos.

Tabla 2

Ensayos randomizados en los que cada DOAC fue evaluado, según el escenario clínico correspondiente.

	Cardiopatía isquémica crónica	Síndrome coronario agudo	FA y ATC
Rivaroxabán	COMPASS	ATLAS-ACS-TIMI51 GEMINI-ACS-1	Pioneer-AF
Apixabán		APPRAISE	
Dabigatrán			Re DUAL PCI

Trombolíticos

Hemos repasado a lo largo de este capítulo la importancia de la trombogénesis en el accidente de placa que lleva a un infarto, o lo que es lo mismo, a un sufrimiento del músculo cardíaco por un abrupto cese en su aporte de oxígeno, y que puede terminar en la muerte de las células que componen dicho músculo. Esto lleva a la formación de áreas necróticas sin contractilidad, que posteriormente, debido al remodelado cardíaco, se dilatarán y adelgazarán, llevando a la insuficiencia cardíaca. Es por lo que restablecer el flujo sanguíneo lo más precozmente posible es de vital importancia en pacientes que sufren un infarto. Hoy en día, la herramienta preferida para llevar a cabo este cometido es la angioplastia percutánea con implante de *stent* liberador de droga de última generación. Sin embargo, esta herramienta no está siempre disponible, o al menos no en un tiempo razonable (el máximo retraso aceptable, según las guías de práctica clínica, para una angioplastia es un tiempo desde el diagnóstico al cruce de la cuerda de 120 minutos.) y en ese caso se recurre al tratamiento con fibrinolíticos.

En el registro CONAREC XVII, se evidenció que el 92 % de los pacientes elegibles para terapia de reperfusión la recibieron, y de éstos, el 80 % se realizó con angioplastia. En el registro ARGEN-IAM-ST, con casi 250 centros participantes de todo el país, se observa un número similar, con 86 % de terapia de reperfusión, siendo el 79 % con angioplastia. Finalmente, el registro SCAR de la Sociedad Argentina de Cardiología, evidenció que de 476 pacientes enrolados en 87 centros (41 % de CABA, 77 % con servicio de hemodinamia), 70 % recibió tratamiento de reperfusión, de los cuales 73 % fue mediante angioplastia y 27 % mediante

fibrinolíticos. Sin embargo, estos datos están sesgados porque los centros participantes de dichos registros eran en general de alta complejidad, y contaban con servicio de hemodinamia para el implante de *stents*. La realidad en Argentina es que muchos centros, sobre todo del interior del país, no cuentan con servicio de hemodinamia, y por lo tanto es importante conocer el manejo y el racional detrás del uso de fibrinolíticos para la terapia del IAMCEST.

El uso de trombolíticos debe ir acompañado de aspirina (carga de 300 mg) y clopidogrel (carga de 300 mg en < de 75 años, sino 75 mg). Recientemente el estudio TREAT demostró la seguridad del uso de ticagrelor post fibrinolíticos, pero la mayoría de los pacientes recibieron pretratamiento con clopidogrel, por lo cual el estudio indica principalmente la seguridad de un *switch* temprano de tienopiridinas, a diferencia de la recomendación actual de esperar 48 horas. Como otra terapia coadyuvante, también se debe usar anticoagulación, preferentemente con heparina de bajo peso molecular con bolo endovenoso (ver apartado de heparinas).

Los trombolíticos se dividen esencialmente en dos grupos, los fibrinoespecíficos (con mayor nivel de indicación) y los no fibrinoespecíficos, dentro de los cuales el más utilizado es la estreptoquinasa (STK).

La STK es producida por cepas de estreptococos hemolíticos. Funciona de forma indirecta, uniéndose al plasminógeno y generándole un cambio conformacional que expone un sitio activo, el cual cataliza la formación de plasmina a partir de plasminógeno. Dado que no es fibrinoespecífico, genera un estado lítico sistémico, y no local. Al ser formado a partir de bacterias, generan una reacción inmunológica que puede persistir hasta por un año, motivo por el cual debe evitarse una nueva infusión de estrep-

toquinasa en este período dado el riesgo de que presente eficacia reducida. Dentro de los efectos adversos que puede producir, destaca la hipotensión transitoria asociada a la liberación de bradiquininas. Se utiliza en dosis de 1.500.000 de UI en infusión de 30 a 60 minutos.

