



FONDO
EDITORIAL
COMUNICACIONAL



Aterosclerosis y Síndromes Coronarios

Jorge Cosme
Alayo Paredes



FONDO
EDITORIAL
COMUNICACIONAL

Aterosclerosis y Síndromes Coronarios

Jorge Cosme
Alayo Paredes

ATEROSCLEROSIS Y SÍNDROMES CORONARIOS

Autor

Jorge Cosme
Alayo Paredes

Editado por:

© Colegio Médico del Perú

Fondo Editorial Comunicacional

Malecón Armendáriz 791, Miraflores, Lima 18, Perú.

Teléfono: 213 1400 Anexo: 2601

www.cmp.org.pe

Revisión de estilo

Beatriz Elena Gonzales La Rosa

ISBN: 978-612-49026-3-5

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional N° 2022-13388

Diseño y Diagramación

Impresión Arte Perú SAC

Impresión

Impresión Arte Perú SAC

Jr. General Orbegoso 249 - Breña

999698361 - 998738077

contacto@impresionarteperu.com

Primera edición, Lima, Perú, noviembre de 2022

Tiraje: 500 ejemplares

Prohibida la reproducción de este libro por cualquier medio, total o parcialmente, sin permiso expreso de los editores



COMITÉ EJECUTIVO NACIONAL Período 2022-2024

Decano	: Dr. José Raúl Urquizo Aréstegui
Vicedecano	: Dr. Alfredo Alonso Celis López
Secretaria del Interior	: Dra. Wilda Cecilia Silva Rojas
Secretario del Exterior	: Dr. Víctor Leonel Llacsá Saravia
Tesorero	: Dr. Wilder Alberto Díaz Correa
Vocales	: Dr. Herminio Renán Hernández Díaz Dra. Amelia Cerrate Ángeles Dr. César Augusto Portella Díaz Dr. Leslie Marcial Soto Arquíñigo
Accesitarias	: Dra. Celia Betzabet Moisés Alfaro Dra. Milagros Dalila Sánchez Torrejón

CONSEJOS REGIONALES DEL COLEGIO MÉDICO DEL PERÚ

Dra. Elena Victoria Rios De Edwards	CONSEJO REGIONAL I LA LIBERTAD
Dr. Miguel Ángel Pinedo Saboya	CONSEJO REGIONAL II IQUITOS
Dr. Ildauo Aquirre Sosa	CONSEJO REGIONAL III LIMA
Dra. Armida Concepcion Rojas Dávila De Izaguirre	CONSEJO REGIONAL IV HUANCAYO
Dr. Antony Gustavo Tohalino Meza	CONSEJO REGIONAL V AREQUIPA
Dra. Eliana Janette Ojeda Lazo	CONSEJO REGIONAL VI CUSCO
Dr. Christian Yuri Requena Palacios	CONSEJO REGIONAL VII PIURA
Dr. Ronald Jimmy Agüero Acuña	CONSEJO REGIONAL VIII CHICLAYO
Dr. Luis Felipe Muñante Aparcana	CONSEJO REGIONAL IX ICA
Dr. Andrei Alekseevich Kochubei Hurtado	CONSEJO REGIONAL X HUÁNUCO
Dr. Alberto Fernando Del Valle Espejo	CONSEJO REGIONAL XI HUARAZ
Dr. Jorge Eliseo López Claros	CONSEJO REGIONAL XII TACNA
Dr. Carlos Abelardo Morales Hernández	CONSEJO REGIONAL XIII PUCALLPA
Dr. Carlos Alberto Neira Ortega	CONSEJO REGIONAL XIV PUNO
Dr. Efraín Salazar Tito	CONSEJO REGIONAL XV SAN MARTÍN
Dr. Waldo Franz López Gutiérrez	CONSEJO REGIONAL XVI AYACUCHO
Dra. Patricia Isabel Ocampo Quito	CONSEJO REGIONAL XVII CAJAMARCA
Dr. Luis Alberto Ortiz Pilco	CONSEJO REGIONAL XVIII CALLAO
Dr. Carlos Humberto Quiroz Urquizo	CONSEJO REGIONAL XIX CHIMBOTE
Dr. Manuel Alejandro Pomazongo Goyas	CONSEJO REGIONAL XX PASCO
Dr. Giancarlo Urquizo Pereira	CONSEJO REGIONAL XXI MOQUEGUA
Dr. José Luis Osorio Ticona	CONSEJO REGIONAL XXII APURÍMAC
Dra. Lourdes Liliana Feijoo Oyola	CONSEJO REGIONAL XXIII TUMBES
Dr. Lino Elmer Rodríguez Julcamanyan	CONSEJO REGIONAL XXIV HUANCVELICA
Dr. Jorge Arturo La Torre y Jiménez	CONSEJO REGIONAL XXV AMAZONAS
Dr. Elard Arturo Castor Cáceres	CONSEJO REGIONAL XXVI MADRE DE DIOS
Dr. Juan Carlos Nicho Viru	CONSEJO REGIONAL XXVII LIMA PROVINCIAS

FONDO EDITORIAL COMUNICACIONAL - FEC

Dr. OSCAR PAMO REYNA

Director del FEC

Médico Internista Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Miembro del FEC

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Académico de número, Academia Nacional de Medicina

Dr. JORGE GONZÁLEZ MENDOZA

Médico infectólogo

Secretario del FEC

Moderador, Programa para la Monitorización de Enfermedades Emergentes (ProMED). International Society of Infectious Diseases

Dr. CIRO MAGUIÑA VARGAS

Médico Infectólogo Tropicalista Dermatólogo

Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

Académico de número - Academia Nacional de Medicina

Dr. RICARDO IVÁN ÁLVAREZ CARRASCO

Instituto Nacional Materno Perinatal

Asociación Médica Peruana de Patología Clínica

Academia Panamericana de Historia de la Medicina

Asociación de Historia de la Medicina Peruana

Dr. ALBERTO EMILIO ZOLEZZI FRANCIS

Director Comité Editorial y miembro del FEC

Médico Gastroenterólogo

Hospital Nacional María Auxiliadora

Universidad Ricardo Palma

Dr. HORACIO VARGAS MURGA

Médico Psiquiatra

Docente Principal de la UPCH

Médico Asistente

Instituto Nacional de Salud Mental

“Honorio Delgado - Hideyo Noguchi”

Presentación del CMP

El Comité Directivo del Fondo Editorial Comunicacional (FEC) ha decidido auspiciar y financiar la primera edición de este importante MANUAL DE ATEROSCLEROSIS Y SÍNDROMES CORONARIOS, del autor Jorge Cosme Alayo Paredes, quien no solo cumple con los requisitos de calidad, pertinencia, oportunidad, equidad y respeto que consagran nuestro reglamento, sino que aborda un tema de interés en el quehacer médico diario, vivencias y otros aspectos de la salud.

Esta edición del MANUAL DE ATEROSCLEROSIS Y SÍNDROMES CORONARIOS, tiene 308 páginas.

El decano y el director general del FEC/CMP felicita al autor por la claridad y calidad del contenido de los temas presentados. Con esta nueva publicación, el CMP cumple con el deber histórico de colaborar con la difusión del conocimiento, en la era que estamos viviendo, difusión que es fundamental para el desarrollo del individuo y de la sociedad.

Miraflores, noviembre de 2022



Dr. Raúl Urquiza Aréstegui
Decano Nacional del CMP
2022-2024



Dr. Oscar Pamo
Director del Fondo Editorial
Comunicacional CMP

Prefacio

Las enfermedades cardiovasculares son las primeras causas de morbilidad y mortalidad que afectan a la población de todos los países del mundo. Son dolencias como hipertensión arterial, cardiomiopatías, arritmias, fiebre reumática, endocarditis infecciosa, pericarditis y enfermedad cardiaca arterial coronaria. En algunas enfermedades su mecanismo fisiopatológico es conocido y en otras, no.

Desde su conocimiento como enfermedad, la aterosclerosis ha necesitado cerca de 100 años para entender su causa y buscar una terapia efectiva. Los primeros informes que relacionaron el colesterol con la aterosclerosis fueron escritos en 1910. En 1929, Macheboeuf realiza estudios de las grasas en el plasma y define a las lipoproteínas como los transportadores de la grasa a través de la sangre. Donner, en 1948, describió la composición de las lipoproteínas y en 1955 separó las lipoproteínas por su densidad, y fue el primero en plantear que los ataques cardiacos no sólo se correlacionaban con niveles altos de colesterol, sino también con el colesterol contenido en las partículas de LDL-C y observó que los ataques cardiacos eran menores cuando el HDL-C se encontraba elevado. Goldstein y col. describió la relación entre LDL-C y la aterosclerosis.

La conexión epidemiológica entre colesterol y aterosclerosis coronaria fue bien establecida y la incidencia de ataques cardiacos era linealmente proporcional al nivel de colesterol. El conocimiento del proceso de la aterosclerosis es cada vez mejor comprendido: se ha pasado de estudios anatomopatológicos de las arterias, y el conocimiento de la biología molecular de la placa ateromatosa, al proceso inflamatorio "per se".

La placa de ateroma se desarrolla en tres estadios: la estría grasa, el pre ateroma, y el ateroma propiamente dicho, el que se define cuando el núcleo lipídico se rodea de células musculares lisas, atraídas desde la capa media por factores quimiotácticos, y que van a sintetizar elastina, colágeno, constituyendo una cápsula o envoltura, alrededor del núcleo lipídico. El desarrollo de la placa ateromatosa puede ser lento en las llamadas placas estables, que podrían ocasionar síntomas como el angor pectoris, y lograr mantenerse por muchos años este proceso aterosclerótico. Sin embargo, en más del 50 % de los casos, existe un tipo de placa llamada vulnerable o inestable que, aunque obstruye menos del 35 % de la luz del vaso, puede romperse violentamente, provocando trombosis que consigue ocluir la totalidad del vaso en unos minutos y producir un síndrome isquémico coronario agudo o la misma muerte del paciente. Un trombo oclusivo complica la aterosclerosis, provocando la reducción del flujo sanguíneo en una coronaria y las consecuencias en la funcionabilidad de la fibra cardiaca, que la lleva a la necrosis.

Es en este contexto, que es necesario dar a conocer a la comunidad la importancia de la enfermedad aterosclerótica en la población en general y en personas con factores de riesgo en particular, como diabéticos, hipertensos, obesos, mayores, sexo femenino, y en personas con antecedentes familiares de infarto de miocardio.

Esta preocupación me motivó y llevó a escribir este libro, que pongo al alcance de los estudiantes de la salud, médicos generales y por qué no también de los cardiólogos.

Jorge Alayo Paredes

Prólogo

En este nuevo esfuerzo editorial del Dr. Jorge Alayo Paredes se desarrollan tópicos de mucha trascendencia en el campo de la cardiología, donde la enfermedad coronaria isquémica sigue siendo la primera causa de muerte en el mundo. Sin embargo, es una entidad clínica prevenible, en la que los cambios de estilos de vida producen una marcada reducción de la morbilidad y mortalidad cardiaca. El capítulo de Prevención Primaria de la Enfermedad Cardiovascular encierra una serie de lecciones que se deben tener en cuenta para educar a nuestra comunidad en cómo evitar la enfermedad coronaria isquémica.

El capítulo de dislipidemia es fundamental para entender el proceso de la aterosclerosis, definir que a mayor LDL-colesterol mayor enfermedad coronaria, y que las conductas tanto del régimen higiénico-dietético como del régimen farmacológico, han demostrado una relación lineal y una asociación causal entre la reducción absoluta del LDL-colesterol y el riesgo de la enfermedad isquémica. Si bien la medicina encierra una serie de mitos aún vigentes, abordar el tema de lácteos y del huevo en un lenguaje claro y conciso hace de ese capítulo un acápite aleccionador.

Ingresar a los tópicos de Infarto del Miocardio, bien sea con ST elevado y sin elevación del ST, es abordar conceptos que están en constantes cambios por los avances con novedosas drogas, que permiten algoritmos de mucha utilidad para el médico a fin de poder aplicar a sus pacientes drogas amparadas en un paraguas de estudios clínicos que brindan seguridad y eficacia.

La otra cara de la moneda es el estadio crónico de la enfermedad isquémica, comprendiendo a través de sus líneas que la enfermedad coronaria debe ser entendida como una situación crónica y estable, pero que puede tener muchas facetas de inestabilidad, mostrando que es una entidad totalmente dinámica.

Desarrollar el tema de la enfermedad coronaria en la mujer es una gran oportunidad de demostrar la trascendencia de la enfermedad isquémica en el género femenino como causa de muerte. Es común escuchar que un varón comente que tuvo un infarto, pero que una mujer lo diga es poco común, y es que de cada tres hombres que se infartan estadísticamente uno fallece y dos lo pueden comentar, mientras que en la mujer de cada dos infartadas, 1,8 fallecen, por ello no es frecuente que conozcamos que la mujer también se infarta, arrastramos el mito que el infarto es en hombres y no de la mujer. Este capítulo nos aclara múltiples tópicos que muestran ciertas diferencias clínicas y fisiopatológicas entre ambos géneros.

El infarto de miocardio en ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva denominado MINOCA, que fue documentado hace más de 75 años cuando la autopsia reportó necrosis miocárdica en ausencia de aterosclerosis coronaria significativa, ha generado subsecuentes estudios que confirman su ocurrencia y su importancia en el mundo actual, es una sección muy recomendable de lectura.

Un gran avance en el campo farmacológico son los nuevos anticoagulantes orales (NACOs), considerando que la warfarina, muy útil y noble en su inicio pero con muchos limitantes e interacciones con otros fármacos, ha permitido tener nuevas herramientas en el campo cardiológico y sobre todo en la enfermedad coronaria, que complementa el arsenal terapéutico existente, desarrollar este tópico es un gran acierto del editor.

El shock cardiogénico es una complicación muy seria en el cardíopata, tiene alta mortalidad, por ello es necesario que en cualquier edición sobre enfermedad coronaria se debe abordar, y este libro no es la excepción, por ello los aspectos de etiología, fisiopatología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento, permite actualizarnos en esta sección.

Abordar la resucitación cardiopulmonar es un tema de gran utilidad, cuyo conocimiento y análisis es siempre necesario, ya que es una estrategia muy útil para salvar la vida de muchos enfermos, pero la decisión de realizarla debe ser tomada basada en la evidencia científica. Aquí se realiza una descripción acreditada.

Complementa esta frondosa revisión editorial el acápite del coronavirus y su compromiso cardiaco, resaltando la miocarditis, que es una seria complicación de los pacientes expuestos al SARS Cov2 y que pone en peligro su pronóstico y vida. Se trata de un análisis prolijo de cómo este agente viral afecta al corazón.

Finalmente, no me queda más que felicitar el interés que debe tener todo educador, como es el Dr. Jorge Alayo Paredes, quien a través de estas líneas muestra una vez más el afán de transmitir los conocimientos y difundirlos. La docencia es un sacerdocio de entrega que muchas veces no es valorado en el país, una nación prospera y crece si sus ciudadanos se educan con docentes cuyo único objetivo es la satisfacción de ver en sus alumnos que sus consejos y enseñanzas crean raíces que mañana más tarde producirán frutos. Gracias, una vez más, Dr. Jorge Alayo Paredes, porque la ciencia se alimenta de las publicaciones como esta maravillosa obra educativa.

Dr. Enrique Ruiz Mori

Presidente de la Sociedad Peruana de Cardiología

Agradecimiento

A DIOS:
MI CREADOR Y AMIGO INSEPARABLE

A MI ESPOSA:
COMPAÑERA, AMIGA
QUE DIOS ME DIO COMO COMPAÑERA

A MIS HIJOS:
AMIGOS Y CRÍTICOS SINCEROS
QUE MOLDEAN MI VIDA

A MI FAMILIARES:
QUE A LA DISTANCIA UNEN SUS SENTIMIENTOS
DESDE MI NIÑEZ.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. Proceso de aterosclerosis	11
CAPÍTULO 2. Dislipidemias y guías de manejo	16
CAPÍTULO 3. Hipertrigliceridemia y guías de tratamiento	35
CAPÍTULO 4. Dislipidemias en diferentes situaciones clínicas	41
CAPÍTULO 5. Prevención primaria de enfermedad cardiovascular	49
CAPÍTULO 6. Enfermedad arterial coronaria	67
CAPÍTULO 7. Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	89
CAPÍTULO 8. Angina inestable e IMA sin elevación del segmento ST	132
CAPÍTULO 9. Terapia antitrombótica en enfermedad aterosclerótica crónica estable	175
CAPÍTULO 10. Terapia antitrombótica durante PCI	183
CAPÍTULO 11. Síndrome coronario agudo y fibrilación auricular	189
CAPÍTULO 12. Enfermedad cardíaca isquémica en la mujer	196
CAPÍTULO 13. Enfermedad arterial coronaria no obstructiva	210
CAPÍTULO 14. Lácteos, huevos y riesgo cardiovascular	226
CAPÍTULO 15. Shock cardiogénico	254
CAPÍTULO 16. Resucitación cardiopulmonar	276
CAPÍTULO 17. COVID-19 y sistema cardiovascular	281
CAPÍTULO 18. Miocarditis/Cardiomiopatía inflamatoria	292

Capítulo 1

PROCESO DE LA ATEROESCLEROSIS

DR. ENRIQUE RUIZ MORI

Desde su conocimiento como enfermedad, la investigación de la aterosclerosis ha necesitado cerca de cien años para entender su causa y buscar una terapia efectiva, la cual aún no se ha terminado de conocer. Los primeros informes que relacionaron el colesterol con la aterosclerosis fueron escritos en 1910, cuando el químico alemán Adolf Windaus (Premio Nobel de Química 1928) descubrió que las placas ateroscleróticas de la aorta tenían 25 veces más colesterol que las aortas normales. Tres años más tarde, el patólogo ruso Nikolai Anitschov alimentó conejos con puro colesterol, generando hipercolesterolemia y una severa aterosclerosis de la aorta, investigación realizada en la Academia Militar Médica. En 1929, Macheboeuf realiza estudios de las grasas en el plasma y define a las lipoproteínas como los transportadores de la grasa a través de la sangre. La primera conexión genética entre colesterol y ataques cardíacos fue hecha en 1938 por el noruego Carl Müller, quien describió varias familias con elevados niveles de colesterol y ataques cardíacos prematuros (figura 1). John Gofman, en el Laboratorio Donner (1948), describió la composición de las lipoproteínas y en 1955, en la Universidad de California, separó las lipoproteínas por su densidad y fue el primero en plantear que los ataques cardíacos no sólo se correlacionaban con niveles altos de colesterol sino también con el colesterol contenido en las partículas de LDL-C y observó que los ataques cardíacos eran menores cuando el HDL-C se encontraba elevado. Joseph Goldstein y Michael Brown ganaron el premio Nobel en 1985 por describir la relación entre LDL-C y la aterosclerosis. En 1974, ellos ya habían encontrado que el nivel de LDL-C depende de su respectivo receptor, así como también demostraron que el hipercolesterolemia familiar es consecuencia de un fallo genético en el funcionamiento del receptor LDL-C. Estas investigaciones fueron publicadas en la revista Cell en 1976 y años más tarde, en 1984, publicaron en la misma revista la descripción del gen del receptor del LDL-C humano.

La conexión epidemiológica entre colesterol y aterosclerosis coronaria fue firmemente establecida por Ancel Keys de la Universidad de Minnesota, con el estudio de los 7 Países, donde luego de un seguimiento de diez años en una población de 15 000 hombres, la incidencia de ataques cardíacos era linealmente proporcional al nivel de colesterol.

Las células endoteliales juegan un rol crítico en la regulación de la homeostasis vascular, la disfunción endotelial está asociada con la patogénesis y progresión de enfermedad cardiovascular, renal, metabólica e infecciosa. La disfunción endotelial fue descrita inicialmente como un precursor de aterosclerosis por el desbalance entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras disponibles. Sin embargo, se han identificado mecanismos adicionales incluyendo reducción de la producción del óxido nítrico y respuesta aumentada pro inflamatoria, pro coagulante y proliferativa que llevan al desarrollo de la aterosclerosis (5).

La evidencia científica disponible acerca del papel que juega la hipercolesterolemia en el proceso de la aterosclerosis y la enfermedad coronaria isquémica provienen sobre todo de estudios epidemiológicos. Así tenemos que antes de 1987 se consideraba la cifra de colesterol de 300 mg/dL como valor límite para definir hipercolesterolemia, y es a partir de dicho año en que el National Cholesterol Education Program (NCEP) recomendó manejar un valor menor de 200 mg/dL como colesterol ideal y de 130 mg/dL para el LDL-Colesterol, estas cifras han ido reduciéndose en relación al estado clínico del paciente, al riesgo cardiovascular del individuo, entre otras cosas, llevando a que los pacientes de muy alto riesgo deben tener un valor menor de 55 mg/dL



Figura 1: Conexión entre colesterol y aterosclerosis

El conocimiento del proceso de la aterosclerosis cada vez es mejor comprendido: Se ha pasado de la macroscopía y de los diversos estudios anatomopatológicos de las arterias, al conocimiento de la biología molecular de la placa ateromatosa, al proceso inflamatorio “per se” con el descubrimiento de diversos mediadores químicos. Pero, a pesar de ello, la mortalidad sigue siendo aún alta y los reportes muestran que, de no haber cambios, se presentará un futuro incierto con

elevadas tasas de mortalidad. Y es que las enfermedades cardiovasculares son multifactoriales, hay diversos elementos que intervienen en su génesis, desarrollo, progresión y complicación. Fue un gran avance para su prevención la identificación mensurable de los denominados “Factores de Riesgo Cardiovascular” (un factor de riesgo es una característica que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye factor predictivo independiente y significativo del riesgo de presentar la enfermedad de interés). Los factores de riesgo cardiovascular pueden ser agrupados como factores modificables (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaco, diabetes, obesidad, sedentarismo, entre otros) y factores no modificables (edad, género, historia familiar), y controlando dichos factores de riesgo se puede evitar el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Según el nivel de los factores de riesgo se enfoca la terapia de la reducción del L-DLC (figura 2).

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO RECOMENDADO PARA TERAPIA DE LDL PRINCIPALES CAMBIOS DEL 2016 AL 2019		
Risk category	LDL GOALS (STARTING WITH UNTREATED LDL-C)	
	2016	2019
MUY ALTO RIESGO	<1.8 mmol/L (70 mg/dL) or >50% ↓ if LDL-C 1.8-3.5 (70 - 135 mg/dL)	< 55 MG/DL AND > 50% ↓ I A
ALTO RIESGO	<2.6 mmol/L (100mg/dL) or >50% ↓ if LDL-C 2.6-5.2 (100 - 200 mg/dL)	< 70 MG/DL AND > 50% ↓ I A
Moderate-risk	<3.0 mmol/L (115 mg/dL) IIa A	< 2.6 mmol/L (100 mg/dL)
Low-risk	<3.0 mmol/L (115 mg/dL) IIb A	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)

Mach F. et al. Eur Heart J 2019
doi: 10.1093/eurheartj/ehz455

IMPROVE IT 2015 FOURIER 2017 ODYSSEY 2018

Figura 2: Objetivo del LDL Colesterol en la población según el riesgo CV

El World Health Report del año 2002 encontró que tener colesterol elevado causa 4,4 millones de muertes (7,9 % del total), el tabaco casi 5 millones de muertes y la hipertensión arterial 7,1 millones de muertes prematuras. Actualmente en EE.UU. un ataque cardiaco ocurre aproximadamente cada 25 segundos, cada año 1 200 000 americanos tienen un nuevo (700 000) o recurrente (500 000) evento cardiovascular y 40 % mueren como consecuencia de ello.

La placa de ateroma se desarrolla en tres estadios (figura 3):

1. La estría grasa
2. El pre ateroma
3. El ateroma propiamente dicho

La estría grasa se caracteriza porque el colesterol se encuentra en el interior de las células espumosas, es decir es un colesterol intracelular. Cuando el LDL-colesterol deja su contenido graso en el subendotelio y en presencia de radicales libres se oxida el colesterol, se inicia el proceso inflamatorio en la arteria conocido como ateroma. El colesterol oxidado atrae a los macrófagos, los que ingresan a la pared arterial pasando a llamarse macrófagos, los cuales al ingerir el colesterol oxidado se convierten en célula espumosas.

El pre-ateroma es como consecuencia que las células espumosas, al tener un gran contenido de grasa oxidada en su interior, desarrollan un proceso de apoptosis, haciendo que el colesterol quede en el intersticio, es decir, es un colesterol extracelular, que va constituyendo un núcleo lipídico o "core".

El ateroma propiamente dicho se define cuando el núcleo lipídico se rodea de células musculares lisas, atraídas desde la capa media por factores quimiotácticos, y que van a sintetizar elastina, colágeno, constituyendo una cápsula o envoltura, alrededor del núcleo lipídico.

El desarrollo de la placa ateromatosa puede ser lento en las llamadas placas estables, pudiendo ocasionar síntomas como el angor pectoris, y mantenerse por muchos años este proceso aterosclerótico. Sin embargo, en más del 50 % de los casos, existe un tipo de placa llamada vulnerable o inestable, que, aunque obstruye menos del 35 % de la luz del vaso, puede romperse violentamente, provocando trombosis que podría ocluir la totalidad del vaso en unos minutos y producir un síndrome isquémico coronario agudo o la misma muerte del paciente (figura 4).

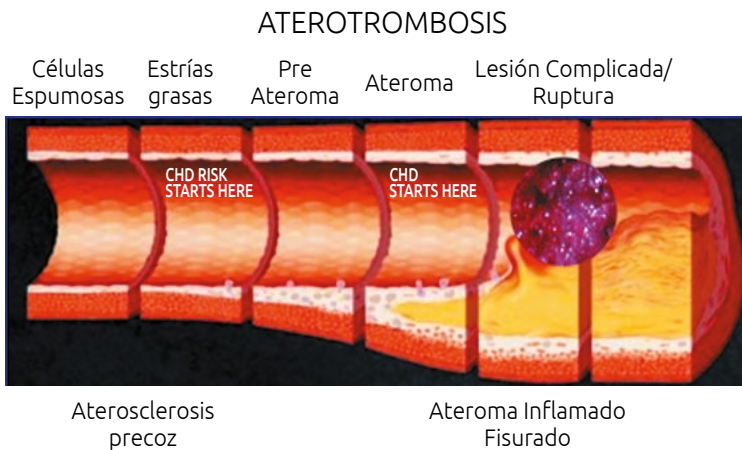


Figura 3. Desarrollo del ateroma

Un trombo oclusivo complica la aterosclerosis, provocando la reducción del flujo sanguíneo en una coronaria y las consecuencias en la funcionalidad de la fibra cardiaca, que la lleva a la necrosis.

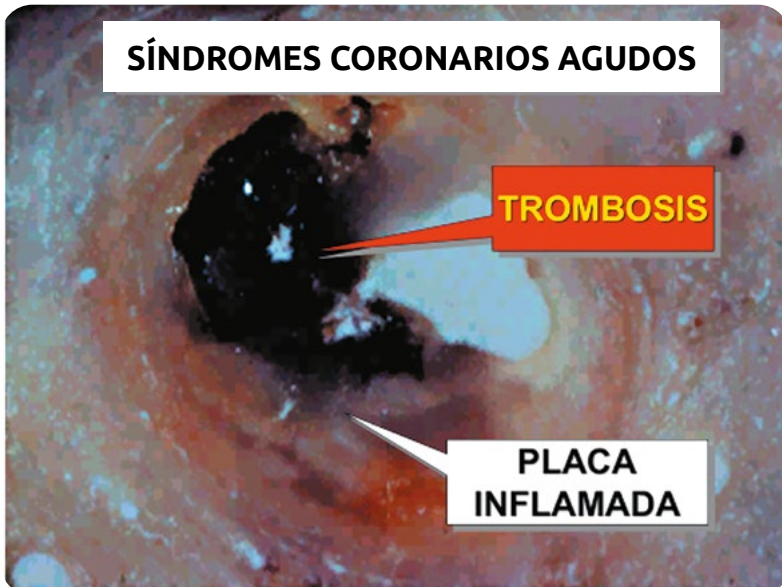


Figura 4. Síndrome Coronario Agudo

Referencias

1. Ruiz-Mori E. Prevención y Riesgo Cardiovascular. Lima, Unigraph 2014
2. Iglesias R. La cardiología en 500 palabras. Intermédica. Argentina, 2018
3. Bonow R, et al. Braunwald: Tratado de Cardiología. 9 Edic Barcelona, Elsevier, 2013.
4. Alayo Paredes J. Tópicos selectos en Cardiología para el médico general. Edit Universitaria. Trujillo 2016.
5. Gimbrone MA, Garcia-Cardena, et al. Endotelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis, *Cir Res.* 2016;118:620-636.

Capítulo 2

DISLIPIDEMIAS Y GUÍAS DE TRATAMIENTO

Epidemiología

En la década de los años 60, el estudio de Corazón de Framingham identificó al colesterol total (TC) sérico como uno de los “factores de riesgo” para enfermedad arterial coronaria (EAC) (1). Desde entonces, numerosos estudios epidemiológicos y clínicos randomizados han establecido que niveles altos de la lipoproteína de baja densidad de colesterol (LDL-C) es un contribuyente mayor para enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVAE) (2). Por lo tanto, el objetivo central es el manejo del colesterol para la prevención de eventos cardiovasculares (CVs). Esta terapia está dirigida al control del LDL-C, no-LDL-C, y los triglicéridos (TGs) (2).

Lípidos y Lipoproteínas

Las lipoproteínas en el plasma transportan los lípidos a los tejidos para ser utilizados como fuente de energía, depósitos de lípidos, en la producción de hormonas esteroideas, y formación de ácidos biliares (3). Estas son: quilomicrones, VLDL-C, IDL-C, LDL-C, y HDL-C (Tabla 1). Todas las ApoB pueden atravesar el endotelio y ser retenidas y depositadas en la pared arterial e iniciar el proceso y progresión de la placa aterosclerótica (ateroma) (4). Esto explica las recomendaciones de bajar el LDL-C y otras lipoproteínas ApoB como prevención primaria y secundaria de recurrencias de eventos CV (5,6).

Tabla 1: Valores normales y anormales de lípidos

Triglicéridos	: < 170 mg/dl (aceptable), 170-199 mg/dl (límitrofe), > 200 mg/dl (anormal)
TG (0-9 años)	: < 75 mg/dl (aceptable), 75-99 mg/dl (límitrofe), >100 mg/dl (anormal)
TG (10-19 años)	: < 90 mg/dl (aceptable), 90 - 129 mg/dl (límitrofe), >130 mg/dl (anormal)
HDL-C	: > 45 mg/dl (aceptable), 40 - 45 mg/dl (límitrofe), < 40 mg/dl (anormal)
LDL-C	: < 110 mg/dl (aceptable), 110 -129 mg/dl (límitrofe), > 130 mg/dl (anormal)
LDL-C	: < 110 mg/dl (aceptable), 110 -129 mg/dl (límitrofe), > 130 mg/dl (anormal)
No-HDL-C	: <120 mg/dl (aceptable), 120-144 mg/dl (límitrofe), > 145 mg/dl (anormal).

El cálculo del LDL-C se hace con la fórmula de Friedewald: $LDL-C = (CT-TG/5) - LDL-C$, cuando los TGs no son muy elevados esta ecuación es segura (4). Por cada 38.7 mg/dl de reducción de LDL-C se estima una reducción de 21 % en la reducción del riesgo de ECVAE. Como una regla, una reducción de 1 % del LDL-C se reduce en aproximadamente en 1 % el riesgo de ECVAE (4,7).

Colesterol y enfermedad cardiovascular aterosclerótica

LDL-C y RIESGO de ECVAE

¿El LDL-C causa aterosclerosis?

Si, el LDL-C es aterogénico, entonces las personas con alto LDL-C deben tener más aterosclerosis que las que tienen bajo LDL-C. Hay estudios que han mostrado una escasa asociación entre LDL-C y el grado de aterosclerosis (8). Otro estudio de excepción mostró que en personas sanas sin factores de riesgo para ECV, el LDL-C fue significativamente alto en los que tenían aterosclerosis subclínica (15 vs 117 mg/dl) (9).

Sin embargo, la asociación no lo prueba como causa. Por lo tanto, la idea que el LDL-C causa aterosclerosis se basa solo en un grupo de pacientes seleccionados.

Si el LDL-C alto causa ECV los pacientes no tratados con ECV deberían tener LDL-C mayor que lo normal. Un estudio de más de 140 000 pacientes con infarto agudo de miocardio (IMA) mostró que tenía su LDL-C a la admisión menor que lo normal (10). En otro estudio los autores decidieron con terapia bajar más el LDL-C, luego de 3 años, la mortalidad total en los que tuvieron LDL-C menor fue el doble en comparación de los que tenían mayor LDL-C ($p= 0.005$) (11). Esto ha sugerido que la causa inversa explica la asociación inversa entre mortalidad y LDL-C. Hay estudios que han mostrado que personas mayores de 60 años con alto LDL-C tenían mayor vida, incluso que los tratados con estatinas (12). Estudios japoneses han demostrado que el LDL-C no es un factor de riesgo para mortalidad de enfermedad cardiaca coronaria en mujeres de cualquier edad (13).

En 1936, Lande et al (14), halló que en personas no seleccionadas con CT bajo eran tan ateroscleróticas como la personas con CT alto. Desde entonces, sus observaciones han sido confirmadas por varios estudios.

El CT y sus lipoproteínas transportadoras (LDL, VLDL, y HDL) son conocidos por estar relacionadas a ECVAE. El LDL-C es la forma dominante de colesterol aterogénico, y también la VLDL-C (2). Hay evidencias que el CT contribuye a ECVAE (4). Se sugiere como CT óptimo cerca de 150 mg/dl, el cual corresponde a cerca de 100 mg/dl de LDL-C. Con estas concentraciones la tasa de

manifestación de ECVAE es baja. Esto confirma el principio general de “más bajo LDL-C, mejor” (15,16).

En 1960, el estudio de Framingham Heart introdujo la hipótesis que el CT causa ECV (**hipótesis del colesterol**). Si el CT alto causa aterosclerosis y esta es causa de enfermedad cardiovascular (ECV), entonces las personas con CT alto tendrían más aterosclerosis y riesgo de morir de ECV (17). Esta hipótesis del colesterol ha sido soportada por dos publicaciones (18,19) y en 1990 la AHA (20) publicó un resumen concluyendo: “por cada 1 % en la reducción del CT en las personas resultaba en una reducción de 2 % en el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria” como una afirmación de Framingham para soportar esta falsa conclusión. Estas publicaciones tienen afirmaciones contradictorias debido a que artículos contradictorios fueron ignorados, otros fueron inflados y no tenían significancia estadística en favor de la hipótesis del colesterol y otros tenían resultados negativos, y documentos contradictorios de investigaciones independientes.

Solberg et al (21), en 1977, en autopsias notó que esa asociación desapareció cuando el CT es mayor de 350 mg/dl.

En el 2002, Ravnskov (8), halló en algunos estudios una débil asociación positiva entre CT y el grado de aterosclerosis.

En el 2007 (22), se publicó un meta-análisis de 61 estudios con más de 90 000 personas en el que concluyeron que el CT tenía **asociación** con enfermedad cardíaca coronaria en todas las edades y ambos sexos. Ahora, la opinión general es que el CT no es el predictor más útil o seguro de ECV, aumentando el interés sobre el LDL-C. En muchos estudios la asociación entre CT y ECV es débil, ausente o inversa.

Uno de los estudios evaluados por Ravnskov, en el 2017 (234) dice que la evidencia clínica más convincente para causalidad (al reducir el LDL-C se reduce el riesgo de ECV) es probada por más de 30 estudios que demostraron consistentemente que reduciendo el LDL-C se reduce el riesgo de eventos de ECV en proporción a la reducción absoluta en la reducción del LDL-C. Esta no es una respuesta verdadera a la exposición de las estatinas.

Ravnskov, dice que un seguimiento corto (< 2 años) puede ser incapaz para demostrar una asociación entre LDL-C y ECV.

En el 2018, Ravnskov (24) analizó tres publicaciones recientes (25,26) que decían que la “hipótesis del colesterol” es indiscutible y que las estatinas eran tan efectivas como seguras para bajar el riesgo de ECV. Esta hipótesis es soportada por muchos estudios hechos en poblaciones jóvenes y de mediana edad que mostraban que el CT alto o LDL-C predecía futura ECV. Los tres estudios revisados están basados en randomización mendeliano, los que mostraron que el LDL-C determinado genéticamente está asociado con baja mortalidad de todas las causas. A pesar del hecho que el LDL-C es referido de manera rutinaria como “colesterol malo”, hemos mostrado

que niveles altos de LDL-C parecen no estar relacionados al riesgo de ECV. En consecuencia, Ravnskov concluye que la idea de niveles altos de CT en la sangre como causa principal de CV es imposible debido a que las personas con bajos niveles de CT tienen aterosclerosis como las que tienen niveles altos, por lo tanto, tiene el mismo riesgo de sufrir ECV. La hipótesis del colesterol ha sido mantenida viva por décadas por estudios con errores estadísticos, estudios con resultados no satisfactorios y muchas contradicciones (24).

En el 2018 (5), estudios Mendelianos han mostrado una relación lineal entre los cambios **absolutos** en el LDL-C y el riesgo de ECVAE, los que proveen evidencias que el LDL-C tiene una **asociación causal** con el riesgo de ECVAE, y que la reducción del riesgo de ECVAE es proporcional a la reducción **absoluta** del LDL-C. Esos datos proveen fuerte soporte para el concepto que las partículas de LDL-C tienen **efecto causal** y acumulativo sobre el riesgo de ECVAE. Por lo tanto, el efecto del LDL-C sobre el riesgo de ECVAE parece estar determinado por la **magnitud absoluta y la duración** total de la exposición al LDL-C (27,28,29).

El LDL-C es recomendado como blanco primario para tratamiento (I A) (4). Además del LDL-C como causa primaria de aterosclerosis, hay otros factores que también contribuyen llamados factores de riesgo mayores como son el fumar cigarrillo, la hipertensión arterial, dislipidemia, edad avanzada, y disglucemia (30).

En adultos > 20 años de edad se debe medir los lípidos para documentar el LDL-C en ayunas o no-ayunas para estimar el riesgo de ECVAE; y si los TGs son > 400 mg/DL, se debe repetir el perfil lipídico en ayunas (I B-NR). La muestra en no-ayunas debe ser usada para estimar el riesgo en prevención primaria y estimar el LDL-C antes de iniciar la terapia con estatinas en prevención primaria y secundaria (4).

VLDL-C y Triglicéridos

El VLDL-C es la principal transportadora de TGs. Los quilomicrones transportan la grasa de la dieta, no se sabe si son aterogénicos (27). La combinación de LDL-C y VLDL-C se llama no-HDL-C y es más aterogénica que cada una por separado. La LDL-C y la VLDL-C contienen la apolipoproteína B, una fuerte indicadora de aterogénesis más que el LDL-C (4). Los TGs han sido mostrados como un factor de riesgo independiente. Por lo tanto, la concentración de los TGs plasmáticos reflejan la concentración de las lipoproteínas ricas en TGs que contienen ApoB circulante. Sus valores son afectados poco por los alimentos (31).

Niveles altos de TGs se asocian con aumento del riesgo de ECVAE, pero esta asociación se anula cuando se ajusta para el no-HDL-C. En forma similar, bajar los TGs con fibratos reduce el riesgo de eventos CVs en la misma cantidad que baja el LDL-C con el tratamiento, sugiriendo que el efecto de los TGs sobre la ECVAE está mediado por las lipoproteínas ricas en TGs como estimado por no-HDL-C (32).

Estudios randomizados Mendelianos también sugieren que la asociación entre los TGs y el riesgo de CAD puede ser **causal**, y que el riesgo de ECVAE está determinado por las ApoB circulantes, más que por las concentraciones mismas de TGs (33).

HDL-C y su riesgo de aterosclerosis

La asociación inversa entre el HDL-C y el riesgo de ECVAE es más consistente. Estudios randomizados Mendelianos no proveen evidencias convincentes que el HDL-C tenga una asociación causal con el riesgo de ECVAE (34). Por lo tanto, no hay estudios randomizados o genéticos que evidencien que la elevación del HDL-C probablemente reduzca el riesgo de eventos de ECVAE (34). Se desconoce si la terapia que altere la función de las partículas de HDL-C pueda reducir el riesgo de ECVAE (33x8). El HDL-C ha sido mostrado como un fuerte e independiente factor de riesgo (35). El no-HDL-C es calculado con LDL-C + 30 mg/dl. La apolipoproteína A1 es la mayor proteína del HDL-C. El HDL-C no se recomienda como blanco de tratamiento (III A). El HDL-C es no aterogénico (15).

Lipoproteínas Lp(a) y riesgo de aterosclerosis

La Lp(a) es una partícula de LDL-C, con efectos pro aterogénicos (33). Altos niveles están asociados con aumento de riesgo de ECVAE, pero parece ser mucho más débil que el LDL-C (33). Estudios randomizados Mendelianos han demostrado que la exposición crónica a Lp(a) tiene asociación **causal** con el aumento de riesgo de ECVAE (36). Estos estudios Mendelianos muestran que el efecto causal de la Lp(a) sobre el riesgo de ECVAE es proporcional a los cambios absolutos en sus niveles plasmáticos (28). La lipoproteína (a) ha sido mostrada como un marcador de riesgo adicional independiente, considerada como causal en la fisiopatología vascular aterosclerótica y estenosis aórtica.

Estimación del Riesgo Cardiovascular Total

Todas las guías actuales para la prevención de ECVAE recomiendan en la práctica clínica la **estimación** del riesgo CV, que significa la **probabilidad** que tiene una persona de desarrollar eventos CVs ateroscleróticos en un periodo definido de tiempo (33). Para tal fin, se han elaborado diversos sistemas de estudio de riesgo, siendo el más recomendado el SCORE system (systematic coronary risk estimation), el que estima el riesgo acumulado a 10 años de un primer evento aterosclerótico fatal. Este SCORE es 3 veces mayor en el hombre que en mujeres (37).

Para el manejo de lípidos en prevención primaria las guías ACC/AHA 2018 Y 2019 recomiendan un calculador de riesgo para estimar el riesgo de ECV en 10 años para adultos de 40 a 75 años de edad que no tengan DM-2, enfermedad renal crónica (ERC), hipercolesterolemia familiar (HF), y cuyo LDL-C esta entre 70 a 190 mg/dl (I C) (2). Después de estimar el riesgo, los pacientes

pueden ser categorizados de acuerdo a su riesgo de enfermedad a 10 años: bajo riesgo (< 5 %), intermedio (5-7.5 %), alto (> 20 %) (2,4,38). También se recomienda en individuos de alto riesgo con compromiso de órgano blanco (I C).

Un factor de riesgo es algún atributo, una característica o una exposición de un individuo o grupo que aumenta la probabilidad de desarrollar una enfermedad o injuria.

Recomendaciones para estudio Riesgo Cardiovascular (38)

1. Adultos de 40-75 años de edad, de rutina se debe hacer evaluar los factores de riesgo tradicionales y calcular el riesgo de ECVAE a 10 años (I B-NR).
2. Adultos de 20-39 años de edad, es razonable hacer esta evaluación cada 4-6 años (IIa, B-NR).
3. Adultos en riesgo limítrofe (5 % a <7.5 %/10 años riesgo ECVAE) o riesgo intermedio (> 7.7 % a < 20 %/10 años de riesgo ECVAE), es razonable usar en forma adicional la evaluación de los "factores de riesgo mejorado" (*) para guiar las decisiones de prevención (ejemplo uso de estatinas) (IIa, B-NR).
4. Adultos en riesgo limítrofe (5 % a <7.5 %/10 años riesgo ECVAE) o riesgo intermedio (> 7.7 % a < 20 %/10 años de riesgo ECVAE), y la decisión de terapia preventiva (estatinas) es incierta, es razonable medir el score de calcio para guiar la decisión paciente-médico (IIa, B-NR).
5. Adultos de 20-39 años de edad y para los de 40-59 años con riesgo < 7.5 %/10 años riesgo ECVAE, puede considerarse estimar el riesgo a 30 años de ECVAE (IIb, B-NR).

*** Factores de riesgo mejorado**

- Historia familiar de ECVAE prematura (hombres < 55 años y mujeres < 65 años).
- Hipercolesterolemia primaria (LDL-C 160-189 mg/dl, no-HDL-C 190-219 mg/dl).
- Síndrome metabólico (aumento circunferencia de cintura, TGs > 150 en no-ayunas, aumento de PA, Glucosa, y bajo HDL-C), 3 de estos hacen el diagnóstico.
- Enfermedad renal crónica (TFG 15-59 con o sin albuminuria, no tratados con diálisis o trasplante renal).
- Condiciones inflamatorias crónicas (LES, AR, VIH).
- Historia de menopausia prematura, pre-eclampsia.
- Biomarcadores/lípidos asociados con riesgo de ECVAE (persistencia de TGs elevados > 175 mg/dl en no-ayunas), PCR elevada /> 2.0 mg/dl, Lp(a) elevada, IBT < 0.9

Grupos de riesgo de ECAE

1. Pacientes de alto riesgo: CT > 310 mg/dl, LDL-C > 190 mg/dl, PA > 180/110 mm Hg, HF, DM-2 sin daño de órgano blanco (DOB), DM-2 con tiempo de duración > 10 años u otro factor de riesgo adicional, ERC moderada (TFG 30-59), SCORE calculado > 5 % y < 10 % para un riesgo a los 10 años de ECV.
2. Pacientes con moderado riesgo: DM tipo 1 < 35 años, DM-2 < 50 años con duración < 10 años, sin otros factores de riesgo; SCORE > 1 % y riesgo de ECV fatal < 5 % a 10 años.
3. Pacientes con bajo riesgo: SCORE < 1 % riesgo de ECV fatal.

En adultos varones > 40 años y mujeres > 50 años de edad o post menopaúsica, especialmente si hay otros factores de riesgo, se debe considerar evaluación para descartar dislipidemia (4). La toma de muestras tiene similares resultados para estimación de riesgo en ayunas y no ayunas para colesterol total (CT), LDL-C, y HDL-C (8). Algunas guías recomiendan estimar el no-HDL-C como mejor indicador de riesgo que el LDL-C, el que debe ser usado como blanco secundario cuando la meta del LDL-C es alcanzada. El no-HDL-C se considera como blanco secundario de tratamiento (IIa B) (4).

Hay pocos estudios randomizados que estudian la eficacia de una estrategia para factores de riesgo global de ECV que usan la estrategia “peer/group” (grupo de pares) usada en muchas enfermedades crónicas. El 2015 Fuster V. et al, desarrollaron un score en base a los factores de riesgo modificables de enfermedad CV en la que usó cinco variables clínicas (presión arterial, ejercicio, peso, alimentación y tabaco), con un score de 1-15 (tabla 2). Cuya hipótesis fue si la estrategia de “grupo de pares” ayude a mejorar la conducta o comportamiento saludable en individuos con factores de riesgo CV. Concluyendo: el uso de esta estrategia de intervención de grupo de pares tenía un efecto benéfico sobre los factores de riesgo CV, con una significativa mejoría en todos los score y específicamente sobre el cese de tabaco (39).

Tabla 2: Score FUSTER BEWAT (Presión arterial, ejercicio, peso, alimentación, y tabaco)

B	(BLOOD) : PAS > 140/90 mm Hg (0), 130-139/85-99 mm Hg (1), 120-129/80-84. 99 mm Hg (2), <120/80 mm Hg (3).
E	(ejercicio): < 10 minutos de ejercicio moderado y/o vigoroso/semana (0), < 75 minutos de ejercicio moderado y/o vigoroso/semana (1), < entre75-150 minutos de ejercicio moderado y/o vigoroso/semana (2), > 150 minutos de ejercicio moderado y/o vigoroso por semana (3).
W	(peso): obeso (0), sobre peso (1), NA (2), normal (3).

A (alimentación): consumo < 1 porción de frutas/vegetales diario (0), consumo de 1-2 porción de frutas/vegetales diario (1), consumo de 3-4 porción de frutas/vegetales Diario (2): consumo > 4 porción de frutas/vegetales diario (3).

T (tabaco): fumar > 1 paquete/día (0), fumar < 1 paquete diario (1), si fuma solo la mitad/ fumador ocasional (2), no fuma (3).

Tratamiento de las dislipidemias

En el 2013 las guías American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) (40) se orientaron hacia un blanco **específico de niveles** de LDL-C y enfocaron el tratamiento con estatinas de alta intensidad (TEAI) hacia personas con mayor riesgo **absoluto** de enfermedad cardiovascular (ECV) (40). Estas guías identificaron evidencias para soportar el uso de estatinas de moderada a alta intensidad en 4 grupos clínicos: 1) individuos con ECVAE conocida, 2) pacientes con diabetes mellitus (DM-2), 3) pacientes con LDL-C > 190 mg/dl, 4) pacientes con riesgo de ECVAE estimado a 10 años >7.5 %.

A pesar de la presencia de riesgo **residual** en pacientes tratados con estatinas, el comité halló poca evidencia que soportaba el uso de terapia no estatinas para reducir el riesgo ECVAE (40).

Las guías ESC/EAS-2016 sugieren que hay evidencias que bajar el LDL-C más allá de las metas se asocia con menos eventos de ECVAE (15,31). Por lo tanto, parece apropiado reducir el LDL-C tan bajo como sea posible como mínimo 50 % del basal, al menos en pacientes de alto riesgo CV (33,36,41).

En el 2018 la ACC/AHA (4), publicaron guías para el manejo del colesterol en las que recomendaban:

- 1) promover estilo de vida saludable.
- 2) compartir las decisiones con el paciente en base a la medición y evaluación de los factores de riesgo para ECVAE.
- 3) determinar los candidatos para terapia farmacológica (estatinas quedaban como primera línea en ECVAE, CT >190 mg/dl, DM-2, riesgo ECVAE >7.5 % a 10 años).
- 4) un enfoque personalizado base en la consideración de los factores de riesgo adicionales que aumentan el riesgo de ECV, y si el nivel del riesgo es incierto entonces considerar el test de calcio coronario (CAC) (4).

Estas guías brindaron recomendaciones para la reducción de **porcentajes específicos** de los niveles del umbral del LDL-C con la adición de terapia no-estatinas en pacientes en alto riesgo de ECVAE (4). Desde la publicación de esas guías, hallazgos adicionales han dado soporte para el

concepto que la “**magnitud** de la reducción de eventos cardiovasculares (CVs) es **proporcional** al grado de reducción **absoluto** en el LDL-C” (42,37). La relación directa entre los niveles de LDL-C y el riesgo de ECVAE ha llevado a la recomendación simple: “bajo es mejor”.

Sin embargo, los **niveles** de LDL-C solos no son suficientes para estudiar el riesgo CV (2), pues se ha encontrado que cerca de 40 % de personas con EAC tienen un colesterol < 200 mg/dl, mientras que otras personas con elevado LDL-C nunca tuvieron eventos CV clínicos (2). En consecuencia, es muy importante el **riesgo absoluto** y la **magnitud** de la reducción del **nivel** del LDL-C.

Tanto las guías ESC/EAS, como las AHA/ACC del 2011 enfocan la importancia de bajar el LDL-C para reducir el riesgo CV aterosclerótico en adultos. Hay evidencias como de la sociedad Europea de Cardiología (ESC) que sugieren que bajar el LDL-C más allá de las metas se asocia con pocos eventos de ECV, por lo tanto, parece apropiado para reducir el LDL-C lo más bajo posible “mientras más bajo, mejor” (2,43), al menos en pacientes de muy alto riesgo CV (4,7). Las guías de la ESC-2019 (33) han confirmado las evidencias que el evento inicial clave en la aterosclerosis es el depósito del LDL-C y la ApoB en la pared arterial (33).

En marzo-2019, la ACC/AHA publicó guías para la **prevención primaria** de enfermedad CV (38). La estrategia terapéutica se basa en clase de recomendaciones y nivel de evidencias (4) (Tabla 3).

Tabla 3: Clase de recomendaciones y nivel de evidencia para estrategia clínica, intervención, tratamiento, o estudio diagnóstico en el cuidado del paciente con dislipidemia.

1. Recomendaciones de Clase (fuerza de los estudios)(AHA)

Clase I:(fuerte) si el beneficio >>> riesgo: es recomendado, está indicado/útil/efectivo/benéfico, debe ser administrado/hecho, tratamiento A es preferido/elegido al tratamiento B.

Clase IIa: (moderado) si el beneficio >> riesgo: es razonable, puede ser útil/efectivo/benéfico, tratamiento A es probablemente recomendado o indicado en preferencia al tratamiento B.

Clase IIb: (débil) si el beneficio > riesgo: puede ser razonable/considerado. su utilidad / efectividad / beneficio es desconocido /no claro /incierto /no bien establecido.

Clase III: no beneficio (moderado), el beneficio = riesgo: no es recomendado, no está indicado o no es usado/efectivo/benéfico, no debe ser hecho/administrado.

Clase III peligroso (fuerte), si el riesgo > benéfico: potencialmente peligroso, causa daño, asociado con excesiva mortalidad/morbilidad, no debe ser administrado/hecho. Nivel de evidencia (calidad de los estudios)

Nivel A: Más de un estudio clínico randomizado (RCT)/meta análisis/de alta calidad.

Nivel B-R: (randomizado): Más de un RCT/meta análisis randomizados de moderada calidad.

Nivel B-NR: (no randomizado): Más de un estudio/meta análisis no randomizado bien ejecutado de moderada calidad.

Nivel C-LD: (datos limitados): Estudio randomizado u observacional no randomizado, meta análisis de tales estudios.

Nivel C-EO: (opinión de expertos): consenso de opiniones basado en su experiencia clínica.

Finalmente, estudios randomizados Mendelianos han demostrado el rol crítico del LDL-C, y otras lipoproteínas que contienen ApoB, en la formación de la placa aterosclerótica y los subsecuentes eventos CVs (33x8). En consecuencia, no hay una “hipótesis LDL-C”, pero si hay hechos establecidos que los valores altos del LDL-C están relacionados a ECVAE, y que la reducción del LDL-C sanguíneo reduce los eventos CVs (33). Por lo tanto, en orden de alinear estos nuevos hallazgos, la ESC (33) ha propuesto nuevas metas del LDL-C, estratificación de riesgo CV, especialmente en pacientes de alto y muy alto riesgo de eventos CVs mayores.

Metas no lipídicas para prevención de ECV (ESC-2016) (31,22)

1. Dieta baja en grasas saturadas enfocada en granos enteros, vegetales, frutas y pescado.
2. Actividad física, 30-60 minutos por día (3.5-7 horas) con ejercicios aeróbicos vigorosos.
3. IMC de 20-25 kg/m², circunferencia cintura < 94 cm (hombres) y < 80 cm (mujeres).
4. PA < 140/90 mm Hg.
5. Prevención primaria o secundaria en pacientes de muy alto riesgo CV se recomienda reducción del LDL-C > 50 % del basal y una meta LDL-C < 55 mg/dl (I A), y en alto riesgo LDL-C < 70 mg/dl (I A), riesgo moderado LDL-C < 100 mg/dl, y bajo riesgo LDL-C < 116 mg/dl (IIb A).
6. No-HL-C meta secundaria: < 85 mg/dl, < 100 mg/dl, < 130 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo alto riesgo y en pacientes con moderado riesgo, respectivamente.

En pacientes con ECVAE que tienen un 2do evento en 2 años mientras están en estatinas a dosis máximas, puede considerarse una meta del LDL-C < 40 mg/dl (IIb B).

7. TG < 150 mg/dl
8. Diabetes: HbA1c < 7 %.

A la fecha no hay metas específicas para HDL-C o TG que hayan sido determinadas por estudios clínicos, a pesar que el aumento del HDL-C predice la regresión de la aterosclerosis, y bajos niveles de HDL-C se asocia con exceso de eventos CV y mortalidad en pacientes con EAC, incluso a niveles bajos de LDL-C (33).

Intervención no farmacológica

CAMBIOS DE ESTILO DE VIDA

Reducir el Colesterol total

Se sugiere reducir de la dieta las grasas trans, grasas saturadas, colesterol < 300 mg/día, aumento de fibras en la dieta, alimentos ricos en fitoesteroles, reducción del peso corporal (evidencia A) (43,4). Las carnes, los alimentos altos en carbohidratos refinados, y sal, se asocian con baja incidencia de eventos CV (44). Además, esto indica que el reemplazo de grasas animales, incluyendo las grasas lácteas con grasas de fuente vegetal y ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) puede disminuir el riesgo de ECV (45).

La AHA recomienda una baja ingesta de grasas saturadas junto con mayor ingesta de grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas que se asocia con baja enfermedad cardiaca isquémica (ECI) (46). Las guías de prevención primaria recomiendan bajo consumo de grasas saturadas y reemplazarlo por grasas no saturadas, especialmente grasas poliinsaturadas, para prevenir la ECI (38).

Reducir las lipoproteínas ricas en TGs

Se recomienda aumento de la actividad física, uso de proteínas de soya, reducción del consumo de alcohol 20 g/día (2 unidades) para hombres y 10 g/día (1 unidad) para mujeres, reducción de los carbohidratos, uso de suplementos de grasas poliinsaturadas, reducción de los mono y disacáridos, reemplazo de grasas saturadas por mono o poliinsaturadas (evidencia A) (4,38,15).

Aumentar el HDL-C

Se recomienda reducir las grasas trans de la dieta, aumento de actividad física aeróbica, reducción del peso corporal, reducción de los carbohidratos y reemplazar con grasas insaturadas, consumo modesto de alcohol, dejar de fumar, alimentos ricos en fibras, reducir los monosacáridos y disacáridos (4,38) (evidencias A, B).

Patrones dietarios como DASH y dieta Mediterránea

Han probado ser efectivas en reducir los factores de riesgo CV y posiblemente contribuir a la prevención de ECVAE (46). La dieta Mediterránea en estudios clínicos randomizados ha sido efectiva en reducir eventos CVs en prevención primaria y secundaria (26). Estas dietas han probado ser efectivas en reducir los factores de riesgo CV y posiblemente contribuir en la prevención de ECV (43). Se caracterizan por alto consumo de frutas, vegetales y cereales,

legumbres, nueces, consumo moderado de alcohol 20 g/día (2 unidades) para hombres y 10 g/día (1 unidad) para mujeres, pescado (2 veces por semana (reducen el riesgo de muerte CV y prevención primaria de stroke), productos lácteos y aves bajos en grasas y limitar la ingesta de dulces, bebidas azucaradas, y carnes rojas (4).

En particular el estudio PREDIMED con dieta Mediterránea (con aceite extra virgen de oliva tuvo 30 % menor incidencia de eventos CV mayores que los que solo usaron dieta baja en grasas (47).

El impacto de los cambios de estilo de vida en los lípidos (CT y LDL-C, lipoproteínas ricas en TGs, y aumento del HDL-C) tienen nivel de evidencia A y B (43).

Existe una **relación positiva** entre la dieta con colesterol y la mortalidad por EAC, el cual es particularmente independiente de los niveles del CT (33). No se recomienda que las grasas saturadas sean reemplazadas por carbohidratos y bebidas azucaradas porque contribuyen a elevar los niveles de TGs y bajar el HDL-C (4).

El reemplazo de las grasas saturadas por n-6 PUFAs tiene efecto en bajar los TGs, de igual modo la reducción de peso, en cambio la fructuosa procedente de la sucrosa eleva los TGs (7).

Los ácidos grasos saturados (AGS) aumentan los niveles de HDL-C en paralelo con el LDL-C, mientras que los n-6 PUFA disminuyen el HDL-C (4,7).

Cuantitativamente, los ácidos grasos trans tienen similar efecto en elevar el LDL-C que los ácidos grasos saturados (SFAs), mientras que los SFAs aumentan el HDL-C, los ácidos grasos trans lo disminuyen (43). La reducción de peso de 10 Kg y la actividad física regular reducen el LDL-C en 8 mg/dl (43x14), y la ingesta moderada de alcohol < 10 g/día (1 unidad) para hombres y mujeres, si los TGs no están elevados (48,49).

Dejar de fumar pueden aumentar el HDL-C en 3-6 mg/dl.

Evitar el consumo de grasas trans es una medida clave en la prevención de ECV, especialmente los ácidos grasos trans (33). La ingesta de grasa debe provenir especialmente de ácidos grasos monoinsaturados (n-6 y n-3 PUFAs). Se debe reducir la ingesta de CT a < 300 mg/día (4).

Carbohidratos y Azúcar

Revisiones han reportado que alta ingesta de consumo de carbohidratos refinados están asociados con mayor riesgo de ECI (50). Un meta-análisis de estudios retrospectivos observaron un riesgo relativo dosis-respuesta para riesgo d ECI de 1.44 por cada 65 g de carga de glucosa, y 1.24 por un aumento de 10 del índice glucémico (51).

En otro meta-análisis de más de 430 000 participantes se observó que baja y alta ingesta de carbohidratos estuvo asociado con aumento de la mortalidad de ECI mostrando una relación en forma de “U” o “J”, con un riesgo mínimo con la ingesta de 50-55 % de carbohidratos (estudio PURE) (52,53). La OMS.

Los carbohidratos de la dieta tienen efectos “neutros” sobre el LDL-C, aunque su exceso puede tener efecto en los TGs. La OMS ha recomendado que la ingesta debe estar entre 45-55 % de la ingesta de energía total, y de azúcar no > 10 %.

En el estudio PURE la grasa total y el tipo de grasa no estuvo asociado con ECV, IMA, o mortalidad, mientras que las grasas saturadas tenían una asociación inversa con el stroke (53). Las guías recomiendan un límite prudente superior de 150 calorías/día (30).

El consumo de pescado y vegetales ricos en ácidos grasos n-3 (ácido linoleico) se asocia con bajo riesgo de muerte CV y stroke, pero no tiene efectos sobre el metabolismo de lipoproteínas. Ácidos grasos n-3 a dosis de 2-3 g/día reduce los TGs en 30 %, y altas dosis puede aumentar el LDL-C (54).

Tratamiento farmacológico del colesterol

Estatinas

Las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado por inhibición competitiva con la enzima HMG-CoA, esto lleva a aumentar los receptores de LDL en la superficie de los hepatocitos, que a su vez reduce las concentraciones de LDL del plasma (33). El grado de reducción del LDL-C es dosis dependiente y varía entre las diferentes estatinas. Las estatinas reducen los TGs en 10-20 % (58), producen elevación modesta del HDL-C entre 51-10 % (4, 55).

En estudios previos las estatinas han demostrado reducción de la mortalidad y morbilidad CV en prevención primaria y secundaria en ambos géneros y en todos los grupos (4), y también han mostrado retardo en la progresión o incluso promover la regresión coronaria aterosclerótica (7).

Un meta análisis (CTT study) comparó estatinas vs. control o régimen intenso de estatinas vs. régimen menos intenso, y halló que por cada reducción de 1 mmol/l de LDL-C se redujo en 22 % los eventos vasculares mayores (IMA, muerte por EAC, stroke o revascularización coronaria), en 23 % los eventos coronarios mayores, en 20 % la muerte por EAC, en 17 % el stroke total, y en 10 % la mortalidad total en 5 años de seguimiento (56).

En el 2013 una revisión Cochrane encontró reducción de la mortalidad de todas las causas en 14 %, eventos de ECV en 27 %, eventos coronarios fatales y no fatales en 27 % y stroke en 22 % cuando se redujo en 40 mg/dl el LDL-C (4). El beneficio clínico es independiente del tipo de estatinas (33).

Además, las estatinas tienen otros efectos (efectos pleiotropicos) relevantes como antiinflamatorios y antioxidantes para la prevención de ECV (33), reducción de los TG en 30-50 % y aumento del HDL-C en 5-10 % (7). Similares resultados halló otro meta análisis en hombres y mujeres (57).

Las evidencias disponibles sugieren que el beneficio clínico de las estatinas es un efecto de clase, producido por la reducción absoluta del LDL-C (31).

Un estudio reciente reportó que el tratamiento con estatinas no prolonga la esperanza de vida (58). Este estudio demuestra que la prevención primaria con estatinas es únicamente capaz de prolongar la vida en pocos días (3-5 días) e incluso otro estudio reporta que virtualmente el beneficio de las estatinas desaparece (59). Por lo que el beneficio de las estatinas es exagerado.

Las estatinas no tienen efecto significativo sobre el cáncer (60), o no se ha demostrado efecto sobre demencia (61), tromboembolismo venoso, esteatosis hepática, fibrilación auricular, poliquistosis ovárica (43). Las estatinas pueden aumentar el riesgo de DM-2 en 9 % en riesgo relativo y en 0.2 % el riesgo absoluto, efecto relacionado a la dosis (4).

Las miopatías son los efectos adversos más comunes estas varían entre 10-15 % (8). Estudios observacionales han encontrado un aumento de stroke hemorrágico (21 %) con aumento del CT ($p=0.01$) (62). No hay evidencias que tengan efectos benéficos o adversos sobre la función renal, aunque se reporta aumento de proteinuria (8). La estatina combinada con genfibrozil aumenta el riesgo de miopatía, pero no con otros fibratos (31).

Collins et al (63), cuando usó la reducción del riesgo relativo (RRR) para cuantificar el beneficio de las estatinas encontró que por cada 2 mmol/L de reducción del LDL-C produjo una RRR de eventos vasculares mayores (EVM) de 45 %/año, con solo una reducción del riesgo absoluto (RRA) de solo 0.8 %, y el RRA de mortalidad total de 0.4 % en ambos sexos. Esto ha llevado que el beneficio de las estatinas sea puesto en duda, y que el beneficio ha virtualmente desaparecido (64).

La terapia de la dislipidemia con estatinas puede ser según su intensidad de acción (31)

- Terapia con estatinas de alta intensidad (TEAI): reducción del LDL-C > 50 % del basal (atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 40 mg).
- Terapia con estatinas de moderada intensidad (TEMI): reducción del LDL-C entre 30-49 % del basal atorvastatina 10 mg, rosuvastatina 10 mg, simvastatina 20-40 mg, pravastatina 40 mg, lovastatina 40 mg al día).
- Terapia con estatinas de baja intensidad (TEBI): reducción del LDL-C < 30 % del basal (simvastatina 10mg, pravastatina 10-20 mg, lovastatina 20 mg día).

Las estatinas pueden darse a las dosis más altas tolerables (I A), si no son tolerables puede considerarse usar ezetimibe o secuestradores biliares (IIa C), y si la meta no se alcanza con estatinas puede combinarse con ezetimibe (IIa B) (4). Sus efectos sobre la reducción del LDL-C cuando se combinan EAI más ezetimibe 65 %, I-PCSK9 60 %, I-PCSK9 más EAI 75 %, I-PCSK9 más ezetimibe 85% (33).

Si el paciente es de muy alto riesgo, y persiste alto el LDL-C con la combinación de estatinas más ezetimibe puede considerarse el uso de los I-PCSK9 (IIb C) (4).

Inhibidores de la absorción del colesterol

La ezetimibe inhibe la captación del colesterol de la bilis y de la dieta a nivel de las células borde en cepillo del intestino delgado sin afectar la absorción de los nutrientes (8). Como monoterapia a dosis de 10 mg/día comparado con placebo redujo en 15-22 % del LDL-C, en 8 % los TGs, en 13 % el CT y en 21 % los stroke isquémicos, y, aumento en 3 % el HDL-C (43). El Ezetimibe agregado a estatinas vs. placebo reduce el LDL-C en 21-27 %. En base al estudio IMPROVE-IT se recomienda asociar a las estatinas como terapia de segunda línea cuando no se alcanza la meta con solo estatinas (65).

Inhibidores de PCSK9 (I-PCSK9)

Altas concentraciones de I-PCSK9 reducen la expresión de los receptores de LDL-C (LDLR), por lo tanto, su inhibición baja las concentraciones del LDL-C plasmático (66).

Estos I-PCSK9 (Evolucumab, Alirucumab) solos después de síndrome coronario agudo (estudios FOURIER (45), ODYSSEY), o en combinación con estatinas, ezetimibe u otra terapia reducen significativamente el LDL-C en promedio 60 % (50-70 %) dependiente de la dosis, con un riesgo relativo de 15-20 %, también reducen los TGs, aumentan el HDL-C y ApoA-I (33).

La terapia no-estatinica con el agregado del Ezetimibe a la estatina reduce el LDL-C en 13 %-20 %, los secuestradores de ácidos biliares reducen en 15 %-30 % (I A). Los I-PCSK9 potencian la reducción del LDL-C promedio 60 % (43 % a 64 %). En pacientes con TGs normales los fibratos y niacina pueden reducir el LDL-C (33).

En pacientes de 20-75 años con LDL-C > 190 mg/dl se recomienda TEAI (I B-R), o en los que no alcanzan reducción > 50 % del basal y tienen LDL-C > 100 mg/dl es razonable agregar ezetimibe (IIa B-R) (2). En pacientes de 40-75 años con LDL-C > 220 mg/dl que alcanzaron LDL-C > 130 mg/dl con dosis máximas de estatinas, puede considerarse agregar I-PCSK9 (IIb C-LD) (33).

Estudios recientes han mostrado que la adición de ezetimibe o inhibidores de PCSK9 (I-PCSK9) a las estatinas reducen el riesgo de ECVAE relacionado a la reducción absoluta del LDL-C (33).

Estos estudios indican que la reducción del LDL-C, disminuye el riesgo de futuros eventos CVs, sin límites de los valores del LDL-C, o sin efecto de curva "J".

Fibratos

Los fibratos son agonistas de PPAR- α , tienen eficacia en bajar los TGs en 50 %, en 20 % el LDL-C, y aumentar el HDL-C en 20 % como lo demuestran los estudios HHS, VA-HIT, BIP, FIELD, y ACCORD (4,33,65). Hay meta análisis que sugieren que los fibratos reducen los eventos de ECV, pero no afectan la mortalidad de ECV o mortalidad total (44). Por lo tanto, la eficacia de los fibratos sobre los resultados de ECV es mucho menos robusta que las estatinas (66).

Los ácidos grasos n-3 (omega-3) (EPA, DHA), a dosis de 2-4g/día pueden bajar los TGs (72). El omega-3 PUFA reduce los eventos de enfermedad cardiaca coronaria, cuyos efectos parece estar relacionado a efectos no lipídicos (67).

Los inhibidores de ésteres de colesterol (CETP-I) como el Torcetrapib (ILUMINATE) aumentan el HDL-C en >100 % (33).

En conclusión, la idea que niveles altos de colesterol en la sangre son la mayor causa de ECV es imposible debido a que personas con bajos niveles tienen aterosclerosis como las personas con niveles altos y el riesgo de sufrir de ECV es el mismo o mayor (68).

El argumento de la hipótesis lipídica se basa en estudios hechos en personas jóvenes y de edad media que muestran que el colesterol o el LDL-C alto predicen futura ECV, esto es correcto, pero **asociación** no es lo mismo que **causa**. Esta hipótesis es indiscutible y que el tratamiento con estatinas es la vía efectiva y segura para bajar el riesgo de ECV (69).

Recomendaciones para el control del colesterol

- En adultos de riesgo intermedio (> 7.5 % a < 20 %/10 años/riesgo ECVAE, se debe recomendar TEMI (I A). El LDL-C debe ser reducido en > 30 % para reducir el riesgo de ECVAE, y si es de alto riesgo (> 20 %/10 años/riesgo ECVAE el LDL-C debe ser reducido en > 50 % (I A).
- En adultos con DM-2 de 40-75 años, independiente del riesgo estimado a 10 años/riesgo ECVAE, está indicado TEMI (I A)
- En pacientes de 20-75 años de edad con LDL-C > 190 mg/dl, se recomienda TEAI (I, B-R)
- En adultos con DM-2 que tienen múltiples factores de riesgo para ECVAE, es razonable recomendar TEAI para reducir el LDL-C > 50 % (IIa, B-R).

- En adultos de riesgo intermedio (> 7.5 % a < 20 %/10 años/riesgo ECVAE), se debe mejorar la evaluación de los factores de riesgo o intensificar la terapia estatina.
- En adultos de riesgo intermedio (> 7.5 % a < 20 %/10 años/riesgo ECVAE) o riesgo limítrofe (5 % a < 7.5 %/10 años/riesgo ECVAE, medir su score de calcio coronario (SCC) es cero es razonable suspender la estatina y reevaluar en 5-10 años, si El SCC es entre 1-99 es razonable iniciar estatinas en > 55 años, y si el SCC es >100 es razonable iniciar estatinas (IIa, B-NR)
- En adultos de riesgo intermedio (> 7.5 % a < 20 %/10 años/riesgo ECVAE), la presencia de evaluar los factores de riesgo mejorado puede ser justificado TEMI (IIb, B-R).

Referencias

1. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease. Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55:33-50.
2. Michos ED, Mc Evoy JW, Blumental RS, et al. Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *NEJM* 2019; 381:1557-67.
9. 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. *Circulation* 2014;129: Suppl 2: S1-S45.
4. Grundy SM Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018. AHA/ACC/AACVPR/AAPA Guideline on the Management of blood cholesterol. *Circulation*. 2019;139: e1082-e1143.
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies: a consensus statement from the EAS. *EJM* 2017;38:2459-2472.
6. Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, et al. Effects of statins and non-statin LDL-C lowering medications on CV outcomes in secondary prevention. *Eur Heart J* 2018; 39:1172-80.
7. Arnet DK, Blumental RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of CV disease. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:1376-414.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2019; 00:1-78.
9. Boren J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B in the pathogenesis of atherosclerosis. *Curr Opin Lipid* 2016;27:473-483.
10. Ference BA, Graham I, Catapano AL. Et al. Impact on cardiovascular health. *JACC* 2018;72:1141-1156.
11. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
12. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower LDL-C beginning early in life on the risk of coronary heart disease. *JACC* 2012;60:2631-2639.
13. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH. Et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL-C, and protection against coronary heart disease. *NEJM* 2006;354:1264-1272.
14. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) collaboration. The Effects of lowering of LDL Cholesterol with statin therapy in people with at low risk of vascular disease. *Lancet* 2012; 380:581-90.
15. Wilson PW, Polonsky TM, Miedema MD, et al. 2018. AHA/ACC/AACVPR/AAPA /ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of blood cholesterol. *Circulation*. 2019;139: e1144-e1161.
16. Catapano AL, Graham I, Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.

17. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and CV risk reduction among different therapeutic interventions. *JAMA* 2016;316:1289-1297.
18. Voight BF, Peloso GM, et al. Plasma HDL-C and risk of myocardial infarction. *Lancet* 2012;380:572-580.
19. Kamstrup PR, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331-2339.
20. McCormack T, Dent R, Blagden M, et al. Very low LDL-C levels may safely provide additional clinical CV benefit. *Int J Clin Pract* 2016; 70:886-897.
21. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol. *Lancet* 2010; 376:1670-1681.
22. Schwartz GC, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES. Alirocumab and CV outcomes after ACS. *NEJM* 2018; 379:2097-2107. 23x84. Mozaffarian D, Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health. *EJH* 2016;37:1079-1081.
24. Chen M, Li Y, Sun Q, et al. Dairy fat and risk of CV disease. *Am J Clin Nutr* 2016;104:1209-1217.
25. Moore TJ, Vollmer WM, Appel LJ, et al. DASH collaborative research group. *Hypertension* 1999; 34:472-477.
26. Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of CV complications after IMA. *Circulation* 1999; 99:779-785.
27. Ertruch R, Ros E, Covas J, et al. Primary prevention of CV disease with a Mediterranean diet. *NEJM* 2018;378:2441-2442.
28. Global Burden of disease 2016 alcohol collaborators. *Lancet* 2018; 392:1015-1035.
29. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit, et al. Risk thresholds for alcohol consumption. *Lancet* 2018; 391:1513-1523.
30. Seidelman SB, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality. *Lancet* 2018; 3:2288-2297.
31. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, et al. Association of dairy intake with CV disease and mortality. (PURE study). *Lancet* 2018; 392:2288-2297.
32. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JH, et al. Dietary fats and CV disease. *Circulation* 2017;136: e1-e23.
33. Reiner Z, Managing the residual CV disease risk associated with HDL-C and TG in statin-treated patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23:799-807.
34. Barter PJ, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. Effects of statins on HDL-C. *J Lipid Res* 2010;51:1546-1553.
35. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL-C. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
36. Fulcher J, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-C lowering therapy among men and women. *Lancet* 2015; 385:1397-1405.
37. Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Neuman C, et al. Lack of effect of lowering LDL-C on cancer. *PLoS One* 2012;7: e29849.
38. McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD003160.
39. McKinney JS, Kostis WJ. Atorvastatin therapy and the risk of intracranial hemorrhage. *Stroke* 2012;43:2149-2156.
40. Koskinas KC, Siontis GM, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on CV outcomes in secondary prevention. *EJH* 2018;39:172-1180.
41. Kristensen ML, Christensen PM, Hallas J. The effect of statins on average survival randomized trials, an analysis of end point postponement. *BMJ Open*. 2015;5: e007118.
42. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532-2561.
43. de Lorgeril M, Rabreau M. Beyond confusion and controversy, can we evaluate the real efficacy and safety of cholesterol-lowering with statins? *J Controvers Biomed Res*. 2015; 1:67-92.

44. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL, et al. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54:273-293.
45. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER study. *NEJM* 2017; 376:1713-1722.
46. Vallejo-AJ, Fayadd R, Hoving GK, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of CV events among patients receiving statin therapy in the TNT. *Circulation* 2018; 138:770-781.
47. Ford I, Murray H, McCowan C, et al. Long-term safety and efficacy of lowering LDL-C. *Circulation* 2016;133:1073-1080.
48. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid n serum lipids. *Curr Atheroscl Rep* 2011; 13:474-483.
49. Abdoelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of CV disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD003177.
50. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT. *NEJM* 2019;380:11-22.
51. Catapano AL, Farnier M, Foody jm, et al. Combination therapy in dislipidemia. *Atherosclerosis*. 2014; 237:319-335.
52. Ravnskov U, L orgeril M, Diamond DM, et al. LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert review of clinical pharmacology* 2018; 11:959-970.
53. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy acute coronary syndromes. *NEJM* 2015; 372:2387-2397.
54. Emden MC, Jenkins AJ, Li L, et al. FIELD Study investigators. Favourable effects of fenofibrate on lipids and CV disease in women with DM-2. *Diabetologia* 2014; 57:2296-2303.
55. Scharztz GC, Sten PG, Szarek et al. ODYSSEY OUTCOMES. Alirocumab and CV outcomes after ACS. *NEJM* 2018; 379:2097-2107
56. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Strogen plus progestin and the risk coronary heart disease. *NEJM* 2003;349:523-534.
57. CTTC. Efficacy and safety of statin therapy in older people. *Lancet* 2019; 393:407-415.
58. Gnanenthiran SR, Austin CC, Cumming R, et al. Low total cholesterol is associated with increased major adverse CV events in men aged > 80 years not taking statins. *Heart* 2019; 0:1-8.
59. American Diabetes Association. CV disease and risk management. *Diabetes Care* 2018;41:S86-S104.
60. CTTC. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol lowering therapy in people with diabetes. *Lancet* 2008; 371:117-125.
61. Sha SA, Arora RR. Fibratos in the prevention of CV disease in diabetes. *Int J Cardiol* 2010; 141:157-166.
62. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and CV risk a systematic review. *JACC* 2010; 56:1113-1132.
63. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of CV disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2010;141:157-166.
64. Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs delayed conservative simvastatin strategy in patients with ACS. *JAMA* 2004;292:1307-1316.
65. Kjeksus J, Pedersen TR, Olsson AG, et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249-254.
66. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. The effect of statin therapy on heart failure events. *Eur Heart J* 2015;36:1536-1546.
67. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. CORONA group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *NEJM* 2007;357:2248-2261.
68. Al-Gobari M, Le HH, Fall M, et al. No benefits of statin for sudden cardiac death perevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *PloS One* 2017;12:e0171168.

Capítulo 3

HIPERTRIGLICERIDEMIA

La hipertrigliceridemia es un problema clínico común, su prevalencia es de aproximadamente 10 % en la población adulta (1). Estudios genéticos y epidemiológicos han establecido que las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRTG) y sus remanentes son contribuyentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECAE) mientras que la hipertrigliceridemia (HTG) severa aumenta el riesgo de pancreatitis. Se define como HTG-severa a valores > 885 mg/dl con una prevalencia de 0.10 %-0.20 %, mientras que HTG muy severa a valores > 1770 mg/dl con una prevalencia de 0.014 %. Se define como valor normal a 150 mg/dl en no ayunas, y de 400 mg/dl pos-pandrial en sujetos normolipemicos (2).

Causas de hipertrigliceridemia

a) Causas de Hipertrigliceridemia primaria

1. HTG leve-moderada:

- HTG poligénica o multifactorial (tipo 4 o HTG familiar).
- Disbetalipoproteinemia (tipo 3)
- Hiperlipoproteinemia combinada (tipo 2B o hiperlipidemia combinada familiar).

2. HTG severa:

- Quilomicronemia monogénica (tipo 1 o síndrome de quilomicronemia familiar).
- Quilomicronemia poligénica o multifactorial (tipo 5 o hiperlipidemia mixta).

b) Causas de Hipertrigliceridemia secundaria

- Dieta con alto balance energía positiva y alto índice de grasas o glicémico.
- Alto consumo de alcohol (> 2 bebidas en varones y > 1 bebida en mujeres por día).
- obesidad.
- síndrome metabólico.
- resistencia a la insulina.
- diabetes mellitus.

- hipotiroidismo.
- Enfermedad renal.
- embarazo del 3er trimestre.
- lupus eritematoso sistémico.
- medicamentos: corticosteroides, estrógenos orales, tiazídicos, tamxifen, ciclofosfamida, beta-bloqueadores no cardioselectivos, secuestradores de ácidos biliares, antipsicóticos (clonazepam y olanzepan).

Lipoproteínas ricas en triglicéridos y riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRTG) están asociadas consistentemente con riesgo de ECVE, probablemente independiente de otras alteraciones metabólicas. Por ejemplo, en pacientes pos síndrome coronario agudo (SCA) que están siendo tratados con estatinas los niveles altos de triglicéridos (TGs) predicen independientemente a corto y largo plazo riesgo de ECVE, por lo tanto, deben recibir tratamiento de prevención secundaria (3).

No todas las partículas de TGs son aterogénicas, es así que las partículas grandes de TGs como los quilomicrones nacientes son incapaces de penetrar la pared de los vasos. Aun cuando los niveles circulantes de LRTG predicen aumento de riesgo de ECVE, es menos claro si los TGs mismos contribuyen a aterosclerosis. En contraste al colesterol que se acumula en las células espumosas de la íntima y la placa aterosclerótica, los TGs son degradados por muchas células. Los "remanente" de TGs promueven aterogénesis a través de su infiltración en la pared celular y vías pro inflamatorias y protrombóticas. Además, los niveles elevados de TGs están frecuentemente asociados con el HDL-C patológico que pueden contribuir a riesgo de ECVE (4).

La correlación del TGs plasmático con riesgo de ECVE es atenuada cuando se ajustan a no-HDL-C o apo B. Mucho de los TGs circulantes son transportados por partículas de VLDL y sus remanentes, los que contienen apo B. Todas las partículas de LRTG, así como las de LDL-C, contienen simples moléculas de apo B (1). Un estimado para todas las lipoproteínas que contienen apo B es el no-HDL-C (CT - HDL-C). Un estudio randomizado mendeliano halló que todas las lipoproteínas que contienen apo B tienen similar efecto sobre el riesgo de ECVE (1).

El riesgo de ECVE mediado por las LRTG parece estar determinado por las apo B circulantes más que con el contenido de TGs y que el beneficio clínico de bajar los TGs correlaciona con la reducción de las apo B, más que con los cambios en la concentración plasmática de TGs (1).

La HTG severa puede llevar a pancreatitis aguda de 1 % a 10 %. Sin embargo, no es claro si todas las LRTG tienen el mismo riesgo o si los quilomicrones y remanentes de quilomicrones tienen el mismo riesgo que las VLDL-C y VLDL-remanentes. La HTG leve-moderada está asociada a bajo grado de inflamación y alto riesgo de pancreatitis aguda. Estudios de cohorte indican que la

pancreatitis aguda puede ocurrir en 3 % con valores de 885-1770 mg/dl y de 15 % en > de 1770 mg/dl. El mecanismo de la pancreatitis asociada a HTG no es bien entendido (1).

Diagnóstico

La aterosclerosis ha sido sugerida para ser "enfermedad pos pandrial", con TGs no en ayunas contribuyendo a aterogénesis (5). Sin embargo, un test de tolerancia de grasas para estudiar la HTG pos pandrial no mejora la predicción de riesgo en pacientes con enfermedad arterial coronaria en comparación a los TGs en ayunas; en efecto el incremento de TGs pos pandrial está altamente correlacionado con las concentraciones de TG en ayunas (5). En consecuencia, un test de tolerancia de grasas no provee información clínica adicional. Para una evaluación de riesgo una muestra de sangre en no ayunas tiene igual valor pronóstico como el de ayunas por lo que son recomendados por razones prácticas. Sin embargo, una muestra de sangre en no ayunas tiene valores más altos de TGs. En pacientes con síndrome metabólico o diabetes la muestra de ayunas es el método de elección. Valores de TGs > 175 mg/dl en no ayunas, y valores > 150 en ayunas deben ser considerados como anormales (6).

Tratamiento

Se debe iniciar con el manejo de los factores de estilo de vida asociados a TG altos (7). Estos factores de riesgo incluyen obesidad y síndrome metabólico, reducción del consumo de alcohol, de medicinas que aumentan los TGs (HTG secundaria), reducción de la ingesta calórica tales como alimentos ricos en carbohidratos refinados y sucrosa y fructuosa (1).

Reemplazo de grasas saturadas por grasa mono o poliinsaturadas que mejoran la sensibilidad a la insulina; y evitar los ácidos grasos trans. Las dietas ricas en ácidos grasos saturados (aceites tropicales, carnes grasas procesadas, dulces, cremas y mantequilla) deben ser reemplazados con vegetales, granos y pescado y usar grasa mono insaturadas (aceite extra virgen) y grasas poli insaturadas (vegetales no tropicales).

La pérdida de peso de 1 kg lleva a reducción de 8 mg/dl, los ejercicios aeróbicos producen una reducción del 10 % a 20 % de los TGs, y ácidos n3-PUFA (pescado) reducen en 10 % a 15 % los TGs (1).

Todas las drogas hipolipemiantes disponibles tales como las estatinas, ezetimibe, inhibidores de PCSK9, fibratos, ácidos omega-3, y niacinas afectan a los niveles de Tgs (1).

Las estatinas, la ezetimibe e inhibidores de PCSK9 bajan en 5 %-15 % los TGs, mientras que los fibratos, ácidos omega-3, y niacinas bajan en 35 %-45 % los TGs.

Clinicamente, hay dos aspectos distintos para reducir los TGs: 1) modificar los niveles de lípidos para reducir el riesgo de ECVE, y 2) reducir los TGs para disminuir el riesgo de pancreatitis. Las drogas que bajan el LDL-C tienen no solo efectos moderados sobre los TGs, sino que reducen el riesgo de ECVE en pacientes con y sin HTG. Por lo tanto, las metas deben alcanzarse dependiendo del riesgo absoluto, LDL-C específico y no-HDL (8).

Los fibratos pueden reducir los TGs más de 70 %, disminuyendo el riesgo de ECVE, pero cuando se combinó con estatinas no se vio futura reducción del riesgo, aunque en análisis de subgrupos indican que en pacientes con HTG y bajo HDL-C puede ser de beneficio la combinación (9). Hay médicos en USA y Canadá que consideran o usan los fibratos en pacientes con alto riesgo de ECVE y persistentes concentraciones de TGs > 200 mg/dl a pesar de alcanzar la meta del LDL-C y las modificaciones del estilo de vida.

Los pacientes con niveles elevados de TGs están en riesgo de eventos isquémicos. Estos TGs elevados son reducidos con un éster etil ácido eicosapentanoico (EPA), un derivado del ácido graso omega-3 (EPA). Pero es necesario determinar los efectos sobre eventos isquémicos. En tal sentido se ha hecho un estudio randomizado, doble ciego en 8200 pacientes con alto riesgo para ECVE con niveles de TGs entre 135-499 mg/dl y LDL-C entre 40-100 mg/dl con ECVE o con diabetes y otros factores de riesgo, que recibían estatinas, seguidos por 4.9 años. Se les asignó 2g bid de EPA o placebo. El punto final primario fue un compuesto de muerte CV, IMA no fatal, stroke no fatal, revascularización coronaria, o angina inestable. Los puntos secundarios fueron muerte CV, IMA no fatal, o stroke no fatal. En cuanto a los resultados, los eventos de los puntos finales primarios fueron 17.2 % y del placebo 22.0 % (HR,0.75; P<0.001); La tasa de eventos de los puntos secundarios fue 11.2 % y del placebo 14.8 % (HR, 0.74; P<0.001).

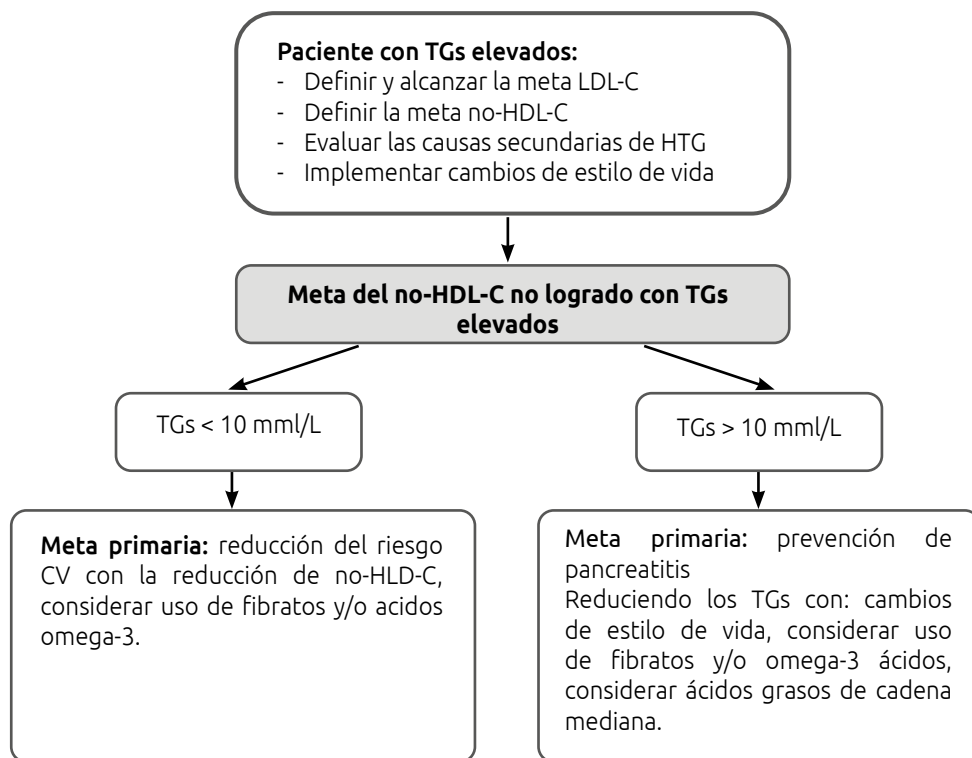
En conclusión, en los pacientes con niveles altos de TGs a pesar de las estatinas, el riesgo de eventos isquémicos, incluyendo muerte CV, fue significativamente menor en los que recibieron el etil icosapent 2 gr bid en comparación al placebo (10).

Estudios previos con fibratos, niacinas, e inhibidores de PCSK9 no han mostrado evidencias concluyentes de reducción de ECVE en pacientes con valores óptimos de colesterol. Finalmente, los RTGs han emergido como marcadores importantes de riesgo residual y por lo tanto como blanco de tratamiento.

Según el estudio REDUCE-IT los pacientes con hipertrigliceridemia y con enfermedad cardiovascular aterosclerótica mostró beneficio con etil icosapent (EPA).

Luego se diseñó un estudio en cerca de 200 000 pacientes con ECVE prevalente con edad promedio de 70 años de los cuales 30 % fueron mujeres, para evaluar los eventos de ECVE (primera ocurrencia de IMA, angina inestable, TIA, revascularización coronaria, o muerte cardiovascular) en el mundo real asociado con HTG. Sus resultados mostraron que un incremento de TGs se asoció con alto grado progresivo de eventos de ECVE, 25 % tenían HTG, concluyendo,

que en los pacientes con ECVE la HTG es común, y se asocia con alto riesgo de ECVE en todos los rangos de HTG, por lo que es posible que el 25 % de pacientes con ECVE pueden ser candidatos de una terapia emergente (11).



Algoritmo de manejo de hipertrigliceridemia.

Los TGs pueden estar asociados con riesgo residual de ECVE a través de varias vías. Primero, los TGs reflejan las concentraciones de colesterol remanente circulante; segundo, están asociados con altos niveles de LDL-C pequeña y densa ateroesclerótica; marcadores de riesgo cardiometabólico en resistencia a insulina asociado con obesidad, bajo HLD-C, hipertensión arterial, hiperglicemia y riesgo de diabetes.

La resistencia a la insulina promueve el aumento de secreción de ácidos grasos del tejido adiposo llevando al aumento de TGs. En consecuencia, los TGs plasmáticos están ligados a varias vías interrelacionadas con los ECVE, y por lo tanto pueden identificar a pacientes de riesgo para terapia (lawler P, et al, Eur Herat J 2020;0:1-2).

Referencias

1. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, et al. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 2019;0:1-14.
2. Parhofer KG, Barret PH, Schwandt P. Atorvastatin improves postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemia subjects. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85:4224-4230.
3. Schwart GG, Abt M, Bao W, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *JACC* 2015;65:2267-2275.
4. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygen nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:655-666.
5. Werner C, Filmer A, Fritsch M, et al. Risk prediction with triglycerides in patients with stable coronary disease on statin treatment. *Clin Res Cardiol* 2014;103:984-997.
6. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile. *Eur Heart J* 2016;37:1944-1958.
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. AHA/ACC Guideline on the management of blood cholesterol. *JACC* 2019;73:e285-e350.
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC Scientific document Group. 2016;ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
9. Jun M, Foote C, v J, et al. Effects cardiovascular outcomes. *Lancet* 2010;375:1875-1884.
10. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. REDUCE-IT. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *NEJM* 2019;380:11-22.
11. Lawer PR, Kotrri G, Koh M, et al. Real-world risk of cardiovascular outcomes associated with hyperttriglycerdemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies. *Eur Heart J* 2019;00:1-9.

Capítulo 4

DISLIPIDEMIAS EN DIFERENTES SITUACIONES CLÍNICAS

Mujeres

Pocos estudios han reportado beneficio cardiovascular (CV) significativo con estatinas en las mujeres (1). En el 2013 un análisis Cochrane mostró que las estatinas redujeron la mortalidad de todas las causas, eventos vasculares, y revascularización en prevención primaria, estos efectos fueron similares a los hombres (2).

Drogas no-estatinas (ezetimibe) han mostrado efectos definitivos como cardioprotectores al bajar el LDL-C en hombres y mujeres (estudio IMPROVE-IT) (3). De igual modo se ha mostrado con fenofibrato (estudio FIELD) (4), y los inhibidores de PCSK9 (I-PCSK9) junto con estatinas, con similar reducción de eventos vasculares mayores en hombres y mujeres (5). La terapia de reemplazo con estrógenos a pesar de su efecto favorable sobre el perfil lipídico no ha demostrado reducción del riesgo CV y no se recomiendan en prevención primaria de enfermedad cardiovascular (ECV) en mujeres (6). Los anticonceptivos con estrógenos en bajas dosis via oral no parecen aumentar los eventos adversos coronarios.

Mujeres con colesterol alto que planean embarazarse deben detener las drogas hipolipemiantes 1 a 2 meses antes del embarazo, o si se embarazan estando ya en tratamiento o están lactando deben suspenderse lo antes posible, salvo los secuestradores de ácidos biliares que no se absorben (7) (nivel de evidencia I C-LD).

En mujeres con menopausia prematura < 40 años de edad (7), y desórdenes asociados con el embarazo (pre eclampsia, diabetes, parto prematuro), se recomienda iniciar con estatinas (nivel de evidencia I B-NR). De Mujeres en edad fértil que están tomando estatinas deben aconsejarse anticoncepción (I C-LD).

Las estatinas deben considerarse en prevención primaria en mujeres con alto riesgo CV para enfermedad arterial coronaria (EAC). Se recomiendan en prevención secundaria con las mismas indicaciones que en los varones (7).

Personas mayores

Se considera persona mayor cuando pasa los 65 años de edad. Estudios observacionales han mostrado que el colesterol total (CT) alto se asocia con aumento de mortalidad por EAC en todas las edades (I A), atenuándose esta asociación en adultos mayores (7).

La estrategia más importante para prevenir la ECV en adultos es promover un estilo de vida saludable y reducir los factores de riesgo CV (no fumar, control de la presión, alimentación saludable, ejercicios físicos regulares, control del peso) en la edad temprana de la vida (prevención primaria) (7).

En un meta análisis reciente, las estatinas mostraron reducción del infarto agudo de miocardio (IMA) y stroke, pero no fue significativo en la mortalidad de todas las causas en personas mayores de 65 años (estudios AFCAPS-TEXAS, JUPITER).

El estudio CTT (8), mostró que en personas mayores de 75 años de edad se redujo en 21 % los eventos vasculares mayores por cada 1.0 mmol/l de reducción de LDL-C. Por lo tanto, las evidencias indican que las estatinas reducen significativamente los eventos vasculares mayores independientes de la edad. Sin embargo, esto es menos evidente en mayores de 75 años de edad (I A), como prevención primaria en mayores de 75 años de alto riesgo (IIb B).

Se ha reportado que un bajo CT en personas mayores de 75 años sin EAC y sin tratamiento con estatinas tiene mayores eventos CV en comparación a personas que si están en estatinas (9).

En adultos de 40-75 años con desórdenes inflamatorios crónicos y VIH con LDL-C de 70-189 mg/dl, riesgo >7.5 %/10 años/riesgo de ECVAE, iniciar terapia con estatinas de mediana intensidad (TEMI) o de alta intensidad (TEAI) (IIa B-NR) (10).

Los estudios JUPITER y HOPE-3 de prevención primaria con estatinas demostraron similares beneficios en la reducción de eventos de ECVAE en mayores de 70 años vs. los menores de 70 años (7).

Diabetes mellitus tipo 2

Datos recientes (7) indican que la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) per se aumenta el doble el riesgo de ECV. El riesgo de ECVAE aumenta con la edad en pacientes con DM-2. El riesgo de ECVAE en los diabéticos es mayor mientras más presente se encuentre daño de órgano blanco (DOB). Además, la presencia de hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, obesidad abdominal, en co-existencia con la DM-2 agrava el riesgo CV (7).

Se ha estimado que una persona con DM-2 pierde en promedio 6 años de vida cuando pasa los 50 años de edad y aproximadamente 58 % de esta diferencia es debido a exceso de

enfermedad vascular en comparación al no diabético (11). La diabetes misma es un factor de riesgo independiente para ECV y está asociado con alto riesgo de ECV en promedio el doble (consecuencias vasculares), más en mujeres (7). El no-HDL-C o ApoB son buenos marcadores de lipoproteínas ricas en TGs, siendo el objetivo secundario en el tratamiento.

En pacientes DM-2 la meta primaria es bajar el LDL-C con estatinas con lo que se reduce la carga de ECV (11). Un meta análisis mostró que la terapia con estatinas redujo en 23 % los eventos de ECV por reducción de 1 mmol/L durante 5 años (12).

Cuando se agrega Ezetimiba a la estatina el LDL-C baja en 24 %, (estudio IMPROVE-IT) (53). La reducción del riesgo relativo en los eventos vasculares es proporcional al grado absoluto de reducción del LDL-C (8).

Los I-PCSK9 (evolucumab, alirocumab) reducen en 60 % y en 15 % adicional reducen riesgo de eventos vasculares mayores cuando se agregan a estatinas, (estudio FOURRIER) (13).

Un meta análisis en pacientes con DM-2 los fibratos redujeron el riesgo de IMA-no fatal en 21 %, pero sin afectar el riesgo de mortalidad o mortalidad coronaria (14). Esta reducción es proporcional al grado de reducción del no-HDL-C (14).

Diabetes mellitus y síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es un grupo de diferentes factores de riesgo cardio metabólicos (obesidad central, aumento de TGs, reducción de HDL-C, intolerancia a la glucosa y presión arterial elevada) (7).

Datos recientes indican que las personas con SM tienen el doble de aumento de consecuencias CV y un 1.5 veces de aumento de mortalidad de todas las causas (15).

Estudios clínicos en sujetos con DM-2 han demostrado que el tratamiento de la dislipidemia tiene un beneficio significativo en la reducción de los eventos de ECV (7). Se reduce la incidencia de eventos mayores de ECV a los 5 años en 23 % por cada reducción de 1 mmol/L del LDL-C, independientes del nivel de LDL-C inicial o basal (16).

Meta análisis con fibratos en la prevención de ECV en pacientes con DM-2 mostró reducción significativa del riesgo de IMA no fatal en 21 %, pero no sobre el riesgo de mortalidad total o coronaria (17).

En sujetos con DM-2 y SM se debe recomendar terapia de estilo de vida para mejorar el perfil aterogénico (2).

Síndrome coronario agudo

En pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), se recomienda TEAI, independiente de los valores iniciales del LDL-C (I A) (18x64). Luego debe evaluarse los lípidos a las 4-6 semanas del SCA para ver si se redujo el LDL-C > 50 % del basal y la meta del LDL-C < 55 mg/dl (IIa C). Si no se alcanza a dosis máximas de estatinas, se recomienda combinación con ezetimibe (I B) (20), finalmente se puede agregar I-PCSK9 (I B) (20). No se recomienda como rutina el n-3 PUFAs.

Hay estudios clínicos que sugieren que en pacientes con EAC las estatinas reducen la incidencia de insuficiencia cardiaca (IC) en 9-45 %. Sin embargo, no hay evidencias que las estatinas puedan prevenir la IC de origen no isquémico. En pacientes con IC el bajo colesterol presagia pobre pronóstico (7).

En pacientes con SCA que van PCI se hacen las siguientes recomendaciones (7)

1. Iniciar o continuar TEAI tempranamente, independiente de los niveles de LDL-C (I A).
2. Si no se alcanzan los niveles de LDL-C con las dosis toleradas, se puede agregar ezetimibe (IIa B), I-PCSK9 (IIb C) que da un beneficio adicional en la reducción del riesgo relativo de los puntos clínicos compuestos en 6.4 %. Se debe evaluar el perfil lipídico cada 4-6 semanas para ver si se llegó a la meta (< 70 mg/DL) o se redujo el LDL-C, al menos en 50 % del basal el LDL-C (70-135 mg/dl) (IIa C). En consecuencia, se recomienda una estrategia de tratamiento corto o de carga con altas dosis de estatinas antes de PCI electiva o SCA-NSTE (IIa B).

Insuficiencia cardiaca o enfermedad valvular (7)

Estudios clínicos randomizados han mostrado que las estatinas reducen la incidencia de IC en pacientes con EAC (estable o historia de SCA) (21). Estudios de prevención primaria y secundaria han mostrado una modesta reducción (10 %) en la primera hospitalización, sin efecto sobre muerte por IC (22). No hay evidencia que las estatinas prevengan la IC de origen no isquémico (10).

Estudios clínicos randomizados y meta análisis en pacientes con IC sistólica, han mostrado no beneficio de las estatinas sobre mortalidad CV o stroke (23,24).

El n-3 PUFAs 1 g/día puede mostrar un pequeño beneficio (9 %) en pacientes con IC crónica, como lo mostró el estudio GISSI-HF RCT (IIb B) (25).

En IC crónica o enfermedad cardiaca valvular: no se recomienda estatinas (2) (III A).

No se recomienda terapia con estatinas de rutina en pacientes con IC sino hay indicaciones para su uso (III A).

Los estudios SALTIRE, SEAS, ASTRONOMER fracasaron para mostrar una reducción en la progresión de estenosis aórtica (EA) o eventos relacionados a la EA. Por lo tanto, no se recomienda tratamiento hipolipemiante en estenosis aórtica sin EAC a pesar que aumenta el riesgo de eventos CV y la mortalidad (7) (III A).

Stroke

Se recomienda como prevención secundaria con estatinas para la reducción de recurrencia de stroke (12 % por cada mmol/L), IMA, y muerte vascular (26).

Enfermedad renal crónica

Se define enfermedad renal crónica (ERC) a la anormalidad funcional o estructural del riñón presente más de 3 meses con implicancias de la salud. La ERC se clasifica en 5 categorías según la tasa de filtración glomerular (TFG) (7). En la población adulta, la disminución de la TFG se asocia con aumento de riesgo de ECV, independiente de otros factores de riesgo CV. Por lo tanto, pacientes con ERC son considerados de alto riesgo (estadio 3) o muy alto riesgo (estadio 4-5 o en diálisis) (7).

En los estadios iniciales de ERC los TGs están elevados y el HDL-C bajo. El no-HDL-C y el LDL-C están elevados.

Pacientes con ERC estadio 3-5 son considerados de alto o muy alto riesgo para ECVAE (I A). Por lo que se recomienda estatinas o combinadas con ezetimibe si no están en diálisis (I A), y si ya están en estatinas al tiempo de la diálisis, se debe considerar continuar con dichas drogas particularmente si tienen ECV (IIa C), pero si ya están en diálisis por ERC y no tienen ECVAE no se recomiendan estatinas (III A) (7).

Adultos con ERC de 40-75 años de edad con LDL-C entre 70-189 mg/dl que están en riesgo > 7.5 % a 10 años de riesgo de ECVAE, iniciar TEMI con ezetimibe (IIa B-R).

Pacientes con trasplante renal se debe considerar uso de estatinas (IIb C).

Estudios sistemáticos han reportado una consistente reducción de la tasa de muerte y eventos coronarios mayores en 20 % con el uso de estatinas (7).

Estudios han mostrado en pacientes con ERC sin diálisis, que las estatinas redujeron la mortalidad de todas las causas en 34 %, la mortalidad CV en 31 %, los eventos CV en 45 % y el stroke en 34 % (10). En pacientes que estaban en diálisis, las estatinas no tenían efecto en la mortalidad de todas las causas y stroke, pero si redujeron la mortalidad CV en 21 % y eventos CV en 19 % (7).

Enfermedad arterial periférica

El término enfermedad arterial periférica (EAP) comprende todos los sitios vasculares. EAP es una manifestación común de aterosclerosis, que aumenta el riesgo de eventos coronarios, y representa un factor de riesgo independiente para IMA y muerte CV (27).

Para pacientes con esta condición de alto riesgo se recomienda terapia hipolipemiente con estatinas, o I-PCSK9 (I A) para reducir los riesgos de eventos de ECVAE (28), y para prevenir la progresión de aneurisma aórtico (IIa B). Este riesgo CV elevado lleva a la inclusión de EAP en la lista de condiciones de "riesgo equivalente", para la cual debe implementarse una estrategia de prevención secundaria (7). Es bien reconocida la relación entre dislipidemia y eventos aterotrombóticos, incluyendo stroke isquémico y TIA.

Por lo tanto, se recomienda la terapia de prevención primaria con estatinas en adultos en alto riesgo de ECV debido a LDL-C u otros factores de riesgo CV, incluyendo HTA (I A), así como también en ECV establecida, porque reducen el riesgo en 21 % por cada reducción de 1.0 mmol/L LDL-C, similar en hombres y mujeres (29). Este beneficio se mantiene por largo tiempo. Una terapia con estatinas de alta intensidad de prevención secundaria en pacientes con historia de stroke no-cardioembólico o TIA (IA), reduce el riesgo de recurrencia de stroke en 12 %, IMA y muerte vascular (30,31).

En resumen

1. En pacientes DM-2 de **alto** riesgo la meta del No-HDL-C es < 100 mg/dl y en los pacientes de **muy alto** riesgo la meta es < 85 mg/dl. En pacientes de **muy alto riesgo con recurrencia** de eventos de ECVAE la meta del no-HDL-C es < 70 mg/dl.
2. En pacientes de muy alto riesgo, se recomienda reducción de LDL-C > 50 % del basal y un LDL-C < 55 mg/dl (I A), y en pacientes de alto riesgo LDL-C < 70 mg/dl (I A).
3. Si con la estatina no se alcanza la meta se debe considerar la combinación con ezetimibe (IIa B).
4. No se recomienda estatinas en mujeres pre menopaúsicas con DM-2 que desean embarazarse (III C).
5. Se debe considerar estatinas en diabetes tipo 1 y 2 en pacientes < 30 años con evidencia de DOB, que no desean embarazarse (IIb C).
6. En pacientes con diabetes tipo I y presencia de microalbuminuria y/o enfermedad renal, se recomienda bajar el LDL-C al menos en 50 % con estatinas como fármaco de primera elección independiente del nivel de LDL-C basal (I C).

7. En paciente diabético tipo 2 y ECV o ERC, y en pacientes sin ECV > 40 años de edad con o sin otros factores de riesgo de ECV o marcadores de DOB, se recomienda bajar el LDL-C a < 70 mg/dl y la meta secundaria para no-HDL-C < 100 mg/dl (IB). Y en paciente diabético tipo 2 y no factores de riesgo adicional el objetivo es LDL-C < 100 mg/dl como prevención primaria, el no-HDL-C < 130 mg/dl como meta secundaria (IB).
8. En adultos diabéticos de 40-75 años independiente del riesgo estimado de ECVAE a 10 años: se recomienda usar estatinas (I A). En adultos con diabetes con múltiples factores de riesgo para ECVAE, es razonable usar TEAI para reducir el LDL-C > 50 % del basal, de igual modo en los que ya están en tratamiento con estatinas deben continuar (IIa B-NR).
9. En adultos con DM-2 y riesgo > 20 % de riesgo de ECVAE a 10 años, es razonable agregar ezetimibe para maximizar la TEMI para reducir el LDL-C > 50 % del basal.
10. Adultos con diabetes de 40-75 años de edad que están en riesgo intermedio o alto de eventos de ECVAE, deben recibir TEMI para reducir el LDL-C en 25 % del basal.
11. Adultos con DM-2 se recomienda hacer al menos 150 minutos de ejercicios físicos de moderada intensidad/semana o 75 minutos de ejercicios físicos de alta intensidad para mejorar el control de la glicemia, alcanzar el peso deseado, y mejorar otros factores de riesgo para ECVAE (I A).
12. Adultos con DM-2, es razonable iniciar como terapia de primera línea metformina con cambios de estilo de vida para mejorar el control de la glicemia y reducir el riesgo de ECVAE (IIa, B-R).
13. Adultos con DM-2, además de las recomendaciones previas y requieren más terapia para control de su glucosa, puede ser razonable iniciar inhibidores de SGLT-2 o agonista de GLP-1R para mejor control de la glucosa y reducir el riesgo de ECVAE (IIb, B.R).

Referencias

1. Fulcher J, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-C lowering therapy among men and women. *Lancet* 2015; 385:1397-1405.
2. Boren J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B en la patogénesis of atherosclerosis. *Curr Opin Lipid* 2016;27:473-483.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy acute coronary syndromes. *NEJM* 2015; 372:2387-2397.
4. Emden MC, Jenkins AJ, Li L, et al. FIELD Study investigators. Favourable effects of fenofibrate on lipids and CV disease in women with DM-2. *Diabetologia* 2014; 57:2296-2303.
5. Scharztz GC, Sten PG, Szarek et al. ODYSSEY OUTCOMES. Alirocumab and CV outcomes after ACS. *NEJM* 2018; 379:2097-2107

6. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Strogen plus progestin and the risk coronary heart disease. *NEJM* 2002;349:523-534.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2019; 00:1-78.
8. CTTC. Efficacy and safety of statin therapy in older people. *Lancet* 2019; 393:407-415.
9. Gnanenthiran SR, Austin CC, Cumming R, et al. Low total cholesterol is associated with increased major adverse CV events in men aged > 80 years not taking statins. *Heart* 2019; 0:1-8.
10. Michos ED, Mc Evoy JW, Blumental RS, et al. Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *NEJM* 2019; 381:1557-67.
11. American Diabetes Association. CV disease and risk management. *Diabetes Care* 2018;41:S86-S104.
12. CTTC. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol lowering therapy in people with diabetes. *Lancet* 2008; 371:117-125.
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER study. *NEJM* 2017; 376:1713-1722.
14. Sha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of CV disease in diabetes. *Int J Cardiol* 2010; 141:157-166.
15. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and CV risk a systematic review. *JACC* 2010; 56:1113-1132.
16. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) collaboration. The Effects of lowering of LDL Cholesterol with statin therapy in people with at low risk of vascular disease. *Lancet* 2012; 380:581-90.
17. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of CV disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2010;141:157-166.
18. Ravnkov U, Diamond dm, Hama R, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly. *Open*. 2016;6:eo1o401.
20. McKinney JS, Kostis WJ. Atatin therapy and the risk of intracranial hemorrhage. *Stroke* 2012;43:2149-2156.
21. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249-254.
22. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. The effect of statin therapy on heart failure events. *Eur Heart J* 2015;36:1536-1546.
23. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. CORONA group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *NEJM* 2007;357:2248-2261.
24. Al-Gobari M, Le HH, Fall M, et al. No benefits of statin for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *PLoS One* 2017;12:e0171168.
25. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (GISSI-HF). *Lancet* 2008;372:1223-1230.
26. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke. *Lancet Neurol* 2009;8:453-463.
27. Brownrigg JR, Hghes CO, Burleigh D, et al. Microvascular disease and risk of CV events among individuals with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:588-597.
28. Subberwal S, Patel MR, Kober L, et al. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:317-325.
29. HPS/TIMI/REVEAL Collaborative group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *NEM* 2017;377:1217-1227.
30. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke. *Lancet Neurol* 2009;8:453-463.
31. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. *NEJM* 2006;355:549-559.

Capítulo 5

PREVENCIÓN PRIMARIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las recomendaciones enfatizan las fortalezas referidas a la magnitud del beneficio en proporción al riesgo (COR); y al nivel de evidencia (LOE) ambos referidos a la calidad de evidencias científicas que soportan la intervención en base al tipo, calidad, y consistencia de los datos de los estudios clínicos y otras fuentes (1,2) (ver Tabla 3, página 13 del capítulo 2).

Recomendaciones para prevención de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVAE) (figura 1).

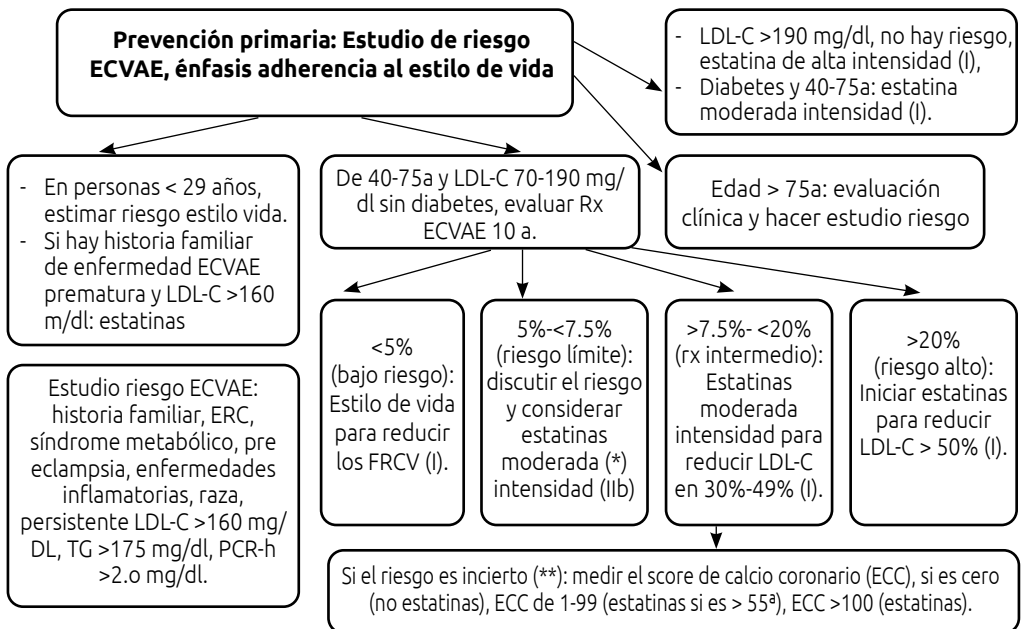


Figura 1: Prevención primaria de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Legenda: (*) Riesgo ECVAE mejorado: historia familiar prematura de ECVAE, LDL-C persistente > 160 mg/dl, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, pre eclampsia, enfermedades inflamatorias, TG persistentes altos, PCRhs > 2.0, Lp(a) > 50 mg/dl.

(**) La estimación del score de calcio de arterias coronarias (CAC), es para reclasificar el riesgo e identificar personas que potencialmente se beneficiarían de las estatinas.

1. Control y reducción de los factores de riesgo asociados a ECVAE (I A).
2. Estudio de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).
3. En adultos de 40-75 años de edad, estudio de los FRCV tradicionales y hacer el cálculo de riesgo a 10 años, en cambio en adultos de 20-39 años hacer el estudio cada 4-6 años.
4. En adultos con riesgo limítrofe (riesgo de 5 %-7.5 %/10 años/riesgo ECVAE) o riesgo intermedio (riesgo >7.5 % a < 20 %/10 años/riesgo ECVAE) la decisión de prevención es incierta (ejemplo uso de estatinas). En estos casos, es razonable medir el score de calcio coronario (SCC) (IIb B-NR) (1). Según los escores de riesgo Reynolds, SCORE, YRISK/JBS3.
5. En adultos de 20-39 años y de 40-59 años de edad con riesgo CV < 7.5 %/10 años/riesgo ECVAE, puede considerarse estimar el riesgo a 30 años (IIb B-NR).

Los FRCV incluyen estudio de la historia familiar de ECVAE prematura, enfermedad inflamatoria crónica, infección HVI, pre-eclampsia, parto pre-término, enfermedad renal crónica (ERC), disfunción eréctil, síndrome metabólico, marcadores lipídicos o inflamatorios elevados (PCR).

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un riesgo significativo para eventos tempranos de ECVAE, en estos pacientes no se aplican los scores de riesgo.

Factores de riesgo que mejoran la evaluación para discutir el riesgo paciente-médico

1. Historia familiar de enfermedad CVAE (varones < 55 años, mujeres < 65 años).
2. Hipercolesterolemia primaria (LDL-C 160-189 mg/dl, non-HDL-C 190 mg > 219 mg/dl)
3. Síndrome metabólico (circunferencia cintura elevada, TG elevados >150 mg/dl en ayunas), presión arterial elevada, glucosa elevada, y bajo HLD-C (< 40mg/dl en varones, < 50 mg/dl en mujeres) de los cuales 3 hacen el diagnóstico.
4. Enfermedad renal crónica (ERC) (TFG 1-59 mL/min/1.73 m² con o sin albuminuria, sin diálisis, trasplante renal).

1. CAMBIOS DE ESTILO DE VIDA (ver página 16, 17 del capítulo 2)

2. ACTIVIDAD FÍSICA Y EJERCICIO

Revisiones sistemáticas y meta-análisis han mostrado una relación dosis-respuesta entre el sedentarismo y la mortalidad prematura (3). Por lo que se han hecho las siguientes recomendaciones:

- Adultos deben hacer al menos 150 minutos/semana ejercicios aeróbicos de moderada intensidad o 75 minutos/semana ejercicios aeróbicos intensos para reducir el riesgo ECVAE (I B-R). La reducción de la vida sedentaria puede reducir el riesgo ECVAE (4).

Hay una fuerte, consistente relación inversa de dosis-respuesta curvilínea entre la cantidad de ejercicio y la incidencia de eventos ECVAE y muerte (tabla 2).

En individuos con sobrepeso u obesos que pierden peso mejoran el riesgo ECVAE (I B-R), en los que se aconseja que reduzcan las calorías, medir la circunferencia de cintura para identificar el riesgo cardiometabólico (IIa B-NR).

Tabla 2: Actividad física y ejercicios con diferente intensidad

1.	Conducta sedentaria: 1-1.5 METs (sentarse, reclinarse, mirar TV)
2.	Leve intensidad: 1.6-2.9 METs (caminar lento, cocinar, tareas de casa lentas)
3.	Moderada intensidad: 3.0-5.9 METs (caminar a prisa (2.4 4 mph), bicicleta (5-9 mph), baile en salón, natación).
4.	Actividad vigorosa: > 6 METs (correr, bicicleta >10 mph, tenis simple, natación: competencia).

La pérdida de > 5 % de peso se asocia con mejoría de la presión arterial (PA), reducción del LDL-C, TGs, y glucosa, además reduce o demora el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) en obesos.

El aumento de la circunferencia de la cintura (cuando el IMC es < 35 kg/m²) se ha asociado con riesgo cardio-metabólico y ECVAE. La combinación de la cintura cadera e índice de masa corporal (IMC) es mejor para evaluar el riesgo relacionado a obesidad.

4. DIABETES MELLITUS TIPO 2 (recomendaciones)

1. En adultos diabéticos de 40-75 años de edad independiente del riesgo CV estimado, se debe dar estatinas de moderada intensidad (I A), en pacientes de 20-75 años de edad con LDL-C > 190 mg/dl, se recomienda estatinas a dosis máximas (I B-R).
2. En adultos diabéticos con múltiples FRCVAE, es razonable estatinas de alta intensidad para reducir el LDL-C en > 50 % (IIa B-R).
3. Adultos en riesgo intermedio (riesgo > 7.5 % a < 20 %/10 años), iniciar estatinas (IIa B-R).
4. En adultos con riesgo intermedio (riesgo > 7.5 % a < 20 %/ 10 años), debe medirse el SCC, si este es cero, es razonable suspender estatinas y reevaluar a los 5-10 años junto con las condiciones de alto riesgo (IIa B-NR); si el score es entre 1-99, es razonable iniciar estatinas en pacientes > 55 años de edad (IIa B-NR); y si el score es > 100, es razonable usar estatinas.

5. La prevención primaria de ESCVAE comienza tempranamente en la vida. La terapia con estatinas de moderada intensidad como prevención primaria en DM-2 de 40-75 años, reduce el riesgo de mortalidad CV y de todas las causas y eventos ECVAE.
6. Se ha visto beneficio con estatinas en individuos de bajo riesgo (6,7).
7. Se recomienda control de la glicemia, pérdida de peso, hacer ejercicios de al menos 150 minutos/semana (I A) para mejorar los FRCVAE.
8. Luego del diagnóstico de DM tipo2, es razonable iniciar metformina junto con el estilo de vida (IIa B-R), y si tiene factores de riesgo adicional puede agregarse los SGLT-2 o GLP-1R para mejorar el control de la glicemia y reducir los FRCVAE como drogas de segunda elección, según lo recomiendan los últimos estudios por ser reno y cardioprotectores (IIb-B-R) (figura 2).

Factores de riesgo específicos de diabetes mejorados independientes de otros factores de riesgo en diabetes mellitus:

- Duración (> 10 años para DM-2 y > 20 años para DM-1)
- Albuminuria > 30 ug/mg de creatinina
- Tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1.73 m²
- Retinopatía
- Índice brazo-tobillo < 0.9.
- Nefropatía.

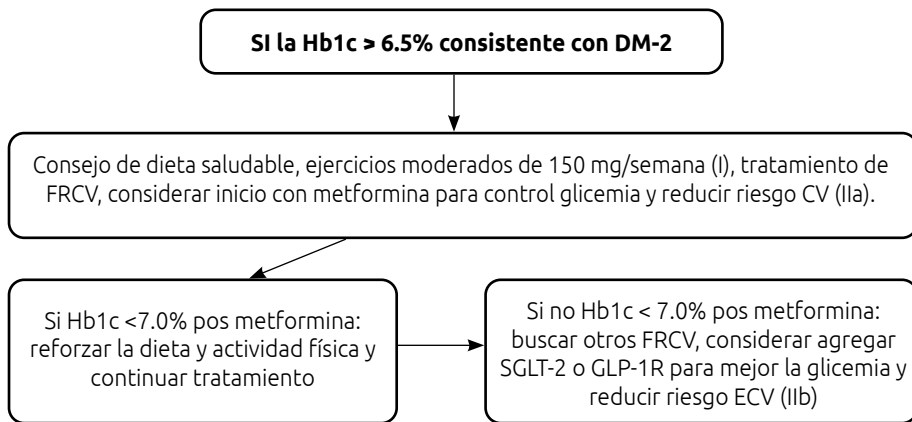


Figura 2: Tratamiento de diabetes mellitus para prevención primaria de ECV.

5. CONTROL DEL COLESTEROL SÉRICO

Niveles elevados de LDL-C se encuentran en el 50 % de personas atribuibles de riesgo de infarto de miocardio (IMA) y en 25 % de los que están en riesgo de stroke isquémico (5). La asociación

entre los niveles de LDL-C y enfermedad cardiovascular (CV) es graduada pero no tiene un umbral documentado. En consecuencia, no ha sido establecido el rol de bajar el LDL-C con estatinas en prevención primaria de eventos CV en personas sin enfermedad CV, independiente de los niveles de lípidos, marcadores inflamatorios, estado de hipertensión, o diabetes mellitus. Pero hay estudios de prevención primaria en personas sin enfermedad CV o en riesgo intermedio que han mostrado el beneficio de la reducción del LDL-C con estatinas a dosis promedio.

En el 2006 el estudio MEGA (6), de prevención primaria de enfermedad CV en personas japonesas con niveles elevados de lípidos (5.69-6.98 mmol/L) seguidos por 5.3 años, dosis de 10-20 mg de pravastatina redujeron el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria en los mismos niveles mostrados en Europa y USA. Este estudio es consistente con el CTT trial en una población de alto riesgo (28-CCT trial).

El estudio JUPITER (7) con niveles de LDL-C de 130 mg/dl (3.37 mmol/l), mostró sustancial reducción de eventos CV con 20 mg de rosuvastatina. Recientemente, el estudio HOPE-3 (5) usó 10 mg de rosuvastatina por 5.6 años en personas de riesgo intermedio que no tenían enfermedad CV con niveles de LDL-C de 128 mg/dl redujo los eventos CV en 24 % (riesgo de muerte CV, IMA no fatal, stroke no fatal, revascularización, e insuficiencia cardiaca. Además, redujo significativamente el riesgo de stroke comparado al placebo. Este resultado es consistente con el estudio CTT.

El estudio ALLHAT-LLT evaluó 40 mg/día de pravastatina en personas mayores de 65 años en prevención primaria con niveles de LDL-C de 147 mg/dl e hipertensión seguidos por 6 años, no halló beneficio (8).

Por lo tanto, en adultos con riesgo intermedio ACVAE (riesgo > 7.5 % a < 20 %/ 10 años), las estatinas reducen el riesgo, y si se ha tomado esa decisión debe usarse estatinas de moderada intensidad (I A). En riesgo intermedio, se debe reducir en 30 % el LDL-C, especialmente en los pacientes de alto riesgo (riesgo > 20 % riesgo ECVAE/ 10 años) (I A).

Prevención Primaria de Enfermedad Cardiovascular (9)

Para el manejo de lípidos en prevención primaria las guías ACC/AHA 2018 y 2019 recomiendan un calculador de riesgo para estimar el riesgo de ECV en 10 años para adultos de 40 a 75 años de edad que no tienen diabetes y cuyo LDL-C está entre 70 a 190 mg/dl (Figura 1) (2). Después de estimar el riesgo, los pacientes pueden ser categorizados de acuerdo a su riesgo de enfermedad a 10 años: bajo riesgo (< 5 %), intermedio (5-7.5 %), alto (>20 %) (9,10). La presencia de factores que aumentan el riesgo favorece la iniciación o intensificación de terapia con estatinas en pacientes en riesgo intermedio y justifica el inicio de la terapia en adultos en riesgo intermedio

(11,12). Esos factores incluyen historia de preeclampsia, menopausia temprana, enfermedad reumatológica, VIH, historia de CAD prematura, ERC, PCR alta, lp(a), o ApoB (12,12).

Estas guías reconocen que el beneficio de la terapia farmacológica queda incierto en personas con riesgo de ECVAE de 5 a < 20 % a los 10 años (12, 13). En personas de riesgo intermedio puede ser razonable medir la carga de aterosclerosis usando el score de calcio de arteria coronaria (SCAC) (11,12).

Las estatinas son generalmente recomendadas en personas con SCAC > 100, deben ser consideradas en personas > 55 años con SCAC de 1 a 99. De otro lado el SCAC de 0 identifica a personas cuya tasa de eventos son esperados a un riesgo <7.5 % a 10 años, en quienes las estatinas pueden ser suspendidas o demoradas (11).

El uso de estatinas para prevención primaria en >75 años debe ser considerada en el contexto de la decisión del paciente, condiciones coexistentes, expectativa de vida, y preferencias (2).

Una revisión sistemática de 62 estudios en más de 120 000 participantes seguidos por 3.9 años, la terapia con estatinas se asoció con leve incremento de síntomas musculares (OR:1.06) pero con no desórdenes clínicos confirmados. Tampoco se halló una relación consistente de dosis-respuesta entre los diferentes tipos de estatinas y la incidencia de efectos adversos (37).

En resumen, en consideración a los factores que aumentan el riesgo y el SCC las guías ACC/AHA 2018-2019 permiten un tratamiento personalizado de los lípidos en la prevención primaria de ECVAE (11,12):

1. En personas con hipercolesterolemia primaria severa (LDL-C >190 mg/dl) no hay necesidad de calcular el riesgo de ECV, y se recomienda el tratamiento con estatinas de alta intensidad (11,12). Si el LDL-C queda > 100 mg/dl es razonable agregar ezetimibe o I-PCSK9, o ambos.
2. En personas con diabetes de 40-75 años de edad y LDL-C > 70 mg/dl, no hay necesidad de calcular el riesgo a 10 años, recomendándose estatinas de moderada intensidad (11,12). En pacientes diabéticos en alto riesgo debido a otros factores, es razonable estatinas de alta intensidad para reducir el LDL-C (9,10).
3. Adultos de riesgo intermedio para reducir el riesgo de ECVAE > 30 % deben recibir TEMI, y si es paciente de alto riesgo se debe reducir > 50 % del basal (I A).
4. Adultos de 40-75 años sin diabetes y con LDL-C de 70-189 mg/dl, deben ser categorizados según el riesgo (< 5 %, 5 % a 7.5 % y 7.5 % a 20 %) (I B-NR).
5. Adultos >75 años con LDL-C de 70-189 mg/dl, iniciar TEMI (IIb B-R). En estos pacientes puede detenerse la terapia con estatinas si hay declinación funcional, múltiples comorbilidades, fragilidad, o reducida expectativa de vida que limite el potencial beneficio de las estatinas (IIb

B-R), como lo muestran los meta análisis combinados del JUPITER Y HOPE-3 que redujeron en 26 % el RRR para IMA no fatal, stroke no fatal, o muerte CV (13).

6. En adultos jóvenes con LDL-C >190 mg/dl y carga crónica de ECVAE, se recomienda estatinas, además de cambios del estilo de vida para reducir la hiperlipidemia (13).
7. En niños y adolescentes con desórdenes lipídicos relacionados a obesidad se recomienda cambios de estilo de vida, restricción calórica y ejercicios aeróbicos de regular intensidad (I A) (13).
8. En niños y adolescentes > 10 años con LDL-C persistente > 190 mg/dl que no responden al cambio de estilo de vida, es razonable iniciar estatinas (IIa B-R).
9. En adultos > 20 años con TGs de 175-499 mg/dl, tratar los factores de riesgo (diabetes, enfermedad renal o hepática crónica, hipotiroidismo), y fármacos que aumentan los TGs (I B-NR).
10. En adultos > 20 años con TGs > 500 mg/dl y riesgo ECVAE > 7.5 %, es razonable iniciar estatinas (IIa B-R), evitar azúcares refinados y alcohol, dieta baja en grasas, consumo de ácidos grasos omega 3, estatinas, fenofibrato más que genfibrozil (IIa B NR).

Estrategia de prevención primaria según riesgo CV total y LDL-C no tratado (Figura 3) (11):

1. En pacientes con SCORE < 1 %, bajo riesgo con LDL-C de 55-116 mg/dl: MEV; en LDL-C < 190: CEV; LDL-C >190: CEV y considerar el uso de fármacos (I C).
2. En pacientes con SCORE 1-5 % o riesgo moderado, con LDL-C de 55 - 100 mg/dl: CEV (I C); con LDL-C de 116 - 190 mg/dl: CEV y considerar el uso de fármacos, y con LDL-C >190 mg/dl: CEV y uso de fármacos (IIa A).
3. En pacientes con SCORE 5-10 % o alto riesgo, con LDL-C <70 mg/dl: CEV (IIa A), y con LDL-C de 116 -190 mg/dl: CEV más fármacos (IIa A).
4. En pacientes con SCORE > 10 % o muy alto riesgo con LDL-C 70 a 190 mg/dl: CEV+ fármacos (I A).

Rol de la imágenes CV no invasivas en el estudio del riesgo de ECV

Se debe considerar eco doppler vascular en pacientes de bajo-moderado riesgo, y el score de calcio coronario (CAC) con TC sin contraste como un modificador de riesgo en pacientes asintomáticos en quienes la meta del LDL-C no se alcanza con modificación del estilo de vida (MEV) (IIa B) (2).

Candidatos para medir el score de calcio

- Pacientes que no quieren recibir estatinas.
- Pacientes mayores: hombres de 55-80 años, mujeres de 60-80 años con baja carga de factores de riesgo que dudan del beneficio de las estatinas
- Adultos de edad media (40-55 años con riesgo CV calculado de 5 % a <7 % con factores que aumenten su RCVE.

BAJO RIESGO: LDL-C 116 mg/dl, SCORE < 1%

MODERADO RIESGO: LDL-C 116-100 mg/dl, SCORE > 1% y <5%, DM-1 < 35 años, DM-2 < 50 años con duración de DM-2 <10 años sin otros factores de riesgo.

ALTO RIESGO: LDL-C 100-70 mg/dl, SCORE > 5% y < 10% (DM-1 < 35 años, paciente diabético tipo 2 < 50 años de edad con duración de DM-2 <10 años sin otro factor de riesgo), TGs > 310 mg/dl, LDL-C >190 mg/dl, PA >180/110 mm Hg, ERC (TFG 30-59), DM-2 con y sin DOB con duración de DM-2 >10 años u otro factor de riesgo.

MUY ALTO RIESGO: LDL-C 70-55 mg/dl, ECVAE, SCORE > 10%, ERC severa (TFG < 30), DM-2 con > 3 DOB con duración de DM-2 >20 años u otro factor de riesgo.

Figura 3: Metas de tratamiento del LDL-C según la categoría de riesgo CV (2).

CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL/HIPERTENSIÓN ARTERIAL (figura 4)

Ingesta de sal/sodio

Hay incontestables evidencias que la alta ingesta de sodio en la dieta está asociada con aumento de la presión arterial en una relación lineal (14). Una revisión de Cochrane concluyó que una modesta reducción en la ingesta de sodio causa una significativa e importante caída en la presión arterial en hipertensos y normotensos (15). Esta recomendación sugiere 1.5 g/día. Recientes estudios observacionales han reportado una asociación en forma de "U" entre la ingesta de sal y la mortalidad CV y de todas las causas (16).

- Tratamiento no farmacológico: pérdida de peso, reducción de la ingesta de sodio, suplemento de potasio, aumento de actividad física, limitar la ingesta de alcohol (I A) (Tabla 3) (1,17).

Tabla 3: Tratamiento no farmacológico en HTA

- La pérdida de peso/grasa corporal: reduce la PA en 5 mm Hg
- La dieta saludable: patrón de dieta DASH (frutas, vegetales, alimentos bajos en productos lácteos y grasas totales y saturadas): reduce la PA en 11 mm Hg.
- La reducir la ingesta de sodio: < 1.5 gm/día, reduce la PA en 5/6 mm Hg.
- La dieta con suplementos de potasio a razón de 3.5-5 gm/día, reduce la PA en 4/5 mm Hg.
- La actividad física: aeróbicos, resistencia dinámica, resistencia isométrica (90-150 minutos/semana, reduce la PA en 5/8 mm Hg.
- La ingesta moderada de alcohol: < 2 tragos/día en varones, <1 trago/día en mujeres, reduce la PA en 4 mm Hg.
- En pacientes con PAS >130 mm Hg, PAD > 80 mm Hg, en riesgo >10 %/10 años/riesgo ECVAE, se recomienda tratamiento como prevención primaria de ECVAE (I PAS: A I, PAD C-EO) (figura 3).
- En adultos con riesgo intermedio, puede medirse el score de calcio y si es > 100 AU es razonable iniciar tratamiento con estatinas (18,11,19).
- En adultos con HTA confirmada y riesgo de eventos CV > 10 %/10 años, ERC, DM tipo 2 se recomienda un blanco de presión arterial < 130/80 mm Hg (I B-R).
- En adultos con HTA y riesgo < 10 %/10 años para eventos CV, y PA > 140/90 mm Hg, se recomienda iniciar tratamiento.
- En adultos con HTA confirmada sin marcadores adicionales de aumento de riesgo de ECVAE, es razonable un objetivo de presión arterial < 130/80 mm Hg (IIb C-EO).

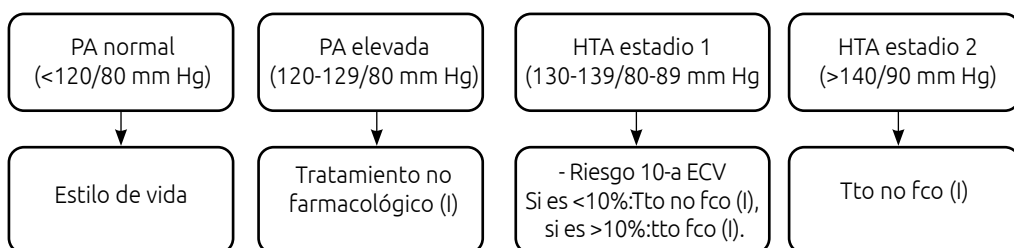


Figura 4: Umbrales y recomendaciones de Tratamiento de HTA

Tabaco

Deben recomendarse abandonar el tabaco (I A). Los adultos y adolescentes deben evitar exponerse al tabaco para reducir el riesgo ECVAE (12,20).

Uso de aspirina

El rol de la aspirina en prevención primaria de enfermedad cardiovascular (ECV) aún queda en debate o no queda claro, debido a que hay un balance no claro entre el riesgo y beneficio en pacientes sin enfermedad aterosclerótica diagnosticada (21). Estudios viejos han establecido que la aspirina es la piedra angular del manejo antitrombótico de pacientes con ECVAE por más de tres décadas con una reducción relativa de primer evento cardiovascular por más de 20 %.

La SEC-2016, no recomienda terapia antiplaquetaria en pacientes libres de ECV. En cambio, las guías de AHA/ACC-2019 sobre prevención primaria de ECV dicen que la aspirina puede ser considerada en adultos seleccionados de 40-70 años de edad que están en alto riesgo CV pero sin riesgo incrementado de sangrado (1).

Pero las guías de prácticas clínicas (Circulation 2019;140: e596-e646) recomiendan terapia con aspirina por largo tiempo para prevención secundaria en pacientes con ECVAE pero proveen recomendaciones conflictivas para prevención primaria en pacientes con alto riesgo de desarrollar ECVAE (8). Su acción biológica es ejercida por inhibir de manera irreversible la actividad de la ciclooxigenasa-1 (COX-1), y consecuentemente inhibe la síntesis del tromboxano A₂, llevando a supresión irreversible de la activación y agregación plaquetaria (22).

Varios meta-análisis hechos antes del 2018, que evaluaron el rol de la aspirina vs. placebo en prevención primaria, demostraron beneficio significativo en la prevención de eventos vasculares, mayormente baja tasa de IMA. Sin embargo, los hallazgos fueron inconsistentes con respecto a la mortalidad de todas las causas, y mayor tasa de eventos de sangrado mayor (8).

Hallazgos de 3 CRTs publicados en el 2018 con > 47 000 pacientes llamaron la atención para cuestionar el beneficio clínico neto cuando es usado en prevención primaria en 3 poblaciones claves: pacientes > 40 años de edad con diabetes mellitus (ASCEND) (23), ancianos sin diabetes mellitus en riesgo moderado de enfermedad CV (10 % a 20 % a los 10 años de EAC) (ARRIVE) (24), ancianos > 74 años de edad (ASPREE) (25) (Figura 5).

El estudio ASCEND (25), en pacientes > 40 años con DM-2 (aspirina 100 mg/dl vs placebo) seguidos por 7 años, cuyos puntos primarios (IMA no fatal, stroke no fatal, TIA, o muerte de cualquier causa vascular (HR, 0.88 p=0.01), mostró mayor sangrado (HR, 1.29, p=0.003). Por lo tanto, la aspirina no tiene indicación definitiva en prevención primaria en pacientes con DM-2.

El estudio ARRIVE (24) (aspirina 100mg/dl vs placebo) seguidos por 5 años sus puntos primarios (IMA, stroke, muerte CV, angina inestable, TIA) los hallazgos no fueron significativos (HR, $p=0.60$), y hubo mayor sangrado leve (HR 2.11, $p 0.0007$).

El estudio ASPREE (25) (aspirina vs. placebo) en ancianos > 74 años de edad, seguidos por 4.7 años. Fue detenido tempranamente, pues mostró alto riesgo de mortalidad de todas las causas mayormente por cáncer. En resumen, este estudio no mostró beneficio en pacientes sin ECVAE, pero hubo mayor sangrado y signos de alta mortalidad de todas las causas.

En resumen, estos estudios no demostraron beneficio significativo de sobrevida de la aspirina en prevención primaria (HR, 0.98; $p=0.30$), y si hubo un alto riesgo de sangrado mayor (HR, 1.47; $p < 0.0001$) (32).

Un meta análisis hecho en el 2019 (26), que incluyó los estudios (ASCEND, ASPREE, ARRIVE) halló un beneficio de la aspirina comparado a placebo (HR, 0.89), con un significativo sangrado (HR, 1.43) (26). Este meta análisis (13 estudios, 164 000 participantes, > 62 años) evaluó la asociación de la aspirina (vs. no uso de aspirina) en prevención primaria con eventos CV y eventos de sangrados en poblaciones con bajo y alto riesgo CV y diabetes sin enfermedad CV seguidos por 12 meses. La aspirina redujo significativamente los resultados CV primarios compuestos por muerte CV, infarto miocárdico no fatal, y stroke no fatal (vs. no aspirina) (HR, 0.89), reducción absoluta de riesgo de 62 % (0.38 %); la aspirina, estuvo asociado con aumento de riesgo de eventos sangrados mayores (HR, 1.43), y aumento de riesgo absoluto de sangrado de 53 % (9.47 %) (26). Concluyéndose que el uso de aspirina en personas sin ECV se asoció con reducción de riesgo de eventos CV y aumento de riesgo de sangrado mayor. El actual estudio demostró un modesto beneficio balanceado con los eventos sangrado mayores.

Un reciente meta-análisis (27), evaluó más de 164 000 pacientes el rol de la aspirina vs. control para prevención primaria de ECV cuyo objetivo primario fue eficacia sobre mortalidad de todas las causas, y como puntos secundarios incluyó mortalidad CV, eventos CV adversos (MACE), IMA, stroke isquémico, y beneficio clínico neto, y la seguridad de sangrados mayores.

Resultados: el riesgo de mortalidad CV y de todas las causas fue similar (RR 0.98), redujo el riesgo relativo (RR) de MACE en 9 %, IMA en 14 %, stroke isquémico en 10 %, pero hubo un aumento de RR de 46 % de eventos sangrados mayores. La aspirina no mostró un beneficio clínico neto para riesgo de mortalidad asociado a eventos. En pacientes que estaban en estatinas se asoció una reducción del RR de MACE de 12 %, de 10 % en los no fumadores, y de 10 % en los varones. Concluyendo: que la aspirina no reduce la mortalidad CV y de todas las causas y resultados insuficientes de beneficio para prevención primaria de ECV. Hubo una reducción de MACE en subgrupos como los tratados con estatinas, los no fumadores, y los varones.

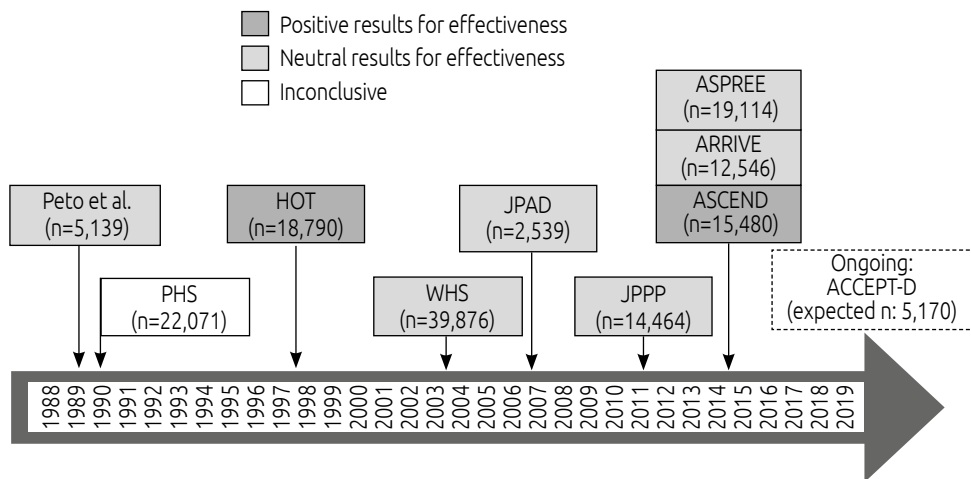


Figura 5: Línea de tiempo de estudios randomizados de aspirina en prevención primaria de ECVAE (Referencia 31).

Las recientes guías AHA/ACC - 2017 sugieren que la aspirina debe usarse infrecuentemente en la prevención primaria de rutina de ECV y solo en pacientes seleccionados de alto riesgo y bajo riesgo de sangrado (28).

En adultos de 40-70 años de edad con riesgo alto de ECVAE sin riesgo de sangrado, se considera su uso para prevención primaria de ECVAE a bajas dosis (75-100 mg/día) (29,30).

La aspirina no debe darse como rutina para prevención primaria de ECVAE en adultos >70 años (IIb mejor que III B-R), o los que están en riesgo de sangrado las guías europeas, pero las guías americanas lo recomiendan en adultos con elevado riesgo de ECVAE basado en los FRCV tradicionales (31,32,33,34).

Se debe considerar su inicio si el riesgo ECV es >15 %/10 años/riesgo ECVAE, continuar el tratamiento si el riesgo >10 %/10 años y uso previo de más de 10 años de aspirina.

En pacientes mayores de 75 años de edad se necesita evaluación adicional. La aspirina puede discontinuarse si el riesgo es < 5 %/10 años, si hay alto riesgo de sangrado, o el paciente quiere evitar el sangrado (28).

Consideraciones para uso de bajas dosis de aspirina en pacientes que actualmente no están en tratamiento (28):

1. Pacientes de alto riesgo ECV (riesgo >15 %/10 años), riesgo alto de cáncer colorectal, y bajo riesgo de sangrado: Considerar inicio de aspirina.

2. Pacientes de riesgo intermedio de ECV (riesgo 7.5 %-15 %/10 años): Discutir riesgo versus beneficio.
3. Pacientes de bajo riesgo ECV (riesgo <7.5 %/10 años), alto riesgo de sangrado: Evitar su uso.

Consideraciones para uso de bajas dosis de aspirina en pacientes que actualmente están en tratamiento (28):

1. Pacientes de alto riesgo ECV (riesgo >10 %/ 10 años), riesgo alto de cáncer colorectal, están usando aspirina por más de 10 años: Considerar continuación de aspirina.
2. Pacientes en riesgo intermedio de ECV (riesgo 7.5 %-15 %/ 10 años): Discutir riesgo versus beneficio.
3. Pacientes en bajo riesgo ECV (riesgo <7.5 %/ 10 años), uso de aspirina < 5 años, alto riesgo de sangrado: considerar suspensión de aspirina.