El activador de plasminógeno tisular (alteplasa; t-PA) se une al plasminógeno en presencia de fibrina. Sin la presencia de fibrina, carece de afinidad para su unión, y por

lo tanto no genera un estado lítico sistémico, sino local. Sin embargo, su acción no es tan localizada como se creía inicialmente, dado que el dímero D, se une también al t-PA y genera su unión con el plasminógeno al igual que la fibrina, pero la plasmina generada sobre el DD genera degradación del fibrinógeno con la consecuente liberación del fragmento X, el cual genera susceptibilidad a la lisis sistémica. La plasmina que se forma sobre la superficie de fibrina presenta

Tabla 3**Contraindicaciones absolutas y relativas de fibrinolíticos.**

Absolutas	Relativas
Sangrado intracraneal previo	Hipertensión refractaria (>180/110)
Punciones no compresibles en las últimas 24hs.	Enfermedad hepática avanzada
Trauma o cirugía mayor en el último mes	Endocarditis infecciosa
Sangrado gastrointestinal en el último mes	Ulcera gástrica activa
Coagulopatías	RCP prolongada
Disección aórtica	Embarazo o <1 semana post parto
ACV isquémico en los últimos 6 meses	AIT en los últimos 6 meses.
Neoplasias intracraneanas o MAVs	Anticoagulación

MAV: malformaciones arteriovenosas.

sus sitios activos ocupados, y por lo tanto la α 2-antiplasmina es incapaz de ejercer su acción y degradarlo. Se utiliza un bolo inicial de 15 mg, y luego una infusión de 0.75 mg/kg (hasta 50 mg) durante 30 minutos, y de 0.5 mg/kg (hasta 35 mg) por los siguientes 60 minutos.

El tenecteplase (TNK-tPA) es una versión de ingeniería genética del t-PA, diseñada para tener una vida media más larga y para ser resistente a la inactivación por PAI-1. Es más, fibrinoespecífico que el t-PA, y tiene también menor afinidad por el DD, por lo cual genera menos fibrinolisis y por lo tanto su efecto es más localizado. Se asocia a menor sangrado extracraneano que el t-PA.

Se administra en bolo IV ajustada a peso.

El efecto adverso más frecuente de los fibrinolíticos es, lógicamente el sangrado. Éste es mayor, con los agentes no fibrinoespecíficos. La tasa global de sangrado intracraneano es de aproximadamente 1 % y la de sangrado mayor no cerebral de 8-10 %, y es mayor en pacientes añosos, hipertensos y de bajo peso. Ante la necesidad de infundir fibrinolíticos, es necesario tener siempre en cuenta las contraindicaciones absolutas

y relativas, al igual que recordar que ante peligro inminente de vida, todas deberían considerarse como relativas. Podemos observarlas en la tabla 3.

Antifibrinolíticos

La inhibición de la fibrinolisis se puede producir mediante el uso de agentes que se unan al sitio de unión de lisina de la plasmina (sitio de unión de los fibrinolíticos), o por inhibición directa de la plasmina por inhibición de la serín proteasa. Esto es llevado a cabo en general por agentes análogos de la lisina, como el ácido tranexámico y el ácido amino-caproico.

Su uso generalmente está reservado para el postoperatorio de cirugía cardíaca, para inhibir la fibrinólisis espontánea asociada al uso de circulación extracorpórea. Si bien hay escasa evidencia, el uso de estos agentes no parece aumentar la tasa de eventos trombóticos. Un análisis retrospectivo encontró un aumento de la tasa de convulsiones, por lo cual su uso debe ser cauteloso en pacientes con predisposición a las mismas.

Lecturas sugeridas

- Las bases de la Farmacología terapéutica, Goodman y Gilman, 12° Edición, McGraw-Hill.
- Evidencias en Cardiología. De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas. Hernán C. Doval, Carlos D. Tajer. 8° Edición. GEDIC.
- Braunwald: Tratado de Cardiología. Texto de medicina Cardiovascular. Mann, Zipes, Libby, Bonow. 10° Edición. ELSEVIER.
- 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2016) 37, 267–315.
- 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal (2018) 39, 119–177.
- Shah PK. Pathophysiology of Coronary Thrombosis: Role of Plaque Rupture and Plaque Erosion. Prog Cardiovasc Dis. 2002; 44: 357-368.