Las prácticas contemporáneas sugieren el uso de aspirina en la prevención primaria de ECVAE (Figura 6) (35)

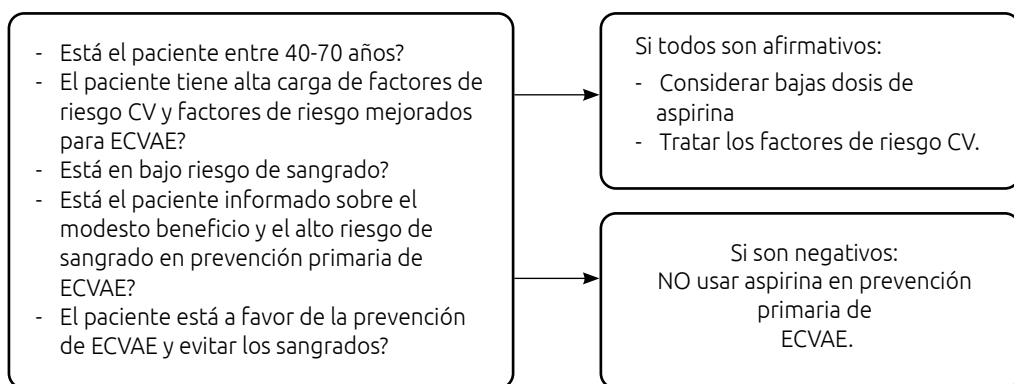


Figura 6: Sugerencias para el uso de aspirina en prevención primaria de ECVAE en la práctica contemporánea. (Referencia 31)

Mensajes de Prevención Primaria de ECVAE

1. Promover estilo de vida saludable a través de la prevención de ECVAE, insuficiencia cardiaca, y fibrilación auricular.
2. En adultos entre 40-75 años de edad se debe estimar el riesgo a 10 años para prevención de ECVAE, y estudio de otros factores de riesgo (score de calcio coronario) antes de usar terapia antihipertensiva, estatinas, o aspirina.

3. Consumo de dieta saludable con énfasis en vegetales, frutas, nueces, granos secos, proteínas vegetales, pescado, minimizar la ingesta de grasas trans, carnes procesadas, carbohidratos refinados, y bebidas azucaradas. Para adultos con sobrepeso y obesidad restricción de calorías y bajar de peso.
4. Ejercicios físicos de moderada intensidad al menos 150 minutos/semana o 75 minutos/semana de actividad física intensa-vigorosa.
5. En adultos con diabetes tipo 2, cambios de estilo de vida, ejercicios. Inicio de metformina como terapia de primera línea, seguidos por ISGLT 2 o agonistas de GLP-1.
6. Aconsejar el abandono del tabaco.
7. La aspirina debe usarse infrecuentemente como rutina en prevención primaria de ECVAE debido al escaso beneficio.
8. Estatinas como primera línea en prevención primaria de ECVAE en pacientes con LDL-C > 190 mm Hg, pacientes con diabetes, pacientes de 40-75 años de edad.
9. Intervención no farmacológica en adultos con presión arterial alta. Para los que requieren tratamiento farmacológico el objetivo es PA < 130/80 mm Hg.

Prevención Secundaria en pacientes con ECVAE Clínica (9)

En personas de 75 años o más jóvenes que tienen ECVAE clínica, se debe reducir el LDL-C en al menos 50 % con estatinas de alta intensidad (9). El LDL-C queda >70 mg/dl con dosis máximas de estatinas, puede ser razonable agregar ezetimibe.

En pacientes de alto riesgo como los que tienen un reciente SCA, múltiples eventos de ECVAE, o evento CV previo con múltiples factores de riesgo y LDL-C > 70 mg/dl a pesar de dosis altas de estatinas es razonable agregar ezetimibe. Y si el LDL-C es aun > 70 mg/dl, puede agregarse un I-PCSK9 (9).

Está bien establecida la eficacia y seguridad de la terapia con estatinas para prevención secundaria de eventos de ECVAE (Figura 7). Sin embargo, en pacientes tratados con altas dosis de estatinas el riesgo de recurrencia de eventos a 5 años es de 10 %-30 %. En estos pacientes se ofrece terapia adicional para reducir el riesgo de eventos de ECVAE con la adición de terapia modificadora de lípidos (no-estatinas): ezetimibe, inhibidores de PCSK9, niacina, o inhibidores de proteínas de ésteres de colesterol (I-CETP). Con este esquema se consigue aumento del HDL-C, reducción de lipoproteína(a) y algún grado reducción de TGs con CETP inhibidores, niacina, I-PCSK9 (12).

Wilson PW, et al (11) hicieron una revisión sistemática de diversos estudios para evaluar la terapia modificadora de lípidos (no-estatinas) sobre el beneficio CV, incluyeron ezetimibe, niacina, I-CETP, e I-PCSK9. Los puntos primarios fueron eventos CV fatales, IMA no fatal, y stroke no fatal. Resultados: Se halló evidencias en la reducción de morbilidad de ECVAE con ezetimibe e I-PCSK9. El uso de ezetimibe/simvastatina vs. simvastatina (estudio IMPROVE-IT) redujo el punto primario en 1.8 % en 7 años. El I-PCSK9 evolucumab (estudio FOURIER) redujo 1.5 % en 2.2 años y el alirocumab (estudio ODYSSEY OUTCOMES) redujo 1.6 % en 2.8 años. Los pacientes en alto riesgo de ECVAE que ya estaban en estatinas, hubo mínimos efectos de mejoría del riesgo de ECVAE. Aquí no hubo evidencia de beneficio adicional de terapia estatinas. En conclusión, la adición de terapia modificadora de lípidos (no-estatinas) redujo el riesgo ECVAE, con ezetimibe y los I-PCSK9 pero no con niacina (estudios AIM-HIGH, THRIVE), hubo poca evidencia de reducción de eventos con el uso de I-CETP (estudio REVEAL) a pesar de reducción de 41 % del LDL-C.

Pacientes > 75 años o jóvenes con ECVAE clínica deben recibir TEAI para reducir el LDL-C en > 50 % del basal (I A), además de cambios de estilo de vida (Figura 4). Es razonable agregar ezetimibe en pacientes con ECVAE clínica quienes están en muy alto riesgo como lo demuestra el estudio IMPROVE-IT que redujo en 7 % el riesgo de ECVAE y 2 % el riesgo absoluto, y si quedan > 70 mg/dl de LDL-C o no-HDL-C a >100 mg/dl (IIa A) se puede agregar I-PCSK9. El uso de los I-PCSK9 pueden tener dos alternativas: 1) en pacientes que están en dosis máximas de estatinas+ezetimibe, y 2) en los que están a dosis máximas solas de estatinas, según lo demuestran los estudios FOURIER, ODYSSEY (IIa) (11).

Se ha reportado beneficio de las nuevas clases de drogas tales como los inhibidores de SGLT2 y los agonistas de GLP-1, en prevención secundaria pero no en prevención primaria (36,37).

Una revisión sistemática y meta-análisis de 3 estudios (36) con más de 34 000 pacientes (60 % tenían ECVAE), los I-SGLT2 redujeron los eventos CV mayores en 11 % en los pacientes con ECVAE ($p=0.0014$) y no en los sin ECVAE. Redujeron el riesgo de muerte CV u hospitalización por IC en 23 % ($p<0.0001$) con similar beneficio en pacientes con y sin ECVAE y con y sin historia de IC. Redujeron el riesgo de progresión de enfermedad renal en 45 % ($p<0.0001$) con similar beneficio en pacientes con y sin ECVAE. La magnitud del beneficio varió según la función renal basal, fue mayor la reducción en hospitalizados por IC y menos en progresión de enfermedad renal.

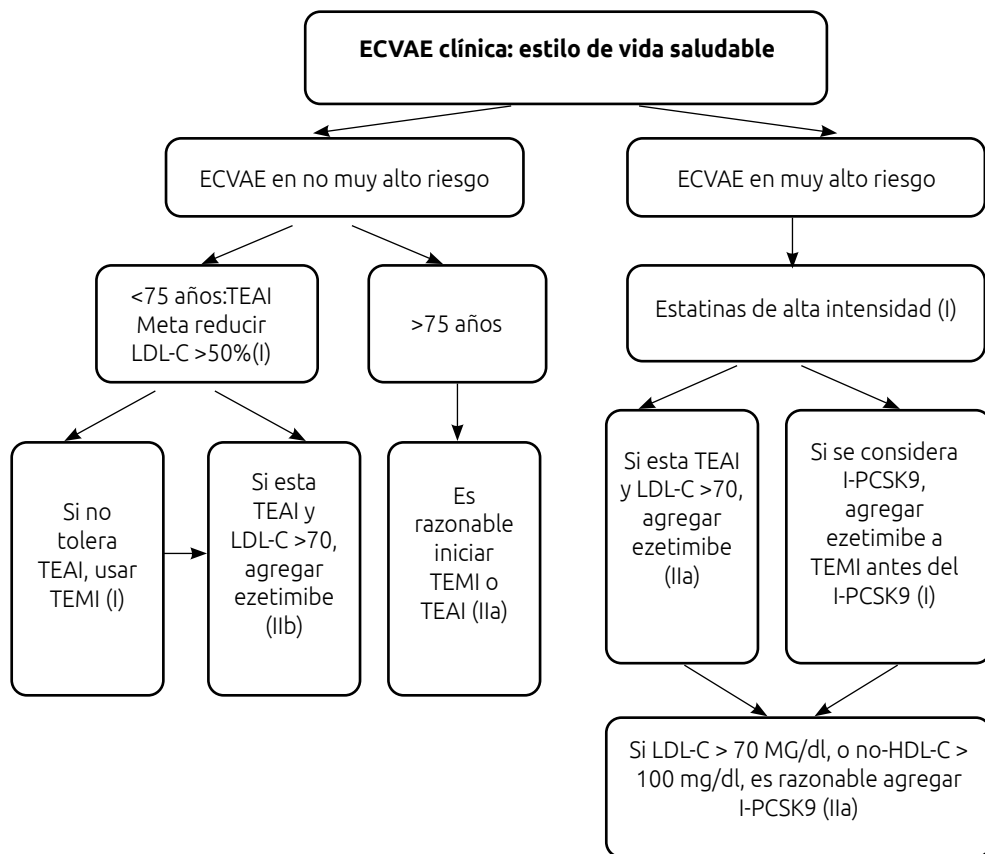


Figura 7: Prevención secundaria en pacientes con ECVAE clínica.

Es decir, los I-SGLT2 tienen beneficio moderado sobre eventos adversos mayores ateroscleróticos que los que parecen vistos en pacientes con ECVAE. Sin embargo, ellos tienen beneficios robustos en reducir la hospitalización por IC y progresión de enfermedad renal independiente de la enfermedad CV aterosclerótica existente o historia de insuficiencia cardíaca (37).

En pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción reducida (ICFER) de causa isquémica, con expectativa de 3-5 años se debe considerar TEMI para reducir la ocurrencia de eventos de ECVAE (stroke o enfermedad arterial periférica, muerte por enfermedad cardíaca coronaria) (IIb B-R). Según lo muestran los estudios CORONA e GISSI con rosuvastatina que redujo el riesgo total de hospitalizaciones, aquellas por causas cardiovasculares (CV), y por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (9).

En adultos mayores con ECV establecida usar estatinas (I A), y también si son HTA, fuman, diabetes y dislipidemia (IIa B).

En pacientes > 75 años con ECVAE el uso de TEAI o TEMI se debe basar en las comorbilidades presentes.

Un meta-análisis en prevención secundaria de eventos CV, comparó a los I-P2Y12 versus la aspirina como monoterapia, mostró una asociación significativa en la reducción de eventos aterotrombóticos sin aumento significativo del riesgo de sangrado. Estos fueron más favorables que la aspirina en relación a los resultados de MACE, IMA ($p=0.003$), stroke; igual que la aspirina en la mortalidad de todas las causas, y menor sangrado (36).

Referencias

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Buroker A, et al. 2019ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease.
2. Halperin JL, Levin GN, Khatib SM, et al. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system. *Circulation*. 2016;133:1426-8.
3. Wrburton DER, Brendin SSD. Health benefits of physical activity. *Curr Opin Cardio* 2017;32:541-56.
4. Ference BA, Graham I, Tokgozoglul L, et al. Impact of lipids on cardiovascular health. *A Am Coll Cardiol*. 2018;72:1141-56.
5. Yufuf S, Bosch G, Dagenais J, et al. Cholesterol in intermediate-risk persons without cardiovascular disease (HOPE-3). *N Engl J Med* 2016;374:2021-31.
6. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of CV disease with pravastatina in Japan. (MEGA study) *Lancet* 2006;368:1155-63.
7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatina to prevent vascular events (RR 44%) in men and women with elevated C-reactive protein. *NEJM* 2008;359:2195-207.
8. Han BH, Sutin D, Williamson JD, et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary CV prevention among older adults. The LLHAT-LLT Trial. *JAMA Intern Med* 2017;955-965.
9. Khaing W, Vallibhakara SA, Attia J, et al. Effects of education and income on cardiovascular outcomes: *Eur J Prev Cradiol*.2017;24:1032-42.
10. Cholesterol treatment Trialists (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL-C with therapy in people at low risk of vascular disease. *Lancet*.2012;380:581-90.
11. Pang X-H, Han J, Ye W-L, et al. Lower extremity peripheral arterial disease is an independent prediction of coronary heart disease and stroke risks in patients with 2 type diabetes mellitus in china. *Int J Endocrinol*. 2017;9620513.
12. Mons U, Muezzinler A, Gellert, et al. Impact of smoking and cessation on cardiovascular events and mortality among older adults. *BJM*. 2015;350:h551.
13. Yeboah J, Young R, McClelland RL, et al. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:139-47.
14. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global sodium consumption and death from CV causes. *NEJM* 2014;371:624-34.
15. He FJ, Li J, Mac Gregor GM. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane review. *BJM* 2013;346:f1325.
16. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al. Association of urinary sodium excretion with CV events in individuals and hypertension. *Lancet* 2016;388:465-75.

17. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes. *Hypertens*. 2011;29:1253-69.
18. DeFilippis AP, Young R, McEvoy JW, et al. Risk score overestimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the AHA/ACC. *Eur Heart J*. 2017;38:598-608.
19. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus. *BMJ*. 2016;352:i717.
20. Lv X, Sun J, Bi Y, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular associated with secondhand smoke exposure. *Int J Cardiol*. 2015;199:106-15.
21. Gelbenegger G, Postula M, Pecan L, et al. Aspirin for primary prevention of CV disease. *BMC Medicine* 2019;109:2-16.
22. Marquis-Gravel G, Roe M, Muñoz D, et al. Revisiting the role of aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2019;140:1115-1124.
23. Mc Neil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. ASPREE. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *NEJM*. 2018;379:1529-1539.
24. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. ASCEND study group. Effect of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *NEJM*.2018;379:1529-1539.
25. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. ARRIVE executive committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE). *Lancet* 2018;392:1036-1046.
26. Zheng Sean L, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events. *JAMA*. 2019;321:277-287.
27. Chiang KF, Shah SJ, Stanford RS. A Practical Approach Low-dose aspirin for primary prevention. *JAMA*. June 28, 2019.
28. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med*.2016;164:804-13.
29. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors. *JAMA*. 2014;312:2510-20.
30. Bibbins-Domingo K, US Preventive services task force. Aspirin use for the primary prevention of CV disease and colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2016;164:836-45.
31. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81.
32. Rdker PM, Should aspirin be used for primary prevention in the post-statin era? *NEJM*. 2018;379:1572-4.
33. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE). *Lancet*.2018;392:1036-46.
34. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary of CV and renal outcomes in type 2 diabetes. *Lancet* 2019;393:31-39.
35. Rajeev Gupta, David A Wood. Primary prevention of ischaemic heart disease: populations, individuals, and health professionals. *Lancet* 2019;394 august 24.
36. Agarwal D, Bhata K, Chunawala Z, et al. P2Y12 inhibitor vs aspirin monotherapy for secondary prevention of cardiovascular events. 30 march 2002.
37. Cia T, AbeL I, Langford O, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ* 2021;374:n1537.

Capítulo 6

ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Enfermedad cardiaca isquémica/síndromes coronarios crónicos

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es un proceso patológico caracterizado por la acumulación de una placa aterosclerótica en las arterias epicárdicas, sea obstructiva o no obstructiva (1). La EAC, también conocida como enfermedad arteria coronaria estable (EACE), o enfermedad cardiaca isquémica estable (ECIE/SIHD), se refiere al episodio transitorio, recurrente de dolor torácico (angina de pecho) dependiente de la interrelación entre el aporte y la demanda (2).

Es la principal causa global de muerte y pérdida de años de vida en adultos (2). La EAC es una enfermedad crónica con muchas facetas en las que las fases de estabilidad e inestabilidad están estrechamente entrelazadas (3). Como es un proceso dinámico puede presentarse de diferentes formas clínicas categorizadas ya sea como síndromes coronarios agudos (SCA) o síndromes coronarios crónicos (SCC).

La EAC se caracteriza por fase coronaria estable y fase coronaria inestable, llamándose en su integridad "síndromes coronarios crónicos". La Sociedad Europea de Cardiología (SEC) en el 2019 (1) hizo una reevaluación de la definición de la EAC y propone que, es mejor cambiar el nombre de "síndromes coronarios agudos" por "síndromes coronarios inestables", y la fase restante llamada "síndromes coronarios estables" por "síndromes coronarios agudos", dejando el término "crónico" para la fase estable de toda la enfermedad. El término "síndromes coronarios crónicos" puede ser más apropiado como una etiqueta para la enfermedad en todo su curso entero (Figura 1) (2).

Desde el punto de vista pronóstico es mejor apreciar por separado las fases de estabilidad e inestabilidad (3).

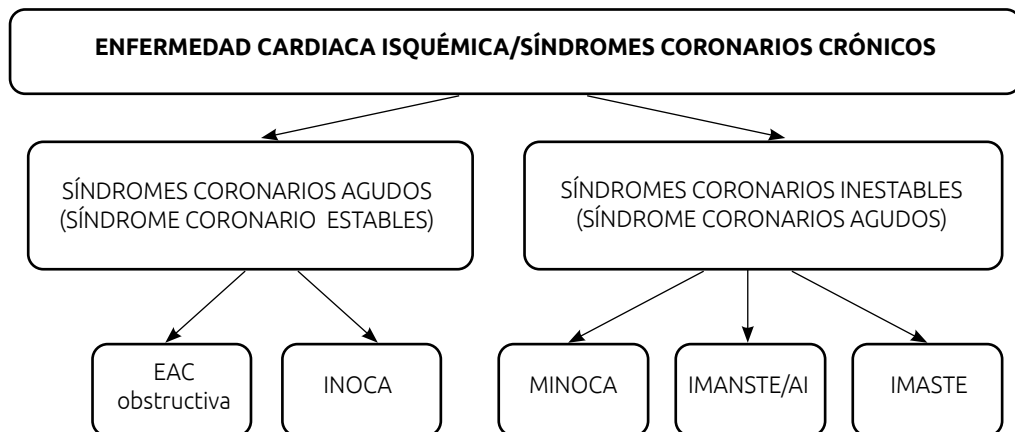


Figura 1: Nomenclatura jerárquica de los tipos de enfermedad arterial coronaria que causan enfermedad cardíaca isquémica.

Legenda: CAD= enfermedad arterial coronaria, INOCA= isquemia y EAC no obstructiva, MINOCA= infarto de miocardio con EAC no obstructiva, IMASTE= infarto miocardio con elevación del segmento ST, IMANSTE= infarto miocardio sin elevación del segmento ST, AI=angina inestable (Berry C. Circulation 2017;136:437 9).

El “síndrome coronario estable” (SCE/SCA) refleja sucintamente la fisiopatología heterogénea de anomalías de las arterias pericárdicas, y de la microvasculatura y del endotelio en pacientes con angina estable. El SCE equivale a síndromes coronarios agudos (SCA) (2). Este síndrome abarca diferentes enfermedades de la circulación epicárdica (EAC obstructiva) y la circulación microvascular coronaria (INOCA). Los síndromes coronarios inestables/SCA, abarcan MINOCA, IMANSTE/AI, e IMASTE (figura 1) (3).

La isquemia miocárdica puede resultar de procesos fisiopatológicos que afectan a arterias epicárdicas, la microvasculatura o ambas.

El tratamiento se basa en el nivel de evidencia y las fortalezas de las recomendaciones de acuerdo a una escala predefinida (ver Tabla 3 del capítulo 2).

Los escenarios más frecuentes de SCC establecido o sospechado son (1)

- 1) pacientes con sospecha de EAC y síntomas “estables” de angina, y/o disnea.

- 2) pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) de reciente inicio o disfunción ventricular izquierda y sospecha de EAC.
- 3) pacientes sintomáticos o asintomáticos con síntomas establecidos < 1 año después de SCA, o pacientes con reciente revascularización.
- 4) pacientes sintomáticos o asintomáticos con síntomas establecidos < 1 año después del diagnóstico inicial o revascularización.
- 5) pacientes con angina y sospecha de enfermedad microvascular o vasoespástica.
- 6) sujetos asintomáticos en quienes la CAD es detectada por estudios.

Todos estos escenarios involucran diferentes riesgos para futuros eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio). El desarrollo de SCA puede desestabilizar agudamente alguno de esos escenarios. El riesgo puede aumentar como consecuencia de mal control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Pero, el riesgo puede disminuir con una adecuada prevención secundaria y revascularización exitosa. En consecuencia, los SCC pueden ser definidos por diferentes fases evolutivas de EAC, excluyendo situaciones en las cuales domina la presentación clínica de trombosis aguda de arteria coronaria (SCA) (1). La clasificación, aunque es subjetiva, provee un valor para determinar la probabilidad de EAC obstructiva.

Pacientes con angina y/o disnea y sospecha de EAC

1. Recomendación de estudio básico, diagnóstico y estudio de riesgo

El manejo diagnóstico incluye 6 pasos (1).

Paso 1: Estudiar los síntomas y signos, para identificar a los pacientes con posible angina inestable u otras formas de angina siguiendo las guías de SCA.

Paso 2: Considerar las comorbilidades y la calidad de vida del paciente que lleven a posible revascularización. Si el diagnóstico de CAD es incierto se debe hacer estudios no invasivos para isquemia miocárdica antes de algún tratamiento.

Paso 3: Electrocardiograma (EKG-12 derivaciones) en reposo, bioquímica (perfil lipídico, glucosa, creatinina, péptido natriurético cerebral, etc.) rayos X de tórax, ecocardiograma en reposo para evaluar la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) < 50 %.

Paso 4: Estudios de test de probabilidad clínica de CAD, (considerar EKG de esfuerzo, para evaluar síntomas, arritmias, presión arterial), para evaluar la probabilidad de CAD obstructiva (figura 2). Se puede definir la probabilidad clínica de EAC (rango de 5 %-15 %) en base al sexo, edad y naturaleza de los síntomas.

Esta probabilidad clínica de EAC puede ser: a) baja probabilidad, prueba de esfuerzo (PE) normal, score de calcio 0), y b) alta probabilidad (factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV), cambios en el EKG de reposo, disfunción de ventrículo izquierdo sugerente de CAD, PE anormal (I C), y score de calcio) (I C). No se recomienda detección de calcio coronario por CT para identificar EAC obstructiva (III C).

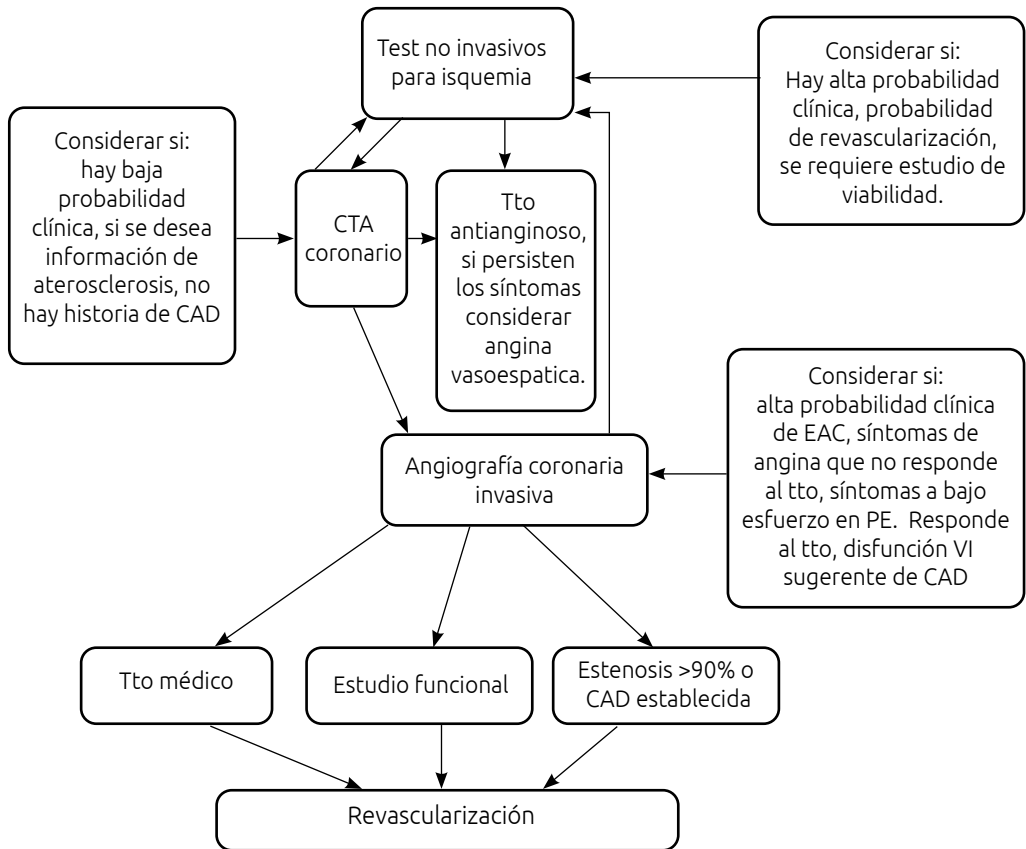


Figura 2: Vías diagnósticas en pacientes asintomáticos con sospecha de EAC. Se puede empezar con cualquiera de las 3 opciones: test no invasivos, angiografía coronaria con TC (CTA), o angiografía coronaria invasiva.

Paso 5: En pacientes en quienes la revascularización es banal debido a las comorbilidades y calidad de vida, el diagnóstico de EAC puede ser hecho clínicamente y administrar la terapia requerida. Si el diagnóstico de EAC es incierto se debe solicitar imágenes funcionales no invasivas para diagnóstico de isquemia miocárdica antes un tratamiento razonable.

Paso 6: Terapia apropiada en base a los síntomas, considerar angina sin enfermedad obstructiva de las arterias epicárdicas (EACNO/MINOCA).

Evaluación de la angina según los síntomas, y según la severidad (tabla 2, 3) (1).

Tabla 2: Clasificación clínica de síntomas sospechosos de angina

- Angina típica: disconfort constrictivo en el pecho o cuello, mandíbula, hombros, o brazos; precipitada por el ejercicio; hay alivio con el reposo o con nitratos en 5 minutos.
- Angina atípica: tiene 2 de las 3 características mencionadas en angina típica.
- Dolor torácico no anginoso: reúne uno o ninguno de las anteriores características.

Tabla 3: clasificación de la angina según el grado o severidad de la Sociedad Canadiense Cardiovascular (SCC), que nos permite cuantificar el umbral al cual desarrolla la angina en relación a la actividad física.

I: Angina con ejercicios extenuantes como caminar, subir escaleras rápido, actividad prolongada.
II: Angina con moderados esfuerzos (después de comer, caminar en el clima frío o en viento, estrés emocional, primeras horas de la mañana después de caminar).
III: Angina leves esfuerzos, al caminar 1-2 cuadras, subir escaleras de un piso.
IV: Angina en reposo.

Angina inestable, puede presentarse en 1 de 3 modos:

- 1) En reposo por más de 20 minutos.
- 2) Angina de reciente inicio (< 2 meses), angina de inicio de moderada-severa (SCC grado II o III).
- 3) Angina crescendo, es angina previa que progresa en severidad e intensidad a bajo umbral en periodo corto de tiempo. El tratamiento es según las guías de la ESC para SCA (6). Si hay necesidad de verificar el diagnóstico puede hacerse imágenes funcionales no invasivas para isquemia.

Exámenes bioquímicos básicos en el diagnóstico de pacientes con sospecha de EAC (1)

- Troponina (I A), hemoglobina, HbA1c (I B), creatinina, perfil lipídico (I A).
- EKG-12 derivaciones, cuando hay dolor torácico, y sospecha de arritmias (I C), en angina vasoespástica (IIa C), no se recomienda EKG de rutina en sospecha de SCC (III C).
- La resonancia magnética cardiaca (MRI) puede ser considerada cuando la ecocardiografía de reposo (ECO) es inconclusa para CAD.
- Ecocardiograma de reposo

ECO trastorácica, en todos los pacientes para excluir angina, anormalidades del movimiento de la pared, medir la fracción de eyección ventricular izquierdo (FEVI), disfunción diastólica como signo temprano de isquemia miocárdica y disfunción microvascular sugerentes de EAC (I B). CTA coronaria, eco de estrés al ejercicio (I B).

ECO doppler carotídeo, para detectar placas en pacientes con sospecha de SCC sin enfermedad aterosclerótica conocida (II a C).

Rayos X tórax

Cuando hay presentación atípica, signos de IC, o sospecha de enfermedad pulmonar (I C). Las guías recomiendan pruebas no invasivas funcionales para detectar isquemia miocárdica o evaluar la anatomía coronaria usando angiografía con tomografía computarizada CT (CTA) como test inicial para diagnóstico de EAC (I B). Estos pueden ser EKG, ecocardiograma de estrés o MRI cardiaca, tomografía por emisión de positrones (SPECT), PET, CMR de contraste. Estos tests nos pueden ayudar a la terapia.

EKG de esfuerzo

El EKG de esfuerzo no es valor diagnóstico en pacientes que tienen cambios previos del segmento ST (bloqueo de rama izquierda, marcapasos, síndrome de Wolf Parkinson White, digitálicos). Se recomienda para evaluar la tolerancia al ejercicio, arritmias, respuesta a la presión arterial (PA) (I C), como alternativa para incluir o excluir EAC cuando no se dispone de imágenes no invasivas, para evaluar los síntomas en pacientes que están en tratamiento, no se recomienda cuando hay depresión del segmento ST > 0.1 mV en el EKG-reposo o está tomando digitálicos (III C).

En pacientes con SCC establecido, se usa el riesgo de mortalidad cardiaca anual para describir el riesgo de evento. Este riesgo es alto cuando la tasa de mortalidad es > 3 %/año y es bajo a < 1 %/año (1).

En paciente asintomático con alto perfil de riesgo que están en tratamiento médico y se considera revascularización: se recomienda angiografía coronaria invasiva (ICA) para estratificar el riesgo CV (I A). No se recomienda ICA para solo estratificación de riesgo (III C).

2. Manejo del estilo de vida

Como medida adicional para apropiada terapia de prevención secundaria es adecuado implementar un estilo de vida saludable para reducir el riesgo de eventos CV y mortalidad. Este incluye dejar de fumar; dieta saludable (vegetales, granos enteros, grasas saturada < 10 % de la ingesta total, alcohol < 100 g/semana o 15 g/día); actividad física (30-60 minutos día); peso saludable (IMC < 25 Kg/m²) (5,6,7,8) (Tabla 4) (1).

Tabla 4: Características de dieta saludable patrón de dieta mediterránea

- Aumento de consumo de frutas y vegetales (> 200 g/día).
- Granos vegetales (35-45 g/día de fibra).
- Consumo moderado de nueces (30 g/día).
- Pescado 1-2 porciones/semana.
- Grasas saturadas > 10 % del total de la ingesta energética, reemplazado por grasas poliinsaturadas
- Limitar la ingesta de carne magra, productos lácteos bajos en grasas, y aceites vegetales líquidos
- Limitar la ingesta de grasas trans insaturadas, no ingesta de alimentos procesados, < 1% de la energía total.
- Ingesta de sal < 5-6 g/día.
- Consumo de alcohol a < 100 g/semana o < 15g/día. Niveles >100 g/semana de alcohol se asociaron con mayor muerte de todas las causas y CV.
- Evitar bebidas dulces o azucaradas.

Por cada aumento de 1 ml/Kg/minuto en el consumo de oxígeno se asocia con reducción de 14-17 % del riesgo muerte CV y de todas las causas (1). En pacientes con CAD la rehabilitación cardiaca ha demostrado ser efectiva en reducir la mortalidad CV y la hospitalización en comparación a no ejercicio (I A). La energía liberada durante la actividad sexual equivale a 3-5 METs (mili equivalentes metabólicos) y subir dos tramos de escaleras. La actividad física regular reduce el riesgo de eventos adversos durante la actividad sexual (1).

La vacunación anual para la influenza mejora la prevención de infarto agudo de miocardio (IMA) en pacientes con SCC, cambia el pronóstico de IC, y disminuye la mortalidad CV en adultos > 65 años. Por lo tanto, se lo recomienda en adultos mayores (I B) (1).

3. Tratamiento Farmacológico

El objetivo es reducir los síntomas y la isquemia inducida por el ejercicio, y prevenir eventos CV. Estas estrategias incluyen intervenciones de cambio de estilo de vida y farmacológico (9).

Drogas anti isquémicas

Antianginosos

Se administran drogas antianginosas, junto a drogas de prevención secundaria para ECV. Los meta análisis recomiendan como primera elección los beta bloqueadores (BBs) o calcio antagonistas (BCA) (I A), o la combinación de ambas (10) (I C). Este mismo meta análisis sugiere agregar drogas de segunda línea anti isquémicas como nitratos de acción prolongada (I B), ranolazina, trimetazidina, e ivabradina (IIa B) (Figura 2).

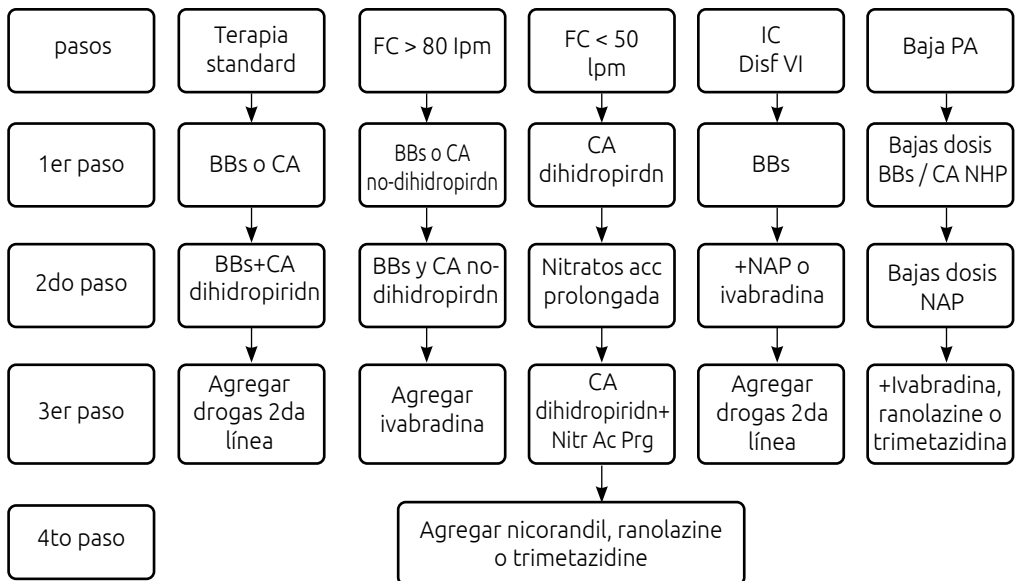


Figura 3: Estrategia para tratamiento crónico en pacientes con síndrome coronario crónico.

Leyenda: NAP nitratos de acción prolongada, CA: calcio antagonistas, BBs: beta bloqueadores, Disf VI: disfunción ventricular izquierda.

Luego el paciente debe ser reevaluado en 2-4 semanas. Cuando se prescriben nitratos de acción prolongada debe dejarse un periodo libre de 10-14 horas. Está en debate el uso de los BBs > 1 año en pacientes con IMA previo. Los BCA mejoran los síntomas, pero no reducen la morbilidad o mortalidad en pacientes con SCC (I C) (11,12,13).

Los nitratos no se recomiendan en cardiomiopatía hipertrófica o combinados con sildenafil (III B).

Los BCA no hidropiridínicos, como el verapamilo está indicado en angina vaso espástica e inestable, y el diltiazem en la angina de esfuerzo (IIa B). Los CA dihidropiridínicos como la nifedipina de acción prolongada reducen la necesidad de angiografía y revascularización (IIa B).

La ivabrainina, dosis 7.5 mg bid, según los estudios BEAUTIFUL y SIGNIFY no redujo la mortalidad CV, la hospitalización con IMA, o IC. Por lo que es considerado droga de segunda línea en SCC (1).

La ranolazina, en pacientes con angina crónica reduce significativamente la isquemia recurrente, el empeoramiento de la angina. Por lo que también se recomienda como droga de segunda línea en pacientes con angina refractaria a pesar del uso de los otros antisquémicos (1).

La trimetazidina, dosis 35 mg bid mejora la isquemia miocárdica al esfuerzo.

Antiplaquetarios

Para prevención de eventos isquémicos con tratamiento dual (DTAP) se recomiendan drogas antiplaquetarias (bajas dosis de aspirina más 75 mg/día de clopidogrel) en pos IMA y/o intervención coronaria percutánea (PCI). La aspirina actúa por inhibición irreversible de la COX-1, y el clopidogrel por bloquear el receptor P2Y12. La duración de la DTAP es 6 meses pos PCI para angina estable, si es paciente de alto riesgo de sangrado puede darse por 1-3 meses (13). Y 12 meses pos SCA (1).

Anticoagulantes

Drogas anticoagulantes para inhibir la acción y/o formación de trombo, y reducir el riesgo de eventos trombóticos en las arterias. Recientes estudios sugieren su combinación con antiplaquetarios. Se ha reportado el rivaroxaban como inhibidor del factor Xa a dosis de 2.5 mg/bid. En el estudio COMPASS (rivaroxaban) en pacientes con SCC o enfermedad arterial periférica (EAP) redujo los eventos isquémicos a expensas de sangrado no fatal (14).

La anticoagulación (ACO) es superior a la monoterapia antiplaquetaria por lo que se recomienda en pacientes con SCC y fibrilación auricular (FA) para reducir el stroke isquémico y otros eventos isquémicos (16x13). Se recomiendan los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) sobre los antagonistas de la warfarina (VKA) (15).

No se recomienda suspender la ACO en el peri procedimiento, solo puede pararse 12-48 horas antes de la PCI electiva. En pacientes con FA se recomienda 6-12 meses pos PCI la monoterapia con ACO. No se recomienda la coadministración de clopidogrel con omeprazol.

La aspirina se debe continuar en pacientes con SCC que van a cirugía cardiaca electiva, y suspender las otras drogas antitrombóticas. Suspender antes del procedimiento prasugrel 7 días, clopidogrel 5 días, ticagrelol > 3 días; rivaroxaban, apixaban, edoxaban, y dabigatran 1-2 días según la función renal (1).

El rol de la aspirina con rivaroxaban pos bay pass arterial (CABG) es incierto. Sin embargo, se ha reportado buena permeabilidad con DTAP comparada con aspirina (13,16,17). El estudio COMPASS, que incluyó pacientes con enfermedad aterosclerótica como es el SCC con historia de revascularización periférica, demostró beneficio de la aspirina con rivaroxaban 2.5 mg bid en la reducción de eventos adversos mayores en miembros y reducción de mortalidad (18).

Antitrombóticos

1. Antitrombóticos en SCC y ritmo sinusal

- Aspirina 75-100 mg/día en pacientes con IMA previo o revascularización (I A) (clopidogrel 75 mg/día como alternativa (I B). También en pacientes sin historia de IMA o revascularización, pero con evidencia definitiva de EAC (IIb C).
- Clopidogrel 75 mg /día en pacientes asintomáticos/sintomáticos, ya sea con EAP, TIA (IIb B).
- Agregar una segunda droga antitrombótica para prevención secundaria en pacientes de alto riesgo de eventos isquémicos y sin alto riesgo de hemorragia (IIa A).

2. Antitrombóticos en pacientes pos- PCI con SCC y ritmo sinusal

- Aspirina 75-100 mg/día luego de stent (I A).
- Luego de stent coronario, adicionar a la aspirina el clopidogrel 75 mg/día previa dosis de carga (600 mg) por 6 meses independiente del tipo de stent, o 1 mes si hay muy alto riesgo de sangrado (I A) o 3 meses si es de alto riesgo (IIa A).

3. Antitrombóticos en pacientes con SCC y FA

- Se recomienda ACO (NACO > VKA) con CHA2DS2-VASc > 2 varones y > 3 en mujeres (I A).
- Se puede agregar aspirina a la anticoagulación crónica en pacientes con FA, historia de IMA, y alto riesgo de recurrencia de eventos isquémicos que no tengan alto riesgo de sangrado (IIb B).

4. Antitrombóticos en pos-PCI u otra indicación para ACO

- En combinación con antiplaquetarios se recomienda NACO (apixaban 5 mg bid, dabigatran 150 mg/bid, edoxaban 60 mg/día, o rivaroxaban 20 mg/día (IA). Si hay alto riesgo de sangrado se debe reducir las dosis del ACO (IIa B).
- No se recomienda ticagrelol o prasugrel como parte de la terapia triple antitrombótica con aspirina y un ACO (III C).
- Se recomienda inhibidores de bomba de protones en pacientes que reciben aspirina, doble terapia antiplaquetaria (DTAP), o ACO que están en riesgo de sangrado gastrointestinal (I A).

Dislipidemia

La dislipidemia se debe manejar con intervención de estilo de vida y fármacos. Se recomiendan las estatinas en todos los pacientes con SCC (I A). Si tienen CAD establecida y están en muy alto riesgo para eventos CV, se deben usar la estatina independiente de los niveles de LDL-C. La meta es <70 mg/dL o al menos reducción > 50 % del basal (1).

Si no se alcanza la meta, entonces se puede agregar a la estatina el ezetimibe o un inhibidor de los PCSK9 (I-PCSK9) como el evolucumab o alirocumab para reducir eventos CV en pacientes pos SCA (I A) y en diabetes para reducir eventos CV, a pesar que no han mostrado efectos sobre la mortalidad (19,20).

Pacientes nuevos o que ya están en tratamiento crónico con estatinas que van a PCI altas dosis de atorvastatina han mostrado reducir eventos peri procedimientos (1).

Los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (ISARRA) como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o antagonistas del receptor de angiotensina (ARA-II) deben ser considerados en pacientes con SCC con HTA, FEVI < 40 %, diabetes, o ERC (I A).

Las betas bloqueadoras cuando hay ICFER o disfunción de VI en quienes pueden reducir la mortalidad, IMA, stroke, e IC (23,25) (I A). En pacientes con IMASTE previo se debe considerar BBs en forma prolongada (IIa B). Está en debate el uso de los BBs > 1 año en pacientes con IMA previo.

No todos los estudios han demostrado que los IECAs reducen la mortalidad de todas las causas, mortalidad CV, IMA no fatal, stroke, o IC en pacientes con aterosclerosis y sin disfunción VI (19). Los IECAs en pacientes con SCC sin IC o alto riesgo CV no se recomiendan.

En pacientes con FEVI <35 % que quedan sintomáticos a pesar del tratamiento óptimo con IECAs, BBs, y antagonistas de los mineralocorticoides (MRA), se recomienda sacubitril/valsartan para reemplazar a los IECAs, con lo que se reduce el riesgo de hospitalización por IC y muerte en pacientes ambulatorios (21).

Los MRAs se recomiendan en pos IMA que ya están en IECAs y BBs, con FEVI < 35 %, y ya sea con diabetes o IC (22,23).

La terapia de reemplazo hormonal los estudios randomizados no han mostrado beneficio y aumentan el riesgo de ECV en mujeres < 60 años (26).

4. Revascularización miocárdica

El objetivo de la revascularización es aliviar los síntomas de angina y/o mejorar el pronóstico. La revascularización juega un rol central en el manejo del SCC junto con el tratamiento médico, pero no suplanta a este (1). La terapia médica es clave en la reducción de los síntomas, deteniendo la progresión de la aterosclerosis, y previniendo los eventos aterotrombóticos. Las guías indican revascularización en los pacientes con SCC que a pesar de la terapia médica óptima si continúan sintomáticos, en quienes la revascularización miocárdica mejora el pronóstico (27).

La revascularización ya sea por intervención coronaria percutánea (PCI) o puente en arteria coronaria (CABG) puede aliviar la angina, reducir el uso de drogas antianginosas, mejorar la capacidad de ejercicio y calidad de vida en comparación a terapia médica sola (1). En pacientes con estenosis coronaria significativa, la revascularización está dirigida para eliminar la isquemia miocárdica y sus manifestaciones clínicas adversas, y para reducir un riesgo de eventos CV agudos como infarto agudo de miocardio (IMA) y muerte CV (1). En la revascularización con stent liberador de drogas (DES) en pacientes con SCC numerosos meta análisis han hallado un beneficio modesto en cuanto a sobrevida o IMA, comparado a terapia médica inicial (28,29).

La revascularización con PCI más terapia médica óptima, reduce la tasa de revascularización urgente y la tasa de IMA espontáneos en comparación a la terapia médica (30).

La decisión de revascularización por PCI o CABG se basa en el cuadro clínico (síntomas presentes o no), y previa documentación de isquemia no invasiva (presente o ausente: diámetro de estenosis > 90 %, FEVI < 35 % debido a EAC, áreas grandes de isquemia < 10 % de VI) (27).

SCC en pacientes con ICFER de reciente inicio

Las guías 2016 ESC (31) recomiendan:

- Diuréticos, si hay síntomas de congestión, de preferencia los diuréticos de asa (I B).
- Se recomiendan los BBs, IECAs, MRAs (ARA-II, indicación I B) porque reducen los síntomas y la morbilidad y mortalidad (I A) (31).
- Nitratos (IIa B).
- Ivabradina en ritmo sinusal, FC >70 lpm, quienes quedan sintomáticos a pesar del tratamiento óptimo con BBs, IECAs, y MRA para reducir la morbilidad y mortalidad (32,33) (IIa B).
- Amlodipina puede considerarse para aliviar la angina, si no toleran los BBs (IIb B).
- Pacientes que tienen bradicardia con alto grado de bloqueo AV quienes requieren marcapaso con QRS <150 ms y BCRIHH, Y FEVI <35 %, se recomienda terapia de resincronización cardiaca (TRC) (I A), si hay inestabilidad hemodinámica, se recomienda cardio-defibrilador implantable (prevención secundaria) para reducir el riesgo de muerte súbita y la mortalidad de todas las causas, y mejorar la supervivencia (I A).
- Manejo multidisciplinario, incluyendo las comorbilidades (HTA, DM, DLP, obesidad, anemia) (I A).

Pacientes con SCC de larga duración

Estos pacientes pueden tener un curso benigno en el tiempo. Sin embargo, pueden tener una variedad de complicaciones CV o ir a medidas terapéuticas relacionadas a EAC, o tener interacciones de pronóstico con las enfermedades subyacentes. Por lo tanto, se puede considerar estudios periódicos según el riesgo individual del paciente (1).

En paciente con < 1 año de SCA estable o con reciente revascularización: se recomienda 2 visitas en el primer año para reevaluar la función VI (miocardio atontado o hibernado), evaluar otras ECV concomitantes (válvulas, infección, arritmias, etc), con estudios no invasivos para documentar o excluir isquemia residual (1).

En pacientes con >1 año del diagnóstico inicial de SCC o revascularización, es necesario hacer una evaluación clínica una vez al año, incluso si está asintomático, un EKG 12 derivaciones, ecocardiograma o estudio no invasivo para evaluar isquemia silente, función cardiaca en pacientes asintomáticos cada 3-5 años, exámenes de laboratorio (perfil lipídico, glucosa, PRC

ultra sensible, BNP como predictor de resultado) cada 2 años. Si el paciente tiene síntomas de SCA se recomienda imágenes de estrés, PE, y si tiene angina severa y un perfil clínico de alto riesgo se debe referir para ICA (I C) (1).

Angina sin enfermedad obstructiva de arterias epicárdicas

Angina microvascular

En la angina microvascular, disfunción microvascular coronaria (DMC), descrita antes como síndrome cardíaco X, se usa para describir anomalías que llevan a angina microvascular (AMV). La fisiopatología de la DMC/CMD involucra anomalías funcionales y/o estructurales en la microcirculación coronaria (2). Los pacientes con angina por enfermedad coronaria epicárdica no obstructiva (EACNO/MINOCA), se asocian con alto riesgo de eventos clínicos adversos. Estos pacientes reducen significativamente los síntomas cuando son tratados con guías médicas, comparados a los no tratados por guías médicas (34).

La angina microvascular se clasifica en 5 grupos/tipos (2):

- Tipo 1:** DMV, no hay enfermedad miocárdica subyacente o CAD epicárdica obstructiva
- Tipo 2:** DMV en presencia de enfermedad miocárdica (cardiomiopatía hipertrófica, enfermedad cardíaca hipertensiva).
- Tipo 3:** DMV en presencia de CAD obstructiva (CAD estable o SCA).
- Tipo 4:** DMV Iatrogénica secundaria a revascularización.
- Tipo 5:** DMV luego de un trasplante cardíaco.

Pacientes con angina microvascular (disfunción microvascular) tienen angina al ejercicio, isquemia evidenciada por test no invasivos, estenosis leve-moderada (40-60 %) por ICA que funcionalmente no son relevantes. La disfunción microvascular en SCC tiene peor pronóstico (1).

Se debe sospechar angina de origen microvascular luego de excluir estenosis coronaria obstructiva. Puede haber angina microvascular secundaria a condiciones sistémicas o cardíacas como cardiomiopatía hipertrófica, estenosis aórtica, miocarditis o vasculitis (35).

La posibilidad de angina de origen microvascular debe ser sospechada cuando los tests funcionales no invasivos son anormales y los vasos coronarios son normales o tienen leve estenosis en la angiografía coronaria invasiva (ICA) (1).

El mecanismo puede ser: por empeoramiento de la microcirculación de vasos de conductancia y por desregulación arteriolar (36).

Las anomalías funcionales microvasculares de las arterias epicárdicas y microvasos se relacionan a (1) aumento de la vasoconstricción, (2) vasodilatación empeorada secundaria a mecanismos dependientes o independientes del endotelio, o (3) una combinación de ellos (2).

Los desórdenes vasomotores coronarios incluyen espasmo epicárdico y/o microvascular coronario, empeoramiento de relajación coronario y flujo sanguíneo miocárdico reducido relacionado a disfunción (2).

Para su diagnóstico se debe hacer angiografía con tests con acetilcolina intracoronaria (IIb B), MRA, eco tras torácica, y PET (IIb B).

En su tratamiento si el test con acetilcolina es negativo se indica BBs, IECAs, y estatinas, junto con cambio de estilo de vida (37). La actual ESC provee recomendaciones para pacientes con DMV sugiriendo a los BBs como terapia de primera línea, y si no son tolerados o son inefectivos dar los CA. A diferencia de pacientes con angina y EAC obstructiva, los nitratos generalmente no son efectivos para el tratamiento de SCS debidos a DMC (2).

Los que tienen cambios en el EKG con el test de acetilcolina pero sin vasoconstricción severa epicárdica (sugestivos de espasmo microvascular) pueden ser tratados igual que angina vasoespástica.

Angina Vasoespástica

Se debe sospechar cuando la angina ocurre predominantemente en reposo, con tolerancia al esfuerzo, sigue un patrón circadiano con más episodios auto limitados en las noches y en las primeras horas de la mañana. Son frecuentemente jóvenes y con pocos factores de riesgo. Se debe sospechar de espasmo coronario en pacientes con stent coronario y angina persistente (38).

El diagnóstico se basa en los cambios del EKG durante el ataque de angina en reposo. La angina de Prinzmetal es un subset de angina en reposo acompañado por cambios transitorios de elevación del segmento ST en el EKG (39). Estos cambios correlacionan con oclusión difusa de vasos proximales, suboclusión distal de vasos epicárdicos. Se debe sospechar de angina vasoespástica cuando los cambios en la monitorización por EKG ocurren a FC normales causadas por espasmo (I C). Cuando se sospecha angina vasoespástica y hay cambios en el EKG, se debe hacer ICA o CTA para excluir la presencia de estenosis coronaria fija (1).

Durante la angiografía se debe documentar el espasmo coronario con acetilcolina o ergonovina intracoronaria (I C) (39). Este test es considerado positivo cuando durante el estímulo: hay angina,

cambios de isquemia en el EKG, y severa vasoconstricción de vasos epicárdicos (40). Si solo hay angina, sin cambios en el EKG, puede indicar espasmo microvascular y visto frecuentemente en angina microvascular (41). El tratamiento de elección es con CA y nitratos de acción prolongada (41).

Enfermedad arterial coronaria asintomática

- Estimar el riesgo con el sistema SCORE en > 40 años, sin evidencia de ECV, diabetes, ERC, historia de CAD prematura, EAC establecida, hipercolesterolemia familiar (I C).
- Estudio de score de calcio coronario, detección de placa carotídea por eco vascular (IIb B); en adultos de alto riesgo (diabetes, historia de EAC) se puede hacer CTA coronario (IIb C), PE.
- No se recomienda eco carotídeo, en no diabéticos de bajo riesgo (III A), ni biomarcadores de rutina (III B).

Síndromes coronarios crónicos con condiciones específicas

Hipertensión arterial

La HTA es el factor de riesgo CV más prevalente y está asociado con SCC. La reducción de la PA baja el riesgo CV mayor incluso EAC (1). Los estudios con meta análisis sugieren que por la reducción de 10 mm Hg de PAS se reduce en 17 % en EAC (41). PA >140/80 mm Hg, y PAS <120/70 mm Hg se asocian con riesgo incrementado (42,43,44). Es incierto el fenómeno de curva J en pacientes con EAC revascularizados.

Se recomienda PAS en la oficina entre 120-130 mm Hg en general, y entre 130-140 mm Hg en > 65 años (Tabla 5).

En HTA con IMA reciente se recomienda BBs y BSRAA, en angina BBs y/o CA (I A).

La combinación de IECAs y ARA-II no se recomienda (III A).

Tabla 5: Umbrales de Presión arterial y la definición de HTA (1)

PA oficina	PAS >140	y/o	PAD > 90
PA en > 80 años	PAS >160	y/o	PAD > 90
PA ambulatoria			
Día	PAS >135	y/o	PAD >85
Noche	PAS >120	y/o	PAD > 70
24 horas	PAS >130	y/o	PAD > 80
PA casa	PAS >135	Y/o	PAD > 85

Enfermedad Valvular (45)

Se recomienda ICA para estudio de EAC antes de cirugía valvular cuando: hay historia de ECV, sospecha de IMA, disfunción sistólica de VI, hombres > 40 años y mujeres pos menopáusicas, insuficiencia mitral moderada-severa1-más FRCV (I C).

Considerar a la CTA coronaria como alternativa a la angiografía coronaria antes de intervención valvular en pacientes con enfermedad valvular cardíaca y baja probabilidad de CAD (IIa C).

Considerar PCI en pacientes que van TAVI y estenosis arteria coronaria >70 % en segmento proximal (IIa C).

En enfermedad cardíaca valvular severa no se recomienda hacer test de estrés de rutina para detectar CAD debido a su bajo valor diagnóstico y alto riesgo (III C).

Diabetes Mellitus

Se recomienda control de los factores de riesgo en diabetes mellitus (DM) y CAD debido a que la DM confiere el doble de riesgo para CAD (PA, LDL-C <70 m/l o reducción del LDL-C > 50 % del basal, y HbA1c <7 %). Se recomienda reducir la PAS < 130 mm Hg pero no <120 mm Hg y la PAD < 80 pero no <70 mm Hg.

En el tratamiento se recomienda dar inhibidores de SGLT2 y agonistas de GLP-1 en DM y ECV porque reducen significativamente los eventos CVs (I A). Se puede iniciar la combinación de BSRRA con CA o diuréticos tiazídicos. Los IECAs reducen la albuminuria, la aparición o progresión de nefropatía diabética, mejor que otras drogas (1). Se recomiendan los IECAs en DM y CAD para prevenir eventos (I B).

En diabéticos asintomáticos se recomienda un EKG de reposo para detección de arritmias, FA, e IMA silente (I C).

En adultos > 40 años asintomáticos, se debe considerar CTA coronaria o imágenes funcionales para evaluar riesgo CV (IIb B), pero no se recomienda en pacientes asintomáticos.

Enfermedad Renal y SCC

-Se recomienda control de los factores de riesgo debido a que la EAC es frecuente en pacientes con enfermedad renal (I A), ajuste de dosis (I C), minimizar el uso de sustancia de contraste para prevenir el deterioro de la función renal (I B) (1).

La revascularización (PCI con stent, CABG) se asocia con alto riesgo de muerte, stroke, y repetida revascularización (46).

Ancianos con SCC (1)

Se recomienda uso de stent (DES) (I A), acceso radial (I B).

Poner atención en los efectos secundarios de los medicamentos, y las decisiones se deben basar en opinión conjunta con el paciente/familiar, los síntomas de isquemia, fragilidad, expectativa de vida, y las comorbilidades (I C).

El eco de estrés con ejercicio o dobutamina es seguro para la detección de CAD obstructiva en mujeres con sospecha de SCC.

No se recomienda terapia de reemplazo hormonal en mujeres pos menopáusicas para reducción de riesgo (III C).

Angina Refractaria

Se refiere cuando los síntomas son > 3 meses debido a isquemia establecida reversible en presencia de EAC obstructiva que no se puede controlar con terapia médica con el uso de agentes de segunda y tercera generación, CABG, o stent (1).

Manejo antitrombótico no invasivo de EACE

En el 2002 el estudio ATCC mostró en más de 40 000 pacientes con EAC una reducción significativa del infarto de miocardio (IMA) y stroke (BJM 2002;324:71-86).

Desde entonces las guías recomiendan a la aspirina en prevención secundaria de EAC. Si no toleran la aspirina una alternativa efectiva y segura es el clopidogrel (CAPRIE, Lancet 1996; 348:1329-39).

Recientemente, el estudio COMPASS (Lancet 2018;391:205-218) evaluó en 27 000 pacientes en alto riesgo de eventos aterotrombóticos (IMA previo, EAC de múltiples vasos, > 65 años, o factores de riesgo adicionales) y enfermedad arterial periférica el rivaroxaban a dosis de 2.5 mg bid más aspirina comparado con aspirina sola, mostró reducción de 23 % de mortalidad total, 44 % de stroke, 14 % no significativo de IMA, con un aumento de 66 % de sangrados mayores

En consecuencia, en pacientes con EAC estable la aspirina es la terapia estándar en prevención secundaria (clopidogrel como alternativa), o los NACOs (rivaroxaban a bajas dosis) más aspirina puede mejorar el pronóstico en pacientes con alto riesgo de eventos tromboembólicos (Verheugth, et al. J Am Coll Cardiol 2019).

Manejo antitrombótico invasivo de la EACE

La DTAP (aspirina más I-P2Y12: clopidogrel, prasugrel o ticagrelol solo en situaciones de alto riesgo de stents selectivos como procedimientos de PCI complejos como stents de coronaria izquierda, procedimiento oclusivo total crónico o pacientes con historia de trombosis de stents durante el uso de mantenimiento con clopidogrel) representa la terapia standard en pacientes que van a PCI electiva con stent (NEJM 1996;334:1084-9 y NEJM 1998;339:1665-71). Dosis de carga 150-300 mg de aspirina seguida de 75 a 100 mg/día más dosis de carga de 600 mg de clopidogrel seguida de dosis de mantenimiento de 75 mg/día (Eur Heart J 2019;40:87-165).

Durante el PCI electivo, se usa en paralelo un anticoagulante como terapia estándar para inhibir la generación de trombina; siendo la heparina no fraccionada (HNF) en bolos de 70-100 IU/Kg como alternativa la enoxaparina a razón de 0.5 mg/Kg en bolos EV (Eur Heart J 2019;40:87-165). Como mantenimiento luego del PCI electivo, la terapia estándar es aspirina más clopidogrel. Puede usarse el prasugrel o ticagrelol durante toda la duración de la DTAP o en la fase inicial cuando hay riesgo de trombosis del stent. Después de la PCI puede prescribirse la aspirina por largo tiempo. En cuanto al tiempo de duración de la DTAP después de un stent liberador de drogas la meta es 6 meses como regla, si el paciente tiene alto riesgo de sangrado o en paciente anciano el tiempo se puede acortar a 3 meses o incluso 1 mes (si es de muy alto riesgo como por ejemplo estar usando ACO) (Eur Heart J 2018;39:213-60). En algunos pacientes con alto riesgo de isquemia puede prolongarse más de 6 meses, incluso puede agregarse bajas dosis de rivaroxaban según el estudio COMPASS-CAD (Lancet 2018;391-205-18). Finalmente, puede agregarse VKAs si hay tromboembolismo venoso o tiene prótesis valvular mecánica. En resumen, en pacientes con EAC estable el manejo invasivo es con aspirina y clopidogrel por 6 meses como terapia estándar (Verheugth, et al. J Am Coll Cardiol 2019).

Manejo no invasivo en SCA

Es mandatorio el manejo intensivo con terapia antiplaquetaria dual (DTAP: aspirina más inhibidora P2Y12: clopidogrel o prasugrel o ticagrelol) especialmente desde los primeros días de la admisión y temporalmente anticoagulación parenteral. Por lo tanto, la DTAP es la terapia estándar después del IMA (CURE study, NEJM 2001;345:494-502). A la DTAP puede agregarse rivaroxaban 2.5 mg bid puede darse en SCA estable. El estudio PEGASUS TIMI-54 (usó rivaroxaban más aspirina con clopidogrel) mostró reducción de la tasa de IMA, stroke, y muerte cardiovascular, una no significativa reducción de mortalidad de todas las causas, pero alta tasa de sangrado no fatal (NEJM 2012;366:9-19). Otra alternativa a la DTAP es la adición de bajas dosis de rivaroxaban a la aspirina, redujo la mortalidad de todas las causas, con excesiva hemorragia

(COMPAS-CAD study, (Lancet 2018;391-205-18). En consecuencia, para SCA en manejo no invasivo es mandatorio 12 meses con DTAP, excepto en pacientes de alto riesgo de sangrado.

Manejo antitrombótico invasivo en el SCA

Como consecuencia de la ruptura y/o erosión de la placa, se activan las plaquetas (receptores P2Y12 y receptores GP IIb/IIIa), se libera el tromboxano A2 de las plaquetas, se genera el factor Xa y la trombina; siendo estos los objetivos de tratamiento en SCA.

Siendo la terapia estándar la combinación de la aspirina y la heparina no fraccionada (HNF) desde el comienzo durante la hospitalización (Eur Heart J 2016; 37:267-315 y Eur Heart J 2018;39:119-177). En pacientes que van a PCI se ha demostrado que la adición de una tinopiridina (clopidogrel o ticlopidina) a la aspirina son más efectivas que la aspirina sola (NEJM 1996;334:1084-9 y NEJM 1998;339:1665-71).

El ticagrelol puede ser usado en pacientes con SCA con IMANSTE e IMASTE que van a PCI o puente arterial coronario (NEJM 2009;361:1045-57). El prasugrel puede ser usado en SCA solo después de PCI con stent. En IMASTE pueden usarse el ticagrelol y prasugrel en preferencia sobre el clopidogrel. El prasugrel está contraindicado en pacientes con historia de stroke o TIA, pacientes > 75 años, y en pacientes con <60 Kg de peso (NEJM 2007;357:2001-15, TRINITRON study) por su mayor sangrado, sino puede reducir la dosis a 5 mg/día en lugar de 10 mg como mantenimiento.

Hay debate en relación al tiempo de inicio de administración de los I-P2Y12. En pacientes con IMASTE hay preferencia de iniciar tan pronto sea posible para obtener una adecuada inhibición al momento de la PCI. En pacientes con IMANSTE no debe usarse como tratamiento a la PCI el prasugrel debido a que no demostró reducción de eventos isquémicos con un alto sangrado (NEJM 2013;369:999-1010). El otro problema es la duración de la DTAP. En base a los estudios CURE, TRITON, y PLATO, la duración de la DTAP debe continuarse por un año después del SCA, independiente si el paciente fue a PCI o sigue con terapia conservadora. La DTAP puede ser mayor en pacientes con alto riesgo de isquemia (PEGASUS TIMI-54, NEJM 2014;371:2155-66) pero debe ser menor la duración si hay alto riesgo de sangrado (DTAP, NEJM 2015;372:1791-800). Hay dos agentes de uso endovenoso (I-GP IIb/IIIa) que no pueden usarse como rutina en pacientes con SCA que van a PCI, solo pueden ser usados en quienes no pueden ser tratados con I-P2Y12 o en quienes son de alto riesgo de sangrado (pacientes con SCA que van a puente coronario inmediato) (Lancet 2013;382:1981-92).

En resumen, en el manejo invasivo en pacientes con SCA, la aspirina o el clopidogrel son la terapia estándar, la duración de la DTAP es 12 meses, pero en pacientes con alto riesgo de sangrado puede ser solo 6 meses. Un tiempo mayor de un año es posible en pacientes con IMA previo u otros factores de riesgo para eventos isquémicos recurrentes (Verheugth, et al. J Am Coll Cardiol 2019).

Rererencias

1. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Knuuiti J, Wijns W, Saraste A, et al. *Eur Heart Journal* 2019;00:1-71.
2. Ford TJ, Corcoran D, and Berry C, et al. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis advance and therapeutic need. *Heart* 2018;104:284-292.
3. Udo Sechetem and Peter Ong. How should we manage risks associated with chronic coronary syndromes?. *European Heart Journal* 2019;0:1-3.
4. Ibanes b, James S, Agewall S, et al. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39:119-177.
5. Miller V, Mente A, Dehahn M, et al. PURE study. *Lancet* 2017;390:2037-2049.
6. Estruch R, Ros E, Covas MI, et al. Primary prevention of CVD with Mediterranean diet. *NEJM* 2018;378:e34.
7. Wood AM, Kaptoge S, et al. Risk thresholds for alcohol consumption. *Lancet* 2018;391:1513-1523.
8. Piano MR. Alcohols effects on the CV system. *Alcohol Res* 2017;38:219-241.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016. European Guidelines on CVD prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
10. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, et al. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:837-848.
11. Pascual I, Moris C, Avanzas P. Beta-blockers and calcium channel blockers: first line agents. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:357-365.
12. Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, et al. Antianginal therapy for stable ischemic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;22:499-510.
13. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in CAD. *Eur Heart J* 2018;39:213-260.
14. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. COMPASS study. Rivaroxaban with or without aspirin in stable CVD. 2017;377:1319-1330.
15. Kirchof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Guidelines for the management od atrial fibrillation developed in collaboration with EASTS. *Eur Heart j* 2016;37:2893-2962.
16. Fox KM; Efficacy of perindopril in reduction of CV events among patients with stable CAD. *Lancet* 2003;362:782-788.
17. Zhao Q, Zhu Y, Cheng Z, et al. Effect of ticagrelor plus after coronary artery bypass grafting. *JAMA* 2018;319:1677-1686.
18. Cannad SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease. COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2306-2315.
19. Giugliano RP, Cannon, CP, Blazing MA, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on CV outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus. IMPROVE-IT trial. *Circulation* 2018;137:1571-1582.
20. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of CVD. *Cochrane Bate base syst re* 2017;4:CD011748.
21. Mc Murray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF. Angiotensin-nepriylsln inhibition versus enalapril in heart failure. *NJEM* 2014;371:993-1004.
22. Pitt B, Zannad F, Remme WL, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. RALES. *NEJM* 1999;341:709-717.
23. Rossignol P, Gired N, Bakris G, et al. Impact of eplerenone on CV outcomes in heart failure patients with hypokalemia. *Eur J Heart Fail* 2017;19:792-799.
24. Pfefer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. SAVE study. *NEJM* 1992;37:669-677.

25. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction. ACE-inhibitor myocardial infarction. *Lancet* 2000;355:1575-1581.
26. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Womens Health initiative investigators. Estrogen plus progestin and the risk of CAD. *NEJM* 2003;349:523-534.
27. Neuman FJ, Sousa-Uva M, Ahsson A, et al. ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2009;40:87-165.
28. Bangalore S, Purnani S, Kumar S, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2013;127:79-781.
29. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularization versus medical treatment in patients with stable CAD. *BMJ* 2014;348:g3859.
30. Xaplanteris P, Fournier S, Pils, et al. Five-years outcome with PCI guided by fractional flow reserve. *NEJM* 2018;379:250-259.
31. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
32. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure. *Lancet* 2010;376:875-885.
33. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. BEAUTIFUL study. Relationship between ivabradine treatment and CV outcomes in patients with stable CAD and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina. *Eur Heart J* 2010;30:2337-2345.
34. Ford TJ, Staley B, Good R, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina. *JACC* 2018;72:284-2855.
35. Crea F, Camici PG, Baierl M, et al. Coronary microvascular dysfunction. *Eur Heart J* 2014;35:1101-1111.
36. Mejia-Renteria H, van der Hoeven N, et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovascular Imaging* 2017;33:1041-1059.
37. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovascular Pharmacother* 2015;1:65-71.
38. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, et al. Beneficial effects of long-acting nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2016;37:2713-2721.
39. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina. *Cir J* 2014;78:2779-801.
40. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. Coronary vasomotion disorders international standardization of diagnosis criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017;38:2565-2568.
41. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of CVD and death. *Lancet* 2016;387:957-967.
42. Vidal-Petiot E, Ford I, Greelaw N, et al. CLARIFY study. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable CAD. *Lancet* 2016;388:2142-2152.
43. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al. ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389:2226-2237.
44. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10-Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus?. *J Hypertens* 2017;35:922-944.
45. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-2791.
46. Wang YM, Zhu S, Gao P, et al. Comparison of coronary artery bypass grafting and drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease and multivessel disease. *Eur J Intern Med* 2017;43:28-35.

Capítulo 7

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Introducción

A pesar de los progresos ocurridos en las últimas décadas, la enfermedad vascular aterosclerótica queda como la causa más importante de infarto miocárdio (IM), stroke, e insuficiencia cardíaca (IC) (1). Recientes investigaciones sugieren que la formación de placa y su inestabilidad no solo son determinadas por el colesterol malo (LDL-C), sino también por vía inflamatoria (2).

La aterosclerosis es un proceso crónico y progresivo que se inicia desde la infancia con manifestaciones clínicas después de varias décadas de evolución. La enfermedad cardiovascular (ECV) específicamente, la enfermedad cardíaca isquémica o enfermedad arterial coronaria (ECI/EAC) manifestada como infarto agudo de miocardio (IMA). Esta es influenciada por el avance de la edad, la clase Killip, la estrategia de tratamiento, la historia de IMA, la diabetes mellitus (DM), la falla renal, el número de arterias coronarias enfermas, y la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) convirtiéndose la ECI en la causa principal de morbilidad y mortalidad en el mundo (3).

El concepto clásico de la progresión de la lesión aterosclerótica como un acúmulo de colesterol, que obstruye mecánicamente la luz de los vasos coronarios ha evolucionado al concepto de las placas vulnerables como la causa de aparición de los síndromes coronarios agudos (SCA) (4). La aterosclerosis puede presentarse como una enfermedad coronaria estable (ECE) o como un síndrome coronario agudo (SCA) que se presenta por lo general a partir de la cuarta década de vida y tienen su máxima expresión entre la quinta y séptima década (4). La ECI como infarto con elevación del segmento ST (IMASTE) se presenta en las mujeres 7-10 años más tarde en comparación los hombres debido al efecto protector de los estrógenos antes de la menopausia (5). El SCA ocurre 3-4 veces más frecuente en hombres que mujeres debajo de los 60 años, pero después de los 75 años se presenta mayormente en las mujeres (6). El SCA es una cascada de eventos clínicos iniciados por la ruptura y trombosis de una placa coronaria aterosclerótica. Esos

eventos pueden llevar a obstrucción coronaria local con necrosis e IMA y también a embolización distal del trombo (4). El manejo del IMA es similar en hombres y mujeres.

Diagnóstico de IMA

Se define como IMA a la muerte de los cardiomiocitos causada por importante isquemia sostenida debido a desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno. Se define IMASTE a la isquemia transmural, es decir, la isquemia compromete a toda la pared del miocardio. El IMA tipo 1 es el más común, causado por un trombo que se desarrolló sobre una placa aterosclerótica en una arteria coronaria usualmente precipitada por ruptura o erosión de la placa aterosclerótica (7).

El diagnóstico de IMASTE es hecho cuando los síntomas de isquemia miocárdica tales como dolor de pecho son interpretados junto con los cambios en el electrocardiograma (EKG) de 12 derivaciones (EKG-12 deriv) como elevación del segmento ST o equivalente

(Figura 1) el que debe hacerse tan pronto llega el paciente a emergencia/hospital (< 10 minutos) (I B).

Se debe sospechar IMASTE si hay dolor precordial más bloqueo de rama izquierda (BCRIHH) y no elevación del segmento ST-EKG, el que se debe manejar igual que un IMASTE independiente si lo tenía previamente (8).

En el EKG la elevación del segmento ST en derivaciones precordiales de V7 a V9 y depresión del ST de V1 a V3 con onda T positiva es sospecha de IMA posterior (compromiso de arteria circunfleja) (IIa B), y en precordiales derechas (V3R y V4R) sospechar en IMA de cara inferior para identificar o buscar extensión a un IMA de ventrículo derecho concomitante (IIa B). Además, marcadores cardiacos séricos altos (troponina) (I C) (3).



Figura 1: Cambios en el EKG en el tiempo en IMASTE (7)

En el contexto clínico la elevación del segmento ST > 2 mm se considera sugestivo de oclusión coronaria aguda en la ausencia de hipertrofia ventricular izquierda y BCRIHH (3). Es difícil detectar isquemia tras mural en pacientes con dolor torácico y bloqueo de rama derecho (BRDHH), cuyo

pronóstico es malo, por lo tanto, en estos pacientes debe ser considerada una estrategia de intervención coronaria percutánea (PCI) cuando persisten los síntomas de isquemia (9).

Basado en el EKG el SCA se clasifica en dos grupos con diferencias en el manejo inicial:

- 1) pacientes con dolor torácico y persistente elevación del segmento ST (>20 minutos), llamado IMA con segmento ST elevado (IMASTE) que generalmente refleja oclusión aguda coronaria total.
- 2) pacientes con dolor torácico, pero sin persistencia de elevación del segmento ST, llamado IMA sin elevación del segmento ST y la angina inestable (AI/IMANSTE) (Figura 2).

De los pacientes que acuden a emergencia por dolor torácico solo el 10 % sugieren SCA, y de estos solo el 15-20 % tienen el diagnóstico final de SCA (10). De los pacientes que se presentan con SCA 20-40 % son por IMASTE (10). De estos aproximadamente el 70 % tienen al menos una lesión obstructiva en la angiografía coronaria, y de estos el 60 % no tienen IMASTE demostrable en el EKG, y de los que si tenían IMASTE demostrable en el EKG el 96 % pueden tener enfermedad arterial coronaria obstructiva (EACO) (11). Durante el cateterismo cardiaco aproximadamente 40-60 % de los pacientes con IMASTE tienen enfermedad de múltiples vasos coronarios, asociado a peor pronóstico con alta mortalidad en función de la extensión de la enfermedad (4).