- Zaman AG, Helft G, Worthley SG, et al. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;199, 251–266.
- Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, et al. Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin as Adjuncts to Thrombolysis in Aspirin-Treated Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of the Randomized Trials. *John W. Circulation.* 2005; 112: 3855-3867.
- GISSI-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto mio-cardico. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
- ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
- Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label. ATOLL trial. Montalescot G, et al ATOLL Investigators. *Lancet* 2011;378(9792): 693-703.
- Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e553.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA.* 2006;295: 1519-30.
- Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936–194.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699–708.
- Eikelboom JW, Bosch J, Noly SJ, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. COMPASS Investigators. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319-1330.
- Annand SS and Yusuf S. Oral Anticoagulants in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 62S–69S.
- Mega JL, Braunwald E, Wuviott SD, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. ATLAS-ACS2-TIMI51 investigators. *N Engl J Med* 2012; 366: 9-19.
- Ohman EM, Roe MT, Steg PG, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): A double-blind, multicentre, randomised trial. Ohman EM, et al. 2017 *Lancet*;389: 1799-2808.
- Paikin JS, Wright DS, Couther MA, et al. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation* 2010; 121: 2067-2070.
- Ekeloof S, Alamili M, Devereaux PJ, et al. Troponin elevations after non-cardiac, non-vascular surgery are predictive of major adverse cardiac events and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2016; 117: 559-568.
- Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology working group on thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014; 35: 3155–3179.
- Infarto agudo de miocardio en la República Argentina. Registro CONAREC XVII. Gonzalo E. Perez, et al. *Rev Argent Cardiol* 2013;81: 390-399.
- Relevamiento nacional permanente de enfermedades cardiovasculares para el monitoreo de políticas públicas. Estudio piloto de infarto agudo de miocardio con elevación del st (argen-iam-st).
- Infarto agudo de miocardio con supradesnivel persistente del segmento ST. Registro multicéntrico SCAR (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina) de la Sociedad Argentina de Cardiología. Mauro J. García Aurelio et al. *Rev. argent. cardiol.* vol.82 no.4
- Collen D and Lijnen HR. Molecular mechanisms of thrombolysis: implications for therapy. *Biochem Pharmacol.* 1990; 40: 177-186.

Estatinas y cardiopatía isquémica

Alfredo Lozada

Uso racional y ensayos clínicos

¿Qué es el uso racional de las estatinas? Es brindar el máximo beneficio a los pacientes, con el grupo de las drogas más importante, debido a su impacto en la tan frecuente patología cardiovascular (CV). Las estatinas también son muy seguras como lo han mostrado los incontables estudios clínicos y los cientos de millones de personas que las toman habitualmente.

El costo beneficio fue claramente probado y una gran cantidad de estados nacionales ahorran dinero en revascularizaciones y cuidados intensivos, al brindarle cobertura de estatinas a los pacientes con riesgo cardiovascular alto.

Las estatinas mostraron, con los estudios clínicos, tener la mejor información médica disponible. Existen estudios aleatorizados en una gran cantidad de situaciones clínicas diferentes, tales como dislipemia asociada a hipertensión, a diabetes, en ancianos, en insuficiencia renal y múltiples estudios en riesgo CV alto, intermedio y bajo.

Recientemente, el estudio *West of Scotland* demostró el efecto legado del tratamiento con estatinas. Este efecto favorable sobre la morbimortalidad CV se mantiene luego de quince años de suspendida una estatina. Los cinco primeros años de tratamiento se continuaron con el seguimiento a veinte años de la cohorte de pacientes. Las curvas de sobrevida continuaban separadas

para una gran variedad de puntos finales. Estos datos tienen una gran importancia para los tratamientos crónicos.

Las estatinas también demostraron, a través de diferentes métodos de imágenes para aterosclerosis, regresión de la misma y estabilización de las placas. También demostraron que la regresión y la estabilización de las placas se correlaciona con reducción de los eventos CV.

Las estatinas también son útiles en pacientes que no tienen el colesterol elevado, pero que tienen presentes factores de riesgo tradicionales o emergentes. Esto lo demostró el estudio Hope 3, en pacientes que tenían disglucemia, insuficiencia renal, índice cintura cadera alterado, y que tuvieron beneficio en eventos con 10 mg de rosvastatina.

Los frecuentes rumores o información lega sobre efectos adversos de las estatinas son muy dañinos. El grupo de Estudios de Oxford, liderado por Collins, informó que por estos rumores hubo 200000 personas de alto riesgo que suspendieron su tratamiento con estatinas en Inglaterra. Esto se acompañó demás de 1000 eventos cardiovasculares, que podrían haber sido evitados si los pacientes no suspendían el tratamiento. Collins hizo una fuerte declaración por este motivo.