Recientemente se ha descrito a pacientes con IMA con una carga de angina pos IMA sin tener enfermedad coronaria obstructiva (MINOCA), lo que representa el 6 % de la mortalidad de todas las causas a los 12 meses en comparación a la EACO (4.7 vs. 6.7 %). Por lo que se recomienda debe ser considerado en el diagnóstico diferencial para un adecuado tratamiento (3).

Fisiopatología

El mecanismo subyacente predominante de la oclusión coronaria total en IMASTE es la trombosis desarrollada sobre una placa aterosclerótica (12). La ruptura y erosión de la placa con trombosis coronaria son responsables del SCA que puede ser espontánea o ser “disparada” por estrés emocional, ejercicio físico, cocaína.

La aterosclerosis ocurre en sitios de baja fricción endotelial. Diversos estudios soportan la idea que la erosión y fisura de la placa como el sustrato fisiopatológico más frecuente de los SCA, expresión de diferentes mecanismos responsables de la transición de placa estable a inestable (4). Esta serie de eventos puede ocasionalmente causar ruptura de la placa (13).

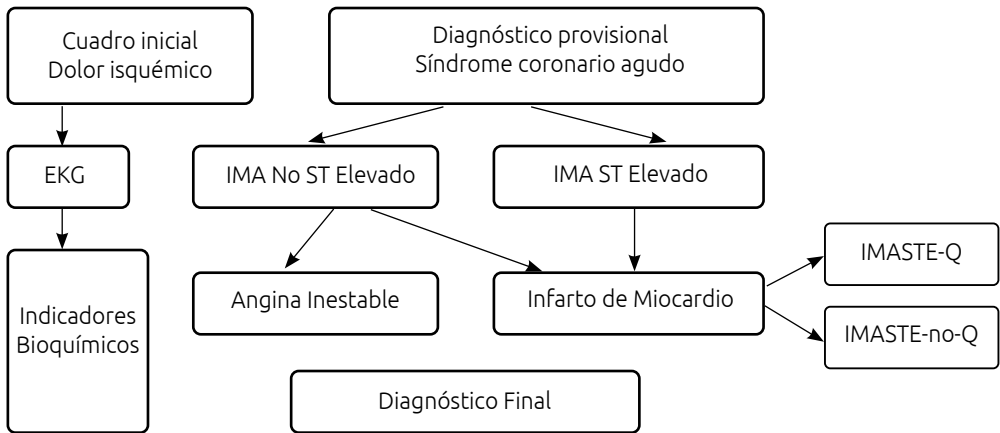


Figura 2: Espectro de la presentación clínica del SCA: desde AI/IMANSTE hasta IMASTE. (modificado de ref.W Hamman et al: Lancet 358).

El primer paso en la formación del trombo es la adhesión de las plaquetas a través de la unión de la glicoproteína plaquetaria (GP) al factor von willibrand y de la unión de la GP VI al colágeno. La activación plaquetaria lleva a deformación de la plaqueta, liberación de tromboxano A2 y serotonina y agregación plaquetaria, en la que el fibrinógeno se une al GPIIb/IIIa plaquetario activado, lo que da lugar a la formación de un tapón plaquetario que crece. Al mismo tiempo que se forma el tapón plaquetario, se activa el sistema de la coagulación (14). Finalmente se activa el factor X que conduce a la generación de trombina, esta convierte el fibrinógeno en fibrina que contribuye a la agregación plaquetaria y activación del factor XIII que lleva al entrecruzamiento de la fibrina y estabilización del coágulo (15).

Usualmente, la cascada de la formación de la placa se inicia con la disfunción endotelial en las arterias coronarias acompañada del engrosamiento de la íntima y aumento de la permeabilidad del endotelio llevando a la migración y proliferación de las células musculares lisas y “células espumosas” que contienen lípidos con macrófagos (15).

Estas células espumosas llevan a la liberación de citoquinas y formación de la placa vulnerable consistente en el corazón necrótico o rico en lípidos o colesterol malo (LDL-C) separado de la luz del vaso por una capa fibrosa fina llamada capa fibroateroma delgada. Las placas que son propensas a desencadenar un cuadro agudo se caracterizan por presentar una capa fibrosa delgada, un núcleo lipídico grande con focos de necrosis y un marcado componente inflamatorio expresado por la infiltración linfocitaria (16) (figura 3).

El fenómeno trombótico se origina principalmente, por ruptura de la placa en la zona de mayor obstrucción y en menor grado por erosión en los bordes de la placa, en ambos casos se produce agregación plaquetaria, vasoespasmo y activación de los factores de coagulación (16,17). Otros factores como el fumar, la hipertensión (HTA), la diabetes mellitus (DM), y la historia familiar pueden contribuir a la formación de la placa.

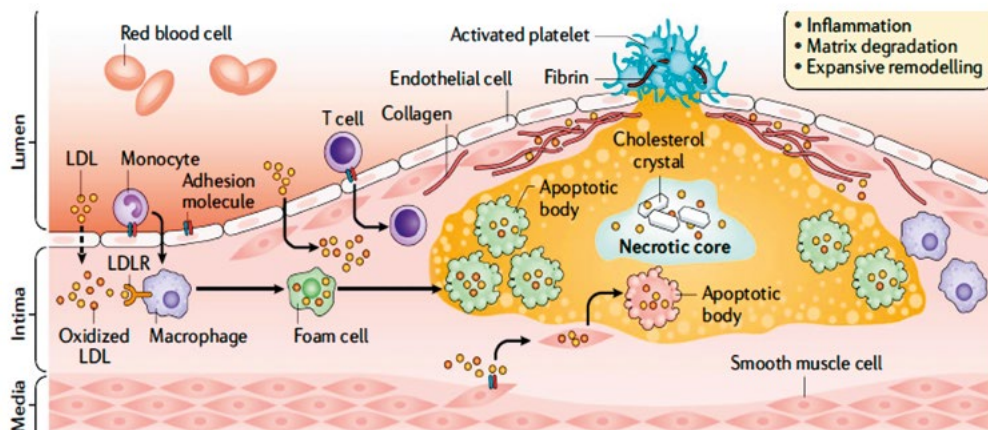


Figura 3: Desarrollo de la placa aterosclerótica, ruptura de la placa y formación del trombo (7).

El fenómeno trombótico se origina principalmente, por ruptura de la placa en la zona de mayor obstrucción y en menor grado por erosión en los bordes de la placa, en ambos casos se produce agregación plaquetaria, vasoespasmo y activación de los factores de coagulación (16).

Estudios recientes muestran una evolución en el concepto de “placa vulnerable” al concepto de “paciente vulnerable”, con la carga de enfermedad aterosclerótica, su actividad metabólica, y la respuesta del cuerpo a la disrupción de la placa (figura 4).

El IMASTE es considerado como una emergencia cardiológica, requiriendo su reconocimiento inmediato y tratamiento hospitalario óptimo dirigido a la reperfusión temprana y satisfactoria para recuperar el flujo de sangre en la zona del infarto y mejorar la supervivencia (6). En esto juegan un rol importante factores relacionados al paciente, personal médico que lo asiste, traslado del paciente al hospital y sistemas médicos de emergencia (3).

Definición de términos

Injuria miocárdica, hay evidencia de elevación de los valores de troponina cardiaca con al menos un valor arriba del 99th percentil del límite referido superior. Se habla de injuria miocárdica **aguda** cuando hay aumento y/o caídas de los valores de troponina (18).

Infarto agudo de miocardio (tabla 1), hay injuria miocárdica aguda con evidencia clínica de isquemia miocárdica aguda y la detección de aumento/caídas con al menos un valor arriba del 99th percentil del límite referido superior y al menos uno de los siguientes (18):

- 1) síntomas de isquemia miocárdica,
- 2) nuevos cambios isquémicos en el EKG,
- 3) desarrollo de una onda Q patológica,

- 4) imágenes que evidencian nueva pérdida de viabilidad miocárdica o nueva anomalía de la motilidad de la pared regional en un patrón consistente con una etiología isquémica, y
- 5) identificación de trombo coronario por angiografía o autopsia (no para el IMA tipo 2 o 3)

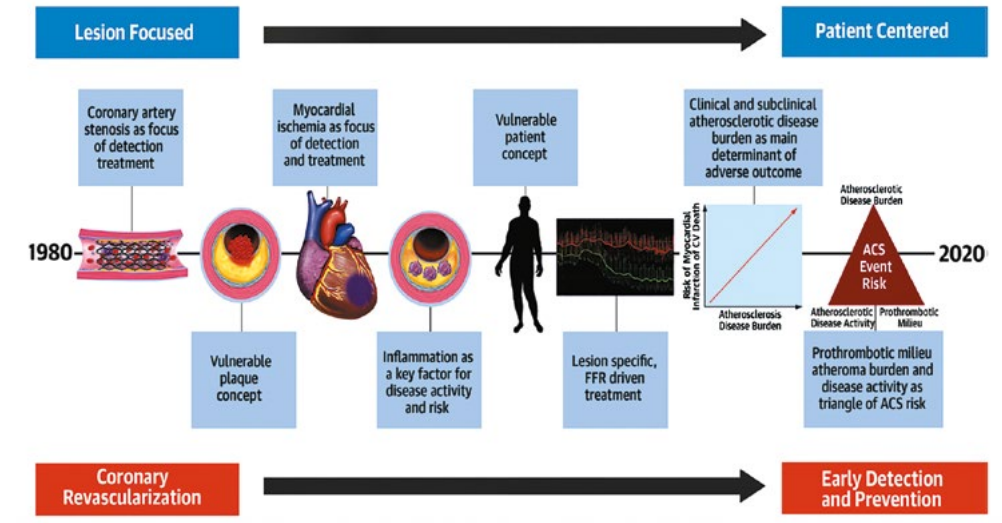


Figura 4: Cambios en el concepto de enfermedad arterial coronaria desde 1980-2020 (ref. Arbab-Zadeh A. et al. J Am Coll Cardiol 2019;74:1582-93).

Tabla 1: Tipos de IMA (18)

IMA tipo 1:	ruptura, ulceración, fisura, erosión o disección de la placa aterosclerótica, resultando en trombo intraluminal en una o más arterias coronarias llevando a disminución del flujo miocárdico y embolización distal con subsecuente necrosis miocárdica.
IMA tipo 2:	necrosis miocárdica por desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio cuyos mecanismos pueden ser por espasmo coronario, disfunción endotelial, arritmias cardiacas, anemia importante, insuficiencia respiratoria, hipotensión o HTA, fármacos y toxinas.
IMA tipo 3:	muerte del paciente con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica y posibles cambios de nueva isquemia en el EKG antes que se dispongan las troponinas.
IMA tipo 4	a) relacionado a procedimiento coronario invasivo (PCI) e IMA tipo 4 b) relacionado a trombosis de stent coronario.
MA tipo 5:	relacionado a puente arterial coronario (CABG).

Para el tratamiento del IMASTE al igual que en otras enfermedades las sociedades científicas (ACC/AHA/ESC) recomiendan tener en cuenta la fortaleza y el nivel de evidencia de los estudios que lo respaldan (ver tabla 3, página 13 del capítulo 2).

Tratamiento del imaste en emergencia

El manejo del IMASTE incluye el diagnóstico y tratamiento desde el primer contacto médico (PCM). Se llama PCM, al tiempo que ocurre cuando el paciente tiene su primer contacto con el personal médico antes del hospital o en emergencia del hospital. Para lo cual se debe tener presente el tiempo de inicio de los síntomas, los hallazgos del EKG (elevación del segmento ST, bloqueo completo de la rama izquierda reciente), y los siguientes factores que influyen en la estrategia de reperfusión: 1) tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, 2) riesgo asociado al IMASTE, 3) riesgo de hemorragia por los fibrinolíticos, 4) tiempo necesario para iniciar estrategia invasiva, y 5) tiempo necesario para el traslado a un centro con experiencia en PCI (3).

Dada la importancia que tiene el tiempo hasta la reperfusión ha surgido el concepto de “objetivos” del sistema médico (2): tiempo ingreso al hospital-fibrinólisis en emergencia < 30 minutos y tiempo ingreso a sala de cateterismo-balón en PCI < 90 minutos (3).

Al inicio de los síntomas se debe llamar al servicio médico de emergencia (SME) quien debe llegar en < 8 minutos y la toma inmediata de un EKG-12 derivación (< 10 minutos) (figura 5).

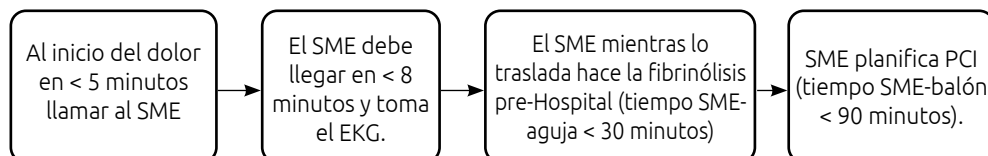


Figura 5: Inicio de los síntomas y opciones de tratamiento del IMASTE (Circulation 110:e 82, 2004).

Se debe considerar la fibrinólisis pre hospitalaria si el tiempo SME-aguja (colocación del trombolítico) es < 30 minutos, luego debe ser trasladado al centro hospitalario. El SME planifica si se puede realizar una PCI si el tiempo SME-balón (colocación) es <90 minutos; pero, si no se puede hacer PCI entonces proceder a fibrinólisis hospitalaria cuando el tiempo puerta (llegada a emergencia)-aguja (colocación del trombolítico) es < 30 minutos. Si hay molestias pos IMA: Evaluar si hay elevación del segmento ST en EKG (Figura 6).

Los primeros 60 minutos son de “oro” ante un tiempo total de isquemia < 120 minutos (figura 7) (3). Cuando hay dudas diagnósticas la estrategia invasiva es la preferida no solo porque ayuda al diagnóstico, sino porque disminuye el riesgo de sangrado intracraneal asociado a fibrinolíticos.

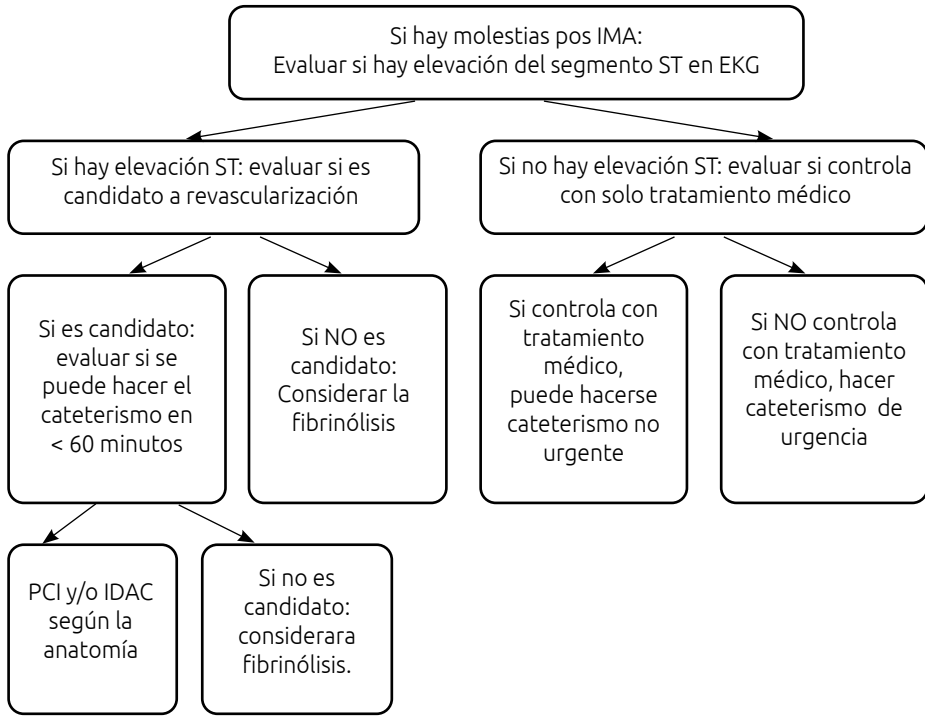


Figura 6: Algoritmo para el tratamiento de IMASTE (3)

Como medidas de soporte general, se debe canalizar una vena, poner reposo absoluto en cama, agregar aspirina dosis de carga de 300 mg VO, seguida de dosis de mantenimiento de 75 mg/día, aliviar el dolor con opioides tipo morfina 4-8 mg EV diluido seguido por 2-8 mg cada 15 minutos de ser necesario y ansiolíticos con benzodiazepinas (Ila C), antianginosos como nitratos vía sublingual o nitroglicerina EV (No usar en IMA inferior o IMA ventrículo derecho) (1), Beta-bloqueadores (BBs) EV, Oxígeno: 2-4 litros/minuto de O₂ al 100 % por 6-12 horas si la saturación es < 90 % o PaO₂ < 60 mm Hg (I C). Hay considerable incertidumbre sobre el suplemento de oxígeno en pacientes con IMASTE no complicado (normo oxigenados). El estudio AVOID mostró evidencias de incremento de injuria miocárdica, aumento del tamaño del infarto (por resonancia magnética) con más recurrencia y arritmias más frecuentes (p < 0.005) (19).

En el manejo del IMASTE la demora en el tiempo de implementación de la terapia de reperfusión es un punto clave importante, siendo mayor el beneficio cuando la terapia se hace en las 2-3 primeras horas desde el inicio de los síntomas (20).

El “tiempo de isquemia total”, entre el inicio de los síntomas y la provisión de la terapia de reperfusión (ya sea por fibrinólisis o reperfusión mecánica por PCI) probablemente sea el factor más importante.

En el tratamiento de reperfusión, el rescate del miocardio depende del tiempo que se demora en iniciar el tratamiento de fibrinólisis o PCI, hay menor mortalidad intrahospitalaria si la fibrinólisis es < 90 minutos ($p < 0.0001$) (llamado tiempo ingreso-fármaco); y < 120 minutos en la PCI primaria (llamado tiempo ingreso-balón) ($p < 0.001$) (figura 7). Es necesario tener presente que la reperfusión puede llevar a lesión mortal, lesión vascular con daño en la microvasculatura, miocardio aturcido y arritmias por reperfusión, y finalmente llevar a la muerte del paciente (3). La muerte cardíaca puede ocurrir muy temprano luego de IMASTE por fibrilación ventricular (FV), por lo tanto, estos pacientes si hacen paro cardíaco debe tener una PCI primaria en < 2 horas (3) (I B).

Tiempo total de isquemia

Si el Dx-IMASTE es < 10 minutos del PCM y no hay centro de PCI, y estamos en < 120 minutos se debe hacer una PCI primaria en < de 90 minutos; pero si el tiempo de Dx-IMASTE es > 120 minutos entonces debe hacerse trombólisis en bolo para reperfusión en < 10 minutos (21). Pero, si el Dx-IMASTE es < 10 minutos y hay un centro de PCI se debe proceder a PCI primaria sin pasar por emergencia para reperfusión en < 60 minutos (I B) (ESC). El tiempo desde que llega al hospital y sale de alta para llevarlo al centro PCI se llama (door-in door-out time), el que debe ser < 30 minutos (22) (figura 8) (tabla 2).

Terapia de reperfusión

Implica seleccionar la estrategia de reperfusión para lo cual es necesario conocer la definición de los siguientes términos (figura 8, y tabla 2):

- PCI primaria de emergencia: es el procedimiento con balón, stent u otro material hecho en la arteria relacionada al infarto (IRA) sin fibrinólisis previa en pacientes con Dx-IMASTE en < 12 horas de iniciado los síntomas (tiempo promedio estimado < 120 minutos desde el Dx-IMASTE en donde hay centro de PCI).

Sin embargo, a veces no es posible y debe hacerse la fibrinólisis en bolo en < 10 minutos del Dx-IMASTE (23). Si es necesario está indicada en isquemia recurrente o evidencia de re oclusión después de la fibrinólisis exitosa (I B).

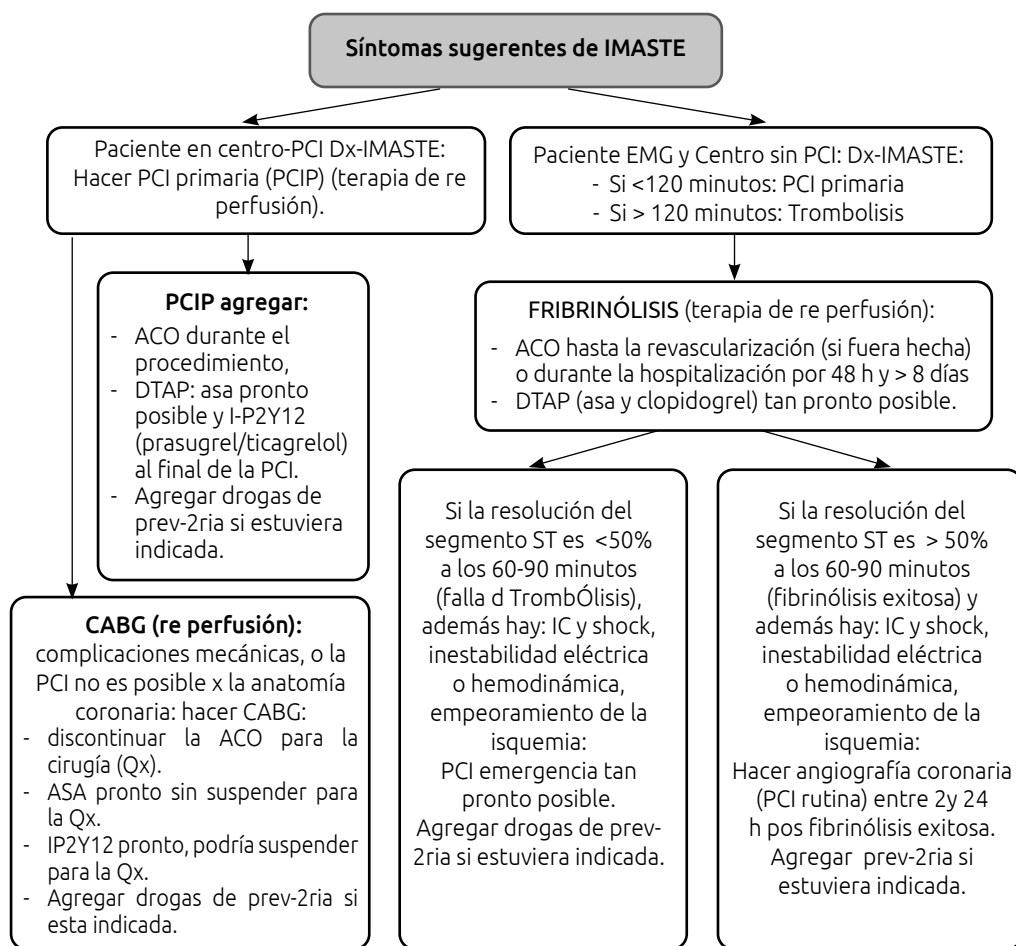


Figura 7: modificada de referencia 7.

- **Estrategia de PCI primaria:** es la angiografía coronaria en emergencia y PCI de la IRA, esta estrategia está sobre la fibrinólisis en el tiempo indicado (I A). Pueden seguir esta estrategia los pacientes con cuadro clínico de IMA y EKG dudoso de interpretación del segmento ST tales como los que tienen BRIHH o marcapaso ventricular (I C) (24). Hay acuerdo general, que esta estrategia debe ser seguida en los pacientes con síntomas > 12 horas en presencia de: isquemia en curso en el EKG, dolor de pecho recurrente y cambios dinámicos en el EKG, y dolor recurrente con signos y síntomas de IC, shock, o arritmias malignas (3). Si no se puede hacer la PCI primaria después del Dx-IMASTE, se recomienda la fibrinólisis en < 12 horas de inicio de los síntomas (I A) (25).
- **PCI de rescate:** es la PCI hecha de emergencia lo más pronto posible en caso que falle la fibrinólisis (falla: cuando hay resolución < 50 % del segmento ST en los 60-90 minutos de la

administración, o inestabilidad hemodinámica o eléctrica, empeoramiento de la isquemia, o persistencia del dolor torácico) (I A) (23).

- **Estrategia de PCI de rutina temprana pos fibrinólisis exitosa:** es la angiografía coronaria con PCI de la IRA, hecha entre las 2-24 h pos fibrinólisis (26). Estudios han mostrado que la angiografía coronaria de rutina temprana seguida de PCI después de fibrinólisis reduce la tasa de reinfarto y recurrencia de isquemia, con una ventana de 2-24 horas después de la lisis exitosa. Está indicada aun si la fibrinólisis fue exitosa (27). Sin embargo, no hay consenso del beneficio de la PCI en pacientes que se presentan con síntomas > 12 horas en ausencia clínica y/o EKG de isquemia en curso (I C). Por lo tanto, no está indicada la PCI de rutina de una IRA ocluida en paciente asintomático > 48 horas del inicio de los síntomas. Esos pacientes deben ser manejados igual que los pacientes con oclusión crónica total, en los cuales la revascularización debe ser considerada en presencia de síntomas o evidencia objetiva de isquemia viable en el territorio de la arteria ocluida (28). La angiografía temprana (< 24 horas) se recomienda si se aliviaron los síntomas y el EKG se normalizó espontáneamente o después del uso de nitroglicerina (I C). La angiografía y PCI de la IRA, si está indicada, se recomienda entre las 2-24 horas después de la fibrinólisis exitosa (I A).

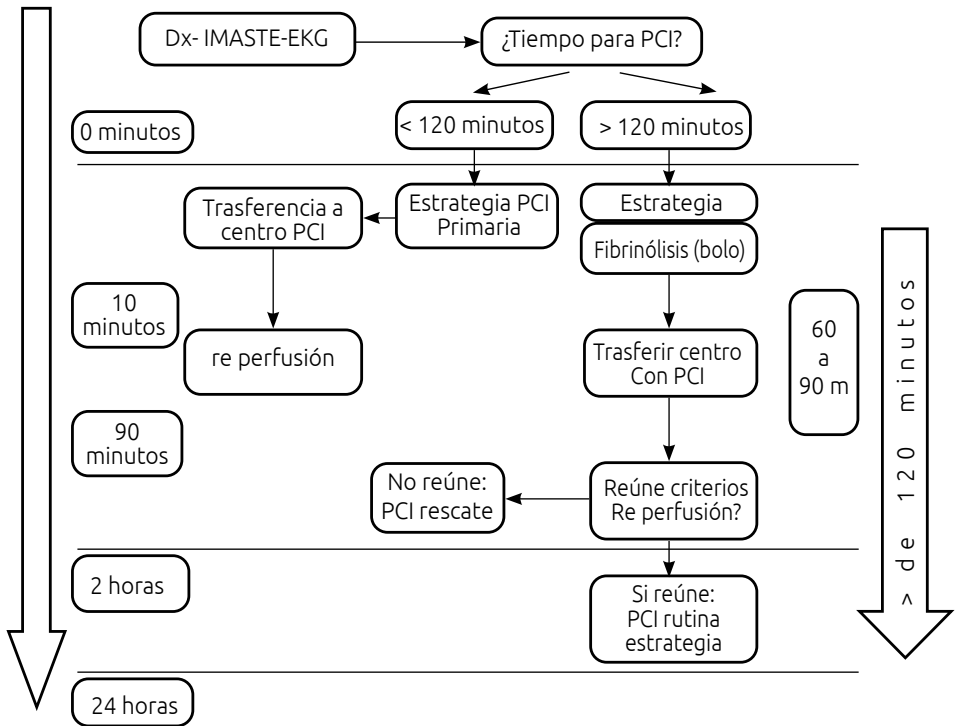


Figura 8: Estrategia de tratamiento del paciente con IMASTE desde que ingresa al hospital. (Circulation 110:e82, 2004).

- Estrategia fármaco-invasiva: es la fibrinólisis combinada con PCI de rescate (si falla la fibrinólisis) o estrategia de PCI temprana de rutina (en caso de fibrinólisis exitosa).

Tabla 2: Resumen de los tiempos objetivos en IMASTE

1	"Tiempo máximo", desde PCM al Dx-IMASTE-EKG: < 10 minutos.
2	PCM-PCI balón < 120 minutos: es el tiempo máximo desde Dx-IMASTE (PCM) hasta la colocación del balón (PCI primaria) sin fibrinólisis. Si el tiempo es > 120 minutos proceder a fibrinólisis inmediata, si esta; es exitosa debe hacerse angiografía coronaria en las 3-4 horas siguientes, pero si no es exitosa debe hacerse de inmediato PCI de rescate.
3	El tiempo "puerta-balón" < 60 minutos: es el tiempo máximo desde Dx-IMASTE (PCM) hasta la colocación del balón (CPI primaria).
4	"PCM (médico/hospital)-puerta (colocación del balón PCI) < 90 minutos": es el tiempo máximo desde el Dx-IMASTE para considerar transferir al paciente para PCI.
5	Tiempo máximo desde Dx-IMASTE para iniciar la fibrinólisis en pacientes inestable para PCI primaria: 60-90 minutos.
6	tiempo de demora desde el inicio de fibrinólisis para evaluar su eficacia (falla o éxito): 60-90 minutos.
7	Tiempo de demora desde el inicio de fibrinólisis a la angiografía (si esta es exitosa): 2-24 horas.

Revascularización miocárdica

Frente a Dx-IMASTE podemos elegir las siguientes estrategias (3)

- 1 Revascularización completa de la arteria infartada.
- 2 PCI en estadios de los múltiples vasos comprometidos.
- 3 Enfoque guiado por la isquemia para manejar la arteria no infartada. En casos de inestabilidad hemodinámica, isquemia en curso evolutivo, shock cardiogénico, se debe de considerar revascularización completa por PCI de la lesión crítica de la arteria.
- 4 Colocación de balón de contra pulsación aórtica (BCIA) en paciente con shock cardiogénico (la B).

Estrategia de reperfusión en la IRA de acuerdo al tiempo de inicio de los síntomas (fig 9)

- En la presencia temprana de Dx-IMASTE en < 3 horas de iniciado los síntomas, es de elección la PCI primaria para reperfusión.

- Entre las 3-12 horas de iniciado los síntomas, se debe considerar una PCI primaria en vez de fibrinólisis.
- Entre las 12-48 horas, se debe considerar PCI primaria de rutina en todos los pacientes.
- Después de las 48 horas, se debe hacer la angiografía, pero no se debe hacer la PCI de rutina en IRA no ocluida.

Independiente del tiempo de inicio de los síntomas, presencia de síntomas sugestivos de isquemia, inestabilidad hemodinámica, o arritmias graves está indicada la PCI primaria).

Pacientes que no han sido reperfundidos por alguna razón en las primeras 12 horas deben ser evaluados para excluir inestabilidad clínica, hemodinámica o eléctrica. Está indicada la PCI primaria si el paciente tiene isquemia miocárdica en curso, IC, inestabilidad hemodinámica, o arritmias graves, en pacientes estables asintomáticos entre 12-48 horas del inicio de los síntomas (29). Sin embargo, no está indicada la PCI de rutina en IRA totalmente ocluida más de las 48 horas de inicio de los síntomas debido al aumentado riesgo de complicaciones tardías.

Es de suma importancia para la sobrevivencia del paciente la terapia de revascularización del IMASTE ya sea con PCI o terapia de fibrinólisis. Estrategia de revascularización invasiva con la colocación de un(os) puente(s) en el sector comprometido de la arteria (CABG: Coronary artery by pass grafting). Ambas técnicas han dado excelentes resultados.

La revascularización miocárdica electiva es apropiada cuando el beneficio excede las consecuencias negativas del procedimiento. Además, el equipo médico debe tener en consideración la estratificación de riesgo en función de la anatomía coronaria, la enfermedad, edad y comorbilidades, preferencia del paciente y experiencia del equipo. Esta estratificación de riesgo debe usarse como una guía, siendo en definitiva esencial el juicio clínico (3).

Ecocardiografía de emergencia: indicaciones (3)

- 1 En pacientes con shock cardiogénico y/o inestabilidad hemodinámica (I C) o sospecha de complicaciones mecánicas sin demorar la angiografía, para evaluar la función ventricular izquierda (FEVI) que es un factor pronóstico clave (I C).
- 2 Puede ser hecha antes de la angiografía coronaria si el diagnóstico es incierto (IIa C). Si la ECO es inconclusa se debe considerar la MCR (IIa C). No se recomienda la ecocardiografía de rutina porque demora la angiografía de emergencia (III C).
- 3 Como valor pronóstico es más útil la valoración de los volúmenes tele sistólicos del VI por ecocardiograma que la fracción de eyección.

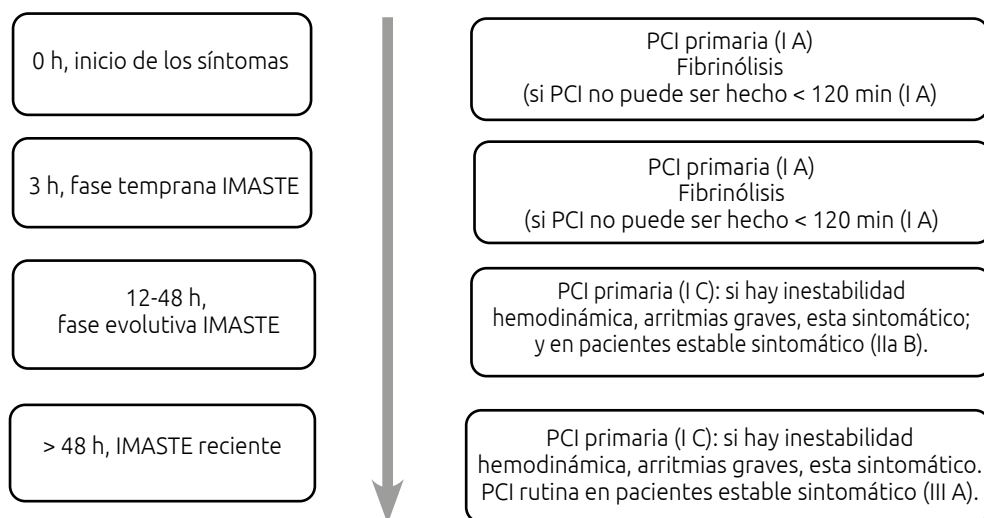


Figura 9: Estrategia de reperfusión en la IRA de acuerdo al tiempo de inicio de los síntomas.

Se han desarrollado muchos modelos para la estratificación de riesgo que ayuden a tomar decisiones. Así tenemos el score SYNTAX que caracteriza la vasculatura coronaria en pacientes con enfermedad de tronco o de tres vasos, teniendo en consideración los siguientes puntos: número de lesiones, es oclusiva (x factor 5)/ no oclusiva (x factor 2), localización de la lesión, presencia de bifurcación/estenosis, tortuosidades, lesión > 20 mm, calcificación, trombo, enfermedad difusa/vasos pequeños (3). Este score, se basa en la graduación de la complejidad de la lesión anatómica: score bajo (0-22 puntos), score medio (22-32 puntos) y score alto (mayor de 33 puntos). Es decir, ayuda al médico a seleccionar la estrategia de revascularización óptima (PCI o CABG). El Score SINTAX (30) es un predictor independiente de eventos adversos cardiacos mayores en pacientes tratados con PCI pero no en CABG (31).

En resumen

La terapia de reperfusión está indicada en los pacientes con síntomas de isquemia de < 12 horas de duración y elevación persistente del segmento ST (I A) (32).

Si no se puede hacer la PCI primaria después del Dx-IMASTE, se recomienda la fibrinólisis en < 12 horas de inicio de los síntomas (si fuera posible pre hospitalaria < 120 minutos), seguido de traslado a un centro especializado para PCI de rutina en todos los pacientes y para PCI de rescate cuando la fibrinólisis no fue exitosa (33,25) (I A).

En pacientes asintomáticos, no se indica PCI de rutina de la IRA en > 48 horas del inicio del IMASTE (III A) (34).

Se recomienda la angiografía coronaria en los pacientes en que el tiempo de inicio de la trombolisis es entre 2-6 horas (rango 3- 24 horas). La angiografía de rutina, temprana post trombolisis exitosa con subsecuente PCI reduce la tasa de re IMAs, y recurrencia de isquemia (35).

Indicaciones de PCI primaria (3)

En el curso de un IMASTE la PCI primaria es la estrategia de reperfusión preferida sin fibrinólisis (I A). El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta la PCI primaria es 120-150 minutos. Basado en evidencias la PCI primaria es el tratamiento de reperfusión preferido en todos los pacientes con IMASTE que no pueden llegar a un centro invasivo en los 120 minutos después del inicio del dolor torácico (3)

Pacientes que no tienen posibilidades de PCI en los próximos 120 minutos deben ser sometidos a trombólisis a dosis plenas como una estrategia de reperfusión primaria si no hay contraindicaciones (clase I, B).

Es razonable transferir al paciente para angiografía temprana con PCI, entre las 3 y 24 horas seguidas a la trombolisis (clase II, B), especialmente en los pacientes de alto riesgo:

- Pacientes con un tiempo desde inicio de los síntomas < 12 horas y elevación segmento ST persistente o probable BCRIH (I A), o cuando el tiempo es > 12 horas en presencia de isquemia continua.
- Arritmias cardíacas que hacen peligrar la vida, o sin cambios en el dolor y el EKG dudoso (I C).
- Cuando hay IC aguda severa, shock cardiogénico independiente de la demora o del tiempo de inicio de los síntomas (I B).
- Cuando el paciente se presenta entre 12-48 horas después de iniciado los síntomas (IIa B).

En la PCI primaria debe preferirse el acceso radial (I A) (36), como lo demuestran los últimos estudios, tiene menos complicaciones comparado a otras vías de acceso. Se prefiere el stent de nueva generación liberador de droga (DES) (en vez de los de metal) a la angioplastia por balón.

Como terapia adjunta selectiva se ha propuesto la aspiración manual del material trombótico y fragmentos de plaquetas para mejorar la perfusión epicárdica y miocárdica (flujo TIMI 3) o prevenir la embolización distal del material post PCI (IIb A), pero no se recomienda en forma de rutina.

En general se prefiere terapia invasiva si (3):

- Se cuenta con laboratorio y personal experto en PCI.
- Tiempo contacto médico-balón o ingreso-balón (PCM-balón/PCI) < 90 minutos.

- Tiempo puerta-balón o puerta aguja (PCM-balón) < 60 minutos.
- Paciente de alto riesgo de IMASTE, shock cardiogénico, clase Killip > 3
- Contraindicaciones para fibrinólisis incluido riesgo de hemorragia.
- Presentación tardía > 3 horas de la aparición de los síntomas.
- Dudas sobre el diagnóstico de IMASTE.

Tratamiento antitrombótico

La elección, iniciación, combinación y duración de la estrategia anti trombótica para la revascularización del miocardio depende del estado clínico (enfermedad coronaria estable, IMASNT, IMASTE) y la urgencia y modo de intervención (PCI o CABG).

En el tratamiento antiagregante (AP) y anticoagulante (ACO) el objetivo es: 1) Prevenir la trombosis venosa profunda (TVP), la embolia pulmonar, formación de trombos ventriculares y embolia cerebral, y 2) mantener y conservar la permeabilidad de la arteria responsable del IMA.

Pacientes que van a PCI primaria deben recibir doble terapia antiplaquetaria (DTAP) aspirina e inhibidores del receptor P2Y12 (I-P2Y12) tan pronto como sea posible antes de la angiografía, y anticoagulación parenteral.

La DTAP incluye dosis de carga de 300 mg de aspirina, y mantenimiento de 75 mg/día, más dosis de carga de clopidogrel de 600 mg seguido de 75 mg/día VO (37), no más de un año de duración seguido al stent liberador de drogas (DES). Se debe acompañar de un inhibidor de bomba de protones (IBP) (clase I evidencia A).

En relación a los I-P2Y12 en 49 000 pacientes con SCA con PCI el prasugrel y ticagrelol se asociaron con beneficio de mortalidad y no sangrado excesivo en pacientes con IMASTE (38), excepto si hay historia stroke hemorrágico y enfermedad hepática severa. En esos casos usar clopidogrel según los resultados del CURRENT-OASIS 7 (39).

En pacientes que van a cirugía no cardíaca el manejo de la DTAP depende del nivel de emergencia, del balance riesgo de trombosis/sangrado del paciente individual. En pacientes de muy alto riesgo de sangrado se recomienda suspender antes del procedimiento el clopidogrel 5 días y 7 días el prasugrel, manteniendo la aspirina durante el periodo peri operatorio. El reemplazo de la DTAP terapia dual por HNF o HBPM es inefectivo (40).

El estudio PEGASUS-TIMI 54 (40) con ticagrelol 60-90 mg/día vs. placebo confirma el beneficio de prolongar DTAP para prevenir eventos adversos cardíacos mayores (MACE) en pacientes con SCA. Esta terapia disminuye los eventos isquémicos, reduce significativamente los puntos finales de muerte CV, IMA recurrente y stroke; aumentó los sangrados mayores, pero no los sangrados

fatales, o muerte no CV (40). Pero los meta análisis y estudios recientes enfatizan la necesidad de decidir caso por caso para prolongar la DTAP más allá de un año (41).

En resumen, se recomienda que la DTAP por un mes después del stent de metal, por seis meses en stent de nueva generación y por un año en pacientes con enfermedad estable y por un año después de SCA independiente de la estrategia de revascularización (3).

Tratamiento fibrinolítico

Factores que influyen en la decisión de PCI o trombólisis (3):

- 1 Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la presentación al médico/hospital: A mayor duración menor beneficio relativo con PCI, y viceversa.
- 2 Riesgo del paciente en relación al IMASTE: pacientes con shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o paciente con alto riesgo de complicaciones deben ser transferidos para PCI primaria independiente de la demora a PCI.
- 3 Riesgo de sangrado con terapia trombolítica: son considerados de alto riesgo para esta estrategia los pacientes mayores de edad, las mujeres, pacientes con historia de accidente cerebrovascular (ACV), HTA severa en el momento de la presentación y bajo peso corporal. Para estos pacientes es preferible la PCI primaria incluso si superan los 120 minutos.

Los agentes trombolíticos promueven la conversión del plasminógeno endógeno a plasmina, la cual desintegra la fibrina y disuelve el coágulo (INJECT trial). Se estima que la fibrinólisis reduce la mortalidad en 29 % vs. placebo en IMASTE (42).

Un estudio mostró que la fibrinólisis prehospitalaria reduce tempranamente la mortalidad en 17 % comparada a la hecha en el hospital, especialmente en las dos primeras horas de iniciado los síntomas (43). Los estudios dicen que la PCI primaria con angioplastia con balón o stenting, o ambas, deben ser preferidas a la fibrinólisis, así lo muestran los meta análisis que mejora a corto plazo los MACE y cerebrovasculares, con persistente reducción a largo plazo (44).

La estrategia de reperfusión con fibrinólisis se debe iniciar lo más pronto posible en IMASTE, el objetivo es iniciar en < 10 minutos del Dx-IMASTE. Por lo tanto, la fibrinólisis se recomienda en las primeras 12 horas de iniciado los síntomas si la PCI primaria no puede ser hecha en < 120 minutos desde en Dx-IMASTE y si no hay contraindicaciones. La estrategia de reperfusión con fibrinólisis es de gran beneficio en pacientes de alto riesgo, incluyendo los ancianos cuando se hace en < 2 horas de inicio de los síntomas (I A), que puede ser con tecneplase, alteplase, o reteplase (I B), si es >75 años en tecneplase se reduce a la mitad de la dosis (IIa B) (45).

La fibrinólisis EV recanaliza la oclusión trombótica asociada a IMASTE y la recuperación del flujo coronario reduciendo el tamaño del IMA y mejora la función miocárdica y la supervivencia a

corto y largo plazo (3). La eficacia y beneficio clínico de la fibrinólisis disminuye a mayor tiempo del inicio de los síntomas (46). Según los estudios IATA y EMERAS la fibrinólisis tardía (12-24 horas) no muestra beneficios. Si son ancianos es preferible la PCI primaria directa que la fibrinólisis. Si esta no logra perfundir el vaso se debe hacer una PCI de rescate. Tener presente las contraindicaciones de la fibrinólisis (tabla 3).

La adición del clopidogrel a la aspirina reduce el riesgo de eventos cardio-embólicos y la mortalidad en pacientes tratados con fibrinólisis (I A) (47). La DTAP está indicada > un año en pacientes con fibrinólisis y subsecuente PCI (I C).

Luego de la fibrinólisis todos los pacientes deben transferirse a un centro con PCI (I A). Si el paciente esta con IC o shock debe hacerse angiografía de emergencia y PCI (I A).

Tabla 3: Contraindicaciones de los fibrinolíticos en IMASTE.

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia intracraneal previa, malformación arterio-venosa. - Neoplasia intracraneal maligna conocida. - Accidente cerebrovascular isquémico (ACV) en los últimos 3 meses. - Hemorragia activa o diátesis hemorrágica - Sospecha de disección aórtica 	<ul style="list-style-type: none"> - Antecedente de hipertensión arterial grave, no controlada al momento de la presentación (PAS > 180 mm Hg o PAD > 110 mm Hg). - Antecedente de ACV isquémico > 3 meses. - Úlcera péptica activa. - Consumo actual de anticoagulantes con INR > 3.0 - RCP traumático o prolongado o cirugía mayor en < 3 semanas. - Hemorragia interna reciente (en 2-4 semanas).

Estudio de riesgo

La estratificación de riesgo temprano en pacientes con IMA permite hacer un triaje vital para el tratamiento y también el pronóstico.

Hay varios scores clínicos de predicción que estiman el riesgo a corto y largo plazo de recurrencia de eventos isquémicos y muerte después del infarto. El score TIMI es fácil para su uso, mientras que el GRACE es más seguro, comprensivo, y aplicable a ambos IMANSET e IMASTE (48).

Luego de la fibrinólisis EV se debe reevaluar el flujo del vaso epicárdico responsable del IMA graduándolo con la escala TIMI.

Esta valoración debe hacerse a los 60 minutos del inicio del tratamiento fibrinolítico:

Grado-0: oclusión completa de la arteria infartada.

Grado-1: no hay perfusión del lecho distal.

Grado-2: hay perfusión de todo el vaso, pero con un flujo retrasado comparado a un vaso normal.

Grado-3: hay perfusión completa con flujo normal (1).

Tratamiento antiagregante plaquetario

La EAC lleva a un 30 % de muerte alrededor del mundo. Esta resulta eventualmente en trombosis coronaria llevando al SCA e incluso a la muerte cardiaca. Esos eventos ocurren cuando una placa aterosclerótica se rompe o erosiona resultando en oclusión parcial o total del árbol coronario por un trombo (3).

En la formación del trombo las plaquetas juegan un papel clave en la respuesta ante la ruptura de una placa de la arteria coronaria, sobre todo en la fase precoz de formación del trombo (4). Las plaquetas se activan también en respuesta a la fibrinólisis, los trombos ricos en plaquetas resisten mejor a la fibrinólisis. Por lo tanto, hay base para inhibir la agregación plaquetaria en los pacientes con IMASTE sea cual sea la estrategia de reperfusión (4).

La aspirina actúa inhibiendo de forma irreversible la ciclooxigenasa (COX 1) plaquetaria que cataliza la conversión del ácido araquidónico en tromboxano A1 el que lleva a la agregación plaquetaria y vasoconstricción, para tal efecto es suficiente 30 mg/día. Pero la activación plaquetaria persiste por vías independientes del tromboxano A2 lo que provoca agregación plaquetaria y aumento de la formación de trombina (49).

Un meta-análisis de más de 20 000 pacientes con IMA previo seguidos por 27 meses que comparó aspirina con placebo, mostró reducción en 25 % el riesgo de eventos vasculares (IMA no fatal, stroke no fatal, y muerte vascular (50). A pesar de su efectividad un 13 % de pacientes aun experimentan eventos vasculares llevando a plantear una mejoría en prevención. Esto llevó a plantear un régimen de tratamiento doble anti plaquetario (DTAP) adicionando otro agente anti plaquetario del tipo de tinopiridinas los I-P2Y12 que ayuda a prevenir la activación, la formación de trombina (51). En este grupo tenemos al clopidogrel, prasugrel y ticagrelol.

Diversos estudios como el estudio CURE en AI/IMANSTE comparó clopidogrel/ASA vs. ASA/placebo en 12 500 pacientes seguidos por 3-12 meses en el que la DTAP redujo en 20 % la muerte CV, IMA no fatal, stroke comparado con ASA sola ($p < 0.001$) con un riesgo de sangrado de 1.8 ($p=0.001$) (52). Los estudios CREDO y COMMIT/CCS-2, en IMANSTE e IMASTE mostraron los mismos resultados (53). El TRITON-TIMI-38 (prasugrel/ASA) y PLATO (ticagrelol/ASA) vs. clopidogrel/ASA mostró una reducción significativa de mortalidad en los puntos compuestos, IMA no fatal, o stroke no fatal (54), y los estudios CLARITY (55), TIMI 28 mostraron reducción

significativa de 19 % de muerte CV, IMA no fatal, stroke no fatal) (p 0.0001). En pacientes que reciben PCI por IMASTE la adición de un I-P2Y12 reduce la incidencia de muerte cardiovascular, IMA y ACV (p< 0.008).

Por lo tanto, en base a estos estudios los lineamientos de la terapia dual es ahora la terapia estándar para la prevención secundaria después de un SCA durante 12 meses (50).

Se recomienda un I-P2Y12 (prasugrel o ticagrelol) antes de la PCI y mantenerlo por 12 meses (I A) (3). La aspirina se recomienda tan pronto sea posible a todos los pacientes (I B) (3). El ticagrelol y prasugrel, y ticagrelol son ahora incluidas por las guías para la terapia a largo plazo en AI/IMANSTE e IMASTE (56).

En pacientes que reciben terapia fibrinolítica se debe dar dosis de carga de clopidogrel 300 mg seguido de 75 mg/día (I A) por 14 días o un año, no se aconseja dosis de carga en > 75 años. Si luego de una trombólisis el paciente va a ir a PCI y no ha recibido dosis de carga de clopidogrel se aconseja dar 300 mg como dosis de carga en las 24 horas de la trombólisis (I C), y 600 mg si es > 24 horas de la trombólisis. Una alternativa puede ser el prasugrel a dosis de 60 mg de carga seguido de 10 mg/día, y mantenerse por un año, excepto si hay historia de EVC o TIA (57).

El clopidogrel está indicado independiente del tipo de tratamiento fibrinolítico que reciban, PCI primaria o no reciban terapia de reperfusión.

En casos de fibrinólisis fallida, o si hay evidencia de re oclusión o re infarto con recurrencia de elevación del segmento ST el paciente debe ir inmediatamente a angiografía y PCI de rescate (PCI secundaria) (58). Cuando sea posible, en ausencia de compromiso hemodinámico, una espera de 3-5 días parece prudente (58). En pacientes con enfermedad de múltiples vasos, quienes están recibiendo PCI primaria o PCI secundaria (post fibrinólisis) sobre la arteria coronaria crítica pueden necesitar estratificación de riesgo y revascularización por estadios con PCI o cirugía por un equipo competente. El más usado es el score II SINTAX para la evaluar la revascularización miocárdica (59).

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Los Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (I-GP IIb/IIIa), En este grupo tenemos el tirofiban, abciximab, eptifibatibe. Estos inhiben la unión del fibrinógeno al receptor PG IIb /IIIa de las plaquetas de esta manera bloquean la agregación plaquetaria (32).

Las guías lo recomiendan en pacientes de alto riesgo tales como elevación de troponinas cardiacas porque actúan en la vía final de la agregación plaquetaria como parte de la terapia médica inicial en pacientes tratados con DTAP y que van a cateterismo cardiaco (IIa B) y al mismo tiempo del PCI en quienes no han sido tratados adecuadamente con I-P2Y12 (I A) como parte de

la terapia triple (asa, inhibidores P2Y12 e I-GP IIb/IIIa), y los diabéticos, o para pacientes tratados con heparina no fraccionada (UNF) e I-P2Y12 (II a B) (15).

Actualmente, los inhibidores de GP IIb/IIIa son de uso limitado en pacientes con IMASTE e IMANSTE (3), y es únicamente usado para terapia invasiva como una terapia de rescate cuando queda un trombo remanente (12, 62).

No se recomiendan su uso en pacientes de los que no se conoce la anatomía coronaria (III A).

Dosis: Abciximab 0.25 mg/k/ev-bolo, luego 0.125 ug/k/minuto infusión EV; Tirofiban bolo EV 25 ug/k o 10ug/k/EV infusión; Eptifibatide 180 ug/k/ EV infusión y 2 ug/k/minuto infusión EV. Estos dos últimos no se recomienda ajuste de dosis en falla renal (2).

Varios estudios han demostrado beneficio en la SCA-AI/IMANSTE (35,36,37), por reducir el infarto y mortalidad cardiovascular (RR: 9 %), con incremento del riesgo de sangrado. Su uso es en bolo EV seguido de infusión y su efecto se revierte en cuatro horas para el caso de tirofiban y eptifibatide y en 24 horas para el caso de abciximab. En la actualidad su uso se reserva para casos de alta carga trombótica que van a ir a PCI y Cinecoronariografía o en casos de trombosis del stent, está contraindicado su uso rutinario. Los lineamientos de la AHA/ACC aceptan que deben administrarse al momento de la presentación, durante la PCI (38).

El beneficio es mayor en los pacientes de alto riesgo con o sin revascularización coronaria que están recibiendo clopidogrel con cambios en el segmento ST, valores altos de troponina y diabéticos (35,39).

Tener en cuenta las dosis de los antiplaquetarios y anticoagulantes (tabla 4)

Tabla 4: Dosis de anti plaquetarios y anticoagulantes

- Aspirina, dosis de carga de aspirina de 162-320 mg a pacientes con IMASTE sea para PCI primaria (I B) o terapia trombolítica (I A); y continuar indefinidamente dosis de 81-325 mg/día (I A), prefiriendo la dosis de 81 mg/día para disminuir los riesgos de sangrado (1). En enfermedad renal crónica estadio 4 y 5 no se ajusta dosis.
- Clopidogrel, dosis de carga 600 mg, luego 75 mg/día y 75 mg/día de mantenimiento según la AHA/ACCF, y 150 mg/día en PCI para prevenir la trombosis del stent. En ERC estadio 4 y 5 no se ajusta dosis.
- Prasugrel, dosis de carga 60 mg, luego 10 mg/día. En pacientes < 60 kg 5 mg/día. Está contraindicado en pacientes con TIA, >75 años, pero puede darse 5mg/día si es necesario. En ERC estadio 4 y 5 no se ajusta dosis.
- Ticagrelol, dosis de carga 180 mg, luego 90 mg bid. En ERC estadio 4 y 5 no se ajusta dosis.

- Abciximab bolo de 0.25 mg/kg EV e infusión de 0.125 ug/kg/min (máximo 10 ug/min) por 12 horas.
- Eptifibatide, dos bolos de 180 ug/Kg EV con intervalo de 10 minutos, luego infusión de 2.0 ug/min por 18 horas.
- Tirofiban, dosis de 25 ug/kg en 3 minutos, luego infusión de 0.15 ug/kg/min por 18 horas.
- Heparina no fraccionada (HNF), La HNF se ajusta al peso en bolo seguida por infusión (I B). Antes de la angiografía coronaria 70-100 UI/kg EV bolo con máximo de 4000 IU seguido de infusión EV de 12 IU/kg con un máximo de 1000 UI/hora por 24-48 horas, en los que reciben fibrinolíticos con control de TTP (50-70 seg o 1.5 a 2.0 veces el control) cada 3, 6, 12 y 24 horas, hasta 8 días después del IMASTE teniendo en cuenta la precaución de las complicaciones hemorrágicas en mujeres, pacientes de bajo peso y edad avanzada, cuando no se planea usar un inhibidor de GP IIb/IIIa (I-GP IIb/IIIa). Durante PCI 70-100 UI/kg EV (50-70 UI/Kg si se usa concomitante los I-GP IIb/IIIa). No se recomienda de rutina la HNF (I C).
- Enoxaparina, se debe considerar de rutina la enoxaparina endovenoso en el contexto de PCI primaria (IIa A) (45). A dosis de 1 mg/Kg SC bid, y en > 75 años 0.75 mg/kg SC bid. En enfermedad renal crónica (ERC) estadio-4 usar 1 mg/kg día SC. En pacientes < 75 años 30 mg EV bolo luego 1 mg/Kg SC cada 12 horas por 8 días hasta la revascularización al alta del hospital; en > 75 años no usar en bolo EV, iniciar la primera dosis de 0.75 mg/kg con máximo de 75 mg por inyección por las primeras dosis SC. En pacientes con TFG < 30 ml, independiente de la edad de darse una vez al día.
- Fondaparinox (únicamente con streptokinasa): 2.5 mg EV en bolo seguido de 2.5 mg SC/día por 8 días o su alta del hospital (3). No se recomienda la fonadaparinox en PCI primaria (III B) (60). Bivalirudin, dosis de 0.75 mg/Kg EV en bolo luego infusión de 1.75 mg/kg EV por 4 horas luego del procedimiento.
- Estreptokinasa: 1.5 millones en 30-60 minutos EV.
- Alteplase (tPA): 15 mg EV bolo, luego 0.75 mg/Kg en 30 minutos (máximo 50 mg), luego 0.5mg/kg EV en 60 minutos (máximo 35 mg).
- Reteplase (rPA): 10 U + 10 U EV en bolo en 30 minutos.
- Tenecteplase: bolo simple de 30 mg (6000 IU) en < 60 kg, 35 mg entre 60-70 kg, 40 mg entre 70- 80 kg, 45 mg entre 80-90 kg y 50 mg en > 90 kg.

Duración de la DTAP

La DTAP (aspirina e I-P2Y12) es esencial para atenuar el riesgo de eventos isquémicos tales como trombosis de stent pos PCI (61). Las guías recomiendan DTAP por un año posterior a SCA independiente del manejo sea médico o PCI, e independiente del tipo de stent (DES o BMS) (62)

como lo mostró el estudio DAPT en pacientes con SCA o angina estable pos DES, en el que hubo una reducción del riesgo de trombosis del stent, IMA y MACE ($P < 0.001$), pero con aumento del sangrado (62).

Según este estudio puede ser de beneficio la DTAP como prevención secundaria en IMA, esta premisa es soportada por el estudio PEGASUS que usó ticagrelol por tres años con bajas dosis de aspirina (63). La duración óptima de la DTAP más allá de un año no es clara (64). El ticagrelol es de beneficio en IMASTE y IMANSTE (64).

La DTAP se debe considerar por 12 meses si no va a PCI (IIa C).

DTAP (aspirina+clopidogrel/prasugrel/ticagrelol) reduce los eventos isquémicos y mortalidad (solo el ticagrelol).

En paciente de alto riesgo de sangrado, se debe discontinuar el I-P2Y12 después de 6 meses (IIa B), y en de alto riesgo isquémico que toleran la DTAP sin complicaciones de IMASTE: Infarto de miocardio agudo con segmento ST elevado IMANSTE: Infarto de miocardio agudo con segmento ST no elevado sangrado (ticagrelol 60 mg bid más aspirina) puede ser considerado por 3 años la DTAP (IIb B).

No se recomienda en la terapia triple al ticagrelol o prasugrel con aspirina y ACO (III C).

Tratamiento anticoagulante

Aunque la mortalidad combinada intra hospitalaria de IMANSTE e IMASTE se ha reducido de 10.4 a 6.4 % (desde 1994 a 2006) el riesgo de recurrencia de eventos vasculares con terapia estándar a los 12 meses queda en aproximadamente en 10 % (20) enfatizando la necesidad de mejoría en la terapia.

La anticoagulación se recomienda en pacientes tratados con fibrinolíticos hasta la revascularización (si es hecha) o por 8 días si está hospitalizado (64) (I A). Puede ser con enoxaparina en preferencia a la HNF (I A). La HNF se ajusta al peso en bolo e infusión EV (I B).

Anticoagulación se recomienda en todos los pacientes en adición a la terapia anti plaquetaria durante la PCI. Así, la aparición de nuevos antiplaquetarios como los antagonistas de los receptores de la trombina para la prevención secundaria de recurrencia de nuevos eventos vasculares después de SCA, son muy útiles en mejorar los resultados clínicos. Entre estos tenemos el Atopaxar, Varopaxar, los inhibidores del factor Xa como el Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban. De esos el Rivaroxaban a través del estudio ATLAS ACS TIMI 51 (65) a razón de 2.5 mg/día bid demostró en beneficio neto de muerte, IMA, stroke comparado con placebo. Por lo tanto, las guías actuales recomiendan tratamiento a largo plazo con rivaroxaban a bajas dosis sumado a la terapia dual para prevención de eventos isquémicos pos IMA (66).

Bivaliridina

Los inhibidores directo de la trombina, como el bivalirudin, es una alternativa a la heparina.

La bivaliridina se une a la trombina para inhibir la degradación de fibrinógeno a fibrina, teniendo un efecto más estable y predecible que la HNF. Tiene excreción renal y una vida media de 25 minutos, después de suspender la infusión. La dosis de inicio es de 0.10 mg/kg en bolo intravenoso seguido por una infusión de 0.25 mg/kg/hora, hasta la angiografía, si el paciente es sometido a angioplastia se agrega una dosis pre procedimiento de 0.5 mg/kg en bolo y la infusión del medicamento se incrementa a 1.75 mg/kg/hora durante el procedimiento. En TFG < 30 en bolo no se ajusta la dosis, solo reducir la infusión a 0.25-1 mg/k/h. (I A).

En el estudio ACUITY (67), pacientes con SCA-AI/IMANSTE con estrategia invasiva temprana fueron asignados a HNF o HBPM asociado Bivalirudin (inhibidor de glicoproteína IIb/IIa), mostró que la bivaliridina sola fue similar a los otros esquemas en la prevención de eventos isquémicos con menor tasa de sangrado mayor.

La medicación debe administrarse hasta 4 horas después del procedimiento. Constituye una buena alternativa cuando los pacientes son asignados a estrategia invasiva.

En el estudio VALIDATE-SWEDEHEART bivalirudin vs. heparina) (68) publicado en el 2017 con más de 6000 pacientes con IMANSTE y IMASTE no hubo diferencia en los puntos combinados de muerte/IMA/sangrado mayor a los 30 días ($p=0.54$, HR 0.96). En base a este y otros estudios previos, se recomienda usar heparina EV o bivalirudin en el estado de PCI de pacientes con SCA que son tratados con aspirina y ticagrelol o prasugrel (69).

No hay evidencia que soporte a los inhibidores directos de la trombina (bivalirudin) como terapia adjunta a la fibrinólisis.

En pacientes que se colocó stent y necesita ACO VO, la terapia triple se debe considerar por 1-6 meses (IIa C).

En pacientes con trombo en VI, se debe administrar ACO por 6 meses (II a C).

En pacientes con bajo riesgo de sangrado que reciben DTAP, puede considerarse baja dosis de rivaroxaban (2.5 mg/día) (estudio ATLAS ACS 2-TIMI 51) (IIb B).

La anticoagulación para PCI primaria incluye HNF, enoxaparina, y bivalirudin. La dosis de HNF en PCI se recomienda en bolo inicial 70-100 UI/Kg, reduce significativamente la muerte. La enoxaparina debe ser considerada en IMASTE.

No se recomienda ACO de rutina pos procedimiento despues de PCI primaria, (excepto si hay fibrilación auricular, válvulas cardiacas mecánicas, o trombo en ventrículo izquierdo) o como profilaxis para prevención de tromboembolismo en quienes requieren reposo prolongado (3).

Por consenso de expertos se recomienda la HNF en pacientes sometidos a PCI primaria y en pacientes con cirugía de descendente anterior. Se recomienda HNF 70-100 IU/Kg), si esta produce trombocitopenia entonces usar Bivalirudin 0.75 mg/ bolo seguido por 1.5 mg/kg/hora por 4 horas después del procedimiento (I C). En pacientes de alto riesgo de sangrado se prefiere el Bivalirudin (IIa A). También puede usarse Enoxaparina 0.5 mg/kg EV (IIa B).

Las HBPM se recomiendan por su efecto anticoagulante estable y aumento de biodisponibilidad vía subcutánea. De preferencia la Enoxaparina y el fondaparinox a la HNF a pesar del mayor riesgo de sangrado (estudio ASSENT 3) (I A). En pacientes con IMASTE no sometidos a tratamiento de reperfusión la fondaparinox disminuye el punto compuesto de muerte o IMA de reperfusión comparado con tratamiento fibrinolítico (3).

Los inhibidores GP IIb/IIIa (bivalirudin) deben ser considerados como rescate si hay evidencia de no-reflujo o complicación trombótica (IIa C).

Beta Bloqueadores

Los BBs están indicados en pacientes con IC y/o FEVI < 40% (I A). Deben ser rutina durante su hospitalización si están hemodinámicamente estables y continuarlos después (IIa B) (70).

Los los beta-bloqueadores reducen la mortalidad y morbilidad cardiovascular. Se ha demostrado que cuando se administran EV reducen en 13 % la mortalidad por todas las causas ($p < 0.006$), disminuyen en 22 % la frecuencia de re infarto ($p < 0.0002$) y en 15 % la fibrilación ventricular o paro cardíaco ($p < 0.002$). No usar/están contraindicados en IC, bajo gasto cardíaco, y riesgo de shock cardiogénico. Deben darse VO inmediatamente en el IMANSTE si no hay contraindicaciones independientemente que se haga PCI primaria o fibrinólisis (3). Puede usarse el metoprolol 5 mg EV cada 2-5 minutos por 3 dosis, y VO 50 mg cada 6 horas por 2 días y posteriormente 100 mg cada 12 horas/día. También puede usarse el carvedilol como lo demostró el estudio CAPRICORN (71).

Inhibidores de enzima convertidora (IECAs)

La inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona (SARA) en comparación con placebo evita el remodelamiento del VI, mejora el estado hemodinámico y disminuye la IC llevando a disminución de la mortalidad cardiovascular (3).

Hay estudios sólidos de los IECAs en enfermedad arterial coronaria: a) síndrome coronario agudo (SCA) (tratamiento temprano, a corto plazo en pacientes no seleccionados), b) enfermedad coronaria estable (tratamiento a largo plazo).

Estudios en SCA tenemos los siguientes: El estudio GISSI-3 en >19 000 pacientes que recibieron lisinopril < 24 horas del inicio de los síntomas de IMA, a las 6 semanas hubo una reducción

significativa de la mortalidad a corto plazo (OR: 0.88). En el estudio ISIS-4 el captopril 50 mg bid/día a las 5 semanas redujo significativamente la tasa de mortalidad en 7.19 %. En 1998 (72), un análisis de los IECAs de más de 49 000 pacientes administrados < 36 horas del inicio de los síntomas de un IMA reportó que redujeron la tasa de mortalidad a los 30 días en 7.11 % en IMA.

En pacientes seleccionados de alto riesgo con SCA con FEVI < 40 % sin IC el estudio SAVE después de 3.5 años el captopril dado 3-16 días luego de IMA redujo la mortalidad a largo plazo en 19 %. En el estudio TRACE el trandolapril en más de 1800 pacientes con FEVI <35 % luego de 3-7 días seguidos por 24-50 meses redujo la mortalidad en 22 %. En el estudio AIRE 3-10 días de un SCA el Ramipril luego de 15 meses redujo la mortalidad en 27 %. Un meta-análisis incluyó el SAVE, TRAE, y el AIRE en pacientes con disfunción VI o IC los IECAs administrados 3-16 días pos IMA redujeron la mortalidad de 23 % a los 31 meses (OR 0.74).

El estudio VALIANT comparó el valsartan con el captopril 10 días pos IMA en pacientes con disfunción VI moderada-severa, seguido por 25 meses. Este estudio demostró no inferioridad, la tasa de mortalidad y de hospitalización fue similar en ambos grupos. Por lo tanto, en pacientes de alto riesgo luego de un IMA un ARB es una alternativa aceptable a un IECA.

Varios estudios han evaluado el rol de los IECAs en enfermedad coronaria estable. El HOPE incluyó > 9,200 pacientes > 55 años de edad con enfermedad vascular o diabetes y más un factor de riesgo seguido por 5 años, el ramipril redujo significativamente el IMA, stroke, o muerte de ECV, con RR de 0.78. En el estudio EUROPA seguido por cuatro años el Perindopril redujo en 9.9 % los puntos primarios (muerte CV, IMA, o paro cardiaco), con un RR en 20 %. El estudio PEACE en pacientes de bajo riesgo con enfermedad coronaria estable con FEVI > 40 %, seguido por 4-5 años, el perindopril redujo la tasa de mortalidad (HR: 0.89), los puntos primarios de muerte CV, IMA o revascularización (HR: 0.96). Dagenais et al, hace un análisis de los 3 estudios (HOPE, EUROPA y PEACE) sobre 4-5 años y encontró que los IECAs vs. placebo redujeron significativamente la mortalidad total, el IMA no fatal, y la IC (p=0.0001). El estudio PROGRESS con perindopril 4 mg día vs. placebo en pacientes con enfermedad cerebrovascular estable, redujo el riesgo de stroke y el riesgo de algún evento CV mayor (RR 26-28 %). Estos datos avalan que los pacientes con enfermedad vascular e IC los IECAs pueden ser considerados (73).

En resumen, los IECAs en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica (IMASTE y FEEVI 40 %) según los estudios (AIRE, EUROPA, GISSI-3, HOPE, PEACE, PROGRESS, CONSENSUS II y CHINESE captopril study) en las 24 hora del IMA, reducen significativamente la mortalidad (p=0.020) (3, 68, 73); en cambio, no fue significativo el IMA no fatal (p=0.059) en pacientes con y sin disfunción ventricular izquierda o IC (HOPE, EUROPA, PEACE, SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD) (74,73).

Los IECAs/ARA-II, deben ser considerados en todos los pacientes con enfermedad arterial coronaria si no hay contraindicaciones, e iniciarse en las primeras 24 horas del IMASTE si hay IC, disfunción sistólica VI, diabetes, o IMA previo (I A). Como alternativa se usa el valsartan (I B).

Los IECAs a corto plazo en pacientes con IMA (estudios SAVE, AIRE, TRACE) redujeron el riesgo en 26 % ($p < 0.001$), y a largo plazo (estudios CONSENSUS-II, GISSI-3, SMILE, ISIS-4, CCS-1) redujeron el riesgo en 6.7 % ($p < 0.006$). En estos estudios se comenzaron 24-36 horas o 3 a 16 días luego del evento y se mantuvieron por 4-6 semanas o 1-4 años. En estos estudios se redujo 20 % el riesgo de muerte, ICC, disminuyó los episodios de isquemia incluso el re infarto y la necesidad de revascularización coronaria (75).

Los IECAs tienen beneficio de efecto de clase, sumados al beneficio de la ASA y BBs. los IECAs y BRA-II, se recomiendan cuando la FEVI < 40 % o están en IC en la fase temprana, son seguros, bien tolerados, y reducción de mortalidad a los 30 días (76) (I A). Los IECAs se recomiendan en todos los pacientes con IC sistólica, HTA, o diabetes (76). Si los IECAs no son tolerados se debe considerar los BRA-II como el valsartan (estudio VALIANT) (I A) (77).

Bloqueadores del receptor de angiotensina II

El estudio TRANSEND evaluó el Telmisartan vs. placebo en sujetos con ECV o diabetes con daño de órgano blanco seguidos por 56 meses, en relación al punto primario de muerte CV, IMA o stroke, u hospitalización de IC mostró una tendencia no significativa de beneficio, con HR:0.92. El estudio ONTARGET evaluó el telmisartan vs. ramipril, ramipril o la combinación de ambos en más de 25 000 pacientes con enfermedad vascular o diabetes con daño de órgano blanco, seguido por 56 meses. El telmisartan tuvo igual efectividad que el ramipril para prevención de IMA, stroke, muerte de ECV, u hospitalización por IC, con un RR: 1.01. El estudio VALIANT evaluó al valsartan solo o combinado con captopril en pacientes a 10 días del IMA, seguidos por 24 meses, hubo una reducción de la tasa de mortalidad CV, mortalidad de todas las causas, o morbilidad similar de 19 % en los 3 grupos. Por lo tanto, un ARB es una alternativa aceptable de los IECAs en individuos con enfermedad vascular estable para prevención de eventos de ECV (73).

Los antagonistas del receptor de mineralocorticoide (MRAs)

En pacientes con IMA hay considerable liberación de aldosterona la cual tiene efectos deletéreos como retención de sodio, potencia las arritmias, disfunción endotelial, aumento del tono vagal, recaptación neuronal de catecolaminas, necrosis de miocitos cardiacos, depósitos de colágeno y remodelación cardíaca. En consideración a esta información se han usado los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (MRAs) en IMA como Eplerenona, espironolactona en las primeras 24 horas del inicio de los síntomas con resultados favorable (78). El Eplerenone 25-50 mg/día (promedio 39 mg día) (más selectivo que la espironolactona) en el estudio EPHEBUS en

pacientes pos IMA (o diabéticos) con FEVI < 40 % administrado 3-14 días pos IMA durante 16 meses redujo la mortalidad de 15 % a 12.5 %, con riesgo relativo de 0.85 (p=0.008), redujo el número de hospitalizaciones con RR de 0.77(p=0.002). Por lo tanto, en pacientes con IC FEVI < 40 % pos IMA, puede iniciarse un MRA en adición a IECA/ARA (79,73).

Se recomiendan en pacientes con FEVI < 40 % e IC o diabetes, que están recibiendo IECAs y BBs (I B).

Los MRAs//de los receptores de la aldosterona (I B), se recomienda en pacientes con FEVI <40 % e IC pos IMA.

Como lo ha demostrado el estudio EPHEBUS con Eplerenone que redujo la morbilidad y mortalidad en esos pacientes con IMANTE (79). Incluso se ha encontrado beneficio del Eplerenone en el tratamiento temprano (en las 24 horas de iniciado los síntomas) del IMASTE sin IC (estudio REMINDER) (80). El estudio ALBATROSS con espironolactona 25 mg/día en la fase aguda del IMASTE o IMASTE de alto riesgo (81).

En base a estudios randomizados en pacientes con IMASTE (SAVE, AIRE, TRACE, EPHEBUS), el tratamiento con IECAs y eventualmente un antagonista de mineralocorticoide se recomiendan en todos los pacientes con IC o disfunción ventricular izquierda (82).