La combinación de estatinas con otros agentes con mecanismo de acción diferente, no habían dado resultados concluyentes

en estudios de morbimortalidad cardiovascular. El estudio IMPROVE IT demostró sinergia entre simvastatina y ezetimibe lo que además se acompañó de una reducción de eventos CV. Esta sinergia o potenciación es especialmente importante en pacientes de alto riesgo, como los que se incluyeron en este estudio, y así también en los hiporespondedores o en la hipercolesterolemia familiar.

Las recomendaciones 2013 de ACC-AHA sugerían no medir la respuesta a las estatinas y enfocarse únicamente en dar la dosis recomendada en esa guía. Esto estaba expresado en el dicho popular “dispare y olvídate” o *“fire and forget”*. Muchos autores no estuvieron de acuerdo con esta estrategia recomendada.

El metaanálisis de los valores de lípidos de grandes estudios clínicos publicado por Boekhold, demostró que hay una gran variabilidad en la reducción de las lipoproteínas en los pacientes tratados con estatinas. Este metaanálisis demostró que existen hiperespondedores, y aun respondedores pardojales, a quienes les sube el LDL cuando reciben estatinas. Teniendo en cuenta estos resultados reportados parece importante ahora medir la respuesta de cada paciente, y adecuar la dosis a dicha respuesta.

Las estatinas cambiaron la prevención cardiovascular desde que se publicó el estudio 4S en 1994, el primer estudio clínico de morbimortalidad cardiovascular con estatinas. En los estudios subsiguientes se observó una reducción de la morbimortalidad cardiovascular que aumentaba cuanto mayor era la reducción del LDL.

Los estudios clínicos realizados mostraron una alta eficacia terapéutica en múltiples situaciones clínicas diferentes. Nos enfocaremos en este capítulo en cómo usar los conocimientos farmacológicos para el mayor beneficio posible de los pacientes.

Uso racional y mecanismo de acción

Uso racional es también usar los conocimientos de farmacodinamia para el mayor beneficio del paciente.

Todos los esterolos del cuerpo provienen del mevalonato, que es producido por la enzima HMG-coA reductasa. Todas las estatinas inhiben este proceso compitiendo con su sitio de unión catalítico. Las estatinas son inhibidores competitivos con alta afinidad por la HMG-coA. La afinidad varía según las diferentes estatinas, y esto influencia la reducción del LDL.

La unión de la estatina HMG-coA produce una reducción de la síntesis hepática del colesterol y, por otro lado, la síntesis de factores de transcripción nucleares, específicamente el SREBP (Figura 1).

La proteína SREBP es el regulador central de la concentración de colesterol y esterolos en el hígado. El colesterol es una sustancia muy importante, pero su exceso genera aterosclerosis. Por lo tanto, el control de los niveles de colesterol debe ser muy preciso. Los receptores al LDL y la PCSK9 son las herramientas que usa el SREBP para regular la captación del LDL de la sangre.

Podríamos hacer una analogía con la regulación de la temperatura de un motor de auto. El motor funciona mal si la temperatura es muy baja o muy alta. El motor la puede regular cerrando la entrada de agua fría, o encendiendo el ventilador para enfriarla. El hígado tiene este sensor central, la SREBP. Esta proteína hepática sensa la concentración de colesterol y tiene tres mecanismos para regularla, que son los receptores al LDL, la PCSK9, y la HMG CoA reductasa.

Estos tres mecanismos de regulación del colesterol hepático pueden parecer antagonistas o superponerse, pero logran una precisa regulación del colesterol hepático y

compuestos relacionados. Esta regulación tan precisa es esencial en pacientes coronarios o con enfermedades genéticas, que deben mantener muy bajo su LDL, debido a la severidad de estas condiciones. Las estatinas aumentan la PCSK9 y ya hay drogas antagonistas de la PCSK9.