Los inhibidores del receptor de angiotensina-neprilysin

Hay pocos datos sobre el rol del inhibidor neprilysin, no hay estudios en pacientes con SCA o en el manejo de enfermedad arterial coronaria estable. En un análisis del PARDIGM-HF que comparó sacubitril-valsartan no hubo evidencia que este redujera el riesgo de eventos isquémicos comparado al enalapril. El estudio PARADISE-MI (sacubitril-valsartan o ramipril) dado 12h-7 días pos IMA si hacen IC (FEVI < 40 %), podría dar información de la eficacia del RNI en el tratamiento de enfermedad arterial coronaria.

Nitratos

La nitroglicerina EV en IMA de cara anterior, especialmente con angina o insuficiencia ventricular, disminuye la presión de enclavamiento capilar pulmonar (PECP), reduce la PAS, disminuye el volumen del ventrículo izquierdo, reduce el tamaño del IMA y la incidencia de complicaciones mecánicas administrados en forma precoz, como lo mostró un meta-análisis de 80 000 pacientes tratados, y que redujo la mortalidad en 7.4 % (49). Hay que tener cuidado con la hipotensión arterial y taquicardia refleja y en pacientes con IMA de cara inferior y de ventrículo derecho, o uso de inhibidores de la fosfodiesterasa (49). Se debe iniciar con 5-10 ug/minuto pudiendo aumentarse a 5-20 ug/minuto hasta disminuir 10 % el valor basal de la presión arterial media (PAM) en los normotensos y un 30 % en los hipertensos.

Los nitratos EV pueden ser útiles en la fase aguda en pacientes con HTA o IC (I C) solo deben darse si quedan con angina residual. Su uso de rutina en IMASTE no han mostrado beneficio vs. placebo en estudios randomizados controlados, por lo tanto, no se recomiendan (83).

Calcioantagonistas

Meta análisis de pacientes con IMASTE los calcioantagonistas (CAA) no mostraron beneficio sobre muerte o re IM, más bien hubo tendencia de mayor mortalidad con la nifedipina. Su uso rutinario ha fallado para mostrar beneficio después de IMASTE (84). Por lo tanto, no está indicado el uso de rutina en la fase aguda del IMASTE (85): Su uso puede ser razonable en pacientes sin IC o empeoramiento de la función VI. Solo pueden indicarse si hay HTA o angina residual (79). Los CCA de acción corta como la nifedipina no debe usarse porque aumenta la mortalidad intra hospitalaria. Tampoco el verapamilo y el diltiazem.

Hipolipemiantes

Independiente de las cifras del colesterol, todos los pacientes con IMASTE deben tomar estatinas. La terapia hipolipemiente con estatinas de alta intensidad debe iniciarse lo antes posible (I A), se recomienda una meta < 70 mg/dl o reducción de al menos 50 % del LDL-C basal (I B), previo dosaje de perfil lipídico tan pronto sea posible (I C).

Las estatinas producen mayor reducción en los riesgos de muerte CV, IMA no fatal, stroke isquémico, y revascularización coronaria (86). Su efecto en prevención secundaria ha sido demostrado inequívocamente.

La terapia intensiva con estatinas es capaz de detener la progresión de la placa. La progresión de la placa puede ser prevenida con niveles de LDL-C < 70-80 mg/dl, pero regresión de la placa en volumen requiere menores niveles (87,88,89).

El estudio PESA demostró que no había evidencias de aterosclerosis en sujetos con LDL-C < 60 mg/dl, aludiendo que este es el nivel mínimo de LDL-C que es necesario para desarrollo de aterosclerosis (90). Este estudio sugiere indirectamente que bajos niveles de LDL-C en personas con aterosclerosis establecida puede minimizar o detener la progresión de la placa.

Los inhibidores de PCSK9 reducen el LDL-C > 60 % ya sea como monoterapia o en adición a la estatina, y también tienen efecto sobre los triglicéridos y HDL-C (91). Su uso en > 2 años mostró moderado efecto y no reducción de mortalidad.

El estudio GLAGOV con Evolocumab también demostró que adicionado a estatina tiene efecto sobre la detención de la progresión de la placa o iniciar la regresión de la placa en pacientes con enfermedad coronaria (92).

Estas evidencias presentadas han sido consistentes en mostrar que la detención de la progresión de la placa (estabilización de la morfología y reducir eventos) puede ser alcanzada con terapia hipolipemiente intensiva para alcanzar niveles de 70 mg/dl o menores.

Tratamiento hemodinámico

Es muy importante evaluar el estado hemodinámico según el gasto cardiaco y la presión de enclavamiento de forma simultánea, que nos va ser útil para la posible administración de fármacos inotrópicos positivos cuando persiste la hipotensión arterial tras corregir la hipovolemia y la vagotonía excesiva. No se consideran una opción terapéutica inicial en pacientes con IMASTE. Por lo tanto, el tratamiento más eficaz de la ICC es reducir la precarga ventricular y cuando sea posible reducir la pos carga. La disfunción ventricular izquierda (DVI) es el factor predictor de mortalidad aislado más importante, además de la edad y la diabetes luego del IMASTE (93).

El tratamiento hemodinámico tiene objetivos: 1) mantener el rendimiento ventricular, 2) soportar la presión arterial, 3) proteger el miocardio en riesgo.

Desde el punto de vista hemodinámico se han identificado 4 grupos de pacientes (tabla 5 y 6):

1. Presión de perfusión sistémica (PPS) normal sin congestión pulmonar: gasto cardiaco o índice cardiaco (IC) y PECP normal.
2. PPS normal y congestión pulmonar (gasto cardiaco normal y aumento de la PECP).
3. PPS reducida, sin congestión pulmonar (reducción gasto cardiaco y PECP normal, y
4. PPS reducida y congestión pulmonar (reducción del gasto cardiaco y aumento de la PECP

Por lo tanto, es importante la identificación de la disfunción ventricular y comenzar el tratamiento con oxígeno, diuréticos EV que reducen la PECP, la congestión vascular pulmonar y la presión venosa pulmonar en corto tiempo (15 minutos) probablemente por su acción vasodilatadora directa sobre el lecho arterial sistémico y seguido de la eliminación de sodio y agua, y mejoría de la disnea. Los diuréticos de asa son recomendados en pacientes con IC con síntomas/signos de sobrecarga de líquidos (I C).

Agentes inotrópicos pueden ser considerados en pacientes con IC severa con hipotensión refractaria al tratamiento médico estándar (IIb C).

Tabla 5: Clasificación hemodinámica de los pacientes con IMA (82-forrest).

En función de la exploración clínica		En función de la monitorización invasiva	
CLASE	DEFINICIÓN	SUBGRUPO	DEFINICIÓN
I	Estertores y S3: no	I	PECP < 18, IC > 2.2
II	Crepitantes, galope S3, aumento PVY	II	Congestión pulmonar PECP >18, IC > 2.2
III	Franco edema pulmonar	III	Hipo perfusión periférica PECP <18, IC < 2.2
IV	shock	IV	Congestión pulmonar e hipo perfusión periférica PECP >18, IC < 2.2

Tabla 6: patrones hemodinámicos de los trastornos clínicos habituales (mm Hg)

Trastorno cardíaco	AD	VD	AP	PECP	IC
Normal	0-6	25/0-6	25/0-12	6-12	>2.5
IMA sin IVI	0-6	25/0-6	30/12-18	<18	>2.5
IMA con IVI	0-6	30-40/0-6	30-40/18-25	>18	>2
Insuficiencia Bi ventricular	>6	50-60/25	50-60/25	18-25	>2
IMVD	12-20	30-12-20	30/12	<12	<2
Taponamiento cardíaco	12-16	25/12-16	25/12-16	12-16	<2
Embolia pulmonar	12-20	50-60/12-20	50-60/12	<12	<2

Se recomienda la administración de vasodilatadores en el paciente con IMASTE complicado por IC, HTA, insuficiencia mitral aguda o comunicación interventricular. En estos pacientes los vasodilatadores aumentan el volumen sistólico, pueden reducir las necesidades de oxígeno y mejorar la isquemia. Se prefiere los fármacos de administración EV y corta duración de acción (ejemplo nitroglicerina, nitroprusiato, dinitrato de isosorbide) para disminuir la post carga VI complicado con IC y PAS elevada para controlar la PA y mejorar los síntomas (IIa C). Luego de la estabilización inicial, el fármaco de elección suele ser un IECA (94), pero los nitratos de acción prolongada (VO, sublingual, o ungüento) suelen ser útiles.

Los pacientes con IMASTE e IC persistente deberían recibir inhibidores del SARA a largo plazo, para reducir la carga ventricular, el remodelamiento del VI, la aparición de la IC y el riesgo de muerte (95).

También son útiles los agentes beta adrenérgicos (dopamina, dobutamina, adrenalina) en pacientes con IMASTE y disminución del gasto cardíaco, aumento de la presión de llenado VI, disminuyen la congestión vascular pulmonar e hipotensión.

Otros fármacos inotrópicos positivos como el milrinona (inhibidores de la fosfodiesterasa) tienen acción inotrópica y vasodilatadora, pueden usarse en pacientes con IC persistente a pesar del tratamiento diurético sin hipotensión porque aumentan la contractilidad y disminuyen la pos carga. Se debe administrar una dosis de carga de 0.5ug/kg/min en 10 minutos seguida de una infusión de mantenimiento de 0.375 a 0.75 ug/kg/min (96).

Si el paciente ha tenido IMASTE sin complicaciones puede darse su alta del hospital antes de los 5 días, previa estratificación del riesgo a corto y largo plazo (96x85) en función de la presentación inicial, evolución intra hospitalaria, momento del alta hospitalaria y hallazgos en el EKG.

No es posible recomendar tratamiento antiarrítmico profiláctico rutinario en IMASTE según los estudios CAST, SWORD, CAMIAT si es que no tienen arritmias ventriculares sostenidas o que causen inestabilidad hemodinámica. Se debe colocar un desfibrilador automático implantable (DAI) en pacientes con fibrilación ventricular (FV), taquicardia ventricular (TV) sostenida luego de 48 horas del IMASTE (3). No usar los digitálicos, salvo en IMASTE con taquiarritmias, IC persistente a pesar de los diuréticos, vasodilatadores y BBs.

La intubación del paciente está indicada si hay falla respiratoria, hipoxemia, acidosis, hipercapnia, y si la ventilación no invasiva no es tolerada (I C). La ventilación no invasiva a presión positiva debe ser considerada en pacientes con distrés respiratorio (FR >25 respiraciones/min, saturación de O₂ < 90 %) (IIa B). Los opiáceos pueden ser considerados para aliviar la disnea y ansiedad en pacientes con edema pulmonar y disnea severa (IIb B).

El soporte hemodinámico, se necesita esta medida con frecuencia en pacientes con PCI de alto riesgo o shock cardiogénico. Este soporte con balón de contrapulsación intra-aórtico (BCIA) no tiene beneficio sobre mortalidad a los 30 días en comparación al control (86). Nuevos equipos de asistencia tales como el Impella tienen ventajas teóricas sobre BCIA por aumentar el gasto cardíaco. No hay estudios que hayan demostrado beneficio en resultados clínicos (97).

Tratamiento antitrombótico al alta del hospital

Si el paciente tiene IMASTE y trombo en ventrículo izquierdo debe continuarse con warfarina (II C). Los lineamientos dicen que la duración de la terapia triple (aspirina, I- P2Y12 y warfarina) debe

ser lo más corta posible (I C). Si el paciente está obligado a usar anticoagulación es preferible usar stent de metal en vez de liberador de drogas para evitar la terapia triple prolongada (60).

Pacientes que se presentan entre 12-48 horas después de inicio de los síntomas, libres del dolor, hemodinámicamente estables pueden beneficiarse de coronariografía temprana y posible PCI (98).

En pacientes que se presentan días posteriores al evento agudo con un IMA establecido y que imágenes cardiacas muestren gran territorio de miocardio viable con arteria ocluida, pueden beneficiarse de revascularización (98). (figura 9).

La terapia médica a largo plazo, en adición a la terapia antitrombótica, los BBs, IECAs, ARA-II, y MRAs han mostrado mejoría a largo plazo en pacientes seleccionados pos IMA (tabla 7).

Tabla 7: Terapia médica dirigida por guías para prevención secundaria de eventos cardiovasculares después de infarto de miocardio

- Beta bloqueadores (COMMIT, TIMI II, y otros meta análisis): Se inician en las 24 horas VO por 3 años pos IMA e indefinida si hay IC ; reducen la demanda de oxígeno miocardio y mejoran el remodelamiento miocárdico; reducen la angina, tamaño de IM, mortalidad.
- IECAs o ARBs (SAVE, HOPE, EUROPA, PARADIGM-HF y otros meta análisis): Inicio en las 24 horas, teniendo en cuenta las contraindicaciones e intolerancias o alergia; reducen la pos carga y el remodelamiento; beneficio a largo plazo en IMASTE, IC, FEVI < 40 %; tienen menos beneficio en pacientes de bajo riesgo, no IC y revascularización. Los inhibidores del receptor de neprylisin angiotensina reducen la muerte u hospitalización en IC.
- Antagonistas de la aldosterona (EPHESUS, RALES, otros meta análisis): Considerar en pacientes con IC, FEVI <35-40%, que ya están en tratamiento con BBs e IECAs o ARBs; hay poca información en pacientes sin reducción de la FEVI; mejora el remodelamiento miocardio, puede reducir la mortalidad CV de todas las causas, y re hospitalización.
- Terapia hipo lipídica (estudios A a Z, PROVE-IT, IMPRUE-IT).
- Terapia antiplaquetaria (CURE, CREDO, TRITON-TIMI 38, PLATO, CHARISMA, DPAT, PEGASUS):
- Aspirina dosis de mantenimiento de 80-100 mg/día en forma indefinida, reduce la mortalidad (I A) en forma indefinida en todos los pacientes con IMASTE (estudio CURRENT-OASIS 7).
- DTAP en pacientes que van a fibrinólisis y siguiente PCI, por 12 meses (I A). En pacientes tratados con fibrinólisis sin siguiente PCI se recomienda clopidogrel por 1 mes (47).
- No se recomienda en la terapia triple al Ticagrelol o Prasugrel con aspirina y ACO (III C).

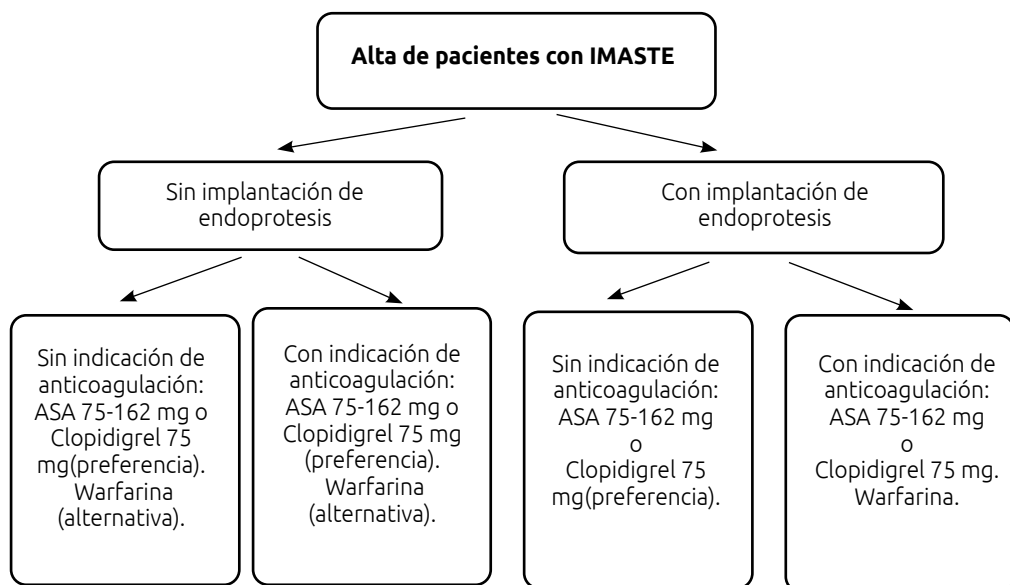


Figura 10: Algoritmo para el tratamiento antitrombótico luego del alta en IMASTE (Circulation 110e82, 2004).

PCI y terapia adjunta

Hay probada evidencia en pacientes que van a PCI primaria a favor del acceso radial (estudios MATRIX, RIFLE-STEACS) (I A) (99). El stent coronario es la técnica de elección en comparación a angioplastia con balón sola y stent metálico (BMS) (I A). El stent liberador de drogas (DES) reduce el riesgo de repetida revascularización de los vasos afectados en comparación a BMS (I A). El DES de nueva generación es superior en eficacia a DES de primera generación (estudios COMFORTABLE AMI, EXAMINATION) (99).

El stent en PCI primaria reduce la obstrucción microvascular y preserva la función microcirculatoria, por lo tanto, no se recomienda su demora o su aplazamiento (III B) (3). No se ha encontrado beneficio clínico, como estrategia de rutina la aspiración del trombo versus la PCI convencional (estudio TOTAL) (III A) (100).

Recientes estudios han mostrado que el BCIA no mejora los resultados en IMA con shock cardiogénico (101).

Nueva angiografía coronaria con PCI se indica en pacientes con signos y síntomas de recurrencia o queda isquemia después PCI (I C).

Pacientes que van a PCI primaria deben recibir DTAP (aspirina 150-300 mg e I-P2Y12 como prasugrel 60 mg de carga y luego 10 mg/ día o ticagrelol 180 mg como carga y 90 mg bid, son

de rápido inicio, más potente, y superior al clopidogrel 600 mg de carga y 75 mg día), y un anticoagulante parenteral (102).

La anticoagulación para PCI primaria incluye HNF, enoxaparina, y bivalirudín. La dosis de HNF en PCI se recomienda en bolo inicial 70-100 UI/Kg, reduce significativamente la muerte vs. HNF. La enoxaparina debe ser considerada en IMASTE.

El IMASTE desde el inicio de los síntomas en su evolución puede tener complicaciones (figura 10)

El tamaño final del infarto y la obstrucción microvascular (OMV) son los mayores predictores de mortalidad a largo plazo e IC en los que sobreviven a IMASTE (103). Se define OMV a la inadecuada perfusión miocárdica luego de la apertura mecánica de la IRA, y es causada por varios factores. OMV es diagnosticada con CMR, ecocardiografía de contraste, SPECT, o PET pos PCI inmediata cuando el flujo TIMI es < 3, o si el flujo TIMI es 3 pero con un grado de enrojecimiento de miocardio de 0 o 1, o cuando la resolución del segmento ST en < 0-90 minutos del procedimiento es < 70 % (104).

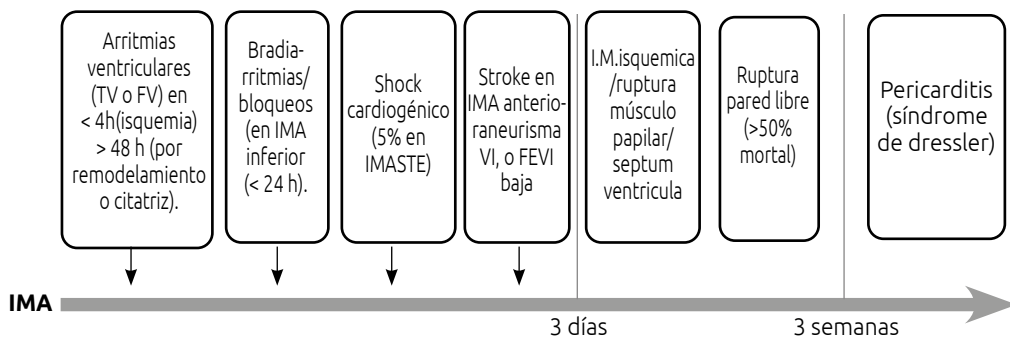


Figura 11: Complicaciones del infarto agudo de miocardio, según línea de tiempo.

Bypass de arteria coronaria (CABG)

Esta estrategia debe ser considerada en pacientes con IRA permeable, pero con mala anatomía de la arteria para PCI, además en IMA extenso o shock cardiogénico (105) (figura 11). En ausencia de estudios randomizados el tiempo óptimo para CABG no de emergencia en pacientes pos IMA estable será determinado individualmente. En pacientes con deterioro hemodinámico o en alto riesgo de recurrencia de eventos isquémico deben ser operados lo más pronto posible, sin esperar la recuperación de la función plaquetaria luego de la suspensión de la DTAP. En otros pacientes se puede esperar 3-7 días luego de la suspensión del ticagrelol, clopidogrel, Prasugrel (106). La administración de la aspirina pos CABG puede ser 6-24 horas pos cirugía en ausencia de eventos de sangrado (107). Se debe considerar CABG en pacientes con isquemia en curso y grandes áreas de compromiso miocárdico si no se puede hacer PCI de la IRA (II a C).

En relación a la revascularización inmediata de múltiples vasos se ha reportado aumento de eventos adversos incluyendo la mortalidad en comparación con solo PCI de la IRA. Basado en estudios como el DANAMI-3-PRIMULT, no debe ser considerada revascularización de la arteria no relacionada al infarto (non-IRA) IRA en pacientes con IMASTE con enfermedad de múltiples vasos (IIa A) (3). Se debe de considerar revascularización de rutina de la no-IRA en IMASTE en pacientes con enfermedad de múltiples vasos antes del alta del hospital (IIa C).

La PCI primaria ha reemplazado a la CABG como estrategia de revascularización para muchos pacientes con IMASTE.

Sin embargo, la CABG puede jugar un rol importante en pacientes que no responden a PCI o hay complicaciones mecánicas del IMA. La CABG puede ser considerada en pacientes con IMASTE con diabetes, FEVI reducida, estenosis de la arteria coronaria o de la descendente anterior, enfermedad multivasos, incapacidad para tolerar la DTAP, o alto score SINTAX (>34).

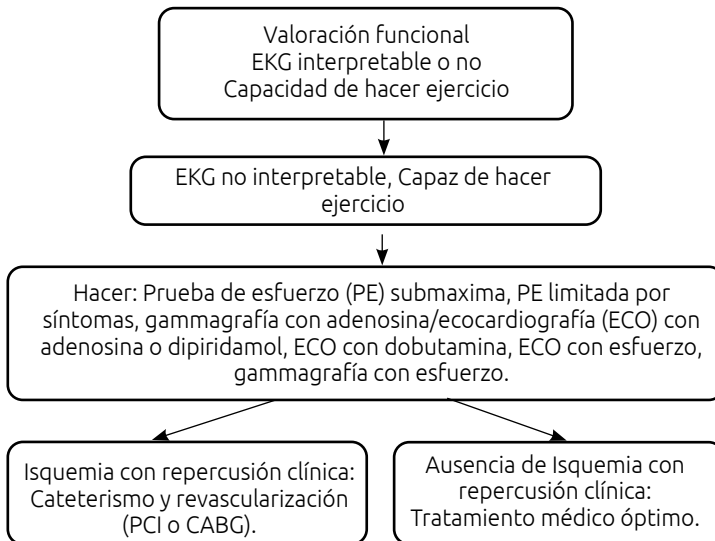


Figura 12: Algoritmo de estratificación de riesgo para el cateterismo y revascularización en IMASTE. (Circulation 110, 2,2004).

Manejo del IMASTE durante la hospitalización y el alta

Luego de la reperfusión, el paciente debe ir a UCI para su monitoreo de posibles arritmias con EKG, estancia hospitalaria, IC soporte mecánico circulatorio, ventilación mecánica, estado clínico y hemodinámico, etc, mínimo 24 horas. Se debe considerar el alta temprana (48-72 h) en pacientes de bajo riesgo (IIa A) (3).

Grupo especial de pacientes

Todos los pacientes con IMASTE deben tener estudios tempranos de corto riesgo para evaluar la extensión del daño miocárdico, la reperfusión satisfactoria, presencia de marcadores clínicos de alto riesgo de futuros eventos incluyendo la edad, taquicardia, hipotensión, clase Killip >1, IMA previos, aumento de la creatinina, historia de IC, o enfermedad periférica. El score más recomendado es el de GRACE (3) (ver capítulo de IMANSTE). En todos los pacientes se debe evaluar la FEVI por ecocardiografía temprana.

Pacientes con uso de anticoagulantes

Pacientes con IMASTE que van a PCI primaria deben recibir aspirina y clopidogrel (no se recomiendan prasugrel o ticagrelol) con dosis de carga antes o al mismo tiempo de la PCI y ACO parenteral adicional independiente de la última dosis oral. La ACO crónica no debe suspenderse durante la admisión. Se recomienda protección gástrica con IBP. En pacientes pos IMASTE en quienes está indicada la DTAP deben ser evaluados cuidadosamente y continuar con los ACO oral si hay evidencias que lo exijan (3).

En varios pacientes la terapia triple (ACO, aspirina, y clopidogrel) se debe considerar por 6 meses, luego considerar la terapia doble (ACO más aspirina o clopidogrel) por 6 meses adicionales, y después de un año está indicado solo el ACO oral. En pacientes con muy alto riesgo de sangrado, la terapia triple puede darse por solo un mes pos IMSTE, y continuar con la terapia dual (ACO más aspirina o clopidogrel) por un año, y luego continuar con solo ACO (108).

En pacientes en quienes se hizo la PCI se prefiere el prasugrel o ticagrelol, mientras que los que no fueron a PCI, se indica el clopidogrel. La anticoagulación de preferencia con fondaparinux, está indicada hasta que se haga la revascularización o se de alta del hospital (60). Estos pacientes deben recibir tratamiento de prevención secundaria como los que recibieron reperfusión en el momento oportuno.

Insuficiencia renal

La disfunción renal cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es < 30 ml/min/1.73 m² se presenta en el 30-40 % de los pacientes con SCA y se asocia con peor pronóstico y aumenta el riesgo de complicaciones intra hospitalarias (109x97).

Pacientes diabéticos

La terapia antitrombótica y reperfusión es igual que los pacientes no diabéticos. De los I-P2Y12 se prefiere la prasugrel o ticagrelol al clopidogrel por su mayor beneficio en reducción de riesgo (110). En cuanto al control de la glucosa en la fase aguda es razonable < 200 mg/dl.

Ecocardiograma

Durante la estancia hospitalaria después de la PCI primaria, se recomienda ECO de rutina para estudiar la función cardíaca, detectar complicaciones mecánicas pos IMA, y excluir trombos (I B).

Pueden usarse la ECO de estrés, CMR, SPECT o PET para estudiar viabilidad e isquemia, incluyendo CAD de múltiples vasos (IIb C).

Después del alta del hospital, se recomienda repetir la ECO a las 6-12 semanas pos IMA, y después de la revascularización completa y terapia médica óptima, con el objetivo de estudiar la necesidad potencial de defibrilador cardio implantable (ICD) como prevención primaria (I C) (99). Si la ECO es inconclusa, se debe considerar como método alternativo la CMR (IIa C).

Tratamiento crónico del infarto

Todos los pacientes con IMASTE deben de participar de un programa de rehabilitación cardíaca (RAC) basado en ejercicio, que incluye ejercicios de entrenamiento, modificación de los factores de riesgo, educación, manejo del estrés, y soporte psicológico, teniendo en cuenta la edad, nivel de actividad física antes del IMA, y las limitaciones físicas (I A) (100). Sin embargo, el rol de la RAC ha sido debatido recientemente después del estudio RAMIT y no mostró beneficio significativo luego de IMA (111).

Un estudio reciente mostró una reducción de mortalidad de 46 % a los 10 años en pacientes que completaron la RAC después de PCI (112). Este programa reduce en 22 % la mortalidad cardíaca en pacientes con CAD (103). El beneficio de la rehabilitación cardíaca es a través de los efectos fisiológicos directos del entrenamiento sobre el control de los factores de riesgo, conducta de estilo de vida, y humor (104). La duración del programa en casa es de 8-24 meses. El paciente puede reasumir su actividad sexual tempranamente de acuerdo a su actividad física (113).

Referencias

1. Atman EM, y Morrow DA. Braunwald E. Infarto de miocardio con elevación del segmento ST: tratamiento Tratado de Cardiología, Texto de medicina cardiovascular, 9na ed, vol 1, 2013.
2. Sasaki M, Tahara N, Abe T, et al. FDG-PET reveals coronary artery inflammation preceding to cardiac allograft vasculopathy progression. *Eur Heart J* 2016;doi:10.1093/eurheartj/ehw082.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes M, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2018;38:119-177.
4. Libby, P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and their implications for therapy. *New England Journal of Medicine* 2013; 368: 2004 – 13.
5. Boese, A. C., Kim, S. C., Yin, K. J., Lee, J. P. & Hamblin, M. H. Sex differences in vascular physiology and pathophysiology: estrogen and androgen signaling in health and disease. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 313, H524–H545 (2017).

6. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P. Primary angioplasty vs. prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study. *Lancet* 2002;360(9336):825–829.
7. Vogel B, Claessen BE, Arnold SV, et al. ST-segment elevation myocardial infarction. *Nature Review*, 2019;5:39.
8. Liakopoulos V, Kellerth T, Christensen K, et al. Left bundle branch block and suspected myocardial infarction: does chronicity of the branch block matter?. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:182-189.
9. Widimisky P, Rohac F, Stasek J, et al. Primary angioplasty in IMA with right bundle branch block should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J* 2012;33:86-95.
10. Yeh R, Sidney S, Chandra M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010; 362:2155–2165.
11. Jackeline E. Tamis-Holland MD; Patrick O’Gara, MD. Highlights from the 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of ST-Elevation Myocardial infarction and beyond. *Clin Cardiol* January, 2014.
12. DeWood, M.A. et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *NEJM* 1980;303:897-902.
13. Van Es RF, Jonker JJC, Verheugt FWA, et al: Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): A randomized controlled trial. *Lancet* 360:209,2002.
14. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al: Heart disease and stroke statistics-2009 update: A report from the American Heart Association Statistic’s Committee and Stroke statistic’s subcommittee. *Circulation* 119:480, 2009.
15. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al: Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 357:2001, 2007.
16. Toutousaz, K., Benetos, G., Vulnerable plaque imaging: Updates on new pathobiological mechanisms. *Eur Heart J* 2015. 36: 3147 – 3154.
17. Virmani, R., Burke, A. P., Farb, A. & Kolodgie, F. D. Pathology of the vulnerable plaque. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47, C13–C18 (2006).
18. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Four universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal* 2018;00:1-33.
19. Stub D, Smith K, Bernadr S, et al. Air versus oxygen in IMASTE. *Circulation* 2015;131:2143-2150.
20. Lee SW, Kim SH, Kim SO, Han S, Kim YH, Park DW, Kang SJ, Lee CW, Park SW, Park SJ. Comparative long-term efficacy and safety of drug-eluting stent vs. coronary artery bypass grafting in ostial left main coronary artery disease: analysis of the MAIN-COMPARE registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80(2):206–212.
21. Bonnefoy E, Steg PG, Boutie F, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-fibrinolysis in IMA. *Eur Heart J* 2009;30:1598-1606.
22. Wang TY, Nallamothu KB, Krumblyz, et al. Association of door-in to door-out time PCI. *JAMA* 2011;305:2540-2547.
23. Armstrong PW, Gerslick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in IMASTE. *NEJM* 2013;368:1379-1387.
24. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-2619.
25. Morrison LJ, Verbeck PR, McDonald AC, Mortality and pre hospital thrombolysis for IMA. *JAMA* 2000;283:2686-2692.
26. Madan M, Halvorsen S, Di Marco C, et al. Relationship between time to invasive assessment and clinical outcomes of patients undergoing an early invasive. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:166-174.
27. De-Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, et al. Routine early coronary angioplasty vs ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:972-982.
28. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial infarction revascularization. *Eur Heart J* 2014;35:2541-2619.

29. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary PCI in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset symptoms. *Am J Cardiol* 2011;107:501-508.
30. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. coronary artery bypass graft surgery vs PCI in patients with three-vessel disease and left main coronary disease. SINTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-38.
31. Katrin Leadly. Calculus del score SINTAX. *Cardiac Interventions today* oct 2009. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2012;366:54 – 63.
32. Boersma E, Primary coronary angioplasty vs thrombolysis group. Des time matter?. A pooled analysis of randomized clinical trials comparing PCI and in-hospital fibrinolysis in IMA patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-788.
33. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and non obstructive coronary arteries. *Circulation* 2015;131:861-87.
34. Ioannidis PJ, Katriksis DG. PCI for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J* 2007;154:1065-1071.
35. Percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233–1243.
36. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro' P, et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomized multicenter trial. *Lancet* 2015;385:2465 – 2476.
37. 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.
38. Wang TY, Zhang M, Fu, et al. Incidence, distribution, and prognostic impact of occluded culprit arteries among patients with non-ST-elevation ACS undergoing angiography. *Am Heart J* 2009;157_716-723.
39. Amsterdam EA, Wender NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guidelines for the management of patients with IMANSTE. *JACC* 2014;64:e139-228.
40. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791 – 1800.
41. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2015.
42. Randomised, double-blind comparison of reteplase with streptokinase in AMI (INJECT trial). *Lancet* 1995;346:329-36.
43. Morrison LJ, Verbeck PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for IMA. *JAMA* 2000;283:2686-2692.
44. Keely EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty vs IV thrombolytic therapy for AMI. *Lancet* 2003;361:13-20.
45. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;356:2028-2030.
46. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for PCI compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124:2512-2521.
47. Chen ZM, Jiand LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,000 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
48. de Araujo GP, Ferreira J, Aguilar C, et al. TIMI, PURSUIT, AND grace risk scores, in IMNASTE-ACS. *Eur Heart J* 2005;26:865-72.
49. 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.
50. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32(23):2922–2932.

51. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-2619.
52. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in UA to prevention recurrent events. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with ACS without ST-segment elevation. *NEJM* 2001;345:494-502.
53. Chen ZM, Jiang LX, Chen JP, et al. COMMIT/CCS-2 (Clopidogrel and metoprolol in AMI). *Lancet* 2005;366:1607-21.
54. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRINITRON-TIMI 38. Prasugrel vs clopidogrel in ACS. *NEJM* 2007;357:2001-15.
55. Gilles Montalescot and Filippo Crea. The year in cardiology 2015: acute coronary syndromes, *European Heart J* January 2016.
56. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel vs clopidogrel in patients with ACS (TRINITRON-TIMI 38 study). *NEJM* 2007;357:2001-2015.
57. Montalescot G, Brieger D, Dalby AJ, Park SJ, Mehran R. Duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2015;66.
58. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015;131:861-87.
59. Katrin Leadly. Calculo del score SINTAX. *Cardiac Interventions today* oct 2009. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2012;366:54 – 63.
60. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (OASIS-6 trial). *JAMA* 2006;295:1519-1530.
61. Steinhubl RS, Berger PB, Mann JT, et al. CREDO trial. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following PCI. *JAMA* 2002;288:2411-20.
62. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. The task force on myocardial revascularization of the ESC and EACTS. *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
63. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. and the PEGASUS-TIMI 54. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *NEJM* 2015;372:1791-800.
64. Valgimigli M. 2017 ESC focused updated on dual antiplatelet therapy in CAD. *Eur Heart J* 2017.
65. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:9 – 19.
66. Ruffi M, Pstron C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of ACS in IMANSTE. *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
67. Stone, G., McLaurin, B. et al. Bivalirudin for patients with Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2006, 355: 2203 – 16
68. Szummer K, Jernberg T, Wallentin L. From early pharmacology to recent pharmacology interventions in ACS. *JACC* 2019;74:1618-36.
69. Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, et al. Bivalirudin vs heparin monotherapy in myocardial infarction. *NEJM* 2017;377:1132-42.
70. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
71. Fonarow GC, Lukas MA, Robertson M, et al: Effect of carvedilol early after myocardial infarction: Analysis of the first 30 days in Carvedilol post-infarction Survival control in left ventricular dysfunction (CAPRICORN). *Am Heart J* 154:637, 2007.
72. *Circulation* 1998;97:2202-12.
73. Leong DP, McMurray JV, Joseph PG, et al. From ACE Inhibitors/ARBs to ARNIs in Coronary artery disease and heart failure. *JACC* 2019;74:683-98.

74. Rutheford JD, Pfeifer MA, Moye LA, et al: Effect of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and ventricular enlargement trail. SAVE investigators. *Circulation* 90:1731, 1994.
75. ACE-I myocardial infarction collaboration group. Indications for IECAs in the treatment of IMA. *Circulation* 1998;97:2202-2212.
77. Pfeffer MA, Mc Murray JJ, Velasquez EJ, et al: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
78. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348:1309, 2003.
79. Gired N, Collier T, Pocock S, et al. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge (EMPHASIS-HF trail). *Eur Heart J* 2015;36:2310-2317.
80. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure (REMINDER investigators). *Eur Heart J* 2014;35:2295-2302.
81. Beygul F, Cayla G, Route v, et al. Early aldosterone blockade in acute myocardial infarction (ALBATROSS trial). *J Am Coll Cardiol* 2016;1917-1927.
82. Ibanez, B. et al. 2017 ESC guidelines for the management of AMI inpatients with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2017;39:119-177 (2018).
83. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulfate in 58,000 patients with suspected IMA (ISIS-4 study). *Lancet* 1995;345:669-685.
84. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nefedipine. Dose-related increase in mortality in patients with CHD. *Circulation* 1995;92:1326-1331.
85. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in myocardial infarction and unstable angina. *BMJ* 1989;299:1178-1192.
86. Cholesterol CTT, Baigent C, B Blakwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL-C. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
87. Ahmadi A, NARULA j. Primary and secondary prevention, or subclinical atherosclerosis. *J Am Cardiol Img* 2017;10447-50.
88. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with PCI. *JACC* 2015;66:495-507
89. Fe JH, Cordain L, Harris W, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *JACC* 2004;43:2142-6.
90. Fernandez –Alvira JM, Fuster V, et al. Predicting subclinical atherosclerosis in low-risk individuals: ideal CV health score and Fuster-BEWAT score. *JACC* 2017;70:2463.
91. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events (ODYSSEY LONG TERM investigators). *NEJM* 2015;372:1489-1499.
92. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolucumab on progression of coronary disease in statin-treated patients (GLAGOV). *JAMA* 2016;316:2373-84.
93. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, et al. Medical Therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. *NEJM* 1976;295:1356-1362.
94. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of IMA. *Circulation* 1998;97:2202-2212.
95. *Modern Coronary Care*. Boston, 1990 pp 139-164.
96. Gilles Montalescot and Filippo Crea. The year in cardiology 2015: acute coronary syndromes, *European Heart J* January 2016.
97. Ait Ichou, J., Larivee, N., Eisenberg, M. J., Suissa, K. & Filion, K. B. The effectiveness and safety of the Impella ventricular assist device for high-risk percutaneous coronary interventions: a systematic review. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 91, 1250–1260 (2018).

98. Gierlotka M, Gasior M, Wilczk K, et al. Reperfusion by primary PCI in patients with ST-segment elevation MI within 12 to 24 h of the onset symptoms (PL-ASC). *Am J Cardiol* 2011;107:501-508.
99. Irene M. Lang. What is the new in the 2017 ESC clinical practice guidelines. *Wien Klin Wochenschr* 2018;130:421-426.
100. Jolly SS, Caims JA, Yusuf S, et al. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction (TOTAL trial). *Lancet* 2016;387:127-135.
101. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *NEJM* 2012;367:1287-1296.
102. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with SCA. *NEJM* 2009;361:1045-1057.
103. Stone GW, Selker HP, Thiele H, et al. Relationships between infarct size and outcomes following primary PCI. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1674-1683.
104. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, et al. Coronary microvascular obstruction in IMA. *Eur Heart J* 2016;37:1024-1033.
105. Hochman SJ, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in IMA complicated with cardiogenic shock. *NEJM* 1999;341:625-634.
106. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, et al. coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel. *Eur Heart J* 2016;37:189-197.
107. Wald DS, Morris JK, Wld NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *NEJM* 2013;369:1115-23.
108. Montalescot G, Brieger D, Dalby AJ, Park SJ, Mehran R. Duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2015;66.
109. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, et al. Relation between renal function, presentation, use of therapy and in-hospital complications in ACS. *J Intern Med* 2010;268:40-49.
110. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with ACS and diabetes. (PLATO study). *Eur Heart J* 2010;31:3006-3016.
111. Stone GW, Witzensichler B, Guagliumi G, et al. HORIZONS-AMI trials. Bivalirudin during primary PCI. *NEJM* 2008;358:2218-2230.
112. Sunamura, M. et al. Cardiac rehabilitation in patients with acute coronary syndrome with primary percutaneous coronary intervention is associated with improved 10-year survival. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes* 4, 168–172 (2018).
113. Reed GW, Rossi JE, Cannon PC. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2017;389:197-210.

Capítulo 8

ANGINA INESTABLE E INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Introducción

La aterosclerosis es un proceso crónico y progresivo que se inicia desde la infancia con manifestaciones clínicas después de varias décadas de evolución. La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa principal de morbilidad y mortalidad en el mundo. El concepto clásico de la progresión de la lesión aterosclerótica como un acúmulo de colesterol, que obstruye mecánicamente la luz de los vasos coronarios ha evolucionado al concepto de las placas vulnerables como la causa de aparición de los síndromes coronarios agudos (SCA) (1).

La aterosclerosis puede presentarse como una enfermedad coronaria estable (ECE) o como SCA que ocurre por lo general a partir de la cuarta década de la vida y tienen su máxima expresión entre la 5ta. y 7ma. década (1). El SCA es una cascada de eventos clínicos iniciados por la ruptura y trombosis de una placa coronaria aterosclerótica. Esos eventos pueden llevar a obstrucción coronaria local y también a embolización distal del trombo. Ocasionalmente, todos esos eventos pueden llevar a necrosis e infarto agudo de miocardio (IMA).

Definición de infarto agudo de miocardio

Se define IMA a la necrosis de los cardiomiocitos en el contexto clínico de isquemia miocárdica aguda (2). Para el diagnóstico de IMA se requiere una combinación de criterios: aumento o reducción de marcadores cardiacos de preferencia troponina ultrasensible (T-us) y al menos uno de los siguientes criterios: dolor precordial como síntoma de isquemia, en el electrocardiograma (EKG) cambios nuevos significativos del segmento ST o bloqueo completo de la rama derecha del

has de his (BCRIHH), ondas Q patológicas, evidencias en test de imágenes de nueva o presumida pérdida de viabilidad miocárdica o anormalidad en la motilidad regional, detección de trombo intracoronario en la angiografía o autopsia (2).

Se ha definido como síndrome coronario agudo-angina inestable/ infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (SCA-AI/IMANSTE) a la depresión del segmento ST o inversión prominente de la onda T en el EKG y/o biomarcadores positivos de necrosis (ejemplo troponina) en ausencia de elevación del segmento ST, en un cuadro clínico de disconfort torácico o equivalente anginoso (1).

Tipos de IMA (2)

- IMA tipo 1: ruptura, ulceración, fisura, erosión o disección de la placa aterosclerótica, resultando en trombo intraluminal en una o más arterias coronarias llevando a disminución del flujo miocárdico y embolización distal con subsecuente necrosis miocárdica.
- IMA tipo 2: necrosis miocárdica por desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio cuyos mecanismos pueden ser por espasmo coronario, disfunción endotelial, arritmias cardiacas, anemia, insuficiencia respiratoria, hipotensión o hipertensión arterial, fármacos y toxinas.
- IMA tipo 3: lleva a la muerte cuando no se dispone de biomarcadores cardiacos.
- IMA tipo 4 a) relacionado a procedimiento coronario invasivo (PCI) e IMA 4 b) relacionado a trombosis de stent coronario.
- IMA tipo 5: relacionado a puente arterial coronario (CABG).

Basado en el EKG el SCA se clasifica en dos grupos con diferencias en el manejo inicial (Figura 1)

- 1) pacientes con dolor torácico y persistente elevación del segmento ST (>20 minutos), llamado IMA con segmento ST elevado (SCA-IMASTE) que generalmente refleja oclusión aguda coronaria total.
- 2) pacientes con dolor torácico, pero sin persistencia de elevación del segmento ST, llamado IMA sin elevación del segmento ST y la angina inestable (SCA-AI/IMANSTE)

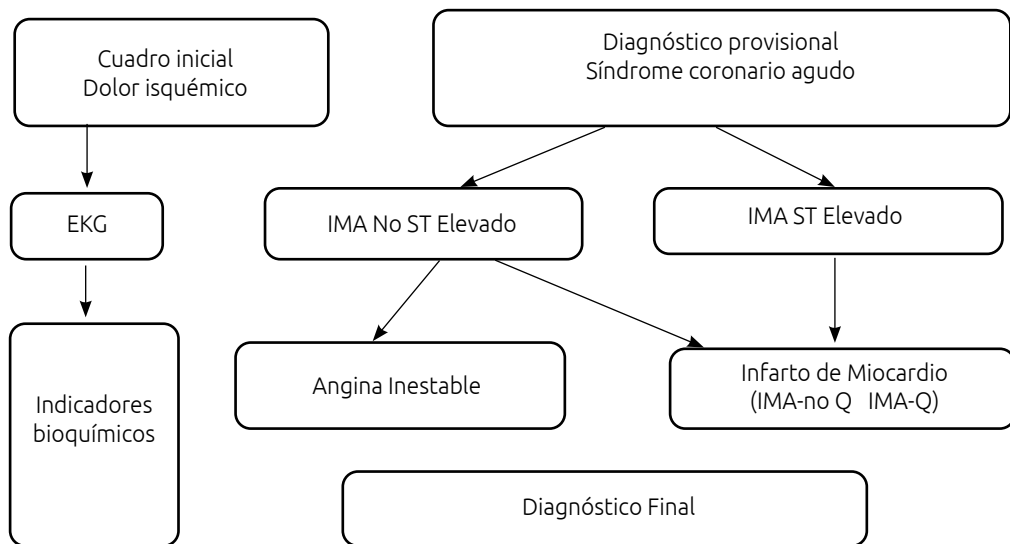


Figura 1: Espectro de la presentación clínica del SCA: desde AI/IMANSTE hasta IMASTE (ref.W Hamman et al: Lancet 358; 1533,2001 y MJ Davies:Heart 83:361,2000).

Se define angina inestable (AI) a la isquemia miocárdica en reposo o al mínimo ejercicio en ausencia de necrosis miocárdica. Estos pacientes tienen bajo riesgo de muerte y con menos beneficio de la terapia antiplaquetaria intensiva, así como también de estrategia invasiva temprana (3). La AI es una entidad cuyo diagnóstico clínico ha ido disminuyendo en la medida que se han desarrollado exámenes de laboratorio más sensibles que detectan necrosis más pequeñas, que antiguamente hubieran sido clasificadas como angina inestable y hoy serían considerados como infarto por la detección de necrosis con las T-us (6). En la AI los cambios del EKG pueden incluir elevación transitoria del segmento ST, depresión persistente o transitoria del segmento ST, inversión de la onda T, ondas T aplanadas o pseudo-normalización de la onda T o el EKG puede ser normal (2).

Fisiopatología

Desde el punto de vista fisiopatológico el cuadro del SCA-AI/IMANSTE (conocido también como IM tipo 2) se inicia por un desbalance entre el aporte y las demandas de oxígeno por el músculo cardíaco, cuyo origen es la obstrucción crónica del vaso coronario en la que se produce un “accidente” de placa que lleva a un trombo suboclusivo acompañado de vasoespasmo (4).

Sin embargo, causas no obstructivas pueden llevar a desbalance: excesiva demanda de oxígeno por el músculo cardíaco (taquicardia, fiebre, tirotoxicosis, anemia, hipertensión arterial), o por

menor aporte sanguíneo (hipotensión, shock o embolia pulmonar), que descompensan una enfermedad coronaria estable o silente (5).

Las placas que son propensas a desencadenar un cuadro agudo se caracterizan por presentar una capa fibrosa delgada, un núcleo lipídico grande con focos de necrosis y un marcado componente inflamatorio expresado por la infiltración linfocitaria (4). El fenómeno trombótico se origina principalmente por ruptura de la placa en la zona de mayor obstrucción y en menor grado por erosión en los bordes de la placa, en ambos casos se produce agregación plaquetaria, vasoespasmo y activación de los factores de coagulación (4).

Usualmente, la cascada de la formación de la placa se inicia con la disfunción endotelial en las arterias coronarias acompañada del engrosamiento de la íntima y aumento de la permeabilidad del endotelio, llevando a la migración y proliferación de las células musculares lisas y "células espumosas" que contienen lípidos con macrófagos (6). Estas células espumosas llevan a la liberación de citoquinas y formación de la placa consistente en el corazón necrótico y capa fibrosa fina, altamente vulnerable con depósito de calcio producto del colesterol malo (LDL-C). Otros factores como el fumar, la hipertensión, la diabetes, y la historia familiar pueden contribuir a la formación de la placa. Esta serie de eventos puede eventualmente causar ruptura de la placa (7). La aterosclerosis ocurre en sitios de baja fricción endotelial. La ruptura y erosión de la placa con trombosis coronaria son responsables del SCA que puede ser espontánea o ser "disparada" por estrés emocional, ejercicio físico, cocaína. (figura 2).

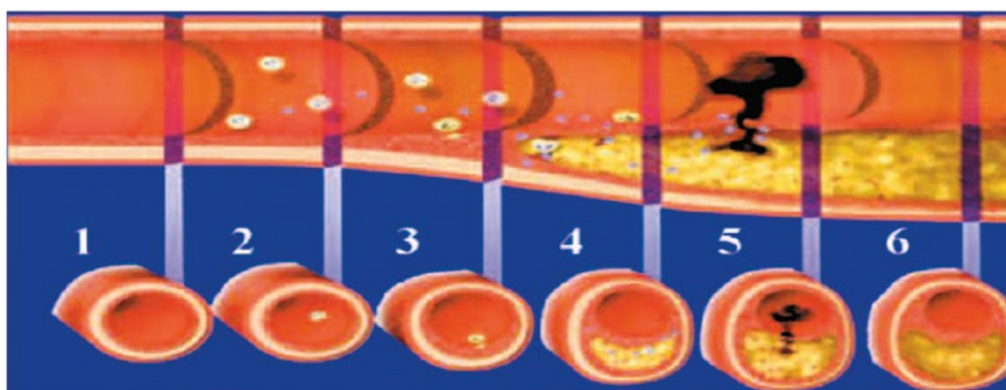


Figura 2: Representación esquemática del tiempo longitudinal de la aterosclerosis desde una 1) arteria normal, 2) lesión de la íntima, 3) evolución del estadio fibrograso, 4) lesión y progresión de la capa fibrosa, 5) disrupción de la placa para estímulo de la trombogénesis. (Circulation 2001;104:365).(JACC 2019;74:1582-93).

En SCA-AI/IMANSTE, los estudios angiográficos y angioscópicos sugieren que resulta de disrupción o erosión de una placa aterosclerótica (enfermedad coronaria aterosclerótica) y la subsecuente cascada de procesos patológicos de obstrucción acentuada, pero no total, de la arteria coronaria culpable que lleva a disminuir el flujo sanguíneo coronario asociándose a incremento del riesgo de muerte y subsecuente infarto de miocardio (IM) (8 y 9). Su incidencia es mayor que el IMASTE sobre todo en personas mayores y diabéticas.

El primer paso en la formación del trombo es la adhesión de las plaquetas a través de la unión de la glicoproteína plaquetaria (GP) al factor von willibrand y de la unión de la GP VI al colágeno.

La activación plaquetaria lleva a deformación de la plaqueta, liberación de tromboxano A2 y serotonina y agregación plaquetaria, en la que el fibrinógeno se une al GPIIb/IIIa plaquetario activado, lo que da lugar a la formación de un tapón plaquetario que crece. Al mismo tiempo que se forma el tapón plaquetario, se activa el sistema de la coagulación (10).

El factor tisular desencadena la mayoría de las trombosis arteriales coronarias. Finalmente se activa el factor X que conduce a la generación de trombina, esta convierte el fibrinógeno en fibrina que contribuye a la agregación plaquetaria y activación del factor XIII que lleva al entrecruzamiento de la fibrina y estabilización del coágulo (10) (Figura 3 y tabal 2).

Tabla 1: Procesos fisiopatológicos que pueden causar o generar SAC-AI/IMANSTE (11)

1.	Rotura o erosión de la placa con trombo no oclusivo superpuesto.
2.	Obstrucción dinámica debida a: <ul style="list-style-type: none"> - Espasmo de una arteria coronaria específica, como la angina variante de Prinzmetal. - Vasoconstricción de las arterias coronarias intra parietales pequeñas, es decir de los vasos coronarios de resistencia (12). - Vasoconstrictores locales, como el tromboxano A2, producido por las plaquetas. - Disfunción del endotelio. - Estímulos adrenérgicos, incluso el frío y la cocaína.
3.	Estrechamiento coronario acentuado causado por la aterosclerosis coronaria progresiva o reestenosis después de un PCI.
4.	Inflamación (promueve el desarrollo y progresión de la aterosclerosis, aumenta la inestabilidad de la placa y el riesgo de erosión ruptura, y facilita el estado protrombótico) (60).
5.	Angina inestable secundaria a alteración entre la oferta y la demanda del oxígeno por ejemplo fiebre, anemia, taquicardia persistente, hipotensión, etc.

Un comentario especial sobre la angina de Prinzmetal, un cuadro clínico desencadenado solo por espasmo arterial que puede desarrollarse en arterias sin lesiones ateroscleróticas o con

presencia de ellas (1). Otra circunstancia que merece un comentario es el infarto posterior, que a pesar de ser de tipo ST elevado puede no ser apreciado en un EKG en las derivaciones convencionales, por lo que en pacientes con cuadro clínico de SCA debe tomarse derivaciones V7, V8, V9 para descartar este tipo de lesión que requiere un manejo terapéutico como SCA-AI/IMANSTE (13).

Diagnóstico de imanste/ai

Cuadro clínico

La enfermedad aterosclerótica puede manifestarse como (14):

- A) Angina de pecho estable, caracterizada por dolor torácico profundo, mal localizado o molestias en el brazo, precipitados por el ejercicio físico o estrés emocional y que se alivia en 5-10 minutos con el reposo o nitroglicerina sublingual.
- B) Angina inestable (AI), se caracteriza por alguna de las 3 siguientes formas de presentación: 1) aparición en el reposo o con un ejercicio mínimo de > 20 minutos de duración (o se interrumpe con un nitrato o analgésico), 2) como un dolor franco e intenso, o 3) ocurre con un patrón creciente que lo despierta del sueño, o es más intenso y prolongado que el anterior dolor IMA (I C).

Las guías ACC/AHA y ESC describen el SCA-AI/IMANSTE como dolor caracterizado por la sensación de presión especialmente en el área retro esternal, irradiado hacia los brazos, cuello, o mandíbula de al menos de 10 minutos de duración con el mínimo esfuerzo o reposo (ACC/AHA) o > 20 minutos en reposo (ESC), síntomas neurovegetativos, disnea, y otros síntomas atípicos en ancianos, mujeres, diabéticos o enfermedad renal crónica (15).

Además, es importante tener en cuenta la presencia de los factores de riesgo cardiovasculares como diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, historia familiar de enfermedad coronaria (16).

En el SCA el 30-45 % representa a mujeres con AI, 25-35 % a IMANSTE y solo el 20 % a los IMASTE. Cerca del 70 % de los pacientes con AI tienen signos de necrosis y elevación de los marcadores cardiacos séricos como las troponinas T e I específicas del corazón y de la isoenzima MB de la creatincinasa (CK-MB).

Los pacientes con SCA-AI/IMANSTE (70 %) se caracterizan por ser de mayor edad, tener IMA previos, angina estable, diabetes, revascularización coronaria y enfermedad vascular extra cardiaca (14). Alrededor del 80 % de los pacientes con SAC-AI/IMANSTE tienen antecedentes de enfermedad coronaria previa al episodio agudo (17).

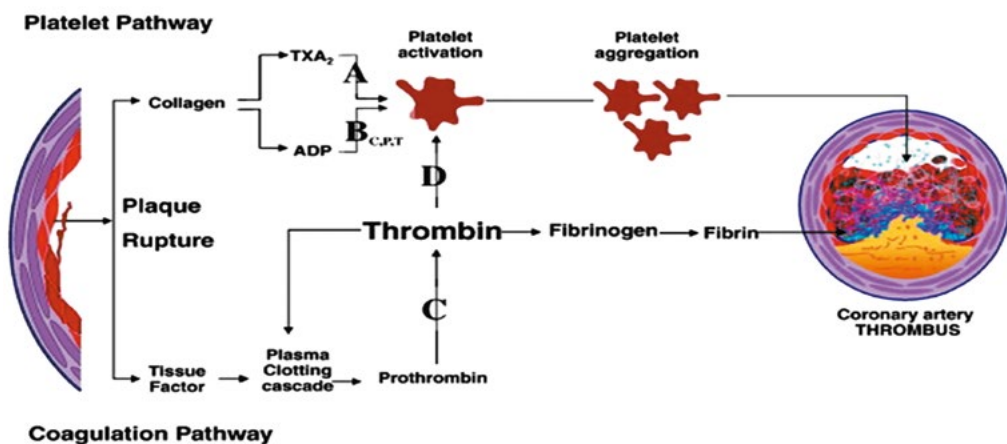


Figura 3: Mecanismos de trombosis coronaria y su inhibición con terapia antitrombótica (60).

Tabla 2: Estadios propuestos de enfermedad arterial coronaria

estadio	0-normal	I-leve	II-moderada	III-severa	IV-muy severa
criterio	No ateroma	<30% en 1-2 vasos	30%-49% en 1-2 vasos	>50% en 1-2vasos	>50% en 2 vasos+pLAD
o			<30% en 3 vasos	30-49% en 3 vasos	>50% en 3 vasos
o					>50% en coronaria izquierda

Diagnóstico diferencial

- Embolia pulmonar: dolor torácico tipo pleurítico, taquicardia, elevación del dímero D, EKG eje a la derecha, defectos de llenado angiográfico en la tomografía computarizada (TC).
- Disección aórtica: dolor torácico en espalda, taquicardia, hipotensión, soplo de insuficiencia, rayos X de tórax ancho en mediastino.
- Pericarditis: dolor torácico punzante que se alivia con la posición hacia adelante, frote pericárdico, elevación del ST cóncavo hacia arriba en el EKG en todas las derivaciones.
- Úlcera gástrica-duodenal: sensación de quemazón en epigastrio, calma con IBP, marcadores cardiacos negativos.
- Músculo-esqueléticos: dolor localizado en tórax a la presión o palpación, rayos X tórax normales.

- Neumonías: dolor torácico tipo pleurítico, fiebre, tos, crepitantes, taquicardia, hemograma y cultivos de sangre positivos.
- Ataque de pánico: historia de tratamiento psiquiátrico, taquicardia, marcadores cardiacos negativos, ECG normal.

El examen físico, generalmente no presenta alteraciones específicas relacionadas con el cuadro coronario, pero cuando existe compromiso cardiaco previo se puede evidenciar signos de insuficiencia cardiaca (IC) e inestabilidad hemodinámica, presencia de arritmias, soplo sistólico de insuficiencia mitral (14).

Electrocardiograma

El EKG de 12 derivaciones (EKG de 12-D) el 30 % puede ser normal, o haber cambios en el segmento ST (depresión o elevación transitoria), cambios en la onda T son sugerentes de IMANSTE y son predictores de pobre pronóstico (2).

El EKG de 12-D debe obtenerse dentro de los primeros 10 minutos de llegada al servicio de emergencia. En el 30 % de los pacientes con IMANSTE el EKG inicial no muestra alteraciones, por lo que se recomienda repetir el trazado cada 30 minutos de preferencia

Durante los episodios de dolor, hasta la resolución del cuadro clínico o se produzcan cambios en el EKG de 12-D que requieran un manejo más agresivo. La manifestación más frecuente es infra desnivel transitorio del segmento ST y/o inversión de la onda T en derivaciones que correlacionan con la arteria culpable del evento isquémico.

Un 10 % de los pacientes con IMANSTE presentan elevación transitoria del segmento ST (< 20 minutos). Hasta un tercio de los pacientes con IMANSTE considerados de alto riesgo presentan oclusión de la arteria circunfleja, de igual manera el compromiso de la arteria marginal derecha no muestra alteración del EG de 12-D convencional.

Para IMA de cara **posterior** se recomienda utilizar las derivaciones V7 – V9 para arteria circunfleja y las derivaciones V3R y V4R para ramas de la arteria coronaria derecha (las derivaciones más sensibles son V8 a nivel del vértice de la escápula izquierda y V4R a nivel de la línea medio clavicular derecha) (11,12,13). El EKG, puede presentar cambios de elevación transitoria (10 %) o descenso del segmento ST (>0.1mV) y cambios en la onda T hasta en un 50 % de los pacientes con AI/IMANSTE (12).

En muchos casos resulta de gran utilidad disponer de un registro electrocardiográfico previo, para compararlo con el EKG actual, lo que permite evaluar los cambios en pacientes con patología cardiovascular previa conocida.

Exámenes de Laboratorio

La determinación de los biomarcadores de injuria miocárdica son mandatorios en la sospecha de SCA-AI/IMANSTE. Las troponinas cardíacas son marcadores más específicos que la CP-MB y mioglobina (Tabla 2).

Las T-us son más útiles para detectar necrosis de los cardiomiocitos y juegan un rol importante en el diagnóstico diferencial de SCA-IMANSTE y la angina inestable (AI) (I A).

Ambas guías (americanas y europeas) recomiendan muestras seriadas a las 3 y 6 horas, se puede hacer una muestra adicional después de 6 horas si los anteriores valores son normales a pesar de los síntomas y el EKG sugiere SCA (15). La fracción MB de la creatin kinasa (CK-MB) puede ser usada para estimar el tamaño del infarto (AC/AHA). Incluso tiempo de la injuria miocárdica (ESC) (15) (Figura 4, tabla 3).

Se debe hacer el diagnóstico diferencial con otros estados clínicos que aumenten las troponinas como: Taquiarritmias, IC, emergencias hipertensivas, tirotoxicosis, shock, sepsis, miocarditis, cardiopatía de Tako-Tsubo, enfermedad cardíaca estructural, estenosis aórtica, embolia pulmonar, disfunción renal, enfermedades cerebrovasculares, contusiones cardíacas, cirugías cardíacas, enfermedades infiltrativa, drogas cardiotoxicas, ejercicios extremos de resistencia, rabiomiolisis, costocondritis, neumonías, herpes zóster (2).

Un valor de T-us negativo (< 5 ng/l) y un EKG sin cambios isquémicos tiene un valor predictivo negativo para infarto de 99.8 % (18). La desventaja de las T-us es que el 50 % a 90 % de la población sana presenta pequeñas elevaciones, por lo que se hace necesario mediciones seriadas para establecer el diagnóstico, también las troponinas convencionales muestran elevaciones hasta en el 20 a 30 % de pacientes sin enfermedad coronaria aguda (12).

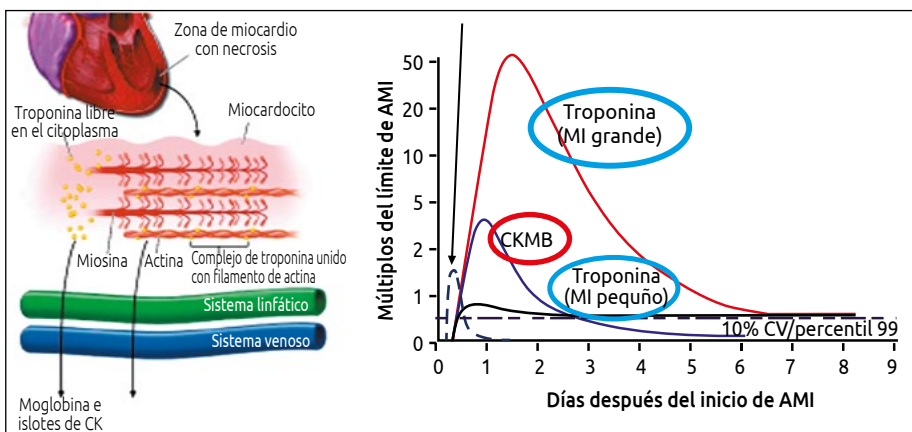


Figura 4: Test de Troponina Cardíaca (Atman EM et al. N Engl J Med 2002;346:2079 y Jaffe AS. J Am Cardiol 2006;48:1)

Tabla 3: Principales marcadores de lesión miocárdica (Ref. Medicine 2007;9(89):5736-5744).

Marcador	Mioglobina	cTnI	cTnT	CPK-MB
detección	1-2 horas	2-4 horas	2-4 horas	3-4 horas
Sensibilidad máxima	4-8 horas	8-12 horas	8-12 horas	8-12 horas
Valor máximo	4-8 horas	10-12 horas	10-12 horas	10-24 horas
Duración	0.5 -1 día	5-10 días	5-10 días	2-4 días

Podemos usar algunos algoritmos para incluir o excluir el diagnóstico de IMA en la presentación con el uso de T-us con lo que se acorta la estancia hospitalaria y mejora el diagnóstico temprano del SCA (Figura 5). Es decir, podemos acortar la 2da. muestra a la 0h o 3 horas (algoritmo 0h/1h o 0h/3h) (I B). Si el valor de la T-us es menor que el valor corte en < 6 h, y el score GRACE es < 140 podemos darle de alta o hacerle test de estrés; pero si los valores de la T-us son > del corte umbral a las 3 h, entonces se puede hacer manejo invasivo (2).

Otros marcadores que tienen valor pronóstico, son el pro BNP, creatinina, glicemia y PCRus, que identifican a pacientes con mayor riesgo de complicaciones, generalmente requieren una conducta más agresiva de manejo.

Prueba de esfuerzo

Test de estrés puede ser seguro en pacientes que no tienen síntomas isquémicos recurrentes, estén hemodinámicamente estable, y su evaluación en emergencia es normal. Se recomienda si el EKG en reposo carece de alteraciones específicas del segmento ST, pero si hay anomalías del ST en reposo se recomiendan las pruebas de perfusión o ecocardiografía o pruebas de esfuerzo farmacológicas. La prueba de esfuerzo farmacológica es segura pasada 24 horas de la estabilización (19).

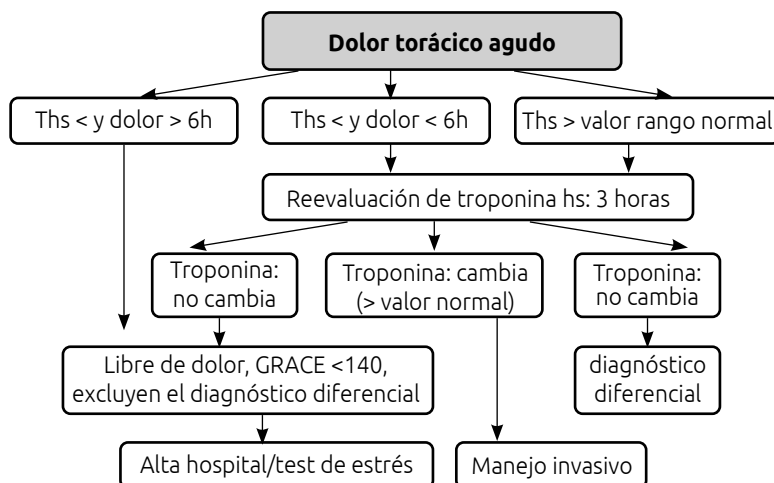


Figura 5: Algoritmo de troponina ultra sensible para exclusión rápida de SCA-IMANSTE (ESC)

Ecocardiograma

Si el EKG no es diagnóstico, la ecocardiografía (ECO) busca anomalías del movimiento de la pared hallazgos de isquemia o infarto. Además, permite hacer diagnóstico diferencial con enfermedades del pericardio, valvular, etc. Si se sospecha que el origen es cardiovascular y hay inestabilidad hemodinámica es el estudio de elección (20)). Podemos mejorar el diagnóstico con la ecocardiografía de estrés con dobutamina si el EKG es normal, no hay dolor precordial recurrente, y las troponinas son normales tiene alto valor predictivo negativo para isquemia y tiene mayor valor pronóstico que el EKG de esfuerzo (PE) (20) (I A).

A través de estudios no invasivos se puede evaluar la presencia de placas rotas, la perfusión y la localización precisa del SCA así como el IMA agudo e IMA crónico. Para este fin se cuenta con pruebas de imágenes como la ecografía intravascular (EIV), la angiografía por tomografía computarizada (ATC), la resonancia magnética cardiaca (RMC) (19,21).

La resonancia magnética cardiaca

La RMC es más sensible para estimar la función sistólica, masa ventricular, tejido cicatrizal y defectos de perfusión en pacientes que se presentan con dolor torácico agudo. Está contraindicada en pacientes con marcapaso, desfibrilador cardiaco (2).

Tomografía computarizada multidetector (MDCT): permite visualizar las arterias coronarias, y si es normal excluye CAD (IIa A).

La tomografía coronaria computarizada: permite apreciar placas no calcificadas.

Angiografía coronaria invasiva

En este estudio (Cinecoronariografía) la lesión culpable en la AI/IMANSTE muestra una estenosis excéntrica con bordes festoneados o colgantes y un cuello estrecho (figura 6). Estos hallazgos angiográficos pueden representar una placa aterosclerótica rota, un trombo o una combinación de ambos que alteran el flujo sanguíneo coronario con peor pronóstico. El riesgo de episodios isquémicos recurrentes depende de la presencia de múltiples lesiones diferentes de la lesión culpable responsable del episodio del cuadro clínico.

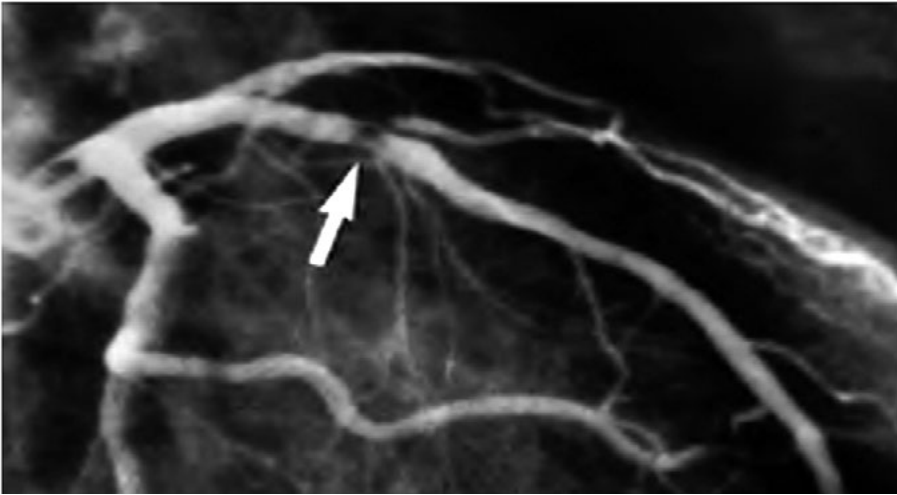


Figura 6: trombo en arteria coronaria descendente anterior izquierda en paciente con AI (cortesía de Dr. Guillermo Bustamante, Cardiólogo Clínica San Borja).

Estratificación del riesgo

El SCA-AI/IMANSTE tiene un amplio espectro de presentación con diferente nivel en el riesgo de muerte y complicaciones, por lo que se recomienda la utilización de algún score que permita establecer el riesgo de muerte, infarto y/o necesidad de revascularización de emergencia de manera objetiva, decidir una conducta de tratamiento agresiva en los pacientes con mayor riesgo.

En pacientes con SCA-AI/IMANSTE podemos estudiar el riesgo isquémico por medio de scores que son superiores a la sola evaluación clínica. Así tenemos los scores riesgo TIMI o GRACE (Clase IIa evidencia B).

Score de GRACE (Global Registry of acute Coronary events) (22): identifica factores que se asocian de forma independiente a una mortalidad para IMA o stroke, considera los siguientes 9 factores: 1) edad > 65 años, 2) presión arterial sistólica (PAS), 3) frecuencia cardíaca (FC), 4) creatinina, 5) paro cardíaco, 6) cambios en el segmento ST, 7) enzimas séricas cardíacas, 8) clase de Killip-ICC (I no signos de ICC, II crepitantes, disnea, etc, III signos de edema agudo de pulmón y IV shock cardiogénico), y 9) historia de IMA (tabla 3).

Un score >140 puntos representa riesgo de muerte/IMA desde el alta a 6 meses en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) confirmada. Estima el riesgo de muerte hospitalaria, a los 6 meses, 1 y 3 años, también el riesgo combinado de muerte o infarto a 1 año. Considera también enfermedad cerebrovascular (ECV) pre existente, enfermedad arterial periférica (EAP).

El score GRACE provee más seguridad tanto para la admisión como para el alta, y es superior al score TIMI (tabla 4).

Tabla 4: Score de Riesgo GRACE (suma de los factores de riesgo) (22).

Killip pts		PAS (mm Hg) pts		FC (lat/min) pts		Edad (anos) pts		Creatinina pts	
I	0	<80	58	<50	0	<30	0	0.0-0.9	1
II	20	80-99	53	50-69	3	30-39	8	0.4-0.79	4
III	39	100-119	43	70-89	9	40-49	25	0.8-1.19	7
IV	59	120-139	43	90-109	15	50-59	41	1.20-1.59	10
		140-159	24	110-149	24	60-69	58	1.60-1.99	13
		160-199	10	150-199	38	70-79	75	2.0-3.99	21
		>200	0	>200	46	80-89	91	>4.0	28
Otros factores de Riesgo									
Paro cardiaco en admisión (39 pts), desviación ST (28 pts), enzimas cardiacas altas (14), historia de ICC (24 puntos), historia de IMA (12 puntos).									
Pts=puntos, FC=frecuencia cardiaca, PAS= presión arterial sistólica.									

Score TIMI (Thrombolysis in Miocardial Ischemia) (23), para la estimación del riesgo, es más sencillo de calcular, asigna un punto a cada una de las 7 variables: 1) edad > 65 años, 2) presencia de 3 o más factores de riesgo cardiovascular para EAC (DM-2, HTA, fumar, dislipidemia), 3) EAC conocida (> 50 % de estenosis coronaria), 4) uso de aspirina en la semana previa al evento, 5) dos o más episodios de angina en las últimas 24 horas, 6) desnivel del segmento ST > 0.5 mm en el EKG, y 7) marcadores enzimáticos cardiacos positivos. EL score TIMI evalúa el riesgo de muerte o eventos isquémicos en los siguientes 14 días que requieren revascularización urgente. Además, gradúa la tasa de eventos en bajo riesgo menor de 2 puntos (tasa de eventos < 8 %); riesgo intermedio, entre 3-4 puntos (tasa de riesgo < 19 %) y alto riesgo, entre 5-7 puntos (< 41 %) ($p < 0.0001$).