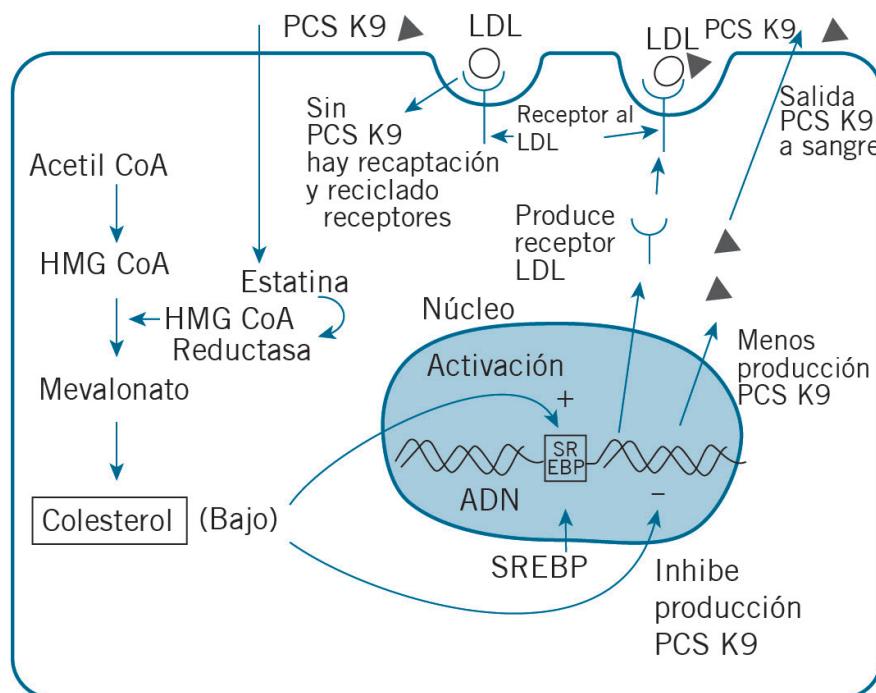
Uno de los procesos más importantes que genera la SREBP es el aumento de la transcripción de receptores LDL, que luego migran a la superficie. Estos receptores

se unen a la Apo B de las LDL y las VLDL, que son luego ingresadas en el hepatocito. Cuanta más captación hay de estas lipoproteínas, más se reduce el LDL de la sangre.

Desde el descubrimiento de la proteína PCSK9, aumentó mucho el conocimiento sobre cómo son afectadas estas proteínas cuando hay reducción del colesterol hepático. La PCSK9 se produce en el hígado, y luego es secretada a la circulación, donde se une a los receptores LDL en la membrana

Figura 1

Hepatocito: regulación del metabolismo del colesterol por HMG y el efecto en los receptores



del hepatocito.

Los receptores al LDL aumentan siempre que hay una reducción del colesterol hepático, producida por la dieta, las estatinas o los agentes intestinales que hacen perder colesterol en el intestino. Todos estos agentes mencionados tienen sinergia con las estatinas. Esto puede dramatizarse diciendo 1+1=4 en lugar de 2.

Uso racional y farmacocinética

¿Qué es también el uso racional de las estatinas? Es brindar el máximo beneficio al paciente y el menor riesgo. Es también aprovechar al máximo las características farmacocinéticas para evitar los efectos adversos (aunque poco frecuentes) que producen las estatinas.

Lovastatina y simvastatina son prodrogas que deben activarse, el resto de las estatinas no deben activarse para actuar. Las estatinas difieren en la solubilidad en los lípidos, y cuanto más solubles, más fácilmente atraviesan las membranas. Todas entran al hígado, a través de péptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP).

Biodisponibilidad

Solo una pequeña proporción de la estatina administrada llega a la circulación sistémica. Esto es importante porque la concentración plasmática correlaciona con la probabilidad de efectos adversos, por ejemplo, cuanto más alto el pico plasmático, mayor es la difusión y la concentración en el músculo y, por lo tanto, las chances de miopatía.

Eliminación renal y vida media

Luego de la absorción de las estatinas, más del 80 % se elimina por el hígado y

el intestino, pero una pequeña porción se elimina en el nivel renal, siendo simvastatina y pravastatina las que tienen mayor eliminación renal. En pacientes con *clearance* de creatinina menor a 30 ml/min, es mejor elegir aquellas con baja eliminación renal como fluvastatina y atorvastatina.

La vida media de las estatinas varía entre dos horas para lovastatina y simvastatina, a más de 12 horas para atorvastatina y rosuvastatina. Pero debido a la cinética intrahepática y de las lipoproteínas, todas las estatinas se pueden administrar una vez por día. Siempre es preferible administrarlas a la noche porque el ritmo circadiano aumenta la síntesis de colesterol y tienen entonces mayor eficacia.

Metabolismo

Las estatinas liposolubles se metabolizan convirtiéndose en sales hidrosolubles y también conjugándose con glucuronido para ser más fácilmente eliminados por los citocromos (CYP). Las estatinas más antiguas se eliminan por el CYP 3A4, y las otras por el 2C9. El 3A4 es importante porque muchas drogas lo utilizan como vía metabólica y pueden competir, alterando las concentraciones sanguíneas de las estatinas.

Interacciones farmacológicas

Todas las drogas que inhiben el citocromo P-450 3A4 pueden interferir con el metabolismo de lovastatina y simvastatina. Esto puede aumentar las concentraciones plasmáticas lo cual se asocia con más efectos adversos. Las drogas antifúngicas son las más frecuentes inhibidoras del 3A4 junto con eritromicina, claritromicina y varios de los inhibidores de proteasa usados para el tratamiento de HIV. También los bloquean-

tes cárnicos como diltiazem y verapamilo son inhibidores.

Las concentraciones plasmáticas altas aumentan la difusión y entrada de estatina al músculo y, por consiguiente, el riesgo de miopatía y rabdomiolisis. Por lo tanto, cuando usamos estatinas como lovastatina y simvastatina debemos evitar otras drogas que usen el mismo citocromo o evitar aquellas drogas muy potentes inhibidores, como los antifúngicos.

El jugo de pomelo también es un potente inhibidor del citocromo 3A4 y debería evitarse o tomarse en muy pequeñas cantidades y no a la noche, en los pacientes que toman lovastatina y simvastatina.

La ciclosporina usada como inmunosupresor interfiere con el transporte OATP que utilizan la mayoría de las estatinas con la excepción de la fluvastatina.

La más importante interacción de las estatinas es con el gemfibrozil, que interfiere con la entrada en el hepatocito, vía OATP. El gemfibrozil también inhibe las enzimas de la glucuronidación de las estatinas. Por lo tanto, esta inhibición puede aumentar la concentración de las estatinas hasta ocho veces.

Un aumento tan importante de la concentración plasmática eleva las posibilidades de miopatía y rabdomiolisis por mayor entrada de la estatina del músculo y sus efectos deletéreos en el músculo.

Efectos adversos

Síntomas musculares

La mialgia es el EA más frecuente con las estatinas, que no tenía hasta ahora una clasificación diagnóstica adecuada. Entonces era común confundirla con otros dolores osteomusculares. También puede ser el “chivo

expiatorio” de mialgias y los traumatólogos, que decían a sus pacientes que el dolor era por la estatina.

La NLS clasificó los síntomas musculares asociados a estatinas (SMAE) por un sistema de puntaje (Tabla 1):

Los puntos centrales del diagnóstico están dados por:

- La secuencia de aparición y desaparición de síntomas.
- La bilateralidad o simetría.
- La falta de relación con ejercicio intenso previo.
- La clara localización muscular.
- La utilización de una clasificación habitual de efectos adversos para otras drogas, la clasificación de Naranjo según secuencia.

De esta clasificación se desprende que la mialgia o debilidad tiene relación con la concentración sanguínea máxima de estatina (pico) y su difusión y entrada a músculo. De ahí se desprende que a reducir la dosis a la mitad el pico sérico se reducirá y lo mismo la entrada a músculo.

Menos entrada a músculo en general correlaciona con menor intensidad de mialgia o debilidad muscular. Esta última manifestación es menos frecuente que la mialgia. Se puede volver a reducir la dosis a la mitad nuevamente y monitorear los síntomas, esto puede volver a repetirse hasta llegar a mialgias tolerables para el paciente.

Una vez alcanzado un nivel tolerable de mialgia o debilidad, si el paciente no llega a la reducción deseada se puede agregar ezetimibe. El ezetimibe reduce el LDL entre

15 a 18%, lo que es equivalente a la dosis inicial o el equivalente de duplicar 3 veces la estatina. Es muy posible que esto ayude a lograr el LDL deseado.

Elevación de transaminasas

Este es uno de los motivos más frecuentes de preocupación de pacientes y médicos. Es causa de suspensión del tratamiento y esto es un problema en pacientes de alto riesgo.

La elevación de transaminasas de más de 3 veces el máximo normal se observa en 1% de los pacientes tratados con dosis bajas en 2,5% con dosis máximas. En los estudios clínicos la incidencia es solo un poco más alta que en el grupo placebo. Tan pequeña

es esta diferencia que la Sociedad de Lípidos Americana sugirió no monitorear transaminasas en los pacientes tratados y solo monitorear síntomas de hepatopatía como ictericia, anorexia, astenia, etc.

Si el paciente tiene síntomas de hepatopatía más elevación de transaminasas > 3 veces y también elevación de la bilirrubina > a 2 veces el normal, se debe suspender la estatina y seguir al paciente. En el caso mencionado hay 3 alteraciones simultáneas de la función hepática. Los casos de falla hepática son muy raros y se ven en 1 de cada millón de pacientes / años. Pocos casos pudieron demostrar una relación causal con la estatina.