Score de riesgo de sangrado

Por otro lado, existe el riesgo de sangrado que está relacionado al uso de la medicación antiplaquetaria, anticoagulantes, angiografía coronaria, y la susceptibilidad del paciente debido a que eventos de sangrado mayores se asocian con aumento de mortalidad en pacientes con IMANSTE (24). Dos scores tienen razonable valor predictivo en CRUSADE y el ACUITY.

Score CRUSADE (25): considera hematocrito basal, depuración de creatinina, FC, sexo femenino, signos de IC, historia de enfermedad vascular o ECV, DM-2 y PAS (IIa B).

El SCA-AI/IMANSTE se puede evaluar según su gravedad (clasificación de Braunwald) (tabla 5) y según la forma de presentación (la Sociedad de Cardiología de Canadá) (tabla 5).

Tabla 5: Clasificación clínica (gravedad) de AI/IMANSTE de Braunwald (Am J Cardiol 90:821, 2002).

CLASE	DEFINICIÓN
GRAVEDAD	
CLASE I	Angina grave de reciente aparición o acelerada sin dolor al reposo
CLASE II	Angina en reposo en el último mes, pero no en las últimas 48 horas (angina en reposo).
CLASE III	Angina en reposo en las últimas 48 horas (angina en reposo).
CIRCUNSTANCIAS CLÍNICAS	
A. Angina secundaria	Aparece en trastornos extra cardiacos que intensifica la isquemia
B. Angina primaria	Aparece sin trastornos extra cardiacos.
C. Angina pos IMA	Aparece en las últimas 2 semanas posteriores al IMA.
Intensidad del tratamiento	En función si hay o no AI pueden dividirse en 3 grupos: 1) sin tratamiento de angina crónica estable, 2) durante el tratamiento de angina crónica, y 3) a pesar de máximo tratamiento los 3 grupos pueden designarse como tales.
Cambios en el EKG	Pacientes con cambios o no transitorios del segmento ST y onda T durante el dolor.

Tabla 5: clasificación de la angina según la forma de presentación (Sociedad canadiense de cardiología (scc) (circulation 1976;54:522-523(15)

Clase I	Clase II	Clase III:
las actividades físicas ordinarias no le causan angina (caminar, subir escaleras). La angina ocurre con ejercicios prolongados/ extenuantes, recreación o trabajo).	Limitación leve de las actividades ordinarias. Angina ocurre al caminar subir escaleras rápidamente, frío, viento, a las pocas horas del despertar, al caminar más de 2 cuerdas y subir más de un piso de escaleras a un paso normal.	(llamada angina incrementada) marcada limitación a la actividad física ordinaria. Angina ocurre al caminar 1-2 cuerdas subir menos de un piso de escaleras a paso normal.

Tratamiento del imanste

A. TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento médico en cuanto a las medidas generales es similar al IMASTE: hospitalización y reposo en unidad de cuidados intensivos (UCI) para monitorización con EKG, medición de marcadores séricos cardíacos.

El tratamiento puede dividirse en a) manejo de la fase aguda con el alivio los síntomas y la estabilización de la lesión culpable y b) tratamiento a largo plazo orientado a evitar la progresión de la lesión y la recurrencia de los cuadros agudos (1,2).

El paciente con un cuadro clínico sugerente de EAC aguda debe ser trasladado en el menor tiempo posible a un servicio de emergencia para la realización de un EKG, medición de marcadores séricos cardíacos, monitoreo de las funciones vitales, solo en aquellos que tengan una saturación de O₂ < 90 % o tengan signos de IC deberán recibir oxígeno suplementario (7,26).

La meta primaria de la terapia anti-isquémica es disminuir la demanda de oxígeno (reduciendo la FC, la presión arterial, la precarga o contractilidad miocárdica) o aumentar el aporte de oxígeno al miocardio a través de la vasodilatación coronaria para reducir la mortalidad con agentes antiplaquetarios, beta-bloqueadores (BBs), ISRAA, estatinas; vasodilatadores coronarios como los nitratos (27,28), calcio antagonistas (verapamilo, diltiazem, amlodipino), no usar la nifedipina de acción corta) (29,30,31), y para el alivio del dolor persistente se puede usar sulfato de morfina IV a dosis de 2 a 5 mg, puede repetir cada 10 minutos hasta por 3 dosis, con monitoreo de la presión arterial, la respiración y el estado mental. La morfina alivia el dolor, tiene efecto ansiolítico y venodilatador como acciones favorables, pero reduce la absorción intestinal de los anti plaquetarios, puede producir hipotensión y depresión respiratoria entre sus efectos negativos.

Está contraindicado el uso de AINEs para manejo del dolor, ya que pueden incrementar las complicaciones (31). La meta secundaria es reducir los síntomas y la hospitalización por angina o IC. Si el paciente sigue sintomático se recomienda inmediata angiografía coronaria independiente de los hallazgos del EKG y los niveles de troponina (26). Los pacientes con SCA-AI/IMANSTE deben ser admitidos en UCI o sala de cateterismo para ser manejados ya sea con estrategia invasiva temprana o tratamiento médico guiado por la isquemia.

Para iniciar un tratamiento es necesario hacer una estratificación de riesgo no invasivo (Tabla 6).

Tabla 6: estratificación de riesgo no invasivo (ai/imanste, jacc vol 61,23,2013)

1.	ALTO RIESGO (tasa de riesgo de muerte anual >3 %)
-	Disfunción ventrículo izquierdo (VI) severa en reposo, o al ejercicio (< 30 %)
-	Score de treadmill de alto riesgo (< -11).
-	Gran defecto de perfusión al ejercicio inducido por el estrés (principalmente anterior).
-	Defecto de perfusión múltiple inducido por el estrés de moderado tamaño.
-	Defecto de perfusión fijo y grande con dilatación de VI inducido por el estrés
-	Anormal movimiento de la pared por eco a bajas dosis de dobutamina (10 mcg/k/min), o a baja FC (< 120 latidos /minuto).
-	Evidencia de isquemia extensa por eco de estrés.
2.	RIESGO INTERMEDIO (tasa de mortalidad anual de 1 % a 3 %)
-	Disfunción de VI al reposo leve/moderado (FEVI 30-49 %).
-	Score de treadmill riesgo intermedio (-11 a 5).
-	Defecto de perfusión moderado inducido por el estrés sin dilatación de VI.
-	Isquemia limitada por eco-estrés con movimiento anormal pared a altas dosis de dobutamina que involucra mayor de 2 segmentos.
3.	BAJO RIESGO (tasa de muerte anual <1 %)
-	Score de treadmill bajo riesgo (>5).
-	Defecto de perfusión pequeño/normal al reposo o ejercicio.
-	Movimiento de la pared normal al eco-estrés.

Antitrombóticos

1. ANTIPLAQUETARIOS

Ácido acetil salicílico (ASA)

El tratamiento antitrombótico (31) con antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico/ASA), actúa inhibiendo de forma irreversible la ciclooxigenasa-1 (COX-1) responsable de la conversión del ácido araquidónico en tromboxano A2 (TX2) ((32). La reducción del TX2 inhibe la activación y agregación plaquetaria (figura 6). Es el tratamiento base en la terapia primaria en pacientes con SCA-AI/IMANSTE. Por lo tanto, la ASA reduce la formación de trombos arteriales. Su efecto permanece 7 a 10 días tiempo de vida media de las plaquetas. La ASA además de reducir los

episodios clínicos adversos durante el tratamiento, también evita la recidiva de episodios isquémicos en la prevención secundaria.

El ASA ha demostrado reducción de la mortalidad y morbilidad durante la fase aguda (64 %) y evitar la recurrencia en el tratamiento crónico (25 %) (33), la dosis de mantenimiento es de 81 a 162 mg diarios (I A). Otros meta-análisis sugieren que su administración por > 2 años se asocia a significativa reducción de eventos vasculares mayores (46 %) (34). Las guías recomiendan dosis de carga de 160-300 mg/día, con dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día por tiempo indefinido (I A).

Antagonistas del ADP

Estos fármacos (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelol) son pro drogas que se convierten en metabolitos activos al oxidarse en el sistema del citocromo hepático P-450 (35) (Tabla 7). Los metabolitos activos inhiben la agregación plaquetaria al inhibir de forma irreversible la unión del difosfato de adenosina (ADP) a receptores P2Y₁₂ plaquetarios y aumentar el tiempo de hemorragia (Figura 7). Inhiben la activación de las plaquetas, tienen una vida media corta, se recomiendan tan pronto se hace el diagnóstico de SCA-AI/IMANTE en el manejo conservador (preferencia ticagrelol).

Las guías recomiendan el clopidogrel, ticagrelol o prasugrel, independiente de la estrategia del tratamiento (I B), con dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento (15). Las guías dicen que es razonable considerar el prasugrel en pacientes que van intervención coronaria percutánea (PCI) si no están en alto riesgo de sangrado (II a B), en los pacientes nuevos puede considerarse el cangrelol (IIa A).

Deben darse en adición a la aspirina (doble terapia antiplaquetaria) (DTAP) por 12 meses en todos los pacientes con SCA-AI/IMANTE si no hay contraindicaciones (I B). Si el paciente es de alto riesgo de sangrado y es tratado con stent liberador de drogas (DES) la duración es de corto tiempo de 3-6 meses de DTAP (IIb A) (15).

La adición de clopidogrel a la ASA en el estudio CURE en pacientes con SAC-AI/IMANTE redujo en 20 % la muerte cardiovascular, el IMA o el accidente cerebrovascular comparado a placebo o ASA sola (I A).

Clopidogrel

El clopidogrel (31), es una Thienopiridina que inactiva irreversiblemente el receptor P2Y₁₂ bloqueando la agregación plaquetaria inducida por el ADP.

Administrado por vía oral como una pro droga requiere la oxidación por el citocromo P450 a nivel hepático, solo el 15 % de la droga es convertida al metabolito activo, el 85 % restante el hidrolizado por estearasas a metabolitos inactivos.

La dosis de carga de 300 a 600 mg (dosis de 600 logra una más rápida y mayor agregación plaquetaria en caso de intervencionismo), la dosis de mantenimiento es de 75 mg/día debe ser mantenida por un periodo de 1 año (I B).

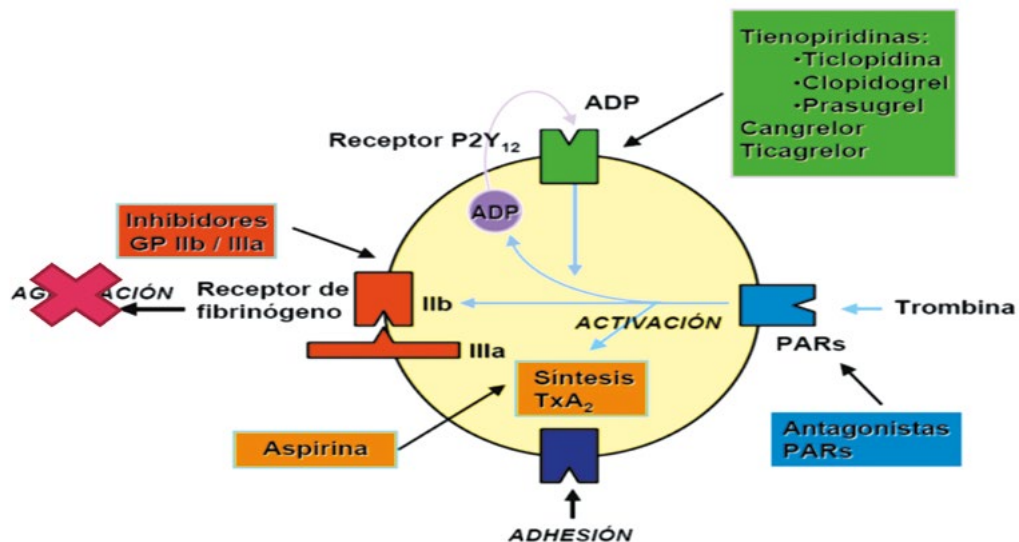


Figura 7: Mecanismo de acción plaquetaria y lugares de bloqueo de los antiagregantes (Ref. Curr Pharm des 12:1255,2005).

Fármacos que interfieran el metabolismo por el citocromo P450 puede disminuir teóricamente la eficiencia de este medicamento, por lo que se recomienda evitar el omeprazol de manera concomitante.

Prasugrel

El prasugrel es una thienopiridina similar al clopidogrel, es una prodroga que bloquea irreversiblemente los receptores P2Y12 con rápido inicio y mayor efecto inhibitorio que el clopidogrel. Dosis de carga 60 mg y 10 mg/día de mantenimiento, en pacientes que van a PCI (I B).

En el estudio TRITON TIMI 38 (31), redujo el punto final primario de muerte cardiovascular, infarto y stroke cuando se le comparó al clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y 75 mg/d de mantenimiento), en especial redujo la trombosis del stent (beneficio en stent metálico y stent con drogas); pero incrementó el sangrado, sobre todo en los pacientes que fueron a cirugía cardiaca, en pacientes con historia previa de ACV o TIA, en > 75 años y en pacientes de peso bajo (< 60 Kg), por lo que está contraindicado en este tipo de pacientes (2).

Su indicación está dada para pacientes que serán sometidos a angioplastia y no tienen las contraindicaciones mencionadas.

Ticagrelor

No es una thienopiridina por lo que difiere significativamente del clopidogrel, es un inhibidor reversible del receptor P2Y12 con vida media de 6-12 horas y por ser una droga activa no requiere el metabolismo hepático, siendo su efecto más rápido y con una duración de aproximadamente 12 horas. La dosis de carga es de 180 mg y de mantenimiento es de 90 mg c/12 horas (I B). El estudio PLATO (36), demostró que el Ticagrelor fue superior a clopidogrel en el punto final primario de muerte cardiovascular, infarto y ACV, con una reducción de 16 % del riesgo relativo, (1.9 % del riesgo absoluto) también se redujo la mortalidad total y la trombosis del stent; pero, incrementó el sangrado mayor en 19 % (0.7 % del riesgo absoluto), mayor disnea y bradicardia asociada a ticagrelor. Las guías actuales recomiendan preferentemente el uso de ticagrelor sobre clopidogrel cuando se dispone del fármaco. En caso de cirugía de revascularización se recomienda suspenderlo 5 días antes.

Tabla 7: Inhibidores de P2Y12

	clopidogrel	prasugrel	ticagrelor	cangrelor
Administración	VO	VO	VO	EV
Dosis	300-600 mg, 75 mg/d	60 mg, 10 mg día	180 mg, 90 mg bid	30ug/k bolo, luego 4 ug/k/minuto
Dosis en ERC				
Estadio 3 (TFG 30-59)	No ajuste dosis	No ajuste dosis	No ajuste dosis	No ajuste dosis
Estadio 4 (TFG 15-29)	No ajuste dosis	No ajuste dosis	No ajuste dosis	No ajuste dosis
Estadio 5 (TFG <15)	Prevención de trombosis stent	No recomendado	No recomendado	No recomendado
reversibilidad	irreversible	irreversible	reversible	reversible
activación	prodroga	prodroga	Droga activa	Droga activa
Inicio de acción	2-6 h	30 minutos	30 minutos	2 minutos
Duración de efecto	3-10 días	7-10 días	3-5 días	1-2 horas
Suspensión antes del procedimiento	5 días (vida media 30-60 min)	7 días (vida media 30-60 min)	5 días (vida media 6-12 h)	1 hora (vida media 5-10 min)

Cangrelor

Tiene vida media más corta y por su uso EV el efecto se revierte en 1 hora, permitiendo cualquier cirugía pasado ese tiempo. Puede ser considerado en pacientes nuevos que van a PCI (IIb A).

Como DTAP los I-P2Y₁₂ más aspirina puede ser considerado > 1 año en IMANSTE (IIb A) independiente de la estrategia de revascularización y tipo de stent. Esta duración puede acortarse según el perfil de isquemia y riesgo de sangrado a 3-6 meses, o prolongarse más de 30 meses.

Han demostrado superioridad el prasugrel y ticagrelor sobre el clopidogrel. Se recomienda dar inhibidores de bomba de protones (IBP) en pacientes en riesgo de sangrado, que usan AINES, en pacientes > 65 años (I B) (2).

En cirugías no cardíacas que no pueden suspenderse, se puede discontinuar el IP2Y₁₂ luego de 1-3 meses del PCI con stent metálico y DES de nueva generación (IIb C).

Vorapaxar, es otra droga antiplaquetaria de uso oral, pero ha mostrado un incremento significativo del riesgo de sangrado intra cerebral en pacientes con ACV previo.

Resumen de los antiagregantes plaquetarios

La ASA debe administrarse lo más pronto posible y continuar indefinidamente con dosis de carga y de mantenimiento (clase I A). En pacientes que no puedan recibir ASA deben usar clopidogrel, prasugrel o ticagrelor con dosis de carga y de mantenimiento (I C).

En pacientes con SCA-AI/IMANSTE de riesgo medio/alto cuya terapia inicial sea invasiva deben recibir terapia dual (ASA más inhibidor P2Y₁₂) desde la presentación (I A).

En pacientes con SCA-AI/IMANSTE que se elija terapia conservadora inicial debe agregarse a la ASA y a la anticoagulación un P2Y₁₂ con dosis de carga y de mantenimiento tan pronto sea posible por 12 meses (I B).

En pacientes con SCA-AI/IMANSTE con terapia médica inicial conservadora que presenten isquemia/síntomas recurrentes, IC, arritmias serias, debe hacerse el diagnóstico angiográfico (I A), y agregarse un P2Y₁₂ con dosis de carga y de mantenimiento o inhibidor IIa/IIIb (eptifibtide o tirofiban) (I A) a la anticoagulación previa a la angiografía (I C).

No hay beneficio en pacientes con SCA-AI/IMANSTE de bajo riesgo para eventos isquémicos, y en los pacientes de alto riesgo de sangrado que estén recibiendo ASA o P2Y₁₂ no deben recibir IIa/IIIb (III B).

Son de riesgo los P2Y₁₂ en pacientes con historia de stroke o TIA, en PCI planeada (III B).

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Los Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (I-GP IIb/IIIa), en este grupo tenemos el tirofiban, abciximab, eptifibatibe. Estos inhiben la unión del fibrinógeno al receptor PG IIb /IIIa de las plaquetas de esta manera bloquean la agregación plaquetaria (39) (Figura 6).

Las guías lo recomiendan en pacientes de alto riesgo tales como elevación de troponinas cardiacas porque actúan en la vía final de la agregación plaquetaria como parte de la terapia médica inicial en pacientes tratados con DTAP y que van a cateterismo cardiaco (IIa B) y al mismo tiempo del PCI en quienes no han sido tratados adecuadamente con I-P2Y12 (I A) como parte de la terapia triple (asa, inhibidores P2Y12 e I-GP IIb/IIIa), y los diabéticos, o para pacientes tratados con heparina no fraccionada (UNF) e I-P2Y12 (II a B) (6). Actualmente, los inhibidores de GP IIb/IIIa su uso es limitado en pacientes con IMASTE e IMANSTE (3), y es únicamente usado para terapia invasiva como una terapia de rescate cuando queda un trombo remanente (12). No se recomiendan en pacientes que no se conoce la anatomía coronaria (III A).

Varios estudios han demostrado beneficio en la SCA-AI/IMANSTE (66,67), por reducir el infarto y mortalidad cardiovascular (RR: 9 %), con incremento del riesgo de sangrado. Su uso es en bolo EV seguido de infusión y su efecto se revierte en 4 horas para el caso de tirofiban y eptifibatibe y en 24 horas para el caso de abciximab.

En la actualidad su uso se reserva para casos de alta carga trombótica que van a ir a PCI y Cinecoronariografía o en casos de trombosis del stent, está contraindicado su uso rutinario. Los lineamientos de la AHA/ACC aceptan que deben administrarse al momento de la presentación, durante la PCI (65).

El beneficio es mayor en los pacientes de alto riesgo con o sin revascularización coronaria que están recibiendo clopidogrel con cambios en el segmento ST, valores altos de troponina y diabéticos (11).

Dosis: Abciximab 0.25 mg/k/ev-bolo, luego 0.125 ug/k/minuto infusión EV; Tirofiban bolo EV 25 ug/k o 10ug/k/EV infusión; Eptifibatide 180 ug/k/ EV infusión y 2 ug/k/minuto infusión EV. Estos dos últimos no se recomienda ajuste de dosis en falla renal (64).

2. ANTICOAGULANTES

El otro componente en la formación del trombo que origina el SCA son los factores de coagulación, por lo que es indispensable el uso de anticoagulantes para evitar la formación y progresión del trombo (Figura 8). Estos son usados para inhibir la generación y/o activación de trombina, así reducen los eventos relacionados a trombos (I C) (2). Las guías difieren en las recomendaciones de primera elección. Además del tratamiento antiagregante debe administrarse tan rápido como sea posible un anticoagulante a los pacientes con AI/IMANSTE al momento de la presentación.

Hay estudios que demuestran que la terapia antiplaquetaria y anticoagulante es superior al placebo en AI/IMANSTE (2).

Las guías (AHA, ACC, ESC), recomiendan anticoagulación parenteral al momento del diagnóstico o durante el PCI para reducir el riesgo de formación de trombos (I C), puede ser con enoxaparina (I A), o HNF (I B), o fondaparínox (I B) en pacientes con SCA-AI/IMANSTE independiente de la estrategia de tratamiento, o bivalirudin en pacientes que van a PCI (I B) (15). Luego del PCI se recomienda discontinuar la anticoagulación.

Heparina no fraccionada (HNF)

La heparina está constituida por una mezcla de cadenas de polisacáridos de diferente longitud que bloquean el factor IIa (trombina) y el factor Xa, por su diferente grado de unión en los tejidos su efecto no es predecible, por lo que su dosificación debe ser regulada con la medición del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) a fin de elevar este valor de 1.5 a 2.5 el valor control (ventana terapéutica 50-70 seg) (38). La dosis inicial recomendada es un bolo endovenoso de 60-70 UI/kg (máximo 5000 UI) seguido de una infusión de 12-15 U/kg/hora (máximo 1000 UI/h) ajustado con el monitoreo del TTPa cada 6 horas hasta alcanzar el objetivo y luego un seguimiento cada 12 a 24 horas. La vida media del medicamento es de 1 a 1.5 horas, pero si se requiere revertir su efecto de manera más rápida se usa protamina 1 mg por cada 100 UI de heparina recibida en las 2 a 3 horas previas.

La HNF es la piedra angular del tratamiento de la SCA-AI/IMANSTE, como lo demostró un meta análisis en pacientes con AI/IMANSTE con una reducción del 33 % de muerte e IMA cuando se asoció a la aspirina y cuando se comparó HNF mas ASA y ASA solo (8, 61).

Durante la PCI dosis de 70-100 UI/Kg EV, con controles de TTP. En enfermedad renal no se ajusta la dosis.

La medicación debe ser suspendida después de la angioplastia salvo casos específicos de alta trombogenicidad. El efecto secundario más frecuente es el sangrado, pero el más peligroso es la trombocitopenia inducida por un mecanismo inmunogénico.

La heparina de bajo peso molecular (HBPM)

Las HBPM inhiben los factores IIa Xa y tienen varias ventajas sobre la HNF: 1) por su mayor actividad anti factor Xa inhibe la generación de trombina de manera más eficaz, 2) elevada biodisponibilidad, y 3) mejor unión a las proteínas plasmáticas, por lo tanto, tiene un efecto anticoagulante más constante.

Enoxaparina

La enoxaparina (40), es una HBPM ejerce un bloqueo de los factores de coagulación IIa y Xa de manera balanceada, con un efecto más predecible que la HNF, por lo que no requiere monitorizar el efecto. La enoxaparina tiene menor riesgo de presentar trombocitopenia que la HNF.

La dosis recomendada es de 1 mg/kg de peso cada 12 horas, por vía subcutánea, pero en pacientes con depuración de creatinina < 30 ml/min la dosis es de 1 mg/kg cada 24 horas, no se recomienda su utilización si la depuración es < 15 ml/min/1.73 m2. La enoxaparina es de primera elección en SCA-IMANSTE a dosis de 1 mg/Kg cada 12 horas subcutánea y si la tasa de filtración glomerular (TFG) es < 15-30 dar 1 mg/k sc dia, en TFG < 15 no se recomienda (I B) (2).

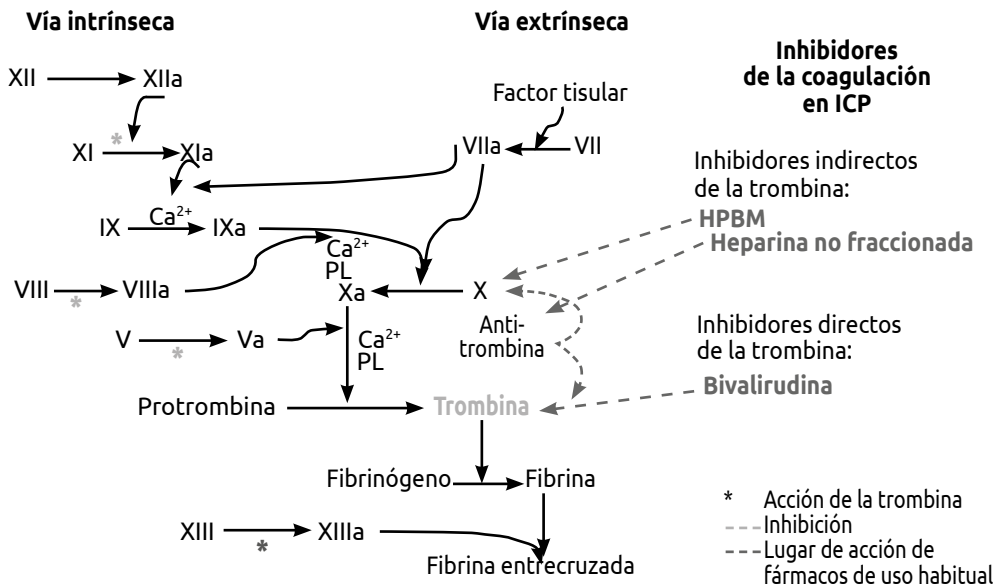


Figura 8: Acción de los anticoagulantes.

Leyenda: La HNF, actúa en XIIa, XIa, Xa y IIa. Los Antagonistas de la vitamina K (warfarina) actúan en factor IX, X, II, VII (vía extrínseca). La FONDAPARINOX, actúa en factor Xa. Los Inhibidores Directos de la trombina actúan en el factor IIa.

En el 2000 un estudio mostró que la enoxaparina no es inferior a la HNF (40), tuvo un ligero beneficio en reducción de infarto y muerte cardiovascular, pero similar sangrado que la HNF. La HBPM sumado a la ASA reduce en 66 % la posibilidad de muerte o IMA (40). Un meta análisis más reciente (41) mostró que la enoxaparina versus la HNF durante PCI fue eficaz y segura en reducir muerte, muerte o IMA, complicaciones de IMA y sangrados mayores (P < 0.001). En base a diversos estudios la HBPM (sc) se recomienda en pacientes con IMANSTE y IMASTE hasta que

se haga la PCI o su alta hospitalaria. Similarmente en pacientes con angioplastia los meta análisis muestran beneficio de la enoxaparina.

Las guías de la AHA/ACC recomiendan la enoxaparina como primera elección, esta debe mantenerse durante 8 días, hasta el alta hospitalaria o hasta la realización de la angioplastia, ya que tiempo más prolongado no incrementa el beneficio, pero si mayor riesgo de sangrado.

En el caso de una estrategia invasiva temprana se puede utilizar bivaliridina como alternativa a la enoxaparina.

Fondaparinux

El fondaparinux (20) es un pentasacárido sintético, que inhibe indirectamente el factor X activado, tiene una biodisponibilidad del 100 % después de una inyección subcutánea con una vida media de 17 horas.

La dosis recomendada en SCA-AI/IMANSTE es de 2.5 mg/día, se elimina por vía renal, está contraindicado si la función renal es menor de 20 ml/min (TFG < 30). La Fondaparinux es otra alternativa para el tratamiento de la SCA-AI/IMANSTE, se asocia con un menor riesgo de hemorragia, se recomienda en los pacientes con alto riesgo de sangrado (27). Es considerado el mejor anticoagulante parenteral con mejor perfil de seguridad y eficacia (I B).

En el estudio Oasis-5 (36,42), el fondaparinux demostró no ser inferior a enoxaparina en reducir los eventos isquémicos, hubo menor tasa de sangrado y mortalidad a 1 y 6 meses de seguimiento. En los pacientes que fueron sometidos a cateterismo se observó una mayor tasa de trombosis del catéter en los pacientes asignados a fondaparinux, evento que se corrige con un bolo de HNF de 85 UI/kg previo al procedimiento invasivo. Las guías europeas (11) recomiendan al fondaparinux como el anticoagulante de primera elección en pacientes con SCA-AI/IMANSTE. La fondaparinux (sc) es recomendada como alternativa a la HBPM como anticoagulante en el hospital en pacientes con IMANSTE mientras esperan la angiografía coronaria (62).

En pacientes que se planea una estrategia invasiva de inicio, se puede optar por bivaliridina (37). La medicación debe mantenerse durante 9 días, hasta el alta o hasta la realización de la angioplastia.

Inhibidores directos de la trombina

Estos fármacos (hirudina, bivalirudina, argotran) tienen ventaja sobre la HNF, HBPM y Fondaparinux de que no precisan antitrombina y pueden inhibir la trombina unida al coágulo. Tienen acción rápida y vida media corta. Un meta análisis mostró que estos redujeron de forma moderada (9 %) la muerte o IMA a los 30 días.

Bivalirudina

Los inhibidores directos de la trombina, como el bivalirudin son una alternativa a la heparina. La bivalirudina se une a la trombina para inhibir la degradación de fibrinógeno a fibrina, teniendo un efecto más estable y predecible que la HNF. Tiene excreción renal y una vida media de 25 minutos, después de suspender la infusión. La dosis de inicio es de 0.10 mg/kg en bolo intravenoso seguido por una infusión de 0.25 mg/kg/hora, hasta la angiografía, si el paciente es sometido a angioplastia se agrega una dosis pre procedimiento de 0.5 mg/kg en bolo y la infusión del medicamento se incrementa a 1.75 mg/kg/hora durante el procedimiento. En TFG < 30 en bolo no se ajusta la dosis, solo reducir la infusión a 0.25-1 mg/kg/h. (I A).

En el estudio ACUITY (37), pacientes con SCA-AI/IMANSTE con estrategia invasiva temprana fueron asignados a HNF o HBPM asociado Bivalirudin (inhibidor de glicoproteína IIIb/IIa), mostró que la bivalirudina sola fue similar a los otros esquemas en la prevención de eventos isquémicos con menor tasa de sangrado mayor.

La medicación debe administrarse hasta 4 horas después del procedimiento. Constituye una buena alternativa cuando los pacientes son asignados a estrategia invasiva.

En el estudio VALIDATE-SWEDEHEART (bivalirudin vs. heparina) (63) publicado en el 2017 con más de 6000 pacientes con IMANSTE y IMASTE no hubo diferencia en los puntos combinados de muerte/IMA/sangrado mayor a los 30 días ($p=0.54$, HR 0.96). En base a este y otros estudios previos, se recomienda usar heparina EV o bivalirudin en el estado de PCI de pacientes con SCA que son tratados con aspirina y ticagrelol o prasugrel (62).

Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales (ACO) como la warfarina junto con la ASA tienen un efecto más beneficioso, pero con mayor riesgo de sangrado (43,44,45). Pueden usarse en pacientes con endoprótesis y fibrilación auricular.

En relación a los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) en pacientes con SCA estudios como el ATLAS y el ACS TIMI 51 (45), en pacientes que tenían SCA-AI/IMANSTE, 93 % en terapia dual (ASA y clopidogrel) seguidos por 31 meses (X:13 meses) que recibieron rivaroxaban 2.5 y 5 mg 2 veces día redujeron los puntos compuestos primarios de muerte, IMA, o stroke; y trombosis en 31 % ($p=0.02$). El rivaroxaban 2.5 mg 2 veces/día redujo significativamente la muerte cardiovascular en 34 % y la mortalidad total en 32 %. El rivaroxaban aumentó la tasa de sangrado en CABG ($p<0.001$) y sangrado intracraneal ($p<0.009$), sin diferencia en el sangrado fatal y en cambio, dosis de 2.5 mg 2 veces/día se asoció a menor sangrado fatal que la dosis de 5 mg 2 veces/día ($p=0.04$).

En relación a los demás NACOs, no hay estudios que respalden su uso incluso son de riesgo tales como el Apixaban (APRAISE-2 TRIAL), fue suspendido tempranamente por sangrado.

La terapia fibrinolítica no está indicada en IMANSTE. Un meta análisis de terapia fibrinolítica en SCA-AI/IMANSTE no mostró beneficio comparado a la terapia estándar y aun aumentan el riesgo de IMA; por lo tanto, no se recomienda esta terapia en SCA sin elevación del segmento ST, IMA pared posterior y probable BCRIHH.

Nitratos

Los nitratos son vasodilatadores no dependientes de endotelio, mejoran el aporte de oxígeno por su efecto vasodilatador coronario y reducen el consumo de oxígeno miocárdico por disminución de la precarga (vasodilatación) que reduce el retorno venoso y disminución de la post carga (vasodilatador arterial sistémico) (46).

Se debe administrar desde antes de arribar al hospital, sublingual hasta por 3 dosis con intervalo de 5 minutos, si presenta dolor precordial persistente. No se debe administrar si hay hipotensión o el paciente ha utilizado un inhibidor de fosfodiesterasa (sildenafil, vardenafil o taladafil) en las 12 a 24 horas previas (hasta 48 horas en el caso de taladafil) (36).

Si el paciente persiste con síntomas, presenta hipertensión o IC puede iniciar nitroglicerina IV con una dosis inicial de 5 a 10 ug/min y titular la dosis hasta un máximo de 200 ug/minuto según se obtiene el control de los síntomas o presenta caída de la PAS < 100 mm Hg, y reducir la dosis progresivamente teniendo en consideración periodos libres de medicación para evitar la rápida aparición de tolerancia.

Las guías ACC/AHA 2002 recomiendan para el manejo de angina crónica estable los siguientes:

- Nitroglicerina, sublingual, 0.30 a 0.60 mg hasta 1.5 mg; spray 0.4 mg; tras dérmico 0.2 a 0.8 mg/h cada 12 horas; EV 5-200 mcg/minuto.

- Dinitrato de Isosorbide VO, 5-80 mg, cada 8 horas.

- Mononitrato de Isosorbide VO, 20 mg cada 12-24 horas; liberación lenta 60-240 mg/día.

Beta bloqueadores

Los betas bloqueadores (BBs) antagonizan el efecto de las catecolaminas, reduciendo el consumo de oxígeno del miocardio al disminuir la FC, la PA y la contractilidad miocárdica (46). Han mostrado reducción de la mortalidad hospitalaria entre el 8 a 13 %.

Los BBs deben iniciarse en forma temprana si no hay contraindicaciones (I A, B) (15). Se deben evitar en pacientes con tendencia a desarrollar shock durante las primeras horas después de la admisión (> 75 años de edad, FC > 110 lmp y PAS < 120 mm Hg) ya que pueden incrementar la mortalidad, de ser posible se recomienda evaluar la función sistólica del VI antes de iniciar la medicación en estos casos. También evitar en vasoespasmo coronario, o en cuadros desencadenados por consumo de cocaína, en IC descompensada, estados de bajo gasto cardiaco, infarto de ventrículo derecho, bloqueos aurículo ventriculares y asma (46). Un meta análisis (47) mostró que redujeron significativamente la mortalidad en 13 % en la primera semana del IMA. Pueden usarse en pacientes con asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica a bajas dosis. No deben darse en pacientes con síntomas posiblemente relacionados a espasmo coronario o uso de cocaína.

Se administran por vía oral y se deben evitar los que tengan actividad simpática intrínseca. Solo en casos de angina refractaria al uso de nitratos se puede usar BBs IV.

Los más usados son los siguientes:

- Propranolol, selectivo, agonista parcial (AP): no, 20-80 mg 2 veces/día
- Metoprolol, Beta1, AP: no, 50-200 mg, 2 veces/día
- Atenolol, Beta1, AP: no, 50-200 mg/día.
- Timolol, no Beta selectivo, AP: no, 10 mg 2 veces/día.
- Bisoprolol, Beta1, AP: no, 10 mg/día
- Acebutolol, Beta1, AP: si, 200-600 mg/día
- Labetalol, no Beta selectivo, AP: si, 200-600mg/día.
- Carvedilol, no Beta selectivo, AP: si, 6.25 a 25 mg 2 veces/día.

Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) del grupo de dihidropiridinas (nifedipino, amlodipino) tienen más efectos vasodilatadores y mínimos efectos cardiacos. Solo se recomiendan los de tipo no-dihidropiridinicos (diltiazem, verapamilo) (46), que tienen un efecto en reducir la FC, cuando no se pueden usar BBs.

Están contraindicados en disfunción ventricular, riesgo de shock cardiogénico, bloqueo de primer grado con PR > 0.24 seg, bloqueos AV de segundo y tercer grado en pacientes que no portan marcapaso. Pero no reducen la mortalidad en SCA-AI/IMANSTE (46). Son de primera elección en los casos de angina por vasoespasmo. Los más usados son:

- Nifedipina de liberación lenta: 30-180 mg/día
- Amlodipino, felodipina: 5-10 mg/día

- Isradipino 2.5 a 10 mg/d, 2 veces /día
- Nicardipino 20-40 mg/d, 3 veces/día
- Nitrendipino 20 mg/día.
- Diltiazem liberación inmediata 30-90 mg 4 veces/d, liberación lenta 120-480 mg/d
- Verapamilo liberación inmediata 80-160 mg/d 3 veces/d, liberación lenta 120-480 mg/d 1v/d.

Cineangiografía y Revascularización

En la mayoría de los pacientes con SCA-AI/IMANSTE el manejo diagnóstico/terapéutico debe incluir un estudio de cinecoronarioangiografía coronaria (CCAC). Este estudio invasivo nos permite (2).

1. Confirmar el diagnóstico de SCA-AI/IMANSTE por lesión de una arteria epicárdica y evitar terapia antitrombótica innecesaria en pacientes sin lesiones.
2. Identificar la lesión culpable del evento.
3. Establecer la indicación de revascularización (Revasc) y decidir basado en la anatomía cuál es la mejor estrategia, PCI o cirugía de by pass coronario (CABG).
4. Establecer el riesgo de complicaciones a corto y largo plazo.

Con la CCAC y Revasc, se evidencia ausencia de lesiones en arterias coronarias epicárdicas, hasta en el 20 % de los casos y entre el 40 a 80 % de los casos se encuentra enfermedad de múltiples vasos. Para identificar la lesión culpable se requiere encontrar la presencia de un trombo intraluminal y/o ulceración o irregularidad en la superficie de la placa ateromatosa, hasta un 40 % de los casos muestran más de una lesión con las características de estar complicada (2).

Estrategias terapéuticas

Criterios de riesgo para estrategia invasiva

- a) Muy alto riesgo:
 - Inestabilidad hemodinámica o shock cardiogénico.
 - Dolor torácico recurrente refractario al tratamiento médico.
 - Paro cardíaco o arritmias de alto riesgo de la vida.
 - Complicaciones mecánicas o IMA.
 - IC aguda.
 - Cambios recurrentes o intermitentes del segmento ST.

- b) Alto riesgo
 - Aumento o caída de las troponinas cardíacas compatibles con IMA.
 - Cambios dinámicos del segmento ST u Onda T.
 - GRACE score > 140
 - PCI o CABG previo.
- c) Riesgo intermedio
 - Diabetes mellitus
 - Insuficiencia renal (TFG < 60).
 - FEVI < 40% o ICC.
 - Angina pos IMA temprana.
 - GRACE score entre 109-140.
- d) Criterio de Bajo riesgo: ninguna característica de las antes mencionadas.

Tratamiento médico conservador

Además del tratamiento farmacológico es importante la modificación del estilo de vida. Deben ir a un programa de rehabilitación cardíaca antes, durante y después del alta hospitalaria (48). No deben recibir AINES, pues hay estudios que han mostrado aumento del riesgo CV especialmente en pacientes con enfermedad CV (49,50). La terapia hormonal acelera a la EAC y predispone a IMA (51,52).

Se han elaborado dos estrategias para iniciar el tratamiento en los pacientes con SCA-AI/IMANSTE

- 1) comenzar con clopidogrel al momento de presentación o ingreso al hospital. El estudio TRINITON-TIMI 38 (31) usó el prasugrel y el estudio PLATO el ticagrelol (36) para pacientes con AI/IMANSTE con resultados favorables.
- 2) retrasar el tratamiento médico hasta después de la angiografía coronaria y en la mesa de cateterismo si van hacer PCI.

La guías de la ACC/AHA del 2016 (52) recomiendan que pacientes con SCA deben recibir DTAP (asa+inhibidores P2Y12) por 12 meses luego de la colocación del stent si no hay contraindicaciones de sangrado. Para pacientes con score GRACE < 109, mujeres con troponina cardíacas negativa las guías recomiendan estrategia guiada para isquemia (I B), y luego hacer test no invasivos (I A) (15).

Las guías actuales recomiendan que los pacientes que no van a revascularización durante la admisión (no presentan criterios de mediano o alto riesgo), no presentan recurrencia de

síntomas con el tratamiento médico, la PCI no fue satisfactoria deben continuar con DTAP como en el hospital (1). Estos deben ser evaluados con estudios no invasivos de imágenes (perfusión miocárdica o Eco Stress) para decidir si requieren CCAC (11, 12).

Algunos pacientes no son candidatos para estudios invasivos, pero esta decisión es individualizada a criterio del médico tratante, acá estarían los pacientes de edad muy avanzada, pacientes muy frágiles, demencia, cáncer, insuficiencia renal crónica severa y pacientes con alto riesgo de sangrado. Estos pacientes no han sido incluidos en ningún estudio clínico.

B. TRATAMIENTO INVASIVO

Estrategia Invasiva selectiva: Intervención coronaria percutánea (PCI)

El manejo invasivo con PCI es la terapia estándar en pacientes con enfermedad coronaria aguda y reversión de la isquemia e infarto. En pacientes con SCA-AI/IMANSTE que tienen obstrucción coronaria < 70 % la PCI es para revascularizar los vasos, tratamiento de la angina intratable médicamente y prevenir la oclusión completa que lleve a IMASTE. Se usan los stent metálicos o liberadores de drogas (DES).

Hay estudios que muestran el beneficio significativo de la estrategia invasiva sobre la estrategia conservadora en el tratamiento del SCA-AI/IMANSTE sobre la frecuencia de muerte, IMA, o re hospitalización durante el seguimiento (Am J Coll Cardiol.2006; 48:1319). Cuando son analizados por subgrupos este beneficio es mejor en mujeres, ancianos, y enfermedad coronaria crónica.

Un meta análisis (53), mostró una reducción de la mortalidad en 25 % y una reducción de la tasa de infarto no fatal de 17 % con una estrategia invasiva temprana.

La terapia médica guiada en la isquemia es más conservadora, en cambio el manejo invasivo se recomienda en pacientes que continúan con angina refractaria a pesar de la terapia médica, siguen con cambios dinámicos en el ECG o tienen altos factores de riesgo para mortalidad como score de riesgo GRACE 109-140, score TIMI > 2. (36,37) (Figura 9 y 10).

a) PCI (Estrategia invasiva inmediata) en pacientes con criterio de muy alto riesgo (< 2 horas) (I C).

Las guías de la ACC/AHA recomiendan estudio angiográfico de las arterias coronarias urgente en pacientes con angina refractaria, angina recurrente a pesar del tratamiento médico anti isquémico guiado inicial, signos de IC, empeoramiento o nueva insuficiencia mitral, inestabilidad hemodinámica y anormalidades de conducción (taquicardia y fibrilación ventricular), hallazgos en el ECG tempranos de nueva depresión del segmento ST (< 24 h), score de GRACE > 140, o nuevo cambio en los niveles de troponina (1).

Esta estrategia invasiva en comparación a la terapia médica guiada por isquemia acorta la hospitalización y reduce el IMA post al alta hospitalaria especialmente en pacientes de alto riesgo de futura isquemia. El manejo invasivo con PCI es la terapia estándar en pacientes con enfermedad coronaria aguda y reversión de la isquemia e infarto miocárdico. En pacientes con SCA-AI/IMANSTE que tienen obstrucción coronaria < 70 % la PCI es para revascularizar los vasos, tratamiento de la angina que no responde a la medicación y prevenir la oclusión completa que lleve a SCA-IMASTE. Se usan los stent metálicos o liberadores de drogas (DES).

b) PCI (Estrategia invasiva temprana) en pacientes con criterio de alto riesgo (I A) (< 24 horas).

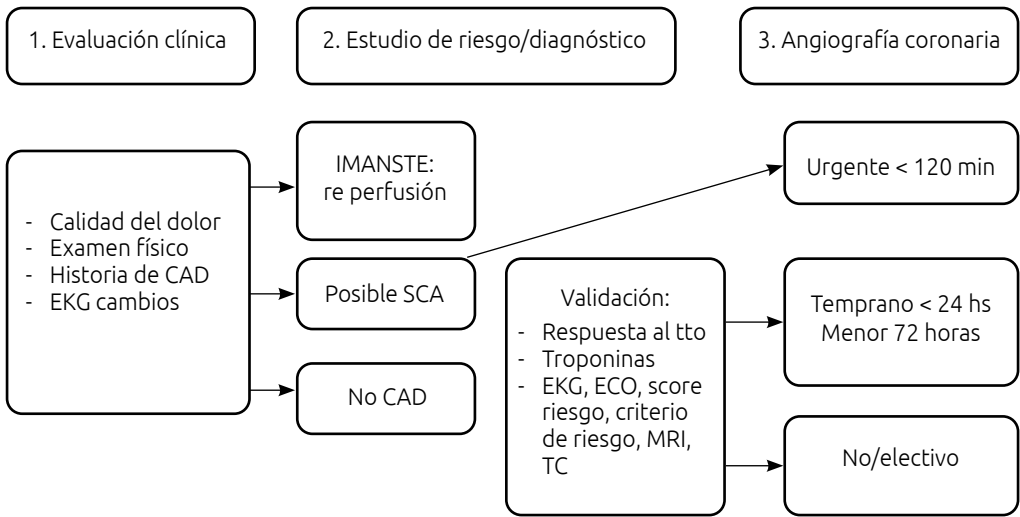


Figura 9: Algoritmo para SCA (Referencia: Corcoran D, Grant P, Berry C. Heart Vasculature 2015;8:131-137).

Se recomienda en pacientes de alto riesgo con cambios en segmento ST y las troponinas, o un score GRACE > 140 (I A). En pacientes de alto riesgo con isquemia recurrente en reposo o una prueba no invasiva de sobrecarga y si la anatomía coronaria es adecuada seguido de PCI o CABG. La mayoría de estudios han demostrado el beneficio significativo del tratamiento invasivo temprano.

c) PCI (estrategia invasiva demorada) en pacientes con riesgo intermedio/alto (entre 24-72 horas) (I A)

Se recomienda en los pacientes con SCA-AI/IMANSTE de riesgo intermedio, pacientes con MD-2, insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min), fracción de eyección ventricular izquierda reducida (FEVI

< 40 %), angina post infarto, angioplastía o cirugía de revascularización previa o un Score Grace >109 y < 140 (I A).

En comparación a la estrategia invasiva **selectiva**, la estrategia invasiva de **rutina** en SCA-AI/ IMANSTE ha mostrado mejorar el cuadro clínico y reducir los episodios SCA (menos riesgo de muerte), subsecuentes hospitalizaciones por SCA y revascularización seguidos a dos años (p < 0.001) (52).

En pacientes sin criterios de riesgo, sin síntomas recurrentes se recomienda test no invasivos de imágenes antes de la evaluación invasiva (I A). Para PCI acceso radial y PCI con DES de nueva generación (I A).

En el 2007 un meta análisis de estudios (54), seguidos por 2 años confirmó una reducción significativa global de la muerte (25 %), el IMA (17 %), o la re hospitalización (21 %) y de la mortalidad durante el seguimiento de la terapia invasiva temprana vs. la terapia conservadora en SAC-AI/IMASTE.

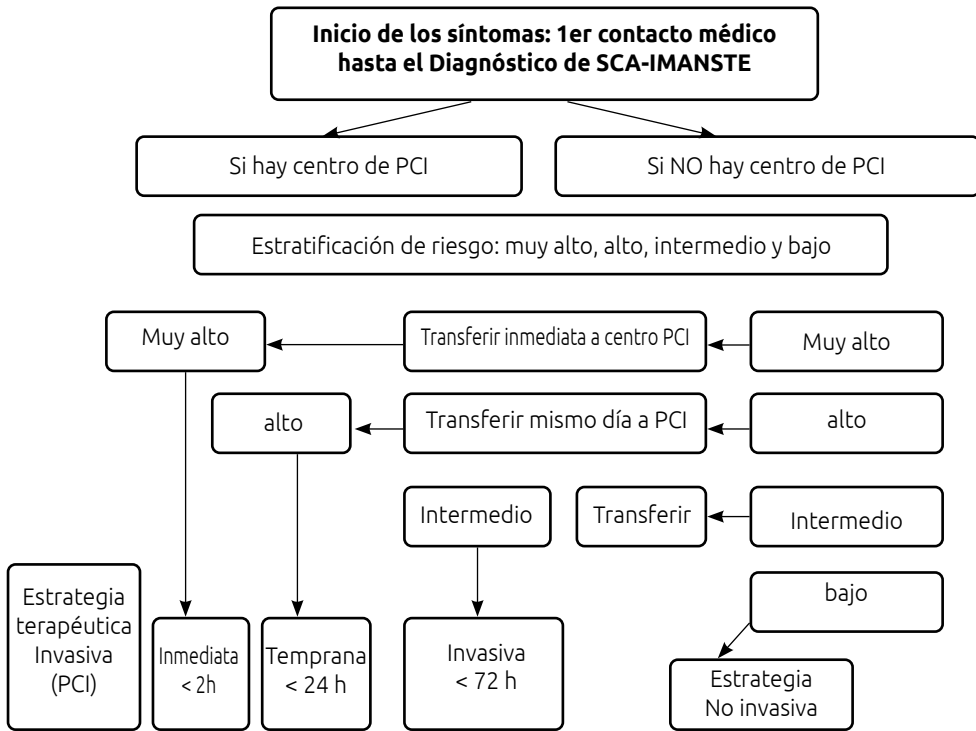


Figura 10: Estrategia de tratamiento de SCA-AI/IMANSTE según el tiempo de inicio del dolor.

Si el centro no cuenta con sala de hemodinámica se recomienda la transferencia a otra institución con mayor capacidad de resolución, según la urgencia del procedimiento (11,12).

En pacientes con CAD de múltiples vasos la estrategia de revascularización (PCI de lesión crítica, PCI múltiples vasos, CABG) se debe basar en la clínica y la severidad de la enfermedad (I C).

En resumen:

La estrategia invasiva temprana es segura y se asocia con menor riesgo de isquemia refractaria y menor estancia hospitalaria. La selección del tiempo óptimo de angiografía coronaria invasiva y revascularización debe guiarse por la estratificación de riesgo individual.

En pacientes de muy alto riesgo se recomienda estrategia invasiva inmediata (< 2horas), de alto riesgo estrategia invasiva temprana (< 24horas), de riesgo intermedio, puede demorarse máximo 72 horas desde la admisión hasta la angiografía coronaria, y en pacientes con bajo riesgo, se recomienda primero hacer test no invasivo con imágenes para isquemia inducible, antes de decidir la estrategia invasiva (2).

Consideraciones en grupos especiales

Mayores de edad

En pacientes >75 años de edad especialmente con DM-2, o enfermedad coronaria de tres vasos (I B) las guías recomiendan terapia médica dirigida por guías, estrategia invasiva temprana, y revascularización (I A) (15), teniendo cuidado en reducir la medicación según la función renal y hepática (5, 15).

Se debe considerar estrategia invasiva y revascularización luego de evaluar los pro y los contra, expectativa de vida, comorbilidades, calidad de vida (IIa A).

Ajustar las dosis de los medicamentos (BBs, IECAs, ARA-II) (IIa C).

Diabéticos mellitus tipo 2

La DM-2 se encuentra presente en uno de cada 4 pacientes con IMANSTE. Las guías recomiendan el mismo tratamiento antitrombótico en personas diabéticas como las no diabéticas (I A), estrategia invasiva sobre no invasivo (I A), y en pacientes con EAC de múltiples vasos estable y aceptable riesgo quirúrgico se recomienda CABG sobre la PCI (stent DES última generación) (I A).

En pacientes diabéticos con CABG previa se recomienda estrategia invasiva temprana debido al riesgo aumentado de mortalidad y morbilidad, en los que van a PCI se recomienda DES de nueva generación sobre BMS (I A). Además, de un buen control de la glucosa a < 180 mg/dl (II C) y evitar episodios hipoglucémicos, monitoreo de la función renal (IIa C) (2).

Enfermedad renal crónica

Las guías recomiendan monitoreo de la función renal con la depuración de la creatinina y estimación de la tasa de filtración glomerular (I B, C), en caso de depuración $< 30 \text{ cc/min/1.73 m}^2$ se prefiere utilizar HNF como anticoagulante. Las guías ACC/AHA recomiendan estrategia invasiva en ERC leve a moderada (estadio 2-3) (IIa B).

Recomiendan CABG más que PCI en pacientes con ERC con expectativa de vida > 1 año, y PCI sobre CABG en pacientes con menos expectativa de vida < 1 año (IIa B) (15). Además, ajustar la dosis de los medicamentos y de los líquidos isotónicos (I A).

Dependiendo del grado de la función renal, se recomienda cambiar a ACO parenteral (I B).

Pacientes con IC aguda e IC estable en SCA-AI/IMANSTE

- En pacientes con IC agudo con angina refractaria, desviación del segmento ST o shock cardiogénico se recomienda angiografía coronaria inmediata (I B).
- Se recomienda ecocardiograma en emergencia para evaluar función y estructura cardíaca (I C).
- Se recomienda PCI inmediata en shock cardiogénico si la arteria coronaria es accesible (I B).
- Se recomienda CABG de emergencia en shock cardiogénico (I B).
- Se debe considerar balón de contra pulsación aórtico si el paciente tiene inestabilidad hemodinámica/shock cardiogénico debido a complicaciones mecánicas (IIa C). Pero, no se recomienda como rutina.
- En pacientes con IC estable (FEVI $< 40 \%$) se recomienda IECA/ARA-II, BBs, MRAs (de preferencia el eplerenone (I B) para reducir el riesgo de muerte, recurrencia de IMA y hospitalización por IC (I A).
- Se recomienda cardiodefibrilador en pacientes con IC sintomáticos (FEVI $< 35 \%$) a pesar de la terapia óptima 40 días después del evento agudo y sin opción de revascularización, con expectativa de vida > 1 año (I A).
- En pacientes con EAC y FEVI $< 35 \%$ se debe considerar test de isquemia residual y luego revascularización antes de profilaxis con cardiodefibrilador (IIa B).

Manejo de fibrilación auricular en SCA-AI/IMANSTE (figura 11)

- Se recomienda ACO si no hay contraindicaciones (I A), dosaje de troponinas (IIa C)
- Si hay inestabilidad hemodinámica se recomienda cardioversión eléctrica (CVE) (I C). Si no hay urgencia para restaurar el ritmo sinusal se recomienda CVE o farmacológica en su

primer episodio si la fibrilación auricular es < 48 horas, previa anticoagulación de 3 semanas y continuar la ACO por 3 semanas más (I C).

- Se recomienda BBs para reducir la frecuencia ventricular si el paciente está estable (I C), y si no es suficiente puede considerarse digitálicos EV (deslanocido C) (IIb C), puede considerarse verapamilo o diltiazem si no hay contraindicaciones (IIb C).
- No se recomienda antiarrítmicos tipo I (encainide o flecainide) (III B).

La terapia doble NACOs más I-P2Y12 se asocia con reducción de sangrado, incluso hemorragia intracraneal. Sin embargo, este beneficio es contrabalanceado por el alto riesgo de ocurrencia de isquemia relacionado al stent pero no a isquemia cerebrovascular (55).

Mujeres

La edad de presentación del IMANSTE/AI es una década mayor que los varones y los síntomas de presentación son atípicos. En mujeres embarazadas considerar la terapia guiada por la isquemia, y si esta falla se debe proponer terapia invasiva considerando los riesgos y los beneficios.

Tratamiento a largo plazo SCA-AI/IMANSTE

Una regla nemotécnica es el ABCDE (A: Aspirina, antianginosos; B: Beta-bloqueadores, presión arterial (BP); C: Colesterol, cigarros; D: Dieta, Diabetes; E: Educación, ejercicios) (11). Es decir:

1. Tratamiento intensivo con estatinas a dosis altas para reducir el LDL-Colesterol.
2. IECAs o ARA-II, para estabilizar la placa aterosclerótica o retardar la progresión de la aterosclerosis, BBs, MRAs.
3. Si la FEVI <45 %, hipertensión (meta PAS < 140 mm Hg), DM-2 (meta PAS < 85 mm Hg) (I A).
4. Terapia dual con ASA e inhibidores de P2Y12 por lo menos durante 1 año.
5. Medidas higiénico dietéticas de cambio de estilo de vida relacionado a la dieta, ejercicios de rehabilitación, control de peso, dejar de fumar.

Estatinas

El nivel de LDL-C alto por mucho tiempo ha mostrado ser un mayor contribuyente en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Estudios como el 4S, MIRACLE, IMPROVE-IT (con estatinas) y el estudio ODYSSEY OUTCOMES (con alirucumab), recomiendan en todos los pacientes con SCA su uso temprano e intensivo para bajar los niveles de LDL-C (62).

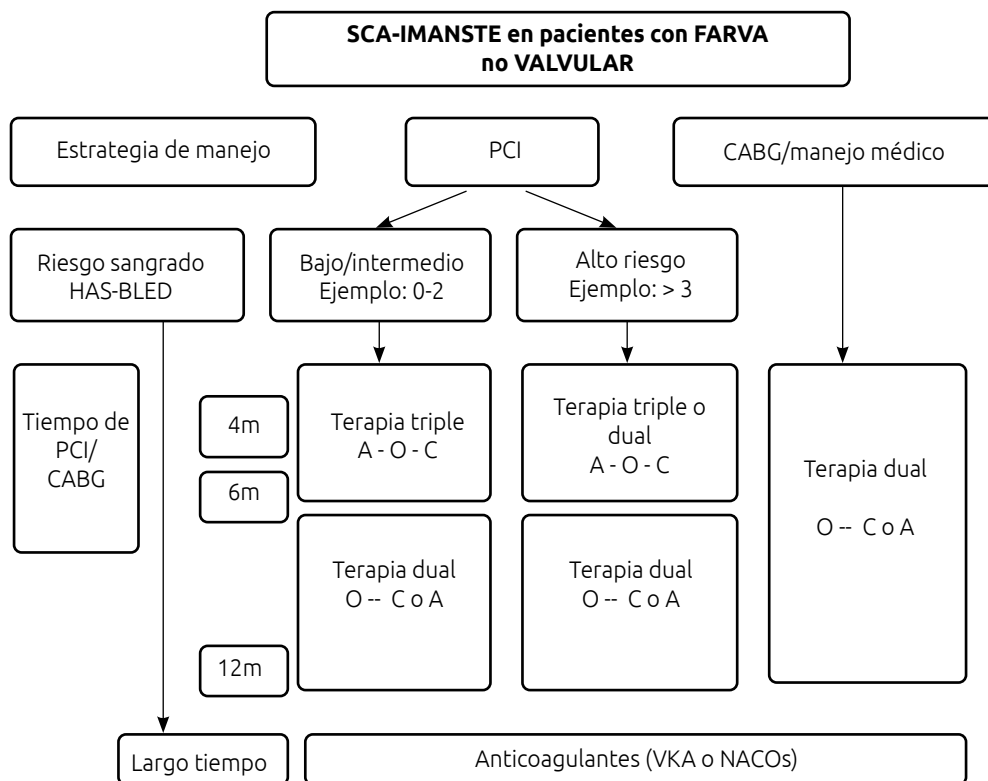


Figura 11: Estrategia antitrombótica en SCA-AI/IMANSTE y FARVA (55).

(Leyenda: O= anticoagulantes, A= aspirina 75 a 100 mg/día, C= clopidogrel 75 mg/día)

Se debe iniciar estatinas de alta intensidad desde el inicio de la hospitalización (atorvastatina 40 a 80 mg/d) y mantener el esquema de manera indefinida (atorvastatina, rosuvastatina), estas han demostrado reducción de muerte coronaria, IMA (56). El beneficio de las estatinas se observa inclusive cuando se inician antes de la angioplastía, reduciendo los infartos. El estudio IMPROVE IT (41) que redujo el LDL-C a < 53 mg/dl demostró un ligero beneficio de asociar ezetimibe a simvastatina 40 mg/d, en 7 años de seguimiento en pacientes con SCA-AI/IMANSTE (47 %). Basado en este estudio puede considerarse agregar ezetimibe, si la estatina a la dosis más alta tolerada no logra un LDL < 70 mg/dL. Ninguna otra asociación ha demostrado beneficio.

Antiplaquetarios

Se debe indicar aspirina 81 a 325 mg por día de manera indefinida en todos los pacientes, solo en alérgicos a la aspirina se considera clopidogrel 75 mg/d. En pacientes que solo recibieron

tratamiento médico se recomienda DTAP durante 12 meses, (aspirina 81 a 325 mg/d con clopidogrel 75 mg/d o aspirina 81 mg/d con ticagrelor 90 mg cada 12 horas) (57).

En los pacientes sometidos a angioplastia sea con stent metálico o DES se recomienda DTPA durante por lo menos 12 meses, los esquemas de aspirina y clopidogrel han sido superados por la combinación de aspirina con ticagrelor o prasugrel.

Existe una publicación reciente sobre el uso prolongado de ticagrelor por 33 meses (estudio PEGASUS TIMI 54) (58) mostrando una reducción significativa de muerte cardiovascular, infarto y ACV, pero sin reducción de la mortalidad total.

Antianginosos

Nitroglicerina sublingual para los episodios de angina. El uso crónico de nitratos está limitado por el desarrollo de tolerancia y la falta de estudios que demuestren reducción de eventos, pueden utilizarse en pacientes sintomáticos que sean refractarios a la terapia mencionada y que no sean candidatos para revascularización (59). Los otros fármacos para el manejo de la angina son los BBs y los BCC (si no presenta disfunción sistólica).

Recomendaciones de revascularización vs. Terapia médica (jacc vol 61,23,2013):

- Enfermedad coronaria izquierda no protegida: CABG (I B)
- Enfermedad coronaria de 2-3 vasos con o sin CAD izquierda descendente anterior proximal: CABG (I B).
- Sobrevida de muerte cardiaca súbita: CABG, PCI (I B).

Estratificación de riesgo antes del alta

1. Test no invasivos en paciente de riesgo bajo e intermedio libre de isquemia y EKG normal en reposo (I C).
2. Test de imágenes en pacientes con depresión del segmento ST en reposo, hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama del Has de his, defectos de conducción interventricular, en pacientes con limitaciones físicas (I B).
3. Hacer angiografía coronaria en pacientes que fallan al tratamiento médico intensivo (I B).
4. Test no invasivo (ecocardiograma o radionucleos) para evaluar la función VI en pacientes con SCA definitivo, que no se programan para angiografía (I B).

Resumen de medicamentos usados para ai/imanste estable

1) Agentes anti isquémicos y antitrombóticos/Anti plaquetarios:

- Aspirina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelol (anti plaquetarios) (I B).
- Beta bloqueadores (anti isquémicos) (I B).
- IECAs (FEVI < 40 % o ICC FE> 40 %) (I A, IIa A)
- Nitratos (anti anginosos) para síntomas isquémicos (I C).
- BCC (no de acción corta) para síntomas isquémicos, cuando los BBs no son exitosos (I B).
- Dipyridamol (antiplaquetario) (III A).

2) Agentes de Prevención Secundaria y otras indicaciones:

- Estatinas, cuando factor riesgo LDL-C >70 mg/dl (I A).
- Fibratos y Niacinas, cuando HDL-C <40 mg/dl (IIa B).
- Tratamiento de la HTA (I A), Diabetes (I B).

Conclusiones de manejo de sca-ai/imanste (figura 11)

1.- Los pacientes que tienen riesgo bajo deben tratarse con estrategia conservadora temprana con antiagregantes (ASA y clopidogrel), nitratos, BBs y un anticoagulante.

2.- En los pacientes con riesgo moderado a alto (troponina positiva, cambios en el segmento EKG, y puntuación Killip >3) además de los medicamentos antes mencionados se prefiere una estrategia invasiva temprana.

Debe añadirse los inhibidores IIb/IIIa en los pacientes inestables o en el momento de la PCI. El clopidogrel debe empezarse desde el ingreso.

3.- En pacientes con estrategia inicial conservadora sin síntomas de IC, isquemia o arritmias serias, debe hacerse un test de estrés (I B) y si este es de bajo riesgo hacer angiografía diagnóstica (I A). Además, continuar con ASA (I A), discontinuar IIa/IIIb (I B) y continuar con HNF y discontinuar la enoxaparina y Fondaparinux 24 horas antes de la CABG y seguir con HNF (I B).

4.- En pacientes que estén recibiendo un I- P2Y12 deben suspenderse 5-7 días antes de la CABG (I B).

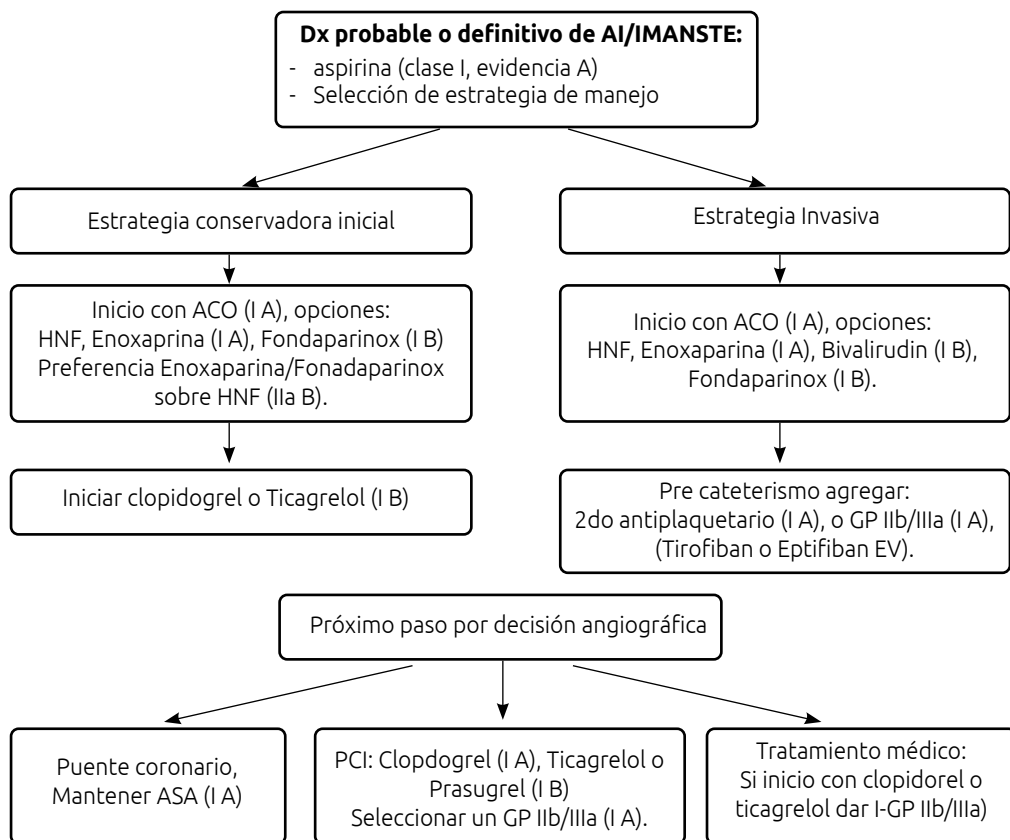


Figura 12: Algoritmo para el manejo inicial de definido o probable AI/IMANSTE (clase I y IIa) (referencia: JACC, vol 61; num 23, pg 179-347, 2013).

5. En pacientes en quienes se ha seleccionado PCI deben continuar con ASA (I A), y dosis de carga de un I-P2Y12 antes de la angiografía (I A) y si el caso no es complicado discontinuar la terapia anticoagulante (I B).
6. En pacientes con SAC-AI/IMANSTE que no tengan lesiones obstructivas significativas en la angiografía y se decida terapia médica pueden continuar con ASA o anticoagulación (I C).
7. En los pacientes que se elija terapia médica, pero con EAC en la angiografía deben continuar con ASA (I A), continuar con HNF por 48 horas, continuar con la enoxaparina (I A) o fondaparinux (I B) durante la hospitalización o mayor de 8 días (I A).

8. En pacientes en quienes se elija la estrategia conservadora y vayan a angiografía o test de estrés continuar con ASA indefinidamente (I A), continuar con NHF por 48 horas (I A), enoxaparina o fondaparinox por 8 días y luego discontinuar (I B, clopidogrel por 12 meses).
- 9.- En pacientes en quienes se ha seleccionado PCI pueden recibir I-GP IIa/IIIb especialmente si son troponina-positiva o de alto riesgo (I A), si la FEVI es < 40 % hacer angiografía y si es > 40 % hacer test de estrés (I B).
10. De los NACOs solo el rivaroxaban mostró beneficio de reducir la mortalidad CV en pacientes con SCA/IIIMANSTE, los demás no mostraron beneficio.

Pronóstico

En cuanto a la evolución natural, los pacientes con AI tienen una menor mortalidad a corto plazo (1.5-2 %) que los pacientes con IMANSTE o IMASTE desde la primera presentación hasta los 30 días. Estos dos últimos tienen una mortalidad similar entre el 3-5 %. La mortalidad temprana en la AI/IMANSTE es menor que en los pacientes con IMASTE. Por el contrario, el resultado a largo plazo en cuanto a mortalidad y episodios no mortales es peor en los pacientes con AI/IMANSTE que en aquellos con IMASTE, probablemente debido a mayor edad, mayor extensión (11).

Los indicadores clínicos de mayor pronóstico son:

Edad avanzada (>70 años), DM-2, angina pos IMA, enfermedad vascular o cerebrovascular previa; presentación clínica según la clasificación de Braunwald, cambios en el segmento ST y onda T en el EKG, marcadores de necrosis (troponinas, CK-MB) e inflamación cardiaca (proteína C reactiva) y hallazgos angiográficos. Las troponinas I y T son marcadores de elección de necrosis celular miocárdica (pero no indican la causa) y de placa aterosclerótica activa por lo que son indicadores de pronóstico. En segundo lugar, tenemos a la CK-MB útil en el diagnóstico de extensión de IMA y de IMA peri procedimiento (11).

Referencias

1. Libby, P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and their implications for therapy. *New England Journal of Medicine* 2013; 368: 2004 – 13.
2. Roffi M, Patrono C, Cillet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2015, August 29.
3. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a réquiem?. *Circulation* 2013;127:2452-2457.
4. Toutousaz, K., Benetos, G., Vulnerable plaque imaging: Updates on new pathobiological mechanisms. *Eur Heart J* 2015. 36: 3147 – 3154.
5. Giugliano R., Cannon C., Braunwald E. Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes. In Braunwald's *Heart Disease. A Text Book of Cardiovascular Medicine*. 10 th edition. 2015. Elsevier

6. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al: Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 357:2001, 2007.
7. Van Es RF, Jonker JJC, Verheugt FWA, et al: Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): A randomized controlled trial. *Lancet* 360:209,2002.
8. Anderson JL, Adams CD, Atman EM, et al: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *Circulation* 116:803,2007.
9. Ong P, Athanasadis A, Hill S, et al: Coronary artery as a frequent cause of acute coronary syndrome: The DASPARE study. *J Am Coll Cardiol* 52:523, 2008.
10. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al: Heart disease and stroke statistics-2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics subcommittee. *Circulation* 119:480, 2009.
11. Amsterdam E., Wenger N., Brindis R., Casey D., et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the Management of Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014. 130: e344 - e426.
12. Ibanez B, James S, Agewall S, 2017 ESC guidelines for the management of AMI inpatients with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2017;39:119-177 (2018).
13. Jaffe AS, Babini L, Apple FS: *Biomarkers in acute cardiac disease: The present and the future*. *J Am Coll Cardiol* 48:1, 2006.)
14. Hochtman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al: Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 341:226, 1999.
15. Alame AJ, Karatasakis A, Karacsony J, et al. Comparison of the ACC/AHA and the ESC guidelines for the management of patients with non-SR-segment elevation acute coronary syndromes. *Coronary artery disease* 2017;28:294-300.
16. Tamunoinemi BM, Ikechukwu I, Guy R, et al. Non-St elevation acute coronary syndromes. Review. *Current Problems in Cardiology*. 2016.
17. Khot UN, Khot MB, CT, et al: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 290:898, 2003.
18. Bandstein, N., Ljkung, R., Johansson M., Holzsmman, M..Undetectable High-Sensitivity Cardiac Troponin T level in the Emergency Department and Risk Myocardial of Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014. Vol 63 (23): 2569 – 78.
19. Braunwald E: Noninvasive detection of vulnerable coronary plaques: Locking the barn door before the horse is stolen. *J Am Coll Cardiol* 54:58,2009.
20. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, et al. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit. *Cir Caridiovasc Imaging* 2013;6:202-209.
21. Cury RC, Shash K, Nagury JT, et al: Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. *Circulation* 118:839,2008.
22. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O et al: Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Inter Med* 163:2345, 2003.
23. Atman EM, Cohen M, Bernink pj, et al: The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 284:835,2000
24. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *JACC* 2010;55:2556-2566.