Tabla 1

SMAE: síntomas musculares asociados a estatinas

Síntomas clínicos, nuevos o aumentados e inexplicables	
Distribución regional / patrón	Simétrico, flexor en cadera, ingle. Simétrico, gemelos. Simétrico proximal superior. No específico, asimétrico, intermitente.
Patrón temporal	Inicio de síntomas < 4 semanas. Inicio de síntomas 4 - 12 semanas. Inicio de síntomas > 12 semanas.
Suspensión estatina	Mejora al suspender < 2 semanas. Mejora al suspender 2 - 4 semanas. NO mejora al suspender (> 4 semanas).
Reinicio de estatina	Iguales síntomas al reiniciar < 4 semanas. Iguales síntomas al reiniciar (4 - 12 semanas).
Score clínico de mialgia por estatina	
	Probable 9 - 11 Posible 7 - 8 Improbable < 7

Eficacia sobre el LDLc, los triglicéridos y la dislipemia aterogénica

La reducción del LDL es el efecto más importante de las estatinas y el que se relaciona directamente con la reducción de la morbimortalidad cardiovascular (Tabla 2).

Se realizaron muchos estudios para comparar la eficacia de las diferentes estatinas, tales como el estudio Stellar. Estos resultados fueron confirmados en múltiples estudios clínicos posteriores.

Las estatinas reducen los triglicéridos alrededor de un 20 %, y esta reducción está relacionada con la potencia de cada una de ellas. Casi todos los pacientes con triglicéridos mayores a 200 tienen dislipemia aterogénica, que es una condición con HDL bajo, remanentes y LDL pequeñas y densas asociados.

En estos pacientes con dislipemia aterogénica hay que reducir el riesgo cardiovascular reduciendo el LDL y también el VLDL, lo cual simultáneamente reduce el número y la composición de las partículas, incluido los remanentes. El número de partículas es un buen predictor de la enfermedad cardíaca y las estatinas reducen el número total de estas partículas aterogénicas.

La atorvastatina reduce en un 45 % las partículas pequeñas y densas. Una buena meta terapéutica en esta situación es usar el colesterol no-HDL, que incluye todas estas partículas aterogénicas. Las estatinas aumentan el HDL, entre un 5 y 10 % siendo la rosuvastatina la que más lo eleva y la atorvastatina la que menos. Los mecanismos potenciales para este efecto son la supraregulación del sistema de transporte *ATP Binding Casette*, y otro mecanismo, la transferencia de colesterol entre HDL y VLDL.

Efectos sobre la morbimortalidad cardiovascular

Una larga lista de estudios clínicos con puntos finales positivos demostró una muy robusta reducción de la morbimortalidad CV. Treinta estudios clínicos con estatinas, en casi 200000 pacientes, son la evidencia de que se ha trasladado a múltiples recomendaciones de tratamiento con ellas para reducir el riesgo CV.

Muchas de las manifestaciones de la enfermedad cardiovascular mejoran con su uso, tanto en pacientes de bajo riesgo, moderado, alto y muy alto riesgo. También hay beneficios en ambos sexos, en pacientes

Tabla 2

Definición del tipo de tratamiento con estatinas en función de su capacidad para reducir el colesterol

Estatinas de baja intensidad Descenso del LDLc < 30%	Estatinas de moderada intensidad Descenso del LDLc 30 – 50%	Estatinas de alta intensidad Descenso del LDLc 50%
Simvastatina 10 mg	Simvastatina 20 – 40 mg	Simvastatina 20 – 40 mg
Pravastatina 10 – 20 mg	Atorvastatina 10 – 20 mg	Atorvastatina 10 – 20 mg
Fluvastatina 20 – 40 mg	Rosuvastatina 5 – 10 mg	Rosuvastatina 5 – 10 mg
	Pravastatina 40 – 80 mg	Pravastatina 40 – 80 mg
	Fluvastatina 40 mg bid / 80 mg XL	Fluvastatina 40 mg bid / 80 mg XL

con diabetes, hipertensión, ACV, y diversos grados de insuficiencia renal.

El metaanálisis del grupo CTT se utiliza para evaluar el agrupado de todos los datos de las estatinas en los puntos finales cardiovasculares.