25. Collet JP, Silvain J, Range G, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation. *Lancet* 2014;384:1577-1585.
26. Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;131:2143-2150.
27. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al: Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 73:331,1986.
28. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al: Beta-blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 27:335,1985.
29. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group: The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 319:385,1998.
30. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 359:2417,2008.
31. Wiviott, S., Braunwald, E., et al. Prasugrel vs Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2007. 357: 2001 – 15.
32. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922-2932.
33. Antithrombotic Trialists Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324:71,2002.
34. Antithrombotic Trialists Collaboration. Antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
35. Cattaneo: New P2Y12 blockers. *J Thromb Haemost* 7(Suppl 1):262,2009.
36. Wallentin, L., Becker, R., et al. Ticagrelor vs Clopidogrel in patients with Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2009. 361: 1045 – 57.
37. Stone, G., McLaurin, B. et al. Bivalirudin for patients with Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2006, 355: 2203 – 16.
38. Falk E., Nakano M., Bentzon J., Finn A., Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *European Heart Journal* 2013; 34: 719 – 728.
39. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomized clinical trials. *Lancet* 359:189,2002.
40. Eikelboom JW, anand SS, Malmberg K, et al: Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: A meta-analysis. *Lancet* 355:1936,2000.
41. Silvain J, Beygui F, Barthalemy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus HNF during percutaneous coronary interventions. *BMJ* 2012;344:553.
42. Yusuf, S., Mehta, S., et al (the OASIS committee). Comparison of Fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1464 – 67.
43. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al: Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: The ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 295:1531,2006.
44. Stone, G., McLaurin, B., et al. Bivaruridin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2203 – 16.
45. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
46. Opie LH, Victor RG, Kapla NM. Diuretics. *Drugs for the Heart* 2013, 8th edition.

47. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. Treatment following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088-2093.
48. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischemic events including stent thrombosis in patients with ACS treated with PCI and stent in the TRITON-TIMI 38 trial. *Lancet* 2008;371:1353-1363.
49. Gurbet PA, Bliden KP, Butter K, et al. Randomized double-blind assessment of the onset and the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable CAD. *Circulation* 2009;120:2577-2585.
50. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ACS. *NEJM* 2009;361:1045-1057.
51. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, et al. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with ACS. *Circulation* 2013;128:1055-1065.
52. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, et al. Benefit of early invasive therapy in ACS. *JACC* 2006;48:1319-1325.
53. Bavry A, Kumbhani D, et al. Benefit of early invasive therapy in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1319-25.
54. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357:2176,2007.
55. Gargano G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. Triple antithrombotic therapy in patients with AF following PCI. *European Heart J* 2019;0:1-11.
56. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL Cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
57. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357:2001,2007.
58. Bonaca, M., Bhatt, D., et al. Long-Term use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015. 372: 1791 – 800.
59. Cannon, C., Blazing, M., et al. Ezetimibe added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015. 372: 2387 – 97.
60. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The risk continuum of atherosclerosis and its implications for defining CHD by coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2467-2478.
61. Oler A, Whooley MA, Oler J, et al. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. *JAMA* 1966;276:811-5.
62. Szummer K, Jernberg T, Wallentin L. From early pharmacology to recent pharmacology interventions in ACS. *JACC* 2019;74:1618-36.
63. Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, et al. Bivalirudin vs heparin monotherapy in myocardial infarction. *NEJM* 2017;377:1132-42.
64. Sasaki M, Tahara N, Abe T, et al. FDG-PET reveals coronary artery inflammation preceding to cardiac allograft vasculopathy progression. *Eur Heart J* 2016;doi:10.1093/eurheartj/ehw082.
65. Wang TY, Zhang M, Fu, et al. Incidence, distribution, and prognostic impact of occluded culprit arteries among patients with non-ST-elevation ACS undergoing angiography. *Am Heart J* 2009;157_716-723.
66. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomized multicenter trial. *Lancet* 2015;385:2465 – 2476.
67. 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.

Capítulo 9

TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA CRÓNICA ESTABLE

TERAPIA TRIPLE DESPUÉS DE SCA Y PCI EN PACIENTES EN ANTICOAGULACIÓN ORAL CRÓNICA

Introducción

Los anticoagulantes orales (ACO) como los antagonistas de la vitamina K (VKAs) están indicados para la profilaxis y tratamiento de trombosis venosa y embolia pulmonar, así como también para la profilaxis y tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con fibrilación auricular (FA), reemplazo valvular cardiaco en infarto de miocardio; pero también tenemos los ACO no antagonistas de la vitamina K (NACOs), que no requieren monitoreo de laboratorio (1). Las guías europeas para el manejo de FA recomiendan los ACO (clase I) en varones con FA con score CHA₂DS₂-VASc > 2, mujeres CHA₂DS₂-VASc > 3, pero deben ser considerados también en varones con score > 1 y en mujeres con score > 2 (clase IIa) (2,3). Los NACOs son considerados drogas de primera línea para prevención de tromboembolismo en pacientes con FA (en preferencia a los VKAs) pero no se recomiendan en pacientes con FA y prótesis valvulares mecánicas y estenosis mitral moderada-severa (figura 1).

En pacientes que van a intervención coronaria percutánea (PCI) con o sin síndrome coronario agudo (SCA) la terapia antiplaquetaria dual (TAD) a bajas dosis de aspirina e inhibidor de P2Y₁₂ es la terapia para la profilaxis antitrombótica (3). La enfermedad arterial coronaria coexiste en 20 %-30 % de pacientes con FA, y aproximadamente 5 %-7 % de pacientes con PCI presentan FA. Los ACO son superiores a la TAD o terapia anti plaquetaria simple en la prevención de eventos cardioembólicos, pero la TAD es superior a los ACO para prevenir la trombosis del stent y la recurrencia de eventos coronarios (3).

Terapia triple o dual antitrombótica (figura 2)

Dos estudios han explorado la seguridad y mejoría antitrombótica. El estudio WOEST en pacientes con stent coronario a un año de PCI encontró que la terapia antitrombótica dual (TAD) (sin aspirina o reduciendo la duración de la terapia triple) en pacientes con ACO redujo en 64 % la tasa de episodios de sangrados menores en comparación a la terapia antitrombótica triple (TAT) (terapia doble antiplaquetaria y warfarina), sin aumentar el riesgo de eventos trombóticos, la mortalidad de todas las causas fue significativamente baja (4).

El estudio ISAR-TRIPLE en pacientes con PCI y stents con drogas tratados con clopidogrel y ACO, no encontró diferencia entre la combinación de eventos isquémicos y sangrado a los 6 meses. El mensaje de estos dos estudios es la necesidad de reducir la duración de la terapia triple.

En cuanto a la terapia dual y triple con los NACOs (figura 2), los estudios que compararon NACOs vs. VKAs en FA (RE-LY, ARISTOTELES y ENGAGE-AF) la TAT mostró mayor riesgo de sangrado con dabigatran, apixaban y edoxaban, respectivamente, con igual eficacia y seguridad que la warfarina (1).

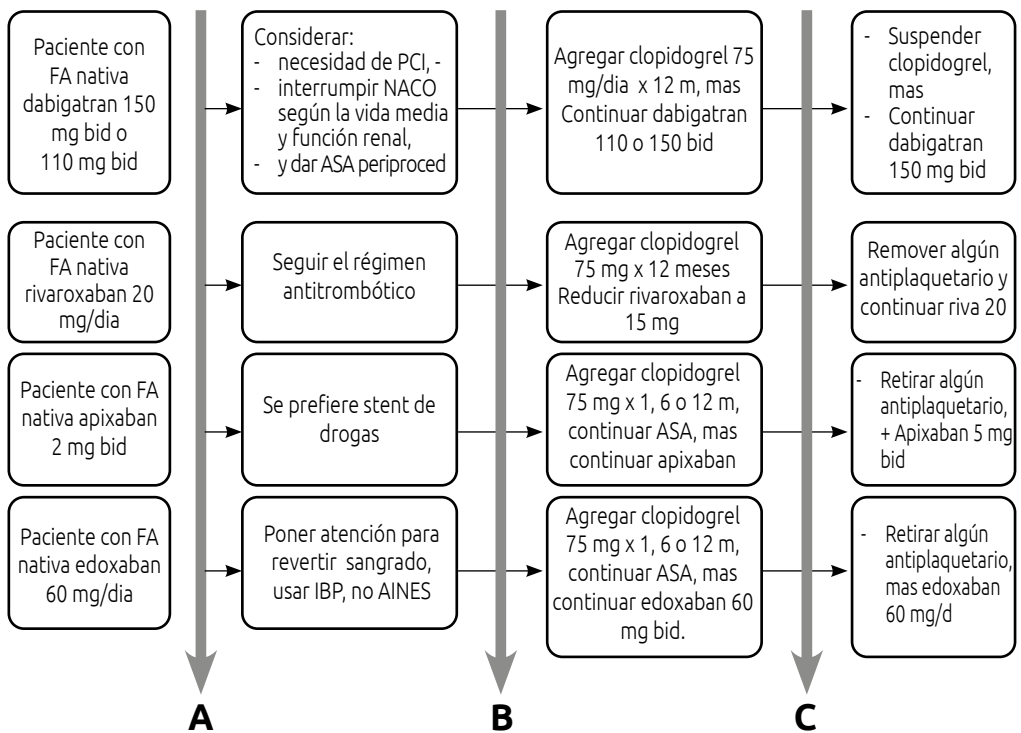


Figura 1: Algoritmo práctico para la terapia antitrombótica en pacientes con FANV en tratamiento anticoagulante oral con NACOs que van a PCI con o sin SCA.

NACOs en enfermedad aterosclerótica crónica estable (EACE)

En pacientes con SCA se evaluó eficacia y seguridad de NACOs. El estudio APPRAISE 2 (apixaban), fue terminado tempranamente debido al aumento de eventos de sangrado mayor sin beneficio en la reducción de eventos isquémicos (1,5). Contrariamente, en el estudio ATLAS-ACS-2, el ribaroxaban a bajas dosis (2.5 mg bid) en pacientes pos SCA redujo significativamente los MACE y mortalidad de todas las causas, pero también aumentó los sangrados mayores e intracraneales (6). La agencia europea de medicina (EMA) actualmente indica el rivaroxaban en pacientes con SCA y valores altos de biomarcadores cardiacos para la prevención de eventos ateroscleróticos en combinación con DTAP (IIb) (7). Esta recomendación no es para pacientes con SCA y FA debido a que las dosis aprobadas para prevención de stroke es 20 mg/día).

En el 2017 el COMPASS study, en 27 000 participantes con enfermedad vascular aterosclerótica estable (EVAE) (enfermedad arterial coronaria y enfermedad arterial periférica) evaluó un punto primario compuesto de muerte CV, stroke, o infarto de miocardio rivaroxaban 2.5 mg bid más aspirina 100 mg día, rivaroxaban 5 mg bid, o aspirina 100 mg día seguidos por 23 meses, concluyendo que los pacientes que recibieron ribaroxaban 2.5 mg bid más aspirina tenían mejores resultados y más eventos de sangrados mayores que los que recibieron aspirina sola (8).

NACOs en EACE e Insuficiencia cardiaca

En este mismo estudio pacientes con historia de insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección reducida (ICFER) (IC leve a moderada crónica), la combinación de rivaroxaban y aspirina vs. aspirina sola produjo similar beneficio relativo pero mayor beneficio absoluto (32 %, HR, 0.68, ARR 2.4 %) en comparación a los pacientes sin IC (21 %, HR, 79).

Estudios previos como el COMANDER-HF pacientes con enfermedad arterial coronaria (CAD), IC con baja FE (< 40 %), y reciente exacerbación de la IC, seguidos por 12 meses bajas dosis de rivaroxaban no redujo el riesgo relativo de los puntos combinados (muerte, IMA o stroke), pero si redujo en 34 % el riesgo de stroke y en 17 % de IMA. Estos resultados son similares al estudio COMPASS con pacientes con ICFE < 40 %; es decir, los hallazgos fueron neutros. En el COMPASS con IC leve-moderada, la combinación de ribaroxaban 2.5 mg bid y aspirina vs. aspirina sola redujo el riesgo relativo, pero alta reducción del riesgo absoluto para los MACE y mortalidad comparada a los sin IC.

La tasa de mortalidad total, IMA y stroke en el estudio COMANDER—HF fue mayor que en el estudio COMPASS (23 % vs. 13 %), con tiempo de seguimiento similar.

Las poblaciones del COMANDER HF, ATLAS ASC-2, y COMPASS fueron diferentes, pero si se toman juntos, los resultados sugieren que el rivaroxaban 2.5 mg bid tiene beneficios antitrombóticos en pacientes con IC crónica, especialmente IC leve a moderada, quienes no han tenido una descompensación reciente o tengan IC avanzada (8).

Conclusión

En pacientes con CAD o enfermedad arterial periférica (PAD) crónica, rivaroxaban 2.5 mg bid con aspirina produce similares reducciones del riesgo relativo pero mayor beneficio de reducción del riesgo absoluto en pacientes con IC leve a moderada, quienes no hayan tenido descompensación reciente de la IC o tengan IC avanzada.

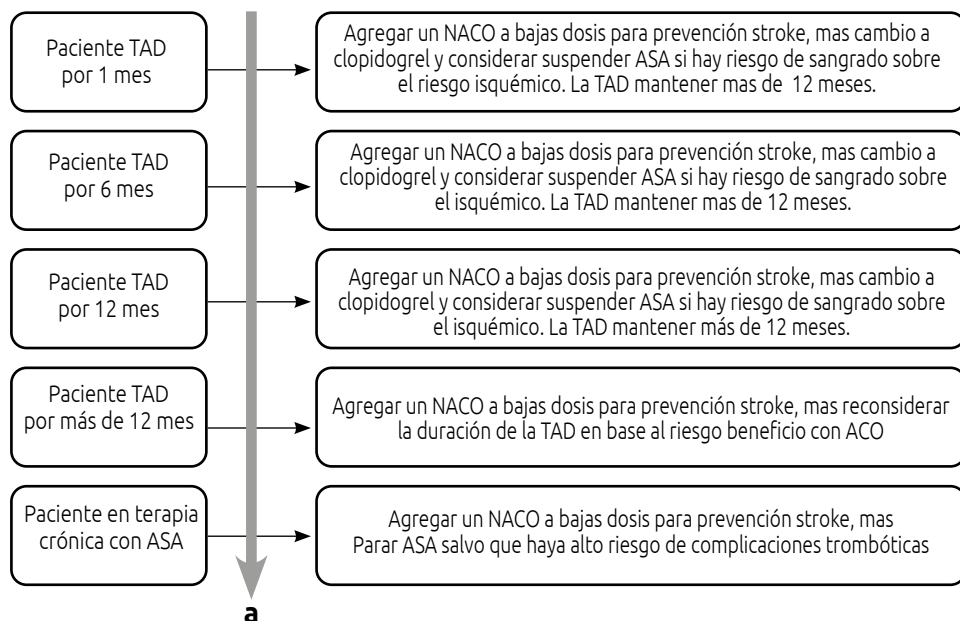
La combinación de ACO y drogas anti plaquetarias aumentan el riesgo de sangrado. La TAT es recomendado en pacientes con FA en PCI y/o SCA en un periodo corto en pacientes donde prevalecen las complicaciones isquémicas evitando en lo posible los sangrados.

Terapia antitrombótica en prevención secundaria en EACE

En pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular (CV) o enfermedad aterosclerótica estable (EACE) a pesar de una buena prevención secundaria aún queda un significativo riesgo residual de eventos debido a enfermedad CV (ECV) con una tasa de 15-20 % de muerte CV, IMA, o stroke debido a ECV a 3-4 años.

Se ha evaluado la terapia antiplaquetaria solos o en combinación en pacientes con enfermedad aterosclerótica. El estudio CAPRIE en > 20 000 pacientes con enfermedad aterosclerótica sintomática el clopidogrel comparado a la aspirina redujo el riesgo de MACE (mortalidad CV/ IMA/ Stroke) ($p=0.043$), pero no redujo la mortalidad o stroke. En un sub análisis del estudio CHARISMA la combinación de clopidogrel con aspirina en pacientes con ECV previa produjo un beneficio en MACE ($P=0.046$), pero con mayores sangrados ($p<0.001$).

En el estudio PEGASUS en pacientes que tuvieron IMA 3 años antes, la combinación de ticagrelol 60 o 90 mg bid más aspirina vs. aspirina sola redujo el riesgo de muerte CV, IMA, o stroke (26 %, $P=0.004$), pero con mayor sangrado ($p<0.001$).



a= FA de novo con indicación de ACO

Figura 2: Terapia antitrombótica en pacientes con SCA/PCI con indicación de terapia antiplaquetaria y FA de novo con indicación de ACO.

También se han evaluado los NACOs en pacientes con enfermedad aterosclerótica estable. El estudio COMPASS en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica estable (CAD y/o PAD) la combinación de un nuevo anticoagulante oral (NACO) rivaroxaban 2.5 mg bid y aspirina demostró un beneficio clínico neto en la reducción de la muerte CV, IMA, o stroke (4.7 % muerte CV, stroke IMA, sangrado fatal con rivaroxaban vs. 5.9 % con aspirina) ($p < 0.0001$), y muerte de todas las causas, eventos adversos en miembros inferiores, pero con un aumento en sangrado mayor (HR 1.70, $P < 0001$).

La eficacia antitrombótica de prevención secundaria en enfermedad vascular estable (muerte CV/IMA/stroke, muerte CV, stroke, IMA, MALE, amputación) fue mayor con la combinación de rivaroxaban más aspirina (COMPASS study: reducción de eventos 24 %-muerte CV/IMA/stroke, muerte CV 22 %, stroke 42 %, amputación 52 %, eventos adversos de miembros 47 %), que clopidogrel más aspirina (CAPRIE, CHARISMA), ticagrelol más aspirina (PEGASUS). Todas las estrategias antitrombóticas aumentan el sangrado. En el COMPASS hubo un aumento absoluto de sangrado de 1.2 % en 23 meses (0.63 %/año).

En cuanto a la eficacia y mejoría de la mortalidad en el contexto de prevención secundaria de enfermedad vascular aterosclerótica estable, la opción clínica más atractiva es el régimen del

estudio COMPASS, seguido por el régimen del estudio PEGASUS. Ambos reducen los eventos isquémicos sin aumento significativo en la hemorragia intracraneal.

El impacto del COMPASS es de similar magnitud a otros regímenes aceptados de prevención secundaria (aspirina, bajar los lípidos, bajar la presión, IECAs), en reducir los puntos compuestos de muerte CV, IMA, o stroke. Reduce los MALE y mortalidad CV y total.

Resumen del efecto de algunos regímenes en la prevención secundaria de EACE:

- Reducción de lípidos: MACE 21 %, mortalidad 9 %, stroke 15 %, IMA 24 %.
- Reducción de la presión arterial: MACE 20 %, mortalidad 13 %, stroke 27 %, IMA 17 %.
- IECAs: MACE 18 %, mortalidad 14 %, stroke 23 %, IMA 18 %.
- Aspirina: MACE 19 %, mortalidad 9 %-NS, IMA 20 %.
- COMPASS (rivaroxaban+aspirina): MACE 24 %, mortalidad 18 %, stroke 42 %, IMA 14 %-NS.

Manejo de pacientes que están en ACO y van a PCI con o sin SCA

La sociedad Europea de Cardiología (SEC) recomienda minimizar las complicaciones relacionadas a PCI con:

Estrategias que enfoquen la isquemia y el sangrado.

La duración de la TAT debe ser tan corta posible teniendo como alternativa la TAD.

Usar si fuera posible los NACOs en reemplazo de los VKAs a dosis bajas efectivas aprobadas para la prevención de stroke en FA.

Considerar el INR cuando se usan los VKAs, y

Usar de rutina los inhibidores de la bomba de protones (figuras 1,2).

En pacientes que prevalece el riesgo de isquemia se recomienda un mes de TAT (warfarina, aspirina y clopidogrel) independiente del tipo de stent, si el paciente es de alto riesgo de isquemia debido a SCA u otros procedimientos o características anatómicas se considera duración de 6 meses. Luego de concluido el periodo de TAT se recomienda un régimen de TAD (warfarina y asa clopidogrel) por más de 12 meses, seguido por un solo ACO como lo avalan algunos registros (9), pero la TAD puede ser considerada más tiempo en pacientes de muy alto riesgo de eventos trombóticos.

En pacientes que preocupa el riesgo de sangrado, la TAT no debe ser más de un mes o puede usarse TAD como alternativa (ACO y clopidogrel) (IIa). En base al estudio PIONEER-AF se recomienda rivaroxaban 15 mg/día con aspirina y/o clopidogrel. Según el estudio RE-DUAL PCI se puede usar dabigatran 110 mg y 150 mg agregado a clopidogrel por 12 meses (10).

En resumen, la terapia triple antiplaquetaria se recomienda en pacientes con FA que se presentan con SCA y/o PCI la que debe ser lo más corta posible para evitar los sangrados (figura 3).

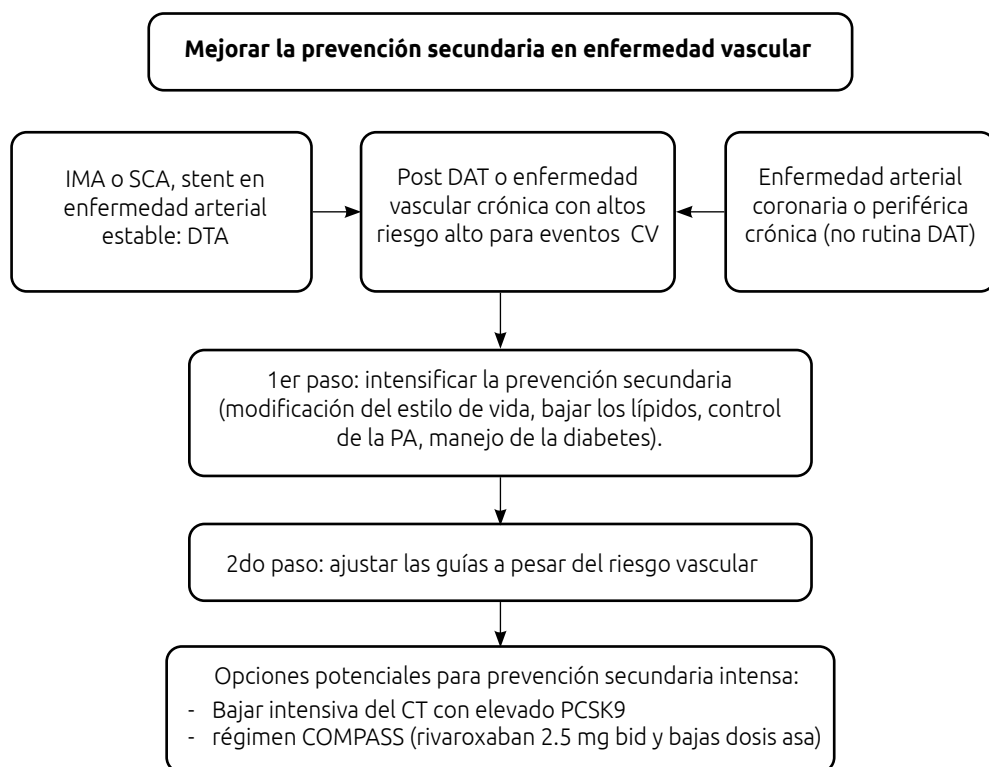


Figura 3: Diagrama de rol potencial de nuevas terapias en pacientes EACE (CAD o PAD) con comorbilidades en riesgo vascular elevado a pesar de las medidas de prevención secundaria. REFERENCIA: Fox KAA, Eikelboom JW, Anand SS, et al. Anti-thrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: what does COMPASS add?. European Heart Journal. 2018;0:1-8.

Referencias

1. Capodanno D. Triple antithrombotic therapy after ACS and PCI patients on chronic oral anticoagulation. *Heart*. 2018;0:1-8.
2. Kirchhof p, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
3. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed. *Eur Heart J* 2017;2017.
3. Capodanno D, Angiolillo DJ. Triple antithrombotic therapy at the intercept between threats and opportunities. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1086-8
4. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention. *Lancet* 2013;381:1107-15.
5. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *NEJM* 2011;265:699-708.
6. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in antiplatelet with a recent acute coronary syndrome. *NEJM* 2012;366:9-19.
7. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
8. Eikelboom JW, Bosch JC, Dagenais GR, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *NEJM* 2017;377:1319-30.
9. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antithrombotic therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant. *Circulation* 2014;129:15577-85.
10. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antiplatelet therapy with dabigatran after PCI in AF. *NEJM* 2017;377:1513-24.

Capítulo 10

TERAPIA ANTITROMBÓTICA DURANTE INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

Durante la intervención coronaria percutánea (PCI) hay múltiples tratamientos farmacológicos, y la decisión de cuál usar puede ser controversial. Esta terapia antitrombótica incluye antiplaquetarios y anticoagulantes. La aspirina es el tratamiento básico en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC). Las tinopiridinas de nueva generación, los inhibidores de glicoproteínas IIb/IIIa, la heparina, los inhibidores directos de la trombina (IDT), los inhibidores del factor Xa ofrecen opciones durante y después de PCI (1).

La cascada de coagulación y plaquetas

Después de la disrupción endotelial, el tejido conectivo es expuesto, como primera línea de defensa ocurre la hemostasia primaria mediada por las plaquetas circulantes, estas se adhieren al receptor glicoproteico que está en el tejido conectivo expuesto. Luego las plaquetas liberan sustratos como el ADP y el tromboxano A2 (TXA2) que estimula la agregación plaquetaria formando el “tapón plaquetario”. La segunda hemostasia ocurre por la activación de las proteínas de coagulación que inician la cascada de coagulación de las vías intrínseca y extrínseca. La vía intrínseca comienza activando los factores XII, el cual activa al factor XI, este activa al factor IX, factor VIII, para activar al factor X. El factor Xa activado es responsable de la conversión de protrombina en trombina en cual lleva a ligación del fibrinógeno y la malla de fibrina (1). La hemostasia por plaquetas y la cascada de coagulación están estrechamente ligadas; mientras que las plaquetas activadas estimulan la vía de coagulación, ciertas proteínas involucradas en la vía de coagulación también estimulan la futura agregación plaquetaria (figura 1).

Antiplaquetarios

La aspirina es la base en el tratamiento de pacientes con EAC. Esta inhibe a las plaquetas por inhibir en forma irreversible a la ciclooxigenasa que es clave en la generación del TXA2, el que dispara la cascada llevando a la activación y agregación plaquetaria por 7-10 días. Estudios clínicos han demostrado que la aspirina reduce en 50 % del riesgo de muerte o infarto de miocardio (IMA) en pacientes con angina

inestable (AI) e IMA no ST elevado (IMANSTE) (2). Debido a este beneficio, la aspirina se usa de rutina en EAC conocida o sospechada (3).

La aspirina en combinación con dipiridamol o ticlopidina vs. placebo reduce la incidencia de IMA periprocedimiento después de angioplastia por balón. Sin embargo, no ha mostrado beneficio en combinación con dipiridamol vs. aspirina sola en PCI (4).

Actualmente las guías recomiendan para PCI 81-325 mg de asa antes de PCI y continuar indefinidamente después de la PCI.

Las guías también recomiendan dosis de 81-100 mg en pacientes que toman concomitantemente tinopiridinas (5). En pacientes con terapia dual recomiendan IBP en los pacientes con historia de sangrado (clase I) (6).

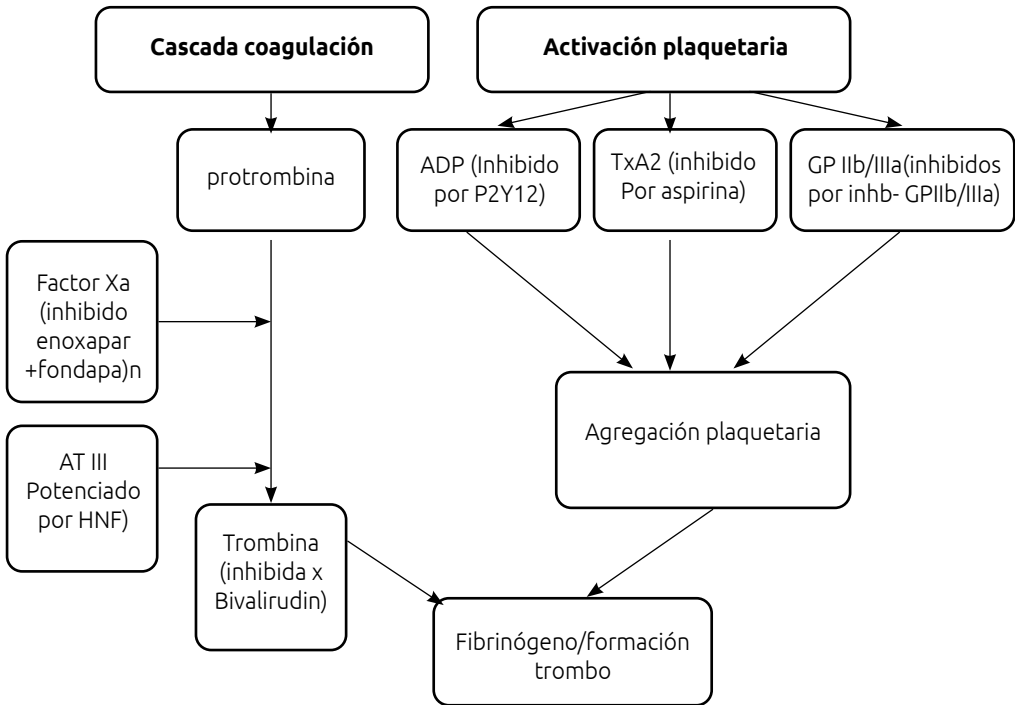


Figura 1: Cascada de coagulación y activación plaquetaria (Mecanismos de interacción).

Inhibidores de P2 Y12

Las tinopiridinas son inhibidores selectivos e irreversibles del ADP e inhibidores del P2Y12, incluyen ticlopidina, clopidogrel, y prasugrel. Las guías CC/AHA para pacientes con AI/IMANSTE recomiendan al

ticagrelol o prasugrel sobre el clopidogrel en pacientes que van a PCI y en bajo riesgo de sangrado (clase II) (7). El cangrelol EV actúa rápido y su vida media es corta.

El clopidogrel es pro droga VO, actúa a 4-6 horas en dosis de 300 mg o 2-3 horas en dosis de 600 mg, vida media 6 horas, dosis de carga 300-600 mg, seguido de 75 mg día; prasugrel es pro droga VO, actúa en 90 % a los 60 minutos, tiene vida media de 7 horas, dosis de carga 60 g, seguido de 10 mg día (estudio TRITON-TIMI 38); Ticagrelol, no es pro droga VO, actúa en 90 % a los 60 minutos, tiene vida media de 7 horas, dosis de carga 180 mg seguido de 90 mg bid, después de 12 meses puede reducirse a 60 mg bid; Cangrelol, EV actúa en 2 minutos, tiene vida media 5 minutos, dosis EV 30 mg/kg en bolo, seguido de 4 mcg/kg/minuto.

En un meta análisis el clopidogrel en dosis de 600 mg vs. 300 mg redujo en 34 % los eventos CV mayores sin aumentar el riesgo de sangrado (8). La FDA considera que los nuevos inhibidores son superiores al clopidogrel en pacientes con SCA. El prasugrel está contraindicado en pacientes con historia de TIA/stroke, en mayores de 75 años y peso menor de 60 kg.

El ticagrelol es un antagonista del receptor ADP con unión reversible del receptor P2Y12, reduciendo la agregación plaquetaria, tiene beneficio más allá de 12 meses. En el estudio PEGASUS TIMI-54 vs. placebo en pacientes pos IMA redujo los eventos CV como muerte CV, IMA, o stroke en 7.85 % a dosis de 90 mg en 33 meses. Tiene efectos secundarios como síncope y disnea.

El cangrelol EV es inhibidor reversible, alcanza su concentración en minutos y recupera la función plaquetaria en una hora luego de discontinuación. En base al estudio CHAMPION la FDA lo aprobó como adjunto en PCI, y en pacientes con IMANSTE (clase IIb) (9,10).

Los inhibidores GPIIb/IIIa

Los receptores GPIIb/IIIa juegan rol importante en el proceso de activación y agregación plaquetaria ayudando a la formación de trombina. Hay tres aprobados para su uso clínico eptifibitide, tirofiban 8clase IIb), y abciximab (clase IIa). El abciximab se usa intracoronaria a dosis de 0.25 mg/kg bolo en pacientes con IMASTE (11).

El Vorapaxar, un antagonista del receptor-1 (PAR-1), actúa inhibiendo la agregación plaquetaria, junto con DAP reduce el riesgo de eventos isquémicos y/o muerte CV en pacientes con aterosclerosis estable ($p < 0.01$). En pacientes sintomáticos con enfermedad arterial periférica la ACC/AHA-2016 lo recomienda junto con asa y clopidogrel (12).

Anticoagulación

Hay múltiples anticoagulantes orales (ACO) que pueden ser usados para PCI. Los más usados son heparina no fraccionada (HNF) y los inhibidores directos de la trombina (IDT).

La HNF es un inhibidor directo de la trombina por potenciar la antitrombina III, también inactiva los factores Xa, IXa, XIa, XIIa, y la trombina, previniendo la formación de fibrina, tiene vida media de 30 minutos (rango de 60-90), vía SC alcanza su pico efecto a 1-2 horas, en cambio EV es más rápido por lo que no requiere agente reversor como el sulfato de protamina (1 mg por cada 100 U de HNF). Es fármaco estándar para PCI por su mejoría clínica (13).

Los inhibidores directos de la trombina Incluyen bivalirudin, lepiruban, y argatroban. Estos inactivan la trombina circulante y pueden también inactivar la trombina unida al coágulo. El más común es el bivalirudin, se elimina por riñón y si la tasa de filtración < 30 ml/min se debe reducir la tasa de infusión a 1 mg/kg/h, su vida media es 25 minutos, su efecto pico es inmediato, se recomienda dosis de inicio en bolo de 0.75 mg/kg seguido de infusión de 1.75 mg/kg/h el que puede ser discontinuado después que la PCI fue terminada.

La heparina de bajo peso molecular

La hexoxaparina inhibe el factor Xa, dosis en SCA es 30 mg en bolo EV más 1 mg/kg en dos dosis (máximo 100 mg), seguido por 1 mg/kg SC cada 12 horas, no requiere monitorización, tiempo de efecto pico 3-5 horas, su vida media en riñón normal es 4-6 horas.

La fondaparinux actúa selectivamente sobre el factor Xa, dosis en SCA 2.5 mg día EV, e igual dosis en los días siguientes, está contraindicada cuando la tasa de filtración renal es < 30 ml/min, su tiempo de efecto pico 2-3 horas, su vida media 20 horas SC.

Las HBPM inhiben el factor Xa, puede potenciar a la ATIII, no se recomienda en pacientes con función renal empeorada por su eliminación renal o ajustar si la depuración es < 30 ml/minuto, no necesitan monitoreo en función renal normal, pueden usarse SC, y tienen bajo riesgo de trombocitopenia. En pacientes con SCA y estables que fueron a PCI redujo significativamente los puntos compuestos de muerte, IMA, y sangrados mayores ($p < 0.001$) (14). En base a esto las guías ACC/AHA lo recomiendan durante la PCI (IIb) (5). Puede ser revertido parcialmente con protamina, no puede ser monitorizado por el tiempo de coagulación. Vía endovenosa (EV) tiene vida media mayor que HNF.

Conclusion, la TAD es la terapia médica de base para PCI. La asa debe darse en todos los pacientes, hay datos que soportan el uso de ticagrelol o prasugrel sobre el clopidogrel en pacientes con SCA, excepto el prasugrel que no se recomienda en pacientes con historia de TIA/stroke, menores de 75 años y peso menor de 60 kg. De los ACOs más usados son la HNF y el bivalirudin.

Terapia antitrombótica en pacientes EACE y FA que van a PCI electiva

1. En pacientes tratados con NACO en PCI electiva, se debe suspender 12-48 horas antes de alguna intervención dependiendo de la función renal, y reiniciarse tempranamente en la misma noche o a la mañana siguiente de la PCI.

2. En pacientes con fibrilación auricular (FA) y EAC que van a PCI y bajo riesgo de sangrado (score HAS-BLED < 2) la terapia triple (ACO, asa, clopidogrel) debe darse mínimo 4 semanas después de la PCI seguido de terapia dual con ACO y clopidogrel o asa por 6-12 meses.
3. En pacientes con FA y EAC que van a PCI o score HAS-BLED > 3), la terapia triple (ACO, asa, clopidogrel) o terapia dual debe continuarse por un mes después de la PCI seguido de terapia dual con ACO y clopidogrel o asa por 6 meses, luego debe recibir solo NACO.
4. En pacientes con FA y EAC que van a PCI o muy alto riesgo de sangrado, se debe omitir la asa, y continuar la terapia dual (NACO, clopidogrel) por 3-6 meses, luego debe recibir solo NACO.
5. Se recomienda terapia antitrombótica prolongada con solo ACO más de 12 meses en todos los pacientes, la combinación con asa solo debe considerarse en casos seleccionados.
6. Cuando el procedimiento requiere interrupción de ACO > 48 horas (TAVI o procedimiento no PCI en alto riesgo de sangrado) se debe dar enoxaparina SC.
7. La terapia "puente" se asocia a exceso de sangrado, el tiempo de puente debe basarse según la función renal y la farmacocinética del NACO.

Terapia antitrombótica en Síndrome coronario agudo-NSTE y FA

1. En pacientes que están en ACO y desarrollan SCA-NSTE se debe agregar asa o clopidogrel. En caso de estrategia invasiva temprana (< 24 h) puede suspenderse los P2Y12 antes de la angiografía coronaria.
2. Se puede considerar la combinación de ACO con prasugrel o ticagrelol en trombosis de stent.
3. En pacientes con FA después de PCI o SCA se recomienda como tratamiento inicial TAT por un mes en pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo de sangrado.
4. En pacientes con FA y SCA en bajo riesgo de sangrado, la TAT debe ser considerada por 3-6 meses luego de la PCI independiente del tipo de stent, seguido por más de 12 meses con ACO y clopidogrel o asa.
5. En pacientes con SCA y FA en alto riesgo de sangrado (score HAS-BLED >3), el uso inicial de TAT (NACO, asa, y clopidogrel) debe ser considerado por 4 semanas seguido por PCI independiente del tipo de stent; seguido por > 12 meses con NACO y clopidogrel 75 mg día (o aspirina 75-100 mg/día).
6. En pacientes en muy alto riesgo de sangrado, se puede omitir la aspirina y continuar con la terapia dual con NACO y clopidogrel 75 mg día por 3-6 meses, luego debe ser manejado con un solo NACO.

7. Se recomienda con ACO en todos los pacientes a terapia antitrombótica crónica (> 12 m).
8. La combinación de ACO más antiplaquetario simple en forma crónica puede ser considerado en casos selectos (stent de la coronaria izquierda, descendente anterior, bifurcación proximal, IMA recurrente, etc).

Intervención coronaria percutánea (PCI) primaria

1. Cuando el paciente anticoagulado presenta IMASTE, deben ser evaluados para PCI primaria independiente del tiempo anticipado a reperfusión con PCI.
2. Se prefiere acceso radial para reducir el riesgo de sangrado
3. En paciente con IMASTE y FA en bajo riesgo de sangrado (HAS-BLED 0-2), se debe considerar iniciar con TAT por 6 meses seguido por PCI independiente del tipo de stent, seguido de terapia > 12 meses con NACO y clopidogrel o aspirina.
4. En paciente en muy alto riesgo de sangrado, debe omitarse la aspirina, y continuar la TAD (NACO y clopidogrel por 3-6 meses, más allá debe ser manejado con solo un NACO.

Referencias

1. Basman C, Tariq A, Parmar Y. Antiplatelet and anticoagulation therapy during percutaneous coronary interventions. *J of International Cardiology*.2018;31:693-704.
2. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISK grupo. *LANCET*.1990;336:827-830.
3. Antithrombotic Trialists collaboration. *BJM*.2002;324:71-86.
4. ten Berg JM, Plokker HT, Veheugt FW, et al. Antiplatelet and anticoagulant therapy in elective CPI. *Curr Control Trial CV Med*.2001;2:129-140.
5. Levine GN Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACC/AHA/SCA guidelines for PCI. *Circulation* 2011;124:e574-e651.
6. Levine GN Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guidelines focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with CAD. *JACC* 2016;68:2016A.
7. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guidelines for the management of patients with non-ST-elevation ACS. *JACC*.2014;64:2645-2687.
8. Siller-Matula JM, Huber K, et al. Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing PCI. *Heart*. 2011;97:98-105.
9. Franchi F, Rollini Park Y, Angiolillo DJ, et al. a safety evaluation of cangrelol in patients undergoing. PCI. *Expert opin drug safety*.2016;15:275-285.
10. Roffi M PATRONO c, Collet JP, et al. ESC guidelines for the management of ACS in IMANSTE. *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
11. Ogara PT, Kusner FG, Ashein D, et al. ACC/AHA guidelines for the management IMASTE. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.
12. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, et al AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease. *JACC*.2016;69:e71-e126.
13. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, et al. Aanticoagulants. *Curr emerg hospital Med rep*.2017;1.2:83-97.
14. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, et al. Efficacy and security of enoxaparin versus HNF during PCI. *Bjm*.2012;344:e553.

Capítulo 11

SÍNDROME CORONARIO AGUDO Y FIBRILACIÓN AURICULAR

TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES CON FA CON SCA QUE VAN A PCI

Las siguientes sociedades internacionales EHRA, EAPCI, ACCA, HRS, APHRS, LAHRS, and CASSA han preparado el siguiente resumen-consenso basados en documentos con evidencias científicas que sea de utilidad no solo en la comunidad cardiológica, sino también en otras especialidades médicas que les permita tomar decisiones en pacientes con fibrilación auricular (FA) y enfermedad aterosclerótica coronaria estable (EACE) en su práctica clínica diaria (1).

Consideraciones de manejo médico general (1)

1. El periodo de terapia antitrombótica triple (TAT) debe ser tan corto posible, seguido por ACO más un antiplaquetario simple (clopidogrel 75 mg día o asa 75-100 mg día). La duración de la TAT depende si el procedimiento es electivo agudo, riesgo del sangrado, tipo de stent.
2. En FA el estudio del riesgo es con score CHA₂DS₂-VASc, y de sangrado con score HAS-BLED. Un periodo inicial de TAT debe ser usado en los que van a PCI, dependiendo de la presentación (SCA vs. electiva), riesgo de stroke vs. sangrado, y tipo de stent o severidad de enfermedad, etc.
3. Se debe de considerar terapia antitrombótica dual (TAD) ACO (rivaroxaban 15 mg en insuficiencia renal moderada o alto riesgo de sangrado o dabigatran 150 mg bid, 110 mg en ancianos y con alto riesgo de sangrado) más P2Y₁₂ (clopidogrel) en los que estén predispuestos a excesivo riesgo de sangrado y tienen bajo riesgo trombotico. Si se usa apixaban 5m bid, edoxaban 60 mg día.
3. Si se usa warfarina junto con clipidogrel y/o asa, se debe regular la dosis con el INR (2.0-2.5). Para una buena calidad de anticoagulación se recomienda alcanzar un TTR > 65-70 %.

4. En pacientes que van a angiografía y/o PCI y están con warfarina, la estrategia de interrumpir es tan segura como no interrumpir la ACO con puente.
5. Los NACOs son más seguros que la warfarina con respecto al riesgo de sangrado.
6. Pacientes con FA con score CHA₂DS-VASc >2 deben continuar con NACO adicionados a antiplaquetarios después de PCI/SCA más de 12 meses.
7. Paciente hospitalizado por FA y enfermedad vascular estable deben ser manejados solo con ACO.
8. Se debe considerar el acceso radial para angiografía coronaria para minimizar el riesgo de sangrado.
9. Se debe considerar protección gástrica con IBPs en los que reciben ACO + antiplaquetarios.

Terapia Antitrombótica en pacientes con EACE y FA no valvular

Las guías recomiendan monoterapia anticoagulante oral sin terapia antiplaquetaria en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con enfermedad arterial coronaria estable (acompañan en > 30 %) después de más de un año de infarto de miocardio o PCI.

Lee RS et al, hicieron la primera evaluación de estudios clínicos randomizados (meta análisis) de estudios no randomizados y ensayos clínicos randomizados que compararon la eficacia y seguridad de monoterapia de anticoagulación oral (ACO) sola versus combinada a terapia antiplaquetaria (TAP) en pacientes con EACE y FANV.

El punto primario fue eventos cardiovasculares (CV) mayores adversos (MACE) (eventos isquémicos o trombóticos) y eventos secundarios (sangrados mayores, stroke, mortalidad de todas las causas, y eventos adversos netos (isquémicos, trombóticos, o sangrados). Resultados: en cuanto al régimen combinado vs. ACO sola los MACE (HR 1.09, p=0.309), sangrados mayores (HR 1.61, p < 0.001), mortalidad de todas las causas (HR 1.07, p =0.411), stroke (HR 0.99, p =0.950), y eventos adversos netos (HR 1.21, p=0.028). Conclusión, el régimen de ACO solo y ACO más TAP muestran similar efectividad, pero con menor riesgo de sangrado con ACO solo en pacientes con EACE con FANV.

Terapia antitrombótica en pacientes con EACE que van a PCI electiva y FA (figura 1)

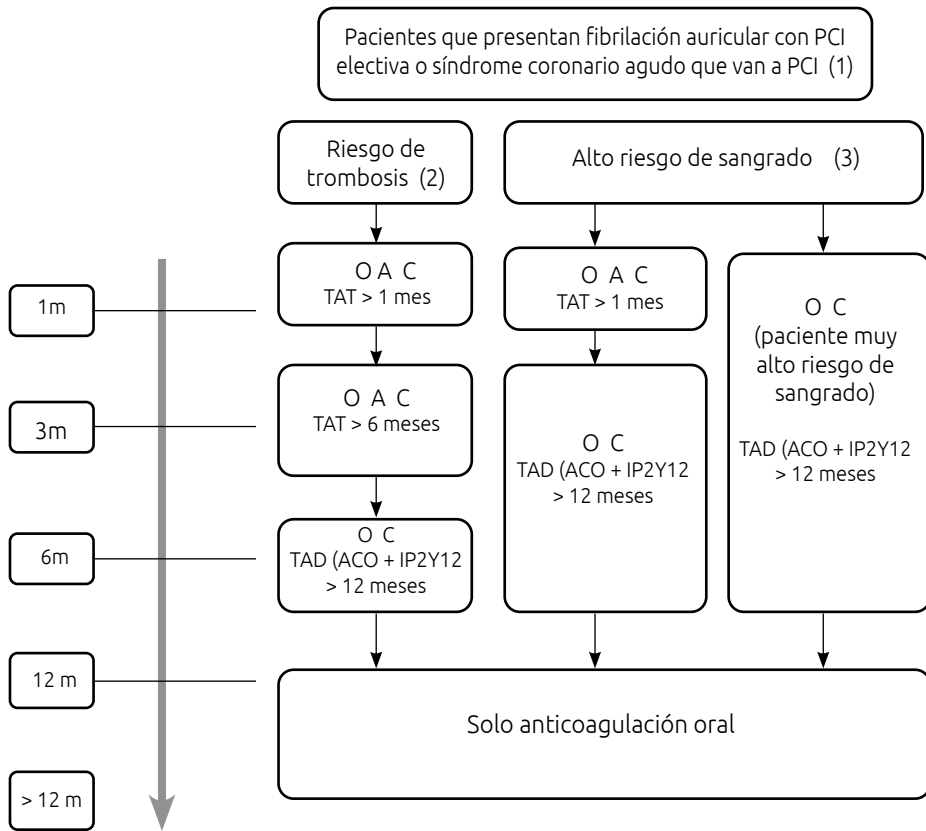
1. En pacientes tratados con NACO en PCI electiva, se debe suspender 12-48 horas antes de alguna intervención dependiendo de la función renal, y reiniciarse tempranamente en la misma noche o a la mañana siguiente de la PCI.

2. En pacientes con FA y enfermedad arterial coronaria que van a PCI y bajo riesgo de sangrado (score HAS-BLED < 2) la terapia triple (ACO, asa, clopidogrel) debe darse mínimo 4 semanas después de la PCI seguido de terapia dual con ACO y clopidogrel o asa por 6-12 meses.
3. En pacientes con FA y enfermedad arterial coronaria (EAC) que van a PCI o score HAS-BLED > 3), la terapia triple (ACO, asa, clopidogrel) o terapia dual debe continuarse por un mes después de la PCI seguido de terapia dual con ACO y clopidogrel o asa por 6 meses, luego debe recibir solo NACO.
4. En pacientes con FA y EAC que van a PCI o muy alto riesgo de sangrado, se debe omitir la asa, y continuar la terapia dual (NACO, clopidogrel) por 3-6 meses, luego debe recibir solo NACO.
5. Se recomienda terapia antitrombótica prolongada con solo ACO más de 12 meses en todos los pacientes, la combinación con asa solo debe considerarse en casos seleccionados.
6. Cuando el procedimiento requiere interrupción de ACO > 48 horas (TAVI o procedimiento no PCI en alto riesgo de sangrado) se debe dar enoxaparina SC.
7. La terapia “puente” se asocia a exceso de sangrado, el tiempo de puente debe basarse según la función renal y la farmacocinética del NACO.

Durante la intervención coronaria percutánea (PCI) hay múltiples tratamientos farmacológicos, la decisión de cuál usar puede ser controversial. La aspirina es el tratamiento básico en pacientes con EAC. Las tinopiridinas de nueva generación, los inhibidores de glicoproteínas IIb/IIIa, la heparina, los inhibidores directos de la trombina (IDT), los inhibidores del factor Xa ofrecen opciones durante y después de PCI (1).

Terapia antiplaquetaria dual vs. Monoterapia con i-p2y12 pos pci

La duración óptima de la DTAP pos PCI para prevenir los eventos tromboticos y limitar las complicaciones de sangrado es un debate. Datos de un meta-análisis del 2017 muestran que la duración de 3-6 meses de DTAP pos PCI seguidos de monoterapia con aspirina se asocian con bajo sangrado, pero se asoció con una tendencia de más eventos isquémicos (2). El uso como monoterapia con un inhibidor P2Y12 puede proveer un balance óptimo riesgo-beneficio.



- (1). Dar aspirina y clopidogrel periprocedimiento durante PCI independiente de la estrategia de tratamiento, TAD (ticagrelol puede combinarse con dabigatran).
- (2). Alto riesgo aterotrombótico (para PCI electiva, usar score SYNTAX; para SCA score >140; stent de coronaria izquierda, descendente anterior, IM recurrente, trombosis de stent) y bajo riesgo de sangrado.
- (3). Riesgo de sangrado puede estimarse con score HAS-BLED, corregir los factores de riesgo de sangrado.

Figura 1: manejo de FA y SCA en pacientes que van a PCI (8).

En una meta-análisis reciente (3) de 4 estudios en más de 29 000 pacientes, se halló que el uso de monoterapia con I-P2Y12 se asoció con 30 % menor de sangrados mayores (0.70; $p < 0.01$), los resultados de isquemia y mortalidad fueron similares en los dos grupos (monoterapia vs. DTAP) luego de la PCI.

Los resultados de sangrados mayores fueron a favor de la monoterapia con I-P2Y12 en los subgrupos de edad, sexo, diabetes, enfermedad renal crónica, síndrome coronario agudo, y enfermedad de múltiples vasos. En conclusión, este meta-análisis provee fuertes evidencias que

en pacientes pos PCI la terapia a corto plazo con DTAP seguido de monoterapia con I-P2Y12 resulta en significativa baja tasa de sangrados mayores, en comparación a prolongar la DTAP, sin signos de aumento de riesgo de isquemia. Estos resultados parecen ser consistentes en todos los subgrupos, incluyendo pacientes con SCA. Por lo tanto, esta estrategia puede ser considerada como favorable en la mayoría de pacientes que van PCI.

Terapia antitrombótica en Síndrome coronario agudo-NSTE y FA (1)

1. En pacientes que están en ACO y desarrollan SCA-NSTE se debe agregar asa o clopidogrel. En caso de estrategia invasiva temprana (< 24 h) puede suspenderse los P2Y12 antes de la angiografía coronaria.
2. Se puede considerar la combinación de ACO con prasugrel o ticagrelol en trombosis de stent.
3. En pacientes con FA después de PCI o SCA se recomienda como tratamiento inicial TAT por un mes en pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo de sangrado.
4. En pacientes con FA y SCA en bajo riesgo de sangrado, la TAT debe ser considerada por 3- 6 meses luego de la PCI independiente del tipo de stent, seguido por más de 12 meses con ACO y clopidogrel o asa.
5. En pacientes con SCA y FA en alto riesgo de sangrado (score HAS-BLED >3), el uso inicial de TAT (NACO, asa, y clopidogrel) debe ser considerado por 4 semanas seguido por PCI independiente del tipo de stent; seguido por > 12 meses con NACO y clopidogrel 75 mg día (o aspirina 75-100 mg/día).
6. En pacientes en muy alto riesgo de sangrado, se puede omitir la aspirina, y continuar con la terapia dual con NACO y clopidogrel 75 mg día por 3-6 meses, luego debe ser manejado con un solo NACO.
7. Se recomienda con ACO en todos los pacientes a terapia antitrombótica crónica (> 12 m).
8. La combinación de ACO más antiplaquetario simple en forma crónica puede ser considerado en casos selectos (stent de la coronaria izquierda, descendente anterior, bifurcación proximal, IMA recurrente, etc).

Manejo antitrombótico no invasivo de EACE y FA

Uno de los problemas complejos es el uso de la terapia antiplaquetaria para EAC en pacientes que reciben ACO para la prevención de stroke en FA con score CHA2DS2-VASc > 2. Pacientes con EAC

y FA son buenos candidatos para el uso de NACOs por su eficacia y aceptable riesgo de sangrado. La única razón para la terapia antiplaquetaria y ACO en estos pacientes es revascularización coronaria, después de la cual puede discontinuarse 6 a 12 meses la terapia antiplaquetaria (4).

Puede reducirse la dosis de la aspirina sin aumentar los eventos isquémicos tales como muerte, stroke, IMA, o trombosis del stent (5) En consecuencia, en pacientes con EAC y FA, es necesario la ACO si el score CHA₂DS₂-VASc es > 2 acompañado junto con la terapia antiplaquetaria por 6 a 12 meses después de la revascularización coronaria.

Manejo antitrombótico invasivo en SCA y FA

Los pacientes con SCA y FA necesitan ACO para prevención de stroke y antiplaquetarios para prevención de trombosis de stent y otros eventos isquémicos en SCA (aspirina más prasugrel o ticagrelol). La terapia triple (DTAP más ACO) aumenta el riesgo de hemorragias y mortalidad.

Entonces, tenemos dos opciones para reducir el riesgo de sangrado: reducir la dosis de aspirina y/o uso de NACOs más que los VKAs debido a su perfil de seguridad (6x4). La reducción de la dosis de la aspirina pos PCI se sustenta en 3 estudios y así tratar esos pacientes con SCA con doble terapia (ACO más I-P2Y₁₂) (WOST, PINNER AF-PCI (con rivaroxaban) y RE-DUAL PCI (terapia dual vs. terapia triple con dabigatran). El punto primario final fue sangrado mayor, mostraron una significativa reducción de sangrado en el grupo de terapia dual versus terapia triple.

La Sociedad Europea de Cardiología y el consenso americano sugieren nuevas opciones: VKAs más I-P2Y₁₂, con Dabigatran 150 mg bid, o 110 mg bid más I-P2Y₁₂, especialmente en el anciano y los pacientes de alto riesgo de sangrado (7).

En resumen, en pacientes con EAC y FA el manejo invasivo más usado es aspirina con clopidogrel más ACO (NACOs rivaroxaban o dabigatran sobre los VKAs). La terapia dual es atractiva en pacientes con alto riesgo de sangrado, mientras que la terapia triple por un mes en pacientes con alto riesgo trombótico.

La terapia antiplaquetaria (simple o dual) es esencial en EAC inestable ya sea en estrategia invasiva o conservadora. Para pacientes con FA, es necesaria la ACO sobre todo NACOs que son más efectivos que VKAs.

Referencias

1. Lee SR, Rhee TW, Kang DY, et al. Meta- analysis of oral anticoagulant monotherapy as an antithrombotic strategy in patients with stable coronary disease and non-valvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2019;00:1-7.
2. Dual antiplatelet therapy after DES in patients with and without SCA. *Eur Heart J* 2017;38:1034-1043.
3. (Malik AH JACC, dual antiplatelet therapy versus monotherapy with P2Y12 Inhibition in patients after percutaneous coronary intervention April 2020)
4. Wodman , Bath S, Price J, et al. Antithrombotic therapy in patients with fibrillation auricular treated with anticoagulation oral and PCI. *Eur Heart J* 2018;39:13-60. *NEJM* 2017;377:1513-24.
5. Canon C, Bath D, Lip G, et al. dual antithrombotic therapy with davigatran after PCI in AF.
6. Giuglino R, Braunwald E, Caman e, et al. comparison between NACOs and warfarina in AF. *Lancet* 2014;383:955-62.
7. Therapy antithrombotic in FA with NACOs and PCI. *Circulation* 2018;138:527-36.
8. Gregory Y Lip, Jean-Phillippe Collet, EH Chung, et al. A Summary of the EHRA, EAPCI, ACCA, HRS, APHRS, LAHRS, and CASSA. *Eur Heart J* 2018.

Capítulo 12

ENFERMEDAD CARDIACA ISQUÉMICA EN LA MUJER

Epidemiología

La enfermedad cardiovascular (ECV) queda aún como la principal causa de muerte y morbilidad en hombres y mujeres. Siendo específicamente la enfermedad cardiaca isquémica (ECI) la causa más frecuente de muerte en ambos sexos (1,2). El riesgo de enfermedad cardiaca en mujeres es subestimado a pesar de los esfuerzos de las autoridades de salud de los países.

Ahora sabemos que: la mujer después de la menopausia tiene un aumento rápido en el riesgo cardiovascular (CV) más que los hombres (1); que mujeres con factores de riesgo para enfermedad cardiaca son menos probables para ser tratadas en forma apropiada (2); y que mujeres con enfermedad cardiaca son menos probables de ser diagnosticadas y tratadas por lo que tienen más probabilidad de morir de su enfermedad cardiaca o de sus complicaciones de revascularización (3). Las mujeres tienen igual probabilidad de morir como los hombres de enfermedad cardiaca, tienen peor pronóstico, y la muerte hospitalaria luego de un infarto de miocardio (IAM) es mayor de 50 % que los hombres (3).

Los riesgos son multifactoriales, incluyen factores culturales y ambientales, diferente presentación clínica "típica" por diferencias genéticas y de sexo, diferencias biológicas como características de coagulación y diferencias en la presentación de la aterosclerosis (enfermedad de pequeños vasos) (4).

Las mujeres tienen lesiones anatómicas de enfermedad arterial coronaria (EAC) menos obstruidas y función ventricular izquierda (VI) más preservada a pesar de la alta tasa de isquemia miocárdica y mortalidad comparada con los hombres (1).

Estudios como el NHLBI/CASS y WISE han reportado que más del 50 % de mujeres que van a angiografía coronaria con sospecha de ECI tenían arterias coronarias epicárdicas normales o no obstructiva (5). En el estudio WISE estas mujeres se asociaron con 2.5 %/año de riesgo de eventos adversos mayores cardiovasculares (CVs/MACE), incluyendo muerte, IAM no fatal,

stroke no fatal, e insuficiencia cardiaca (IC). En el seguimiento, tenían peor pronóstico si tenían isquemia miocárdica en comparación a las que no tenían isquemia. Sin embargo, muestran mayor carga de síntomas, más discapacidad funcional, y alta prevalencia de EAC no obstructiva (EACNO/MINOCA) en comparación a los hombres (5).

Existe una diferencia paradójica de sexo en los resultados de EAC, las mujeres tienen el doble de aumento de arterias coronarias "normales" en el contexto de síndrome coronario agudo (SCA), infarto agudo de miocardio con segmento de ST no elevado (IMANSTE) (6). Esta diferencia de patrón fisiopatológico femenino (paradójica de sexo) está ligada a la fisiopatología de isquemia miocárdica incluyendo la disfunción microvascular coronaria (CMD) (un componente del síndrome de Yentl) (5), y micro embolización o erosión distal de la placa.

Las mujeres tienen peores perfiles de riesgo aterosclerótico que los hombres, específicamente tienen mayor tendencia de hipertensión (HTA) y LDL-C elevado, y son más probables de presentar múltiples factores de riesgo aterosclerótico (3), como aumento de la grasa abdominal, mayor la prevalencia del síndrome metabólico y diabetes mellitus (DM) (7). Estudios han mostrado que el tratamiento con reemplazo hormonal reduce la obesidad abdominal y el desarrollo de diabetes (8).

La presentación clínica de la ECI difiere entre hombres y mujeres siendo la angina la primera manifestación (47 % mujeres vs. 32 % hombres), pero con menor probabilidad de presentación como IAM (6 % mujeres vs. 10 % hombres) (9). La presentación de ECI es más pronunciada en jóvenes que en adultos. En el estado de SCA también hay diferente presentación clínica, las mujeres tienen menor IMASTE (IMA con segmento ST elevado), pero con mayor presentación como angina (10). Los factores de riesgo (FR) tradicionales son similares entre ambos sexos (11). Estos FR modificables confieren cerca del doble el riesgo relativo de IAM en mujeres mayores y 8 veces en mujeres jóvenes comparadas a los hombres, por lo que es muy importante la prevención primaria.

Factores de riesgo modificables para SCA

El fumar: Confiere el doble de riesgo de IAM en mujeres en comparación a los hombres. También aumenta el riesgo de trombosis venosa e IAM en mujeres que usan anticonceptivos orales (12). Un meta análisis reciente reportó en todos los grupos (excepto en edad entre 30-44 años) aumento de riesgo del 25 % para EAC en los que fuman en comparación a los hombres (13).

La hipertensión: Es más común en mujeres, particularmente en mujeres negras, obesas, y las que usan anticonceptivos orales (12). Se asocia con aumento de 1.5 veces el riesgo de IAM en comparación a los hombres (14). Mujeres con PAS > 185 mm Hg aumenta en 3 veces la ECI y el riesgo de stroke, en comparación a mujeres normotensas (15). Las mujeres desarrollan HTA

décadas después que el hombre y se hacen más prevalentes en mujeres ancianas más que hombres (13).

La menopausia: Está asociada a un perfil lipídico anormal. La hipertrigliceridemia duplica el riesgo de ECI en comparación a los hombres (15). Mujeres pre menopáusicas están protegidas relativamente contra ECV, comparadas a hombres, este beneficio se estrecha después de la menopausia, esto llevó a la hipótesis que las hormonas esteroides (estrógenos) son cardioprotectores. Consistente con esos hallazgos un meta análisis concluyó que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) reduce el riesgo de EAC en mujeres < 60 años, pero no en mujeres mayores (16). Los estrógenos endógenos mantienen vasodilatación y contribuyen al control de la presión arterial en mujeres premenopáusicas. La menopausia temprana confiere 4.5 veces el riesgo de ECI (17).

La diabetes: Está asociada con 1.6 veces de aumento del riesgo de IAM (14). El aumento de la prevalencia de la DM confiere mayor riesgo para muerte por enfermedad cardiovascular estable (ECVAE) en mujeres comparado con hombres (13).

Mujeres tienen 3 veces de riesgo de EAC fatal comparados a mujeres no DM. Tienen alto Hazard Ratio de EAC fatal comparadas a hombres diabéticos (HR: 14.74). En un meta análisis, el riesgo relativo para ECV fue 44 % en mujeres con DM en comparación a hombres (18).

La obesidad: Parece tener impacto sobre la EAC mayor en mujeres que hombres. En el estudio Heart Framingham el riesgo relativo para EAC fue mayor (64 % vs. 46 %) en mujeres que hombres (19). La incidencia de la obesidad puede ser tanto como 40 % en mujeres post menopáusicas en comparación a mujeres jóvenes, lo cual aumenta el riesgo de ECI (20).

La dislipidemia: Tiene alto riesgo en mujeres, 47 % en comparación a otros riesgos conocidos para ECVAE, pero no se ve típicamente antes de la menopausia, incluso si el colesterol es alto. Las estatinas deben usarse en pacientes con riesgo moderado-alto de ECVAE según las guías AHA/ACC (21).

Actividad física: Hay una relación inversa de dosis-respuesta, la alta actividad física se asocia con baja tasa de ECVAE en dirección curvilínea (22,23). Las guías americanas recomiendan 150 minutos/semana de ejercicios aeróbicos de moderados-intensos.

Otros factores: la depresión, aumenta el doble del riesgo de eventos adversos cardiacos y empeora la calidad de vida (17); las enfermedades autoinmunes (AR, LES), aumentan el riesgo de ECI y esta es la principal causa de morbilidad y mortalidad (9); los desórdenes relacionados al embarazo (diabetes gestacional, pre-eclampsia, eclampsia) se asocian a aumento del riesgo de ECI (24).

Fisiopatología

La definición de EAC puede estar limitada a enfermedad vascular de las arterias epicárdicas y no debe ser confundida con ECI, la cual incluye isquemia originada en las arterias coronarias, la microcirculación, o del desbalance del aporte y la demanda de oxígeno al miocardio (13). Particularmente, en mujeres la terminología de ECI tiene la ventaja sobre EAC debido a la baja prevalencia de EAC anatómicamente obstructiva, mayor tasa de isquemia miocárdica y mayor mortalidad comparada a los hombres (13).

El estudio WISE y otros estudios han implicado a la reactividad coronaria anormal, la disfunción micro vascular, y la erosión/micro embolización distal como causa la fisiopatología de ECI especificada al sexo (13). Las mujeres son más propensas a espasmos coronarios, inflamación vascular, puentes miocárdicos y disfunción del endotelio de arterias epicárdicas y de la microvasculatura (25). Tienen menos carga de ateroma y muestran menos enfermedad obstructiva en comparación a los hombres (25,26). En consecuencia, las mujeres sintomáticas en riesgo de ECI frecuentemente tienen coronarias normales o enfermedad no obstructiva en la angiografía coronaria (60-70 % vs. 30 % hombres) (27).

Las hormonas sexuales (estrógenos) juegan un rol clave en la diferencia de ECI entre ambos sexos. Las mujeres premenopáusicas tienen menor incidencia de ECI en comparación a los hombres, porque tienen mayores niveles de estrógenos que los hombres, pero la incidencia de ECI aumenta luego de la menopausia debido a que disminuye la producción ovárica (11).

Los estrógenos juegan un rol protector contra el desarrollo de aterosclerosis porque inhiben la proliferación del músculo liso, inhiben el depósito de matriz, y promueven la re-endotelización luego de la injuria de los vasos (28). Sin embargo, la terapia exógena de reemplazo hormonal no beneficia en el retardo de la progresión de la aterosclerosis y no mejora la mortalidad cardiaca (29).

Es importante reconocer en el entendimiento del mecanismo de los peores resultados en mujeres la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales (diabetes, fumar, obesidad y sobrepeso, inactividad física, hipertensión y dislipidemia) y no tradicionales emergentes (parto a pre término, desórdenes de hipertensión del embarazo, diabetes gestacional, enfermedades autoinmunes, tratamiento de cáncer de mama, y de depresión) de ECVAE (13).

Presentación clínica

La ECI en mujeres no solo incluye EACNO/MINOCA, sino también disfunción microvascular, disfunción endotelial, anormalidades vasomotoras, disección espontánea de arterias coronarias (DEAC) y cardiomiopatía inducida por estrés (30).

Las tres características más importantes en la ECI en la mujer son (1) alta prevalencia de angina, (2) baja carga de EAC obstructiva en la angiografía, y (3) pobre pronóstico en comparación a hombres (31). La ECI con patrón EAC no obstructivo con tendencia a erosión de la placa y subsecuente formación de trombo junto a la disfunción microvascular coronaria (CMD) no es bien diferenciada del patrón EAC obstructivo (13). Con angiografía coronaria se ha reportado cerca del 10 % de pacientes con IAM no tienen evidencias de EAC obstructiva, cuya causa de IAM no se conoce. Tienen similares hallazgos el IAM con EAC obstructivo con el IAM con EAC no obstructivo.

La presentación de la ECI como SCA puede ser diferente en la mujer que el hombre, lo cual puede demorar y errar el diagnóstico. Esto puede llevar a menor probabilidad de recibir terapia de reperfusión coronaria (13).

Los síntomas y signos de isquemia miocárdica con angiografía coronaria "normal" pueden ser similar a la angina típica, aunque las mujeres tienen alta prevalencia de síntomas atípicos comparados a los hombres) (13). Las mujeres tienden a presentar síntomas menos típicos, tales como fatiga (70 %), desorden del sueño (48 %), dificultad para respirar (42 %), dolor de espalda, indigestión, debilidad, náuseas, disnea (32). Las mujeres jóvenes se presentan con menor dolor torácico en comparación a los hombres (31 % vs. 42 %) (33). En particular, en las mujeres jóvenes frecuentemente se presentan con ausencia de dolor torácico, demorando el diagnóstico y también empeorando los resultados (33).

El dolor torácico, particularmente de carácter "típico" es predictor de EAC obstructiva en hombres y mujeres, aunque las mujeres tienen menor EAC obstructiva en las diferentes categorías de dolor torácico (típica, atípica, dolor torácico no anginoso) (11,34). Los síntomas "típicos" de angina son dolor torácico retro esternal opresivo, diaforesis; y los síntomas no "específicos" son dolor epigástrico, dolor inter mamario, dolor inter escapular, dolor en brazo derecho, fatiga, náuseas, dificultad para respirar, alteración del sueño.

Hay variaciones biológicas que contribuyen a la diferente presentación de los síntomas de ECI entre hombres y mujeres (11,33).

Las mujeres tienen arterias coronarias más pequeñas, menor masa ventricular izquierda, menor volumen de expulsión, mayor fracción de eyección, mayor nivel de estrógenos con un rol protector contra el desarrollo de ECI, menor actividad simpática y menor nivel de catecolaminas plasmáticas, menor hematocrito o hemoglobina (11).

Formas de presentación de la ECI en las mujeres

La disfunción microvascular coronaria

Se define CMD al flujo coronario de reserva limitado y disfunción endotelial asociado a malos resultados como aumento de la tasa de muerte cardíaca, stroke, o IC. Se presenta con una tasa anual de 2.5 % de eventos CV adversos (13). La CMD se caracteriza por disminución del tamaño de los vasos epicárdicos y de la microvasculatura, enfermedad aterosclerótica difusa, aumento de la rigidez y fibrosis, alteración en el remodelamiento, y presencia de disfunción endotelial o del músculo liso (35).

El gold estándar para su estudio es el test de reactividad invasivo como método seguro para el diagnóstico definitivo, ya que no se puede evaluar por angiografía. También se puede usar la tomografía por emisión de positrones (PET), y la resonancia magnética cardíaca (MRI) para detectar isquemia subendocárdica. El tratamiento consiste en la modificación del estilo de vida y de los factores de riesgo, uso de estatinas, ejercicio y rehabilitación cardíaca para mejorar la disfunción endotelial, nitratos como vasodilatadores, beta bloqueadores (BBs), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), calcio antagonistas (CAs), y antidepresivos tricíclicos (13).

Diseción espontánea de arterias coronarias

Es la súbita separación de las capas de la pared arterial coronaria, llevando a obstrucción del flujo intra luminal distal y como resultado isquemia miocárdica aguda (36). El 80 % de DEAC se presenta en mujeres jóvenes sanas, sin factores de riesgo tradicionales para ECVAE, ocurre en 20 %-25 % en el periodo peri parto, con inicio súbito de SCA. Para su diagnóstico se requiere alto grado de sospecha en el estudio angiográfico. Tiene una recurrencia a los 10 años de < 20 % predominantemente en mujeres (11). Se ha reportado su recurrencia con estatinas, por lo tanto, si no hay dislipidemia documentada no deben usarse las estatinas. Puede usarse bajas dosis de aspirina como rutina.

Angina estable

Los estudios de Framingham sugieren que las mujeres con angina tienen mejores resultados que los hombres, con pocos eventos de IAM. En la angina inestable, las mujeres tienen mejor pronóstico que los hombres ajustado a los factores de riesgo y edad (10).

En la presentación de ECI como SCA, las mujeres con IMASTE tienen peor resultado que los hombres. Sin embargo, no hay diferencia en pacientes con IMANSTE (11).

Angina microvascular o enfermedad arterial coronaria no obstructiva (EACNO/MINOCA)

Los pacientes tienen dolor torácico con angiograma normal o cerca de lo normal (10 %-25 % mujeres) con SCA, en comparación a los hombres (6 %-10 % hombres) (36). Este síndrome es conocido como angina vasotónica, síndrome cardíaco X.

Cardiomiopatía de Takotsubo (CT)

Es una cardiomiopatía relacionada al estrés conocida como síndrome del balón apical de la punta, transitorio que afecta exclusivamente a mujeres post menopáusicas con una presentación súbita, severa, y disfunción ventricular izquierda reversible gatillado por estrés emocional agudo (37). La presentación clínica, los hallazgos electrocardiográficos, y biomarcadores cardíacos son similares a los de SCA, pero la anatomía de arterias coronarias no tienen obstrucción significativa en la angiografía (13). Se caracteriza por exagerada estimulación simpática con elevación de las catecolaminas, las cuales inducen aturdimiento del miocardio como resultado de vasoespasmo transitorio, disfunción microvascular, y estrés oxidativo (38). El pronóstico es favorable en quienes sobreviven al episodio y no deja secuelas a largo plazo. Puede tener complicaciones serias como shock cardiogénico, taquicardia ventricular y muerte. En su tratamiento, se ha propuesto a los BBs.

Angina variante (Prizmetal)

Tiene como mecanismo probable el espasmo coronario caracterizado por angina en reposo, IAM, y eventos de muerte súbita, ausencia o leve aterosclerosis de las arterias coronarias mayores epicárdicas, y elevación del segmento ST en el EKG durante el episodio (39). Se sugiere como mecanismo del espasmo coronario al desbalance simpático-vagal y una reducida biodisponibilidad de óxido nítrico u otras sustancias vasoactivas (40). El pronóstico a largo plazo en pacientes con angina variante parece ser mejor en pacientes con EAC obstructiva con una sobrevida de 95 % al año y 89 % a los 5 años (41).

Diagnóstico

Test funcionales

Incluyen la prueba de ejercicio con EKG (PE), ecocardiografía de estrés farmacológico/ejercicio (ECO-stress), imagen nuclear cardíaca farmacológica/ejercicio con tomografía computarizada de emisión de positrones simple (SPECT), resonancia magnética cardíaca de estrés farmacológico, tomografía computarizada de perfusión, y tomografía computarizada (TAC) (42).

Test anatómicos

La angiografía coronaria con TC (angio-TAC) y el score de calcio coronario (CAC) son de utilidad clínica en el estudio de EAC. Estudio reciente (PROMISE) que comparó el estudio anatómico versus estudio funcional, demostró no diferencias significativas en sus resultados, incluso el estudio ROMICAT II halló que las mujeres que van angio-TAC comparada con la evaluación estándar tenían menos admisión hospitalaria, menos estancia en el hospital, y menos dosis de irradiación que los hombres (42).