Los eventos coronarios mayores (muerte coronaria e infarto no fatal) se reducen en un 24 % cada 40mg de reducción de LDL. La reducción de eventos aumenta aún más con mayores reducciones del colesterol LDL. La mayoría de los estudios tuvo un promedio de cinco años de duración, por lo tanto, una mayor duración de tratamiento podía reducir aún más los eventos cuando se trata a los pacientes.

Las estatinas también reducen otros eventos tales como revascularización, accidente cerebro vascular, y mortalidad total. La mortalidad de todo tipo de causas fue reducida en un 10 % por esa misma reducción del LDL. Las muertes no cardiovasculares no son afectadas por el tratamiento con estatinas. La hipótesis de mayores muertes por cáncer durante la etapa inicial de las estatinas no pudo ser demostrada y en realidad fue descartada en el estudio IMPROVE IT.

Prevención primaria y secundaria

Durante la primera década del uso de las estatinas hubo un predominio de estudios de riesgo cardiovascular compuesto. Estos últimos diez años tuvieron un predominio de estudios con dosis altas de estatinas en situaciones de alto riesgo cardiovascular.

El estudio West of Scotland, el AFCAPS y el ASCOTT y El JUPITER incluyeron personas sin enfermedad cardiaca, pero con varios factores de riesgos cardiovasculares asociados. Basados en todos estos resultados es que la Guía 2013 ACC/AHA recomen-

dó estatina de moderada y alta intensidad en este tipo de pacientes con más de 7,5 % de riesgo calculado y con una edad entre 40 y 75 años. La IAS y la NLA, recomendaron un LDL óptimo de 100 mg/dL en estos pacientes.

Subpoblaciones y poblaciones especiales

Ancianos

Los estudios clínicos demostraron beneficios en personas mayores de 65 años hasta los 80 años. La preocupación después de esa edad se debe a la cantidad de medicamentos que dichas personas reciben habitualmente.

Un nuevo medicamento siempre tiene un potencial de interacciones medicamentosas y efectos adversos. Los ancianos suelen tener reducida su función renal y hepática, pero estas insuficiencias generalmente no son un problema con las estatinas.

Diabetes incidente, o de novo, secundaria a las estatinas

Esto fue descripto por primera vez en el estudio JUPITER y se realizaron metaanálisis debido a la preocupación que causó. Estos concluyeron que la frecuencia era más alta con las estatinas potentes como rosuvastatina y atorvastatina. La frecuencia también era más elevada con las dosis más altas.

Muchos investigadores concluyeron que la reducción del riesgo CV muy alto en los pacientes que reciben dosis altas es sobre-pasado por el riesgo aumentado de diabetes. Los grupos más vulnerables son los pacientes que tienen disglucemia, antecedente familiar de diabetes y los obesos.

Conclusiones

El uso racional de las estatinas es brindar el máximo beneficio a los pacientes con estas drogas tan importantes por su impacto en la enfermedad CV. También es racional no privar a los pacientes de las dosis que fueron testeadas en los estudios clínicos para cada condición clínica específica.

Uso racional también es comunicar a los pacientes que estas son drogas de por vida y que no son medicamentos para reducir el colesterol, sino para reducir las probabilidades de eventos coronarios y ACV. La información y motivación del paciente para mantener la compliance es una parte muy importante del tratamiento.

Lecturas sugeridas

- Ballantyne, C, et al. ClinicalLipidology. 2015 by Saunders ISBN 978-0-323-28786-9.
- Brown AS. Primary prevention of coronary heart disease: implications of the Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study (AFCAPS/TexCAPS). *Curr Cardiol Rep.* 2000 Sep;2(5): 439-44.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes *N Engl J Med.* 2015;372: 2387-97.
- Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet.* [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5).
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380: 581-90.
- Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy. *Circulation.* 2016;133: 1073-1080.
- Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther.* 2004;26: 1388-99.
- Mampuya WM, Frid D, Rocco M, et al. Treatments strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J.* 2013;166: 597-603.
- Miller PE, Martin SS. Approach to Statin Use in 2016: an Update. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18: 20.
- Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe / Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Feb 2;67(4): 353-61.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365: 2078-87.
- Qian C, Wei B, Ding J, et al. Meta-analysis comparing the effects of rosuvastatin versus atorvastatin on regression of coronary atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol.* 2015;116: 1521-6.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.
- Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. Assessment by the statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8: S58-71.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have a average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361: 1149-58.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333: 1301-7.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63: 2889-934.
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374: 2021-31.

Editorial Sciens
Agosto de 2020