La anatomía de las arterias coronarias y la presencia de EAC obstructiva puede ser evaluada por test no invasivos. La AHA emitió un algoritmo específico al sexo que incorpora imágenes de estrés funcional y anatómicas (11).

Los estudios de estrés funcional incluyen prueba de esfuerzo (PE), ecocardiografía de estrés, imágenes de perfusión miocárdica (IPM) como el SPTEC, y resonancia cardiaca magnética (RMC/MRI); mientras que el estudio anatómico descansa en la angiografía coronaria con tomografía computarizada (CCTA) y angiografía coronaria invasiva (ICA). Las mujeres en bajo riesgo para ECI no son candidatas para estudios diagnósticos; en mujeres sintomáticas de riesgo bajo-intermedio de ECI con EKG normal y capaces de hacer ejercicio máximo se recomienda la PE como de primera línea (11); y finalmente, en mujeres sintomáticas en riesgo intermedio-alto de ECI con EKG anormal o incapaces de hacer ejercicios son referidas a imágenes de estrés como PET, SPECT, MRI, ecocardiografía de estrés, o CCTA (43) para estudiar anomalías del movimiento de pared o de perfusión miocárdica (11). La CMD contribuye a síntomas y signos de isquemia, puede ser estudiada con angiografía, PET, ETT, y MRI.

La PE es barato, no posible en pacientes con limitación al ejercicio, tiene sensibilidad (S) de 62 % y especificidad (E) de 68 %. Es el que más ayuda en la sospecha de ECI, a pesar de su alto falso-positivo comparado a hombres (42). La depresión de segmento ST de 1.0 mm, da una seguridad diagnóstica de 60 % en mujeres (sensibilidad y especificidad de 60 %-70 %) menor que en hombres (aproximadamente 80 %) (44).

El ecocardiograma de estrés (ECO-stress) con dobutamina o dipiridamol por ser una técnica altamente segura en mujeres con baja capacidad de ejercicio (45), tiene sensibilidad de 85 % y especificidad de 75 % (43). El ecocardiograma estrés da mayor seguridad diagnóstica que la PE y es predictiva de eventos de ECI en mujeres, incluyendo IAM y muerte, incluso en ausencia de EAC en el angiograma (46).

En la MRI no hay exposición a radiación, alta seguridad diagnóstica, tiene sensibilidad de 88 %, y especificidad de 84 %, es segura para el estudio de la función sistólica regional y global del ventrículo izquierdo, perfusión miocárdica y cicatriz. Tiene alta seguridad diagnóstica similar a SPECT (47).

Es importante categorizar a la mujer sintomática en riesgo de ECI como de bajo, intermedio y alto (mujeres >70 años). La AHA en el 2014 elaboró un documento para tal fin (figura 1 y 2) (43).

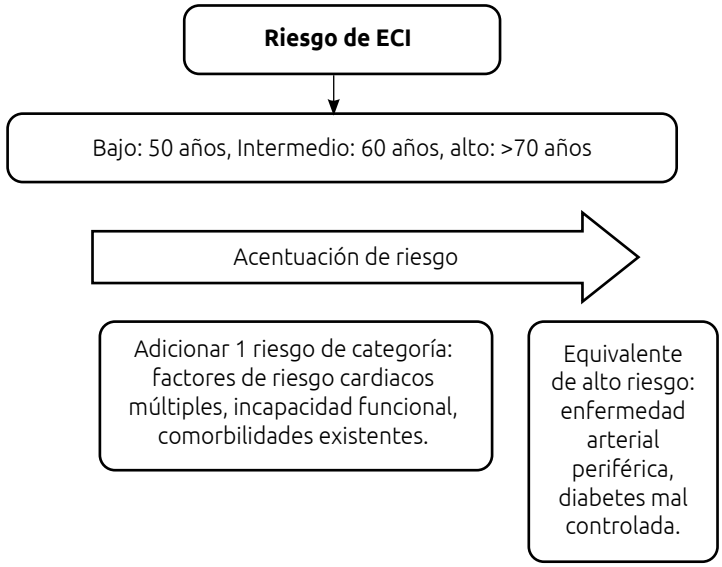


Figura 1: Categorización de riesgo de ECI en mujeres sintomáticas (43).

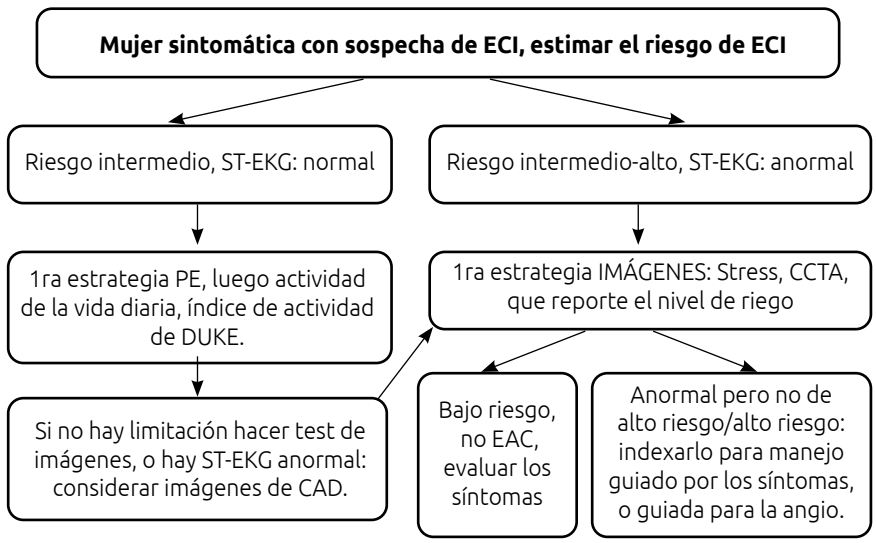


Figura 2: Algoritmo para evaluación diagnóstico en mujeres con síntomas y riesgo intermedio-alto de ECI (43).

La ICA permite una visualización directa de las arterias coronarias, es un método diagnóstico invasivo, se enfoca en la detección de obstrucción coronaria con estenosis > 50 %. La ICA es útil para el diagnóstico y una terapia apropiada basada en catéter en hombres y mujeres con alta probabilidad de EAC o con evidencia de SCA (13). Este estudio puede detectar estenosis coronaria obstructivas de 50 %-70 % en mujeres y hombres (48). Es el "gold standard" para el diagnóstico de EAC obstructiva en ambos sexos.

Se recomienda como la estrategia inicial para EAC en los que sobreviven a muerte cardíaca o arritmias malignas, o en pacientes con IC sintomática que son candidatos a revascularización a pesar del tratamiento médico (43). Cerca del 70 % de mujeres con sospecha de ECI tienen "coronarias normales" o enfermedad no obstructiva en el ICA (13).

Puede ser insuficiente en mujeres que se presentan con dolor torácico con un angiograma coronario normal o cerca a lo normal. Por lo que la ACTC puede ser usada para la detección de lesiones ateroscleróticas no-obstructivas que no son detectadas con imágenes cardíacas funcionales.

Las imágenes de perfusión miocárdica, ya sea SPECT o PET, tienen similar seguridad diagnóstica que el ecocardiograma de estrés. El PET evalúa la reserva del flujo absoluto de sangre del miocárdico, un valor < 1.9 - 2.0 es sugestivo de disfunción vascular subyacente y enfermedad microvascular (12). En la PET, hay exposición a radiación, es apta para enfermedad microvascular. El SPECT tiene mayor sensibilidad que el EKG de esfuerzo con una sensibilidad de 85 % y especificidad de 70 % (43).

En la CCTA/ACTC hay exposición a radiación, tiene sensibilidad de 94 %, y especificidad de 87 %, es de gran valor en la extensión y severidad de la aterosclerosis coronaria, estenosis luminal, composición de placa y la presencia de remodelamiento arterial (49).

La RMC con dobutamina, nos permite evaluar el movimiento de la pared, signos de viabilidad e isquemia miocárdica, con sensibilidad de 83 % y especificidad de 86 % en comparación a la angiografía coronaria (49).

Este estudio puede ayudar a definir la etiología del dolor torácico en pacientes con EKG negativo, enzimas cardíacas negativas, riesgo intermedio de ECI.

Tratamiento

Se debe empezar con los cambios de estilo de vida. Independiente de la angiografía coronaria y la estrategia de revascularización se puede salvar vidas con la aplicación de cuatro estrategias basadas en evidencias de SCA (IECAs, ARA-II, BBs, aspirina, y estatinas) (5), asociándose a una significativa reducción de eventos adversos CV mayores seguidos a SCA. Estas estrategias son:

A: Antiplaquetarios (aspirina), anticoagulantes (sobre todo los nuevos anticoagulantes orales como el rivaroxaban a dosis de 2.5 mg día, ARA-II/IECAs, antianginosos de segunda generación (ranolazina, trimetazidina).

B: Control adecuado de la presión arterial, BBs.

C: Manejo del colesterol (estatinas), dejar de fumar cigarrillos.

En el SCA la terapia trombolítica e intervención coronaria percutánea (PCI) en pacientes con IMASTE es similar en ambos sexos (50). Sin embargo, la eficacia y seguridad de la estrategia invasiva temprana en mujeres con angina inestable o IMANSTE es controversial. Esta intervención parece ser mejor en mujeres con altos niveles de marcadores cardíacos como troponina, mientras que en mujeres de bajo riesgo no tiene beneficio y puede causar daño (51). Mujeres con SCA se benefician de la terapia antiagregante, anticoagulante, y BBs (52). Hay datos que soportan que mujeres en alto riesgo y biomarcadores elevados con angina inestable o IMANSTE se beneficien de una estrategia invasiva temprana y el agregado de glicoproteínas IIb/IIIa (11).

En el síndrome de Tokotsubo, que está relacionado al sexo no hay datos disponibles (11).

El tratamiento de la angina estable es similar en mujeres y hombres, incluso la prevención secundaria, y rehabilitación (53). Los pacientes con angina variante tienen mejor pronóstico con diltiazem, nifedipina, o verapamilo (41).

Específicamente los BBs son tan efectivos para mejorar los síntomas de dolor torácico. No hay estudios controlados sobre los efectos de los nitratos en resultados clínicos en mujeres.

Las estatinas e IECAs mejoran la disfunción endotelial y puede ser de amplio beneficio en pacientes con MINOCA o angiograma normal (24). Se ha documentado el beneficio de las estatinas sobre la microcirculación coronaria.

Se han evaluado nuevos medicamentos como ranolazina e ivabradine en mujeres sin EAC obstructiva. La ranolazina, especialmente en angina refractaria o cuando los agentes antianginosos de primera generación (dinitrato de isosorbide oral o sublingual o parche subcutáneo, nitroglicerina) son inefectivos o están contraindicados (13).

Las mujeres que se someten a cirugía de puente coronario (CABG) tienen mayor mortalidad que los hombres. La intervención coronaria percutánea (PCI) reporta ser menos exitosa que en hombres, debido a que las mujeres tienen arterias coronarias más pequeñas que los hombres (54).

Las mujeres que tienen IAM a edad menor de 55 años tienen peor pronóstico que los hombres, en cambio, mujeres > 65 años tienen mejor pronóstico que los hombres. La mortalidad declina con aumento de los años. Se desconoce las razones de diferencia relacionado al sexo en pacientes con IAM y las que se someten a revascularización (11).

Las guías ACCF/AHA-2011 publicaron recomendaciones para el manejo de IMANSTE/AI, las mujeres deben ser tratadas igual que los hombres, excepto en la estrategia invasiva inicial en mujeres de bajo riesgo. Reportaron que mujeres que iban a angiografía tenían los mismos resultados de éxito que los hombres (55). La sociedad Europea de Cardiología sugiere que ambos sexos deben ser evaluados y tratados de igual modo, con iguales beneficios, con estrategia invasiva si se ajustan los factores de riesgo. Las mujeres que van a PCI tienen más factores de riesgo que hombres (HTA, edad avanzada, dislipidemia, EAC difusa y significativa) (56).

Estudios recientes han mostrado que las mujeres que son sometidas a CABG tienen mejores resultados a largo plazo que los hombres, pero con alta tasa de morbilidad y mortalidad perioperatoria (56).

En resumen, el tratamiento básico es la reperusión rápida, completa de la arteria infartada con fibrinólisis, PCI, o la combinación de ambas en las 12 horas del IMASTE. Las mujeres con angina inestable e IMANSTE tienen mejores resultados que los hombres.

Conclusión

En mujeres es más apropiado hablar de ECI que de EAC o enfermedad cardiaca coronaria (ECC). Las mujeres sintomáticas en riesgo intermedio pueden hacerse estudios para diagnóstico y pronóstico como PE o imágenes de estrés para isquemia miocárdica. Mujeres con diagnóstico de ECI deben ser manejadas con terapia basadas en evidencias. La terapia antiaterosclerótica y antianginosa puede ser tan efectiva para el manejo de síntomas e isquemia en mujeres con evidencias de isquemia y MINOCA. Estas guías de manejo de SCA y angina no se basan en “cateterización cardiaca”, pero las evidencias de isquemia miocárdica y angina sugieren que deben ser tratadas con las 4 estrategias de manejo de ECI (aspirina, IECAs/ARA-II, BBs, manejo del colesterol con estatinas).

Referencias

1. Go, A.S. et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A report the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:e6-e245.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke.2018 update. *Circulation*.2018;137:e67-e92.
3. Feldman Ross D. Heart disease in women: unappreciated challenges, GPER as a new target. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:760-
4. .Maas, AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. *Neth. Heart J.* 1010;18:598-602.
5. Park SM and Merz NB. WOMEN and ischemic heart disease: recognition, diagnosis and management. *Korean Circ J* 2016;4:433-442.
6. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with “normal” coronary arteries. *JAMA* 2005;293:477-84.
7. A, et al. Prevention of disease after menopause. *Climateric* 2014;17:540-556.

8. Manson, JE, Chlebosky TR, Stefanick ML, et al. Menopausal hormonal therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the WHI. *JAMA* 2013;310:1353-1368.
9. Murabito J, Evans JC, Larson MG, et al. Prognosis after the onset of coronary heart disease. *Circulation*.1993;88:2548-2555.
10. Fox, K, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J*.2006;27:1341-1381.
11. Schmidt KM, Scantlebury Dc, Aggawal NR, et al. Stable ischemic heart disease in women. *Curr Treat Options Cardio Med*. 2018;20:72.
12. Vaccarino V, Badimon L, Corti R, et al. Ischemic heart disease in women. *Cardiovasc Res*.2010;90:9-17.
13. Garcia M, Mulvahg SL, Merz NB, et al. Cardiovascular disease in women. *Cir Res*. 2016;118:1273-1293.
14. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction (INTERHEART study). *Lancet* 2004;364:937-52.
15. Hokanson JE, Austin MA, Plasma triglyceride level is a risk factor for CV disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:213-9.
16. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber, et al. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. *J Gen Intern Med*.2006;21:363-366.
17. Lubiszewska B, Kruk M, Broda G, et al- The impact of early stunning on risk of CAD. *Eur J Prev Cardiol*. 2011;19:95-101.
18. Huxley R, Barzi F, Wiidward M. et al. Excess risk of fatal CAD associated with diabetes in men women. *BJM*. 2006;332:73-78.
19. Wilson PW, DAgostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of CV risk. *Arch Inter Med*. 2002;162:1867-1872.
20. Mc Sweeney JC, Rosenfeld AG, Abel WM, et al. Preventing and experiencing ischemic heart disease as a woman. *Circulation*.2016;133:1302-31.
21. Stone GW, Hochman JS, Williams DO, et al. Medical therapy with versus wituot revascularization in stable patients with moderate and severe ischemia. *JACC* 2018;67:81-99.
22. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 AHA/ACC. *Circulation*. 2014;19:S1-S45.
23. Sttelmair J, Pertman J, Ding EL, et al. Dose response between physical activity and risk CAD. *Circulation*. 2011;124:789-795.
24. Xhyheri B, Bugiardini R. Diagnosis and treatment of heart disease: are women different from men? *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2010;53:227-236.
25. von Mering GO. Abnormal coronary vasomotion as prognostic indicator of CV events in women (WISE). *Circulation*.2004;109:722-5.
26. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, et al. Emergence of nonobstructive CAD. *Cardiol*.2015;66:1918-33.
27. Shara BL, Pepine CJ, Kerensky RA, et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected tunning pain (WISE). *Am J Cardiol*.2001;87:937-41.
28. Mendelson ME. Molecular and tunning basis of cardiovascular gender differences. *Science*.2005;308:1583-7.
29. Boardman HM, Harteley L, Eisenga A, et al. Hormone therapy for preventing CV disease in post menopausal woman. *Cochrane datebase syst Rev*. 2015;3:CD002229.
30. Shaw JL, Burgiardini R, Merz CN, et al. Women and ischemic heart disease. *JACC* 2009;54:1561-1575.
31. Reis SE, Holubkoc R, Conrand S, et al. coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of CAD. *Am Heart J*. 2001;141:735-741.
32. Gulati M, Cooper RM, McClureC, et al. Adverse CV outcomes in women with MINOCA. *Arch Intern Med* 2009;169:843-50.
33. Khan NA, Daskalopoulou SS, Eisenberg MJ, et al. Sex differences in ACS symptom presentation in Young patients. *JAMA Inter Med*.2013;173:1863-71.

34. Mehta PK, Wei, Wenger NK. Ischemic heart disease in women: a focus on risk factors. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25:140-51.
35. Herman J, Kaski JC, Lerman A, et al. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting. *Eur Heart J* 2012;33:771-2782b.
36. Hchman JS. Et al. Clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *NEJM* 1999;341:226-232.
37. Akashi YJ, Nef HM, Mollma N h, ET AL. stress cardiomyopathy. *Annu. Rev. Med.* 2010;61:271-286.
38. Wittstein IS. Et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *NEJM.* 2005;352:539-548.
39. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, et al. Clinical features, amangement, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation.* 2012;136:579-588.
40. Yoo S, Klim JY. Recent insiggets into the mechanisms of vasoospastic angina. *Korean Circ.* 2009;39:505-511.
41. Wlling A, et al. Long-term prognosis of patients with variant angina. *Circulation* 1987;76:990-997.
42. Brewer LC, Svatikova A, Mulvagh, SL. The challenges of prevention, diagnosis and treatment of ischemic heart disease in women. *Cardiovasc drugs ther.* 2015;29:355-368.
43. Mieres JH, Gulati M, Bairey MN, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease. *Circulation* 2014;22;130:350-79.
44. Gibbons RJ, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. *Circulation.* 2002;106:1883-1892.
45. Mulvagh SL, et al. Contraste echocardiography current and future applications. *J Am Soc. Echocardiogr.* 2000;13:331-342.
46. From AM, Kane G, Bruce C, et al. Characteristics and outcomes of patients with abnormal stress echocardiograms and angiographically mild coronary artery disease (<50% stenosis) or normal coronary arteries. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:207-14.
47. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. Guideline for the diagnosis and maangement of patients with stable ischemic heart disease. *Circluation.* 2014;130:1749-67.
48. vacarino V, et al. Sex differences in mortality after acute myocardial infacrction. *Arch. Intern. Med.* 2009;169:1767-1774.
49. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1343-1353.
50. Tamis-Holland, JE, et al. Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction (GUSTO II B). *Am Heart J.* 2004;147:133-139.
51. Glaser R. et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002;288:3124-3129.
52. Lansky AJ, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women. *Circulation.* 2005;111:940-953.
53. Fox, K, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J.* 2006;27:1341-1381.
54. Yang F, Minutello RM, Bhagan S, et al. The impact of gender on vessel size in patients with angiographically normal coronary arteries. *J Interv. Cardiol.* 2006;19:340-344.
55. Lundberg G, King S. et al. Coronary revascularization in women. *Clin Cardiol* 2012;35:156-159.
56. Wong GC, Welsford M, Ainsworth C, et al. 2019 Canadian CV society/Canadian AICG on the acute management of ST-Elevation Myocardial infarction. *Canadian J of Cardiology* 2019;35:107-132.

Capítulo 13

ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA NO OBSTRUCTIVA

Epidemiología

La principal causa de muerte por enfermedad cardíaca isquémica no obstructiva en la angiografía coronaria es la enfermedad cardiovascular (ECV) más en mujeres que varones comparados con síndromes coronarios agudos y crónicos (1,2).

El infarto de miocardio en ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva o miocárdial infarct no obstructive coronary artery (EACNO/MINOCA), fue documentado hace más de 75 años, cuando la autopsia reportó necrosis miocárdica en la ausencia de aterosclerosis coronaria significativa, y subsecuentes estudios confirman su ocurrencia en ausencia de enfermedad arterial coronaria (EAC) obstructiva (3,4, 5).

Prevalencia

La prevalencia de MINOCA varía entre 5 % y 25 % del total de infarto agudo de miocardio (IAM) (6). La prevalencia de MINOCA con una estenosis no significativa (estenosis del vaso coronario de 30-49 %) varía desde 11 % en varones a 65 % en mujeres. Así tenemos, reportes de prevalencia como el registro CASS 39 % en mujeres y 11 % en varones (7), el registro de Europa 65 % en mujeres y 32 % en varones, y el registro ACCNC 51 % en mujeres y 32 % en varones (8).

Una publicación reciente que evaluó la fisiopatología responsable de MINOCA encontró por resonancia magnética cardíaca (MRI) infarto miocárdico típico en 24 %, miocarditis en 33 %, espasmo coronario en 27 % y anomalías no específicas en 26 % (3, 9).

Definición

Por definición MINOCA no es una enfermedad sino un síndrome clínico con diferentes causas (nana), caracterizado por evidencia clínica de infarto agudo de miocardio (IAM) con angiografía de arterias coronarias normal o cerca de lo normal (11,12).

La definición de MINOCA se basa en observaciones clínicas tales como: estos pacientes generalmente tienen mejor pronóstico que los pacientes con IAM por EAC (IAM-CAD) (3,4), puede ser causado por varios mecanismos ateroscleróticos y no ateroscleróticos (13), tienen pocos estudios que lo avalan y por lo tanto escasa terapia basada en evidencias (14). Estos pacientes tienen riesgo elevado para eventos cardiovasculares (CVs) (incluyen síndrome coronario, IAM, repetidos procedimientos CVs) y un alto riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección preservada.

Se ha demostrado por angiografía que aproximadamente el 90 % de todos los IAM tienen CAD, pero no todos tienen arterias coronarias obstruidas totalmente a las 4 horas del inicio del dolor torácico: 90 % tenían infarto de miocardio agudo con ST elevado (IMASTE) y 26 % infarto agudo de miocardio con ST elevado (IMANSTE) (4).

Los pacientes con MINOCA son menos probables de tener cambios del segmento ST en el electrocardiograma (ECG), estos pueden presentarse con o sin elevación del segmento ST en el ECG y con valores poco elevados de troponina en comparación al IAM con CAD obstructiva (15,13).

La sociedad Europea de Cardiología (SEC) ha propuesto los siguientes criterios para definir MINOCA: 1) IAM definido por la 4ta. definición universal de IAM, 2) obstrucción coronaria no obstructiva por angiografía no mayor de > 50 % en los vasos epicárdicos mayores, y 3) ausencia o descarte de otras enfermedades específicas que pueden ser causa de la presentación clínica aguda (sepsis, embolia pulmonar, miocarditis) (14) (tabla 1) (17).

Es fundamental para la definición de MINOCA la elevación o caída de la troponina en toma de muestras seriadas. Por lo tanto, el término de MINOCA debe reservarse para pacientes en quienes hay una base isquémica miocárdica para la presentación clínica (16). Y también flujo de reserva fraccional (FFR) > 0.80.

Es usual para categorizar como paciente con MINOCA a los que tienen arterias coronarias normales en la angiografía, estenosis de luz de las arterias > 30% y los que tienen aterosclerosis coronaria con estenosis > 30% pero < 50% (16).

Tabla 1: Criterios de definición de diagnóstico de MINOCA

1.	IAM (según la 4ta definición universal de IM) detectado por aumento o caídas de la troponina corroborado el IAM por al menos uno de los siguientes: síntomas de isquemia miocárdica o cambios nuevos en el ECG o desarrollo de onda Q patológica o imágenes nuevas de pérdida de viabilidad o anormalidad de la motilidad miocárdica consistente con patrón de causa isquemia o identificación de trombos coronarios por angiografía o autopsia.
2.	Arterias coronarias no obstruidas en la angiografía, definida como estenosis no > 50% en los vasos epicárdicos o lesiones coronarias con moderada aterosclerosis (estenosis > 30% y < 50%).
3.	No diagnóstico de sepsis, embolia pulmonar, contusión cardíaca y miocarditis.

Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a MINOCA parece que son multifactoriales, que pueden actuar solos o en combinación. Entre los que se incluyen hipertensión arterial (HTA), estenosis aórtica severa, anemia severa, IAM tipo II, drogas, insuficiencia cardíaca (IC) o shock cardiogénico, angina variante Prinzmetal, miocarditis, enfermedades cardíacas congénitas, anomalías de arterias coronarias (18).

El flujo sanguíneo coronario (arterias o arteriolas donde se produce disfunción endotelial) está estrechamente ligado a la producción de metabolitos, los cuales modulan el tono del músculo liso. Unos producen vasoconstricción como la serotonina, vasopresina, endotelina, tromboxano, norepinefrina; y otros producen vasodilatación como acetilcolina, la adenosina, óxido nítrico (18).

El flujo sanguíneo coronario (FSC) está dado por la diferencia de presión entre la aorta y el lecho capilar y modulado por actores físicos y neuronales que afectan a la microcirculación (18).

En sujetos con MINOCA la anormalidad del FSC puede ser evaluada con test no invasivos como el ejercicio, test de presión al frío, y estrés mental, tomografía por emisión de positrones (PET), resonancia magnética cardíaca (MRI)(18).

Disfunción micro vascular coronaria (DMC), definida como la disfunción no endotelial que compromete el endotelio micro vascular de las arterias epicárdicas limitando la perfusión miocárdica detectada como una reducción de la reserva del flujo coronario (RFC) (18). La DMC puede ocurrir en enfermedades del miocardio, o en EAC obstructiva o iatrogénica, en ausencia de EAC obstructiva y enfermedades del miocardio (19).

La disfunción vasomotora coronaria incluso sin estenosis, identifica a pacientes en riesgo de muerte cardiaca (20). Hay limitada correlación entre la severidad de EAC y el empeoramiento funcional. Pacientes con baja RFC, tienen el riesgo de mayores resultados adversos. Por ejemplo, pacientes diabéticos sin EAC obstructiva, pero con empeorada RFC tienen similar tasa de muerte cardiaca que pacientes no diabéticos con EAC (21). El diagnóstico de DMC se puede hacer con el test de reactividad coronaria con adenosina u otro análogo, ecocardiografía doppler tras torácica (ETT), (PET) (22,23,24).

Un estudio reciente demostró que el exceso de riesgo CV en mujeres en relación a varones está asociado con la RFC empeorada severamente, y no con EAC obstructiva (25). Hay condiciones asociadas que aumentan el riesgo de DMC similar a EAC obstructiva que incluyen los factores de riesgo tradicionales para aterosclerosis tales como envejecimiento, HTA, diabetes mellitus tipo 2 (DM), y dislipidemia (26). El envejecimiento lleva a rigidez de la pared arterial, engrosamiento de la media, resultando en aumento de la presión de pulso e hipertrofia de pared arterial llevando a disfunción endotelial, desregulación del acoplamiento ventrículo-aórtico, e hipo perfusión subendocárdica, lo que contribuye a DMC (1).

La HTA está asociada con remodelamiento de las arterias pequeñas, incluyendo las arterias coronarias, lleva a constricción arteriolar y reducida densidad micro vascular. El engrosamiento y rigidez de los vasos pequeños tiene pobre capacidad auto regulatoria, llevando a aumento de la presión de los micro vasos (18).

La dislipidemia contribuye a la disfunción endotelial y esteatosis miocárdica, la cual está ligada al empeoramiento de la relajación ventricular con DMC. Específicamente las mujeres con DMC tienen alto contenido de triglicéridos (18). La hipercolesterolemia puede llevar a DMC, pero el HDL-C alto y bajos niveles de triglicéridos están asociados a alto flujo micro vascular. La DMC es más prevalente en mujeres de la edad media (18).

La aterosclerosis se inicia en la edad temprana de la vida con depósito de lípidos formando una capa fibrosa de ateroma que limita el flujo sanguíneo, resultando en oclusión de los vasos, con ruptura de placa, erosión, y embolismo distal. Casi todos los pacientes con MINOCA con angina crónica tienen algo de aterosclerosis coronaria (18). La rigidez de los vasos arteriales es conocida como predictor de eventos CVs más allá de los factores de riesgo tradicionales.

La obesidad lleva a la HTA, hipertrofia miocárdica, y empeoramiento de la capacidad vascular cardiaca a las necesidades metabólicas. Mujeres con arterias coronarias epicárdicas normales tienen reducción de los niveles de adiponectina y flujo coronario reducido (27).

En la diabetes, la resistencia a la insulina está asociada a desórdenes micro y macro vascular coronarios llevando a alto riesgo de morbilidad y mortalidad de ECV (mujeres más que varones) (28). En pacientes diabéticos la intolerancia progresiva a la glucosa lleva a alta prevalencia de las anomalías micro vasculares coronarias con o sin EAC no obstructiva, y MIOCA (29,30,31).

La DMC puede estar asociada con la DM, debido a que la hiperglicemia crónica reduce la capacidad vasodilatadora coronaria dependiente e independiente del endotelio (18).

Hay otros nuevos marcadores que pueden estar presentes o contribuir a DMC tales como la proteína C reactiva, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide asociadas con la inflamación que pueden contribuir a EAC prematura en esos pacientes (32). En pacientes con angina la reactividad plaquetaria disminuye en respuesta al ejercicio.

Normalmente la actividad dilatadora del sistema simpático en los vasos de resistencia coronaria es para aumentar el flujo sanguíneo miocárdico modulado al menos parcialmente por el endotelio (33), pero en pacientes con MINOCA está documentada la anormal función adrenérgica cardíaca (34).

Causas de minoca

Enfermedad de placa coronaria: ruptura y erosión de placa

Estas alteraciones comprenden los IAM tipo 1 de la 4ta. definición universal de IMA, incluso cuando no se encuentra trombo. MINOCA comprende el 5 %-20 % de los casos de IAM tipo 1 (14). La micro necrosis en MINOCA con RP y EP es mediada por trombosis, trombo embolismo, sobreimpuesta con vaso espasmo, o la combinación de esos procesos (escalone).

Se recomienda estudio angiográfico coronario, ecocardiografía, IVU.

Disfunción microvascular coronaria

La DMC puede contribuir a la patogénesis de MINOCA ya sea por disfunción dependiente e independiente del endotelio (6). La angina microvascular incluye pacientes con dolor torácico isquémico, arterias coronarias no obstructivas en la angiografía, y empeoramiento del flujo coronario determinado por reducción de la reserva al flujo coronario < 2.0 en respuesta al test con adenosina (35). Ocurre en pacientes estables que no tienen IAM, más común en mujeres con factores de riesgo CV (edad avanzada, diabetes, HTA, fumador, o dislipidemia) (35). El diagnóstico de angina variante de Prinzmetal se basa usualmente en criterios clínicos, incluyendo angina que responde a nitratos y cambios isquémicos transitorios en el ECG en al menos dos derivaciones contiguas en el ECG durante el episodio espontáneo (5). Para el diagnóstico se debe hacer angiografía coronaria.

Disección espontánea de arterias coronarias (DEA)

La DEA típicamente causa IAM por obstrucción de la luz (6). No se conoce el mecanismo exacto. Es responsable del 25 % de todos los síndromes coronarios agudos (SCA) en mujeres < 50 años de edad (36). En relación al pronóstico, la supervivencia intra hospitalaria y a largo plazo es buena. Sin embargo, el riesgo de recurrencia de eventos agudos es de 27 % a los 5 años. Al momento, no hay tratamiento efectivo para reducir el riesgo a largo plazo (6). Para el diagnóstico debe hacerse angiografía coronaria, IVUS.

Alteración entre la oferta y la demanda

Visto en el IAM tipo 2, como en pacientes con anemia, taquicardia, hipotensión en la ausencia de cuadro clínico, y angiografía. Para el diagnóstico se debe revisar potenciales estresores (6xcalone).

Espasmo microvascular coronario epicárdico

Se caracteriza por isquemia miocárdica transitoria, con cambios del segmento ST en el ECG y angina, en presencia de arterias coronarias no obstruidas (6xcalone). Se presenta en el 25 % de los pacientes con MINOCA. El diagnóstico puede hacerse con test de acetilcolina que reproduce los síntomas con cambios isquémicos en el ST en dos derivaciones contiguas en el ECG en ausencia de espasmo de arterias epicárdicas (< 90 % de reducción del diámetro) (36).

Cardiomiopatía de estrés o síndrome de Takotsubo (ST)

Conocido también como Síndrome de corazón roto, es una causa común subyacente de MINOCA caracterizada por anomalías en la motilidad de la pared miocárdica en forma transitoria y de inicio agudo que simula frecuentemente un SCA (5). Se presentan con dolor torácico, cambios dinámicos en el ECG, y elevación de las enzimas cardíacas con niveles consistentes con IAM reversibles asociados a aturdimiento miocárdico, en la ausencia de CAD oclusiva (6). Tienen un estrés desencadenante tales como estados emocionales o físicos agudos.

La clínica Mayo incluyó los siguientes criterios en el diagnóstico: 1) transitoria hipokinesia, diskinesia, o akinesia miocárdica con compromiso o no apical, 2) ausencia de obstrucción coronaria en la angiografía o evidencia angiográfica de ruptura aguda de placa, 3) cambios nuevos en el ECG (elevación o depresión del segmento ST y/o inversión de la onda T) o modesta elevación de las troponinas cardíacas, 4) ausencia de feocromocitoma y miocarditis (38).

El mecanismo fisiopatológico es complejo y puede variar entre pacientes, por lo que la causa está en debate. La disfunción microvascular coronaria reversible es un determinante fisiopatológico común. Hay dos hipótesis relacionadas a su fisiopatología: 1) que el ST es el resultado de un IAM abortado espontáneamente en una o más arterias pericárdicas con

rápida y completa trombólisis, y 2) es causado por aumento de sustancias neuro humorales que afectan a vasos coronarios pequeños o directamente al miocardio (5).

Su diagnóstico es por exclusión de SCA, feocromocitoma, y miocarditis. Pueden ayudar el ETT, la ecocardiografía de contraste, (6). la angiografía ventricular izquierda, la MRI. En su diagnóstico hay ausencia de lesiones coronarias obstructivas en la angiografía que puede explicar la presentación (5).

El pronóstico a largo plazo es variable. La mortalidad intra hospitalaria varía entre 0 %-8 %, y la mortalidad al año es de 1-2 %. Las complicaciones típicas son IC, arritmias cardiacas, ruptura de pared libre (6).

Disrupción de la placa coronaria

Es una causa aterosclerótica específica de necrosis miocárdica más común en MINOCA. Esta disrupción puede gatillar la formación de trombo que lleva a la embolización distal, espasmo coronario. Esta puede ser diagnosticada con imágenes intracoronaria o IVUS. (figura 2).

Se define como ruptura de placa a la discontinuidad de la capa fibrosa que asocia una capa delgada de fibroateroma y disrupción en lesiones no culpables o arterias no relacionadas al infarto. La erosión de la placa es definida como un trombo contiguo a la luz de la superficie de la placa sin signos de ruptura (39). La erosión de la placa es causada por erosión del endotelio en comparación a la ruptura que es causada por inflamación (40).

El mecanismo de la erosión de la placa no es bien entendido, pero parece estar relacionado a la apoptosis de las células endoteliales y pérdida del contacto endotelial con la matriz extracelular, este proceso puede ser promovido por varios disparadores como el espasmo coronario (41). La erosión de la placa es más común en mujeres, fumadores, pacientes con enfermedad de un solo vaso, y pacientes jóvenes con pocos factores de riesgo para CAD (41).

Espasmo de vasos coronarios epicárdicos (angina vasoespástica)

Es una causa no aterosclerótica de necrosis miocárdica, definido como un vasoespasmo intenso (> 90 %) total o transitorio de las arterias coronarias epicárdicas comprometiendo el flujo sanguíneo miocárdico, con angina y cambios de isquemia en el ECG ya sea espontáneos o en respuesta a estímulos provocados como drogas o tóxicos (nana). La prevalencia varía entre 3 % y 95 % de pacientes con MINOCA, dependiendo de muchos factores. La angina vasoespástica es un desorden que se manifiesta en reposo, durante la noche o en las primeras horas de la mañana con cambios dinámicos del segmento ST en el ECG (42). Estos pacientes frecuentemente tienen ECG negativo y angiografía coronaria sin lesiones críticas (nana). Es una causa común de MINOCA, cuyo diagnóstico se hace con la administración de acetilcolina en las arterias epicárdicas.

Miocarditis

Tiene una presentación variable semejando un SCA en la presencia/ausencia de disfunción ventricular y sin CAD obstructiva. El diagnóstico no es posible, pero debe iniciarse con MRI. La prevalencia de la miocarditis en pacientes con MINOCA diagnosticada es aproximadamente 33 % (43). La causa más común confirmada con biopsia es viral, enfermedades autoinmunes (LES), sarcoidosis, enfermedades endocrinas, miocarditis eosinofílica y toxinas. El dolor torácico, los cambios del segmento ST del ECG puede deberse a vasoconstricción coronaria intensa como resultado de la inflamación miocárdica. La miocarditis se resuelve en 2-4 semanas en el 50 % de pacientes, pero en 12-25 % puede evolucionar a IC aguda fulminante requiriendo trasplante cardíaco (6). Para su diagnóstico se recomienda CMRI contraste.

Cuadro clínico

El cuadro clínico es diferente a otros pacientes con IAM. Específicamente los síntomas son debidos a isquemia miocárdica en quienes la angiografía coronaria no muestra enfermedad arterial coronaria obstructiva mayor del 50 % de estenosis. Pacientes con MINOCA son generalmente jóvenes, sexo femenino (44,45) en comparación a pacientes con CAD-IAM (50 % vs. 25 %) (4). Las mujeres en comparación a los hombres con IAM tienen el doble de probabilidad de tener MINOCA, mientras que hombres con IAM tienen más probabilidad que las mujeres de tener CAD-IAM (4, 15).

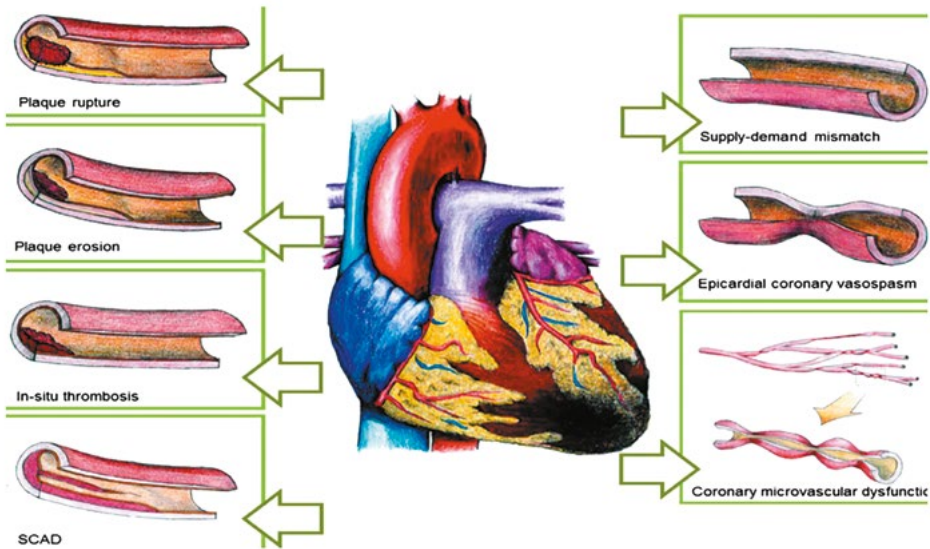


Figura 1: Causas específicas de MINOCA (referencia 17).

Los pacientes con MINOCA tienen menor prevalencia de dislipidemia que los pacientes con CAD-IAM, en cambio, son menos frecuentes a la HTA, DM, uso de tabaco, e historia familiar de IAM (4).

Este síndrome está asociado a un pronóstico no benigno, incluso en la práctica clínica no existen guías de manejo para esos pacientes. Hay una probable sobreposición entre MINOCA e IMA (IMA-MINOCA) (18).

En la angiografía coronaria 75 % de mujeres con sospecha clínica de enfermedad cardíaca isquémica tienen MINOCA. Estas mujeres son 4 veces más probables para ser admitidas a los 6 meses por síndrome coronario agudo/dolor torácico (3).

Pacientes con MINOCA comparados a pacientes con IMANSTE-CAD tienen mayor riesgo de mortalidad no cardíaca al año (6). Pacientes con MINOCA son una “adivinanza” dado por muchas causas y mecanismos asociados con este síndrome (4).

Existen predictores de resultados adversos como la edad mayor, HTA, DM, y fumar que están asociadas con aumento de la mortalidad, mientras que el sexo, la dislipidemia, la historia familiar de EAC probablemente no (21). La MINOCA confiere alto riesgo de mortalidad en comparación a pacientes sin CAD evidente (21). Se ha observado en pacientes con angina típica en estudios con angiografía con tomografía computarizada alta tasa de mortalidad o IAM en MINOCA versus pacientes con angiogramas normales (10).

Diagnóstico de minoca

El trabajo diagnóstico debe excluir desórdenes que enmascaran un IAM e identificar las causas subyacentes de MINOCA. En diagnóstico de MINOCA se basa en el cuadro clínico, cambios en el ECG, enzimas cardíacas, ETT, angiografía coronaria, MRI que provee características morfológicas y permite excluir otras enfermedades como miocarditis, IAM, cardiomiopatías estructurales (5,6) (figura 3).

Si en la angiografía coronaria hay anomalías de la motilidad regional miocárdica limitada a una simple arteria coronaria identifica un patrón “epicárdico”, mientras que anomalías que van más allá de una simple arteria epicárdica identifica un “patrón microvascular” (11,12).

En este contexto se pueden considerar muchas causas de MINOCA, como enfermedad de placa coronaria, disección coronaria, espasmo de arteria coronaria, espasmo microvascular, cardiomiopatía de Takotsubo, miocarditis, embolismo coronario, y otras formas de IAM tipo 2(14).

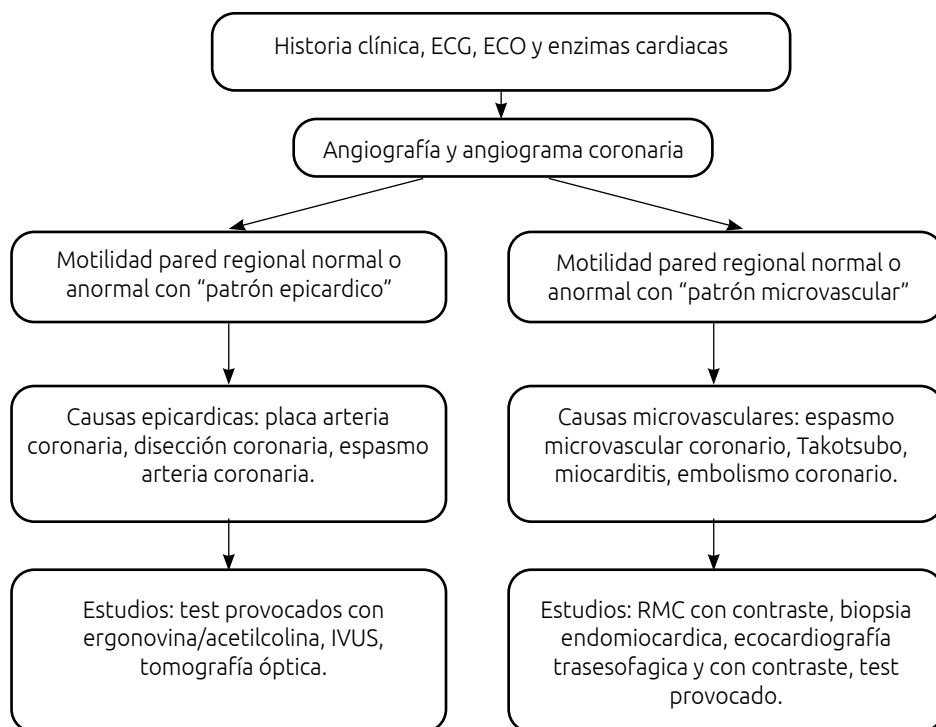


Figura 2: Criterios diagnósticos de causas de MINOCA (modificado de ref 6).

Tratamiento de minoca

El manejo incluye: enfoque diagnóstico, soporte de emergencia, tratamiento cardioprotector, y tratamiento de las causas. Por definición MINOCA no es una enfermedad sino un síndrome clínico con diferentes causas, por lo tanto, no hay un tratamiento específico. El manejo de MINOCA no es muy claro debido a la ausencia de guías basadas en evidencias (18).

Enfermedad de placa coronaria (ruptura y erosión de placa)

Se recomienda terapia dual durante un año seguido por terapia simple si se sospecha o confirma la disrupción de la placa y MINOCA, antitrombóticos (aspirina, considerar clopidogrel), estatinas de alta intensidad, Beta bloqueadores (BBs), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) (6).

La terapia antiplaquetaria y estatinas se recomiendan en pacientes con disrupción de placa (IAM tipo 1), pero su uso de rutina en IAM tipo 2 (alteración del aporte y la demanda) es incierto y puede ser contraindicada (BBs en pacientes con espasmo coronario).

Disfunción microvascular coronaria

Debido que la terapia de revascularización no es posible, (46,47), se recomienda terapia médica (18,48) con IECAs (mejoran la tolerancia al ejercicio y los síntomas) (49); estatinas que no solo bajan el colesterol sino también tienen efecto anti aterosclerótico y anti inflamatorio (50), previenen la progresión, o incluso hay regresión de la aterosclerosis coronaria; antagonistas de aldosterona (MRA) como la espironolactona; CAs (son de primera línea) (51); BBs (reducen el consumo de oxígeno y aumentan el tiempo de llenado diastólico); bajas dosis de tricíclicos (imipramina); estrógenos; inhibidores de 5 fosfodiesterasas; actividad física regular; antianginosos como la ivabradine, ranolazine (mejoran la relajación ventricular) (52); dipiridamol por sus propiedades vasodilatadoras, mientras que los nitratos (reducen la precarga y alivian la angina) son menos efectivos (53); metformina en diabéticos (54), bloqueadores del receptor de endotelina; meditación trascendental (18). Además, cambios de estilo de vida, terapia cognitiva, manejo de los factores de riesgo modificables tales como pérdida de peso, dejar de fumar, dieta rica en fibras, frutas y consumo de vegetales (55,56,57,58). En sujetos con DM el agregado de espironolactone ha mostrado mejoría de la función microvascular coronaria (41).

Disección espontánea de arterias coronarias (DEA)

A pesar de la escasa evidencia, se han considerado a los BBs y terapia antiplaquetaria simple como terapia básica, considerar clopidogrel.

Alteración entre la oferta y la demanda:

Visto en el IAM tipo 2, como en pacientes con anemia, taquicardia, hipotensión en la ausencia de cuadro clínico, y angiografía. Tratamiento: tratar la causa subyacente.

Espasmo microvascular coronario epicárdico: Usar CAs, nitratos, considerar uso de estatinas.

Cardiomiopatía de estrés o síndrome de Takotsubo (ST)

La terapia empírica incluye evitar agentes simpaticomiméticos, usar BBs selectivos si hay obstrucción al tracto de salida de ventrículo izquierdo (VI), IECAs en disfunción VI persistente, antitrombóticos (6).

Disrupción de la placa coronaria: estos deben recibir terapia cardioprotectora según las guías de IAM (25), siendo la aspirina la terapia inicial básica debido a que su patogénesis es similar al IAM-CAD. El tratamiento debe ser igual para ruptura de placa y erosión de placa (59,60). Un segundo agente antiplaquetario puede ser razonable (un inhibidor de P2Y12) que puede ser de mayor beneficio que la aspirina (61).

Miocarditis

El tratamiento de la miocarditis enmascarada con IAM con IC se basa en BBs e IECAs (6), considerar inmunosupresores o inmunomoduladores.

Trombosis/embolismo coronario: antiplaquetarios o anticoagulantes.

El manejo de la disección coronaria no está bien establecido, son tratados con BBs y asa (62). Es controversial el uso de antiplaquetario y anticoagulante.

Terapia cardioprotectora

En pacientes con MINOCA la carga aterosclerótica es reducida o mínima, lo cual pone en duda el uso rutinario de la terapia usada en IAM-CAD (6).

El registro SWEDHEART enroló más de 9000 pacientes con MINOCA en donde evaluó la relación entre tratamiento con estatinas, IECA/ARA-II, BBs, y terapia antiplaquetaria dual con los puntos compuestos de mortalidad de todas las causas u hospitalización para reinfarto, IC, o stroke. Luego de 4 años de seguimiento hubo una significativa reducción de la tasa de eventos asociados al uso de estatina (HR 0.77), IECAs/ARA-II (HR 0.82), y BBs (HR 0.85). El uso de terapia antiplaquetaria dual no tuvo asociación con baja tasa de eventos (HR 0.90). Estos resultados proveen algún soporte para el uso de terapia cardioprotectora (excepto terapia antiplaquetaria dual) en pacientes con MINOCA. Es de notar que en pacientes con MINOCA con evidencia de aterosclerosis se debe tratar agresivamente los factores de riesgo CAD modificables (fumar, HTA, DM, e hiperlipidemia) (25).

Los pacientes con IAM-CAD requieren terapia de prevención secundaria (terapia antiplaquetaria dual, estatinas, IECA/ARA-II, y BBs), modificar los factores de riesgo y rehabilitación cardiaca.

Pronóstico

Este es variable, dependiendo de la causa subyacente de MINOCA. Hay estudios que han mostrado que estos pacientes tienen mejor pronóstico que los pacientes con IAM-CAD (9x10-pasupa y 66xtavella). Pero tienen mayor riesgo de recurrencia de eventos en comparación a los sin enfermedad CV (24). El 25 % de los pacientes con MINOCA pueden tener angina durante el año siguiente similar a los IAM-CAD (63).

Los predictores de mortalidad intra hospitalaria en MINOCA son similares a IAM-CAD (edad, troponina alta, disfunción renal, frecuencia cardiaca, presión arterial, enfermedad arterial periférica) (64).

En resumen

La MINOCA es una entidad clínica distinta de la enfermedad arterial coronaria obstructiva con muchas causas fisiopatológicas diferentes. El diagnóstico debe únicamente ser considerado en esos pacientes con IAM definitivo (según la 4ta. definición universal de IAM) (23), enfermedad no obstructiva en la angiografía coronaria, y no otras entidades clínicas que puedan llevar a injuria sin isquemia.

Estudios pequeños soportan el uso de estatinas e IECAs para prevenir la progresión de la aterosclerosis coronaria no obstructiva y mejorar la función endotelial y microvascular y los síntomas. Sin embargo, tratamientos para MINOCA no han sido estudiados adecuadamente para elaborar guías basadas en evidencias. El MINOCA en comparación al IAM-CAD es visto en jóvenes, mujeres, con similares factores de riesgo tradicional excepto la hiperlipidemia.

El MINOCA se presenta en mujeres y varones de la edad media, con enfermedad cardíaca isquémica estable, síndrome coronario agudo, disfunción diastólica, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. El criterio diagnóstico es síntomas persistentes, evidencia de isquemia miocárdica, EAC no obstructiva, flujo coronario de reserva anormal (por estudios invasivos, PET, MRI). Las condiciones de riesgo son factores de riesgo tradicionales, aterosclerosis, disfunción endotelial y su fisiopatología incluye inflamación, disfunción autonómica, disfunción plaquetaria, disfunción microvascular, rigidez de arterias coronarias.

Referencias

1. Cannon RO, Watson RM, Rosing DR, et al. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol.* 1985;56:242-246.
2. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, et al. Chest pain in women: clinic, investigate, and prognostic features. *BMJ.* 1994;308:883-886.
3. Kothawade K, Bairey Merz CN, et al. Microvascular coronary dysfunction in women: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Probl Cardiol.* 2011;36:291-318.
4. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, et al. Patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015;131:861-870.
5. Poku Nana and Stephane Noble. Myocardial infarction with non obstructive coronary arteries (MINOCA). *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2017;15:7-14.
6. Scalone G, Niccoli G, and Crea F, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA. *Eur Heart Journal* 2018;1-9.
7. Davis KB, Chaitman B, Ryan T, Bittner V. et al. Comparison of 15-years survival for men and women after initial medical or surgical treatment for coronary artery disease. CASS registry study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1000-1009.
8. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2012;33:734-744.
9. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF, et al. The what, who, why, how and where of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Cir J.* 2016;80:11-16.

10. Leipsic J, Taylor CM, Gransar H, et al. Sez-based prognostic implications of nonobstructive coronary artery disease. CONFIRM study. *Radiology*. 2014;273:393-400.
11. Niccoli G, Scalone G, and Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J* 2015;36:475-481.
12. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with AT-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39:119-177.
13. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial with nonobstructive coronary arteries (MIONOCA). *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009174.
14. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38:143-153.
15. Barr PR, Harrison W, Smyth D, et al. Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease is not benign condition. *Heart Lung Cir*. 2018;27:165-174.
16. Holland JE, Jneid H, Agewall S, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2019;139:e908.
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. ESC/ACC/AHA/WHF force for the universal definition of myocardial infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2018;138:e618-e651.
18. Merz NB, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA). *Circulation*. 2017; 135:1075-1092.
19. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356:830-840.
20. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nichols SJ, et al. ASTEROID study. *Circulation*. 2008;117:2458-2466.
21. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. CONFIRM registry of 23,000 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:849-860.
22. Muthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with nonobstructive measures of coronary flow reserve. *Circulation*. 2011;124:2215-2224.
23. Balazs E, Pinter KS, Egyed A, Forter T, et al. SZGED study. *Int J Cardiol* 2011;146:259-261.
24. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014; 129:2518-27.
25. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, et al. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severity impaired coronary flow reserve, not obstructive disease. *Circulation*. 2017;135:566-477.
26. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*. 2014;35:1101-1111.
27. Eroglu S, Sade LE, Bozbas H, et al. Association of serum adiponectin levels and coronary flow reserve in women with normal coronary angiography. *Eur J Cardiovascular*. 2009;16:290-296.
28. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, et al. Emergence of nonobstructive coronary artery disease: a woman's problem and need for change in definition on angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1918-1933.
29. Schindler TH, Cardenas J, Prior JO, et al. Relationship between increasing body weight, insulin resistance, inflammation, adipocytokine leptin, and coronary circulatory function. *A Am Coll Cardiol*. 2006;47:1188-1195.
30. Di Carli MF, Charytan D, McMahon GT, et al. Coronary circulatory function in patients with the metabolic syndrome. *J Nucl Med*. 2011;52:1369-1377.
31. Nahse PJ, Brown RE, Oskarsson H, et al. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 1995;91:635-640.
32. Recio-mayoral, Mason JC, Kaski JC, et al. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30:1837-1843.
33. Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T, et al. Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow. *N Engl J med*. 1997;336:1208-1215.

34. Mehta PK, Nelson M, Thomson L, Friedman J. et al. Abnormal cardiac sympathetic activity detected by imaging in woman with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;6:67-1619.
35. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe, et al. Mortality of myocardial infarction by sex, age, and obstructive CAD status in the ACTION Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10:e003443.
36. Saw J, Aymong E, Mancini GB, et al. Nonatherosclerotic coronary artery disease in Young women. *Can J Cardiol.* 2014;30:814-819.
37. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. Coronary vasomotion disorders international study group. Diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;250:16-20.
38. Madhavan M, Rihal CS, Lerman A, et al. Acute heart failure in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1400-1401.
39. Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, et al. Pancoronary plaque vulnerability in patients with coronary syndrome and ruptured culprit plaque. *Am Heart J.* 2014;167:59-67.
40. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the “vulnerable plaque”. *Eur Heart J.* 2015;36:2984-2987.
41. White SJ, Newby ACC, Johnson TW. Endothelial erosion of plaques as a substrate for coronary thrombosis. *Thromb Haemost.* 2016;115:509-519.
42. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. Coronary vasomotion disorders. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017;38:2565-2568.
43. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, et al. Prevalence and risk markers for myocarditis and infarction determined by cardiac magnetic resonance imaging in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2015;241:87-91.
44. Lindahl B, Baron T, Edlinge D, et al. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive CAD. *Circulation.* 2017;135:1481-1489.
45. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. The who, what, why, when, how and where of vasospastic angina. *Cir J* 2016;80:289-298.
46. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, et al. Trends of incidence, clinical presentation, and in-hospital mortality among women with acute myocardial infarction with or without spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:80-90.
47. Saha S, Ete T, Kapoor M, et al. Effect of ranolazine in patients with chest pain and normal coronary-a hospital based study. *J Clin Diagn Res.* 2017;11:OC 14-OC 16.
48. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STA guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation.* 2014;130:1749-1767.
48. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STA guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation.* 2014;130:1749-1767.
49. Garg R, Rao AD, Baimas-George M, et al. Mineralocorticoid receptor blockade improves coronary microvascular function in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2015;64:236-242
50. Ridler PM, Mac Fadyen J, Libby, et al. Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the justification for use of statins in prevention. JUPITER. *Am J Cardiol.* 2010;106:204-209.
51. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, et al. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease. *Atherosclerosis.* 2015;241:87-91.
52. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STA guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation.* 2014;130:1749-1767.
53. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1365-1370.
54. Jadhav S, Ferrell W, Greer IA, et al. Effect of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:956-963.
55. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Yusuf S, et al. INTERHEART study. *Eur Heart J.* 2008;29:932-940.
56. Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD, et al. Diets and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1379-1387.

57. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-q systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Epidemiology*, 2017, 1-18.
58. Pacheco C, Quesada O, Pepine C, et al. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease). *Clinical Cardiology*.2018;41:185-193.
59. Ogara PT, Kushner FG, Asxheim DD, et al. AHA guidelines for the management IMASTE. *Circulation*.2013;127:e363-e425.
60. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guidelines for the management of patients with non-ST-elevation ACS.*Circulation*.2014;130:e344-e426.
61. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in patients with acute myocardial infarction. *Lancet*,2005;366:1607-1621.
62. Slavich M, Patel RS. Coronary artery spasm. *Int J Cardiol Heart Vasc*.2016;10:47-53.
63. Grodzinsky A, Arnold SV, Gosch K, et al. Angina frequency after acute myocardial infarction in patients without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2015;1:92-99.
65. Nordenskjod AM, Baron T, Eggers KM, et al. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA). *Int J Cardiol*,2018;261:18-23.

Capítulo 14

LÁCTEOS, HUEVOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una causa mayor de morbilidad (discapacidad) y mortalidad prematura en el mundo, y la dieta juega un rol crucial en la patología y la prevención. La percepción negativa sobre las grasas lácteas refuerza la idea de reducir la ingesta de ácidos grasos saturados (AGSs) debido a su asociación con el aumento de los niveles de colesterol sanguíneo y el riesgo incrementado de desarrollar la ECV (1). Las guías actuales de la American Heart Association (AHA) y American College of Cardiology (ACC) basadas en estudios clínicos randomizados (RCT) recomiendan reducir la ingesta de grasas saturadas a < 10 % de calorías de las grasas saturadas y reemplazarlo con grasas mono y poliinsaturadas (2) para reducir el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) (RR 0.71) (2). Una estrategia de reducir la ingesta de grasas saturadas y reemplazarlo por carbohidratos inespecíficos no previene la ECC. Dieta alta en carbohidratos que incluye granos enteros y fibras cereales están asociadas con baja tasa de ECV, en cambio, meta-análisis no hallaron beneficio significativo (2), mientras que granos refinados y el agregado de azúcares se asocia con alta tasa de ECV (3).

Grasas saturadas y riesgo ECV

La mayor fuente de grasas saturadas son las grasas lácteas (mantequilla), manteca de choncho, aceite de palma, grasa de vaca, aceite de coco. Las grasas poliinsaturadas están en el aceite de canola. La reducción de grasas saturadas por aceites vegetales ricos en grasas poliinsaturadas reduce la ECC en 29 % (2).

Hay evidencias bien establecidas de estudios RCT que la alta ingesta de AGS derivados de la mantequilla aumenta los niveles de colesterol sanguíneo (CT), de colesterol de alta densidad (HDL-C) (asociado con una reducción del riesgo de ECV) (4), de apo A-1, de la relación CT/HDL-C en comparación con la dieta de ácidos grasos mono insaturados (MUFA) y poliinsaturados (PUFA) (5). También, hay evidencias que la ingesta de queso resulta en disminución del LDL-C; que la leche entera aumenta el TC y el LDL-C más que leche con bajos niveles de grasas tales como

leche descremada, sin embargo, es menos claro sobre los efectos de la leche entera sobre HDL-C y CT(5). Es por eso que las guías dietéticas del mundo aconsejan el consumo de lácteos bajos en grasas (6), más intervención farmacológica con agentes hipolipemiantes como las estatinas que bajan el colesterol de baja densidad (LDL-C) reducen la incidencia de ECC en 1-2 años, stroke (7), pero quedan controversias de la relación causal entre la ingesta de AGS y ECV (1).

El reemplazo de las grasas saturadas (GSs) en la dieta por AGSs poliinsaturados omega-6 presente en abundancia en aceites vegetales, puede llevar a aumentar el riesgo de muerte de enfermedad arterial coronaria (EAC) y ECV, a menos que sea balanceado con grasas poliinsaturadas n-3. El consejo de estilo de vida para reducir el riesgo de ECV puede resumirse en 5 elementos claves: dieta balanceada con baja grasa o grasas trans no procesadas industrialmente, mayor actividad física, conservar el peso saludable, dejar de fumar, y consumo moderado de alcohol (4). Esto puede sugerir que las dietas que incluyan aceites bajos en n-6 PUFAs y altos en n-3 PUFAs (ácido linoleico), y aceite de oliva, pueden proveer protección para la salud CV (4).

En resumen, estudios clínicos randomizados han mostrado que la reducción de las grasas saturadas y reemplazadas con aceites vegetales poliinsaturados reducen los eventos CV en 27-30 %, similar al tratamiento con estatinas (7,8,9).

Dietas altas en GSs aumentan el CT y LDL-C, y estos aumentan el riesgo de EAC y ECV. Un meta análisis de 21 estudios prospectivos epidemiológicos con más de 350 000 participantes seguidos durante 5-23 años mostró que no hay evidencia significativa que las dietas con grasas saturadas se asocien con aumento de riesgo de EAC o ECV (10).

Estudios observacionales han mostrado que los ácidos grasos trans (AGTs) producidos industrialmente, usados en las margarinas y alimentos procesados como snack y comidas rápidas, representan un componente de peligro que aumenta el riesgo de ECV. Una ingesta diaria de 5 g de grasas trans, corresponde a 2 % de ingesta energética, asociada con 30 % de incremento en riesgo de CAD (4).

El reemplazo de 5 % de la energía de grasas saturadas por su equivalente de grasas poliinsaturadas, mono insaturadas, o carbohidratos de granos enteros, se asoció con una significativa reducción de ECC y muerte por EAC (25 %, 15 %, y 9 %, respectivamente) (2). El reemplazo de grasas saturadas con carbohidratos refinados o agregado de azúcares no se asoció con significativo riesgo de ECC. Sin embargo, el reemplazo de grasas saturadas por carbohidratos, particularmente refinados, aumenta la concentración de TGs y partículas LDL-C pequeñas y reduce el HDL-C, lo que contribuye a elevar el riesgo de obesidad y resistencia a la insulina (2). Este patrón dietario de reemplazar las grasas saturadas por grasas poliinsaturadas (mayormente ácido linoleico) o mono insaturadas se asoció a una baja tasa de muerte ECV, todas las muertes, cáncer, enfermedad neurodegenerativa, y enfermedad pulmonar (11).

Ácidos grasos trans

los AGT han sido asociados con aumento de riesgo de ECV, por aumentar el LDL-C, la lipoproteína(a), los triglicéridos (TGs), desvían la subclase LDL a LDL pequeña y densa que es más aterosclerótica, aumentan la inflamación, y reducen el HDL-C. En consecuencia, muchas guías dietéticas recomiendan limitar la ingesta de AGT a <1 % de la ingesta de energía (1). Los AGT de la dieta provienen de AGT industriales y de los rumiantes, como ocurre con la margarina y aceites industriales cocidos en donde hay una hidrogenación parcial del aceite vegetal para endurecer las grasas (1). En las grasas procesadas el AGT más importante es el ácido elaidico, seguido por el ácido trans-vacénico, el ácido ruménico, y el ácido linoleico conjugado. En consecuencia, evidencias emergentes sugieren que los AGT de origen rumiante no solo pueden ser dañinos a la salud, sino pueden tener un efecto cardioprotector (ácido vacénico de rumiante contra la aterosclerosis). Los AGT de rumiante constituyen el 2-5 % de la grasa en los productos lácteos, y de 2-9 % de la ingesta de ácidos grasos (1).

Hay AGS individuales que poseen propiedades específicas como el ácido butírico, ácido linoleico asociados a baja incidencia de diabetes, y no asociación o efecto protector sobre ECV (12).

Lácteos y enfermedad cardiovascular

Hay la percepción general que los productos lácteos tienen alto contenido de AGS y colesterol asociados con alto riesgo de ECV.

Hay también evidencias que las proteínas, grasas y calcio en la leche son benéficas en bajar la presión arterial (PA), la inflamación, y el riesgo de diabetes mellitus (DM) (4). Los productos lácteos ricos en grasas son fuente principal de LDL-C considerados factor de riesgo clave para EAC (13).

Existen meta análisis de estudios prospectivos que han mostrado asociación inversa entre ingesta de leche y riesgo total de ECV indicando una relativa reducción de ECV en 6 %. Sin embargo, la ingesta de leche no se asoció con reducción en el riesgo de EAC, stroke, o mortalidad total.

Tampoco se halló asociación significativa entre productos lácteos totales y productos lácteos bajos y altos en grasas y EAC (tabla 1). Los productos lácteos también elevan el HDL-C, el cual está asociado con una reducción del riesgo de ECV (4).

Componentes de productos lácteos: Calcio (queso 660 mg/100g, leche entera 116mg/100 g, leche descremada 124 mg/100 g, crema 67 mg/100 g, mantequilla 15 mg/100 g); proteínas (queso 24 g/100 g, leche 3.4 g/100 g, yogurt 4 g/100 g, mantequilla < 1) (14).

Tabla 1: Resumen de la asociación entre el consumo productos lácteos y riesgo de CV

	ECV	CAD	Stroke	HTA	Síndrome Metabólico	DM-2
Total lácteos	N, M	N, A	F, M	F, M	F, M	F, M
Grasas lácteas regular/alto	Incierto, Muy bajo	N, A	N, M	N, M	Incierto Muy bajo	N, M
Bajo grasas lácteos	Incierto, Muy bajo	N, A	F, M	F, M	Incierto, Muy bajo	A, N
leche	Incierto, muy bajo	N, M	N, M	F, M	N, M	N, M
queso	N, A	N, M	F, M	A, N	Muy bajo incierto	F, M
yogurt	N, M	N, M	N, M	N, M	Incierto Muy bajo	F, A
Lácteos fermentados	Incierto Muy bajo	Incierto Muy bajo	F, M	F, N	Incierto Muy bajo	N, M

Legenda: evidencia neutra (N), evidencia moderado (M), evidencia alto (A) evidencia favorable (F), ECV (enfermedad cardiovascular), CAD (enfermedad arterial coronaria), HTA (hipertensión arterial), DM-2 (diabetes mellitus).

Un meta-análisis sugiere que el consumo de mantequilla no se asoció con ECV, ECC, o stroke a pesar del alto contenido de AGSs (15).

Meta análisis de estudios prospectivos mostraron que las altas ingestas de productos lácteos tienen bajo riesgo relativo para mortalidad de todas las causas, ECV, y stroke, y diabetes. Estudios prospectivos seguidos por 10 años en más de 120 000 sujetos no han hallado asociación entre la ingesta de queso y riesgo de enfermedad cardiaca isquémica a pesar que es un producto lácteo alto en grasas (4).

Se ha encontrado asociación en la reducción de la PA en 13 % con el consumo de alimentos lácteos totales sobre todo bajos en grasas con una reducción de 16 % del riesgo, mientras que lácteos altos en grasas no mostró asociación (4).

Arne y Col, concluyeron que el consumo de productos lácteos mostró ser benéfico sobre los factores de riesgo que contribuyen al síndrome metabólico, incluyendo dislipidemia, resistencia a la insulina, PA, y obesidad abdominal, y que estos factores juntos aumentan el riesgo de diabetes y ECV. Productos lácteos como el queso no tienen efectos negativos sobre los lípidos (4).

Drouin-Chartier y col, en otro meta análisis resumió que hay evidencias de moderada calidad que el consumo de productos lácteos tiene una asociación favorable o neutra en el riesgo de enfermedad cardiovascular (13) (CV).

Los productos lácteos y leche contienen grasa láctea, la mayor fuente de ácidos grasos saturados, los que han sido ligados a aumento de riesgo ECVs tales como enfermedad cardíaca coronaria (ECC), y stroke por el alto contenido de CT.

Por lo que las autoridades de salud aconsejan el consumo de leche sin o bajo en grasas. Estas recomendaciones han sido cuestionadas por RCTs y observacionales reportando resultados inconsistentes en relación a la asociación entre los productos lácteos y el riesgo de ECV independiente del contenido de grasas lácteas (16).

Una revisión hecha por Thorning TK, y col, mostró evidencias que no soportan una asociación positiva entre la ingesta de productos lácteos y riesgo de ECV (stroke, ECC) y diabetes tipo 2 (14). En contraste, productos lácteos fermentados como queso y yogurt muestran asociación inversa; es decir, reducirían el riesgo de ECV. Si bien el queso tiene alto contenido de grasas, su composición es similar al yogurt y leche pero más que la mantequilla, sin embargo, el queso tiene alto contenido en calcio, proteínas como caseína, grasa, y sodio en comparación al yogurt y leche) (14). Concluyendo, que el valor nutricional de los productos lácteos no debe ser considerado equivalente al contenido de sus nutrientes, sino deben ser considerados sobre la base de la biofuncionalidad de los nutrientes en la estructura de los alimentos lácteos.

Finalmente, recientes investigaciones y meta-análisis han demostrado el beneficio del consumo de grasas lácteas, en base a su mayor viabilidad de alto valor nutritivo y propiedades antiinflamatorias. En general, hay evidencias que sugieren que la leche tiene efectos neutros sobre resultados CV pero los productos lácteos fermentados como el yogurt y queso pueden tener efectos positivos o neutros (1).

Mantequilla

Pimpin y col, en un meta análisis con el consumo de 14 g/día de mantequilla (1 cucharadita de té) halló una asociación positiva pequeña o neutra no significativa con la incidencia de ECV o subtipos de ECV (ECC, o stroke), y mortalidad de todas las causas y hubo una asociación inversa con la incidencia de diabetes (15). Sugiriendo evidencias de una asociación pequeña o neutra

entre el consumo de mantequilla con mortalidad de todas las causas (1 % de riesgo de muerte, $p = 0.045$) (figura 1), incidencia ECV (ECV total, ECC, o stroke), (figura 2) y diabetes (figura 3).

Qin y col, en un meta análisis halló una asociación inversa entre el consumo de lácteos y el riesgo de ECV (RR = 0.88) y stroke (RR = 0.87). No hubo asociación con riesgo de ECC (RR = 0.94). El riesgo de stroke fue reducido significativamente con el consumo de lácteos bajos en grasas (RR = 0.93) y queso (RR = 0.91), y el riesgo de ECC fue significativamente menor por consumo de queso (RR= 0.84). Conclusión, hay evidencias que soportan efectos benéficos del consumo de lácteos sobre ECV, y que productos lácteos bajos en grasas pueden proteger contra stroke o incidencia de ECC (17).

Este mismo autor en otro meta análisis mostró que el consumo lácteo puede reducir significativamente el riesgo de ECV total (12 %) y stroke (13 %), pero no reduce el riesgo de ECC (17). En cambio, el consumo de lácteos altos en grasas no tiene tendencia significativa para asociarse a un riesgo aumentado de ECC (17).

Conclusión, este meta análisis sugiere una asociación inversa significativa con el riesgo de ECV y stroke. El consumo de lácteos bajos en grasas mostró una asociación benéfica significativa para reducir la incidencia de stroke y ECC (17) (Figura 4).

Los mecanismos son complejos de este efecto protector de los productos lácteos contra ECV. Estos son ricos en minerales (calcio, potasio, y magnesio), proteínas (caseína y suero), y vitaminas (riboflavin y vitamina B12). Estos componentes muestran efectos benéficos sobre ECV. En dicho estudio se encontró que el queso, alto en grasas, reduce el riesgo de stroke y ECC (17).

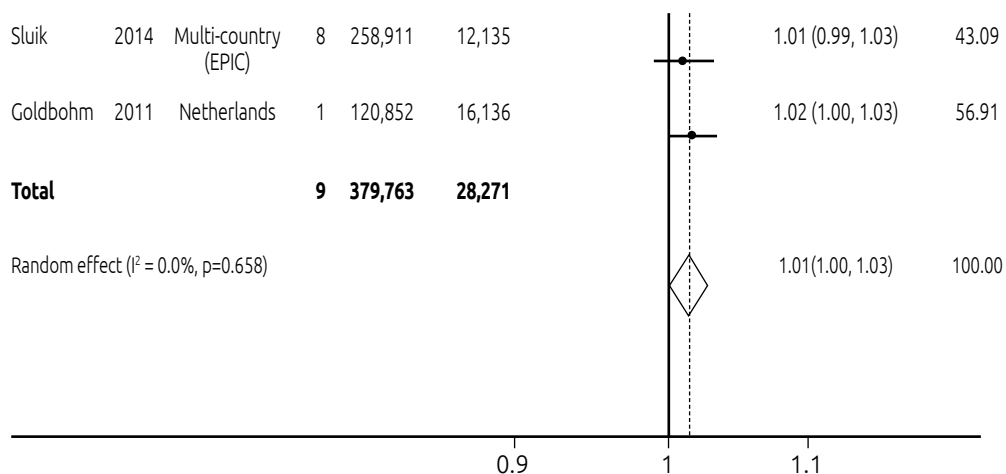


Figura 1: consumo de mantequilla y mortalidad de todas las causas (15).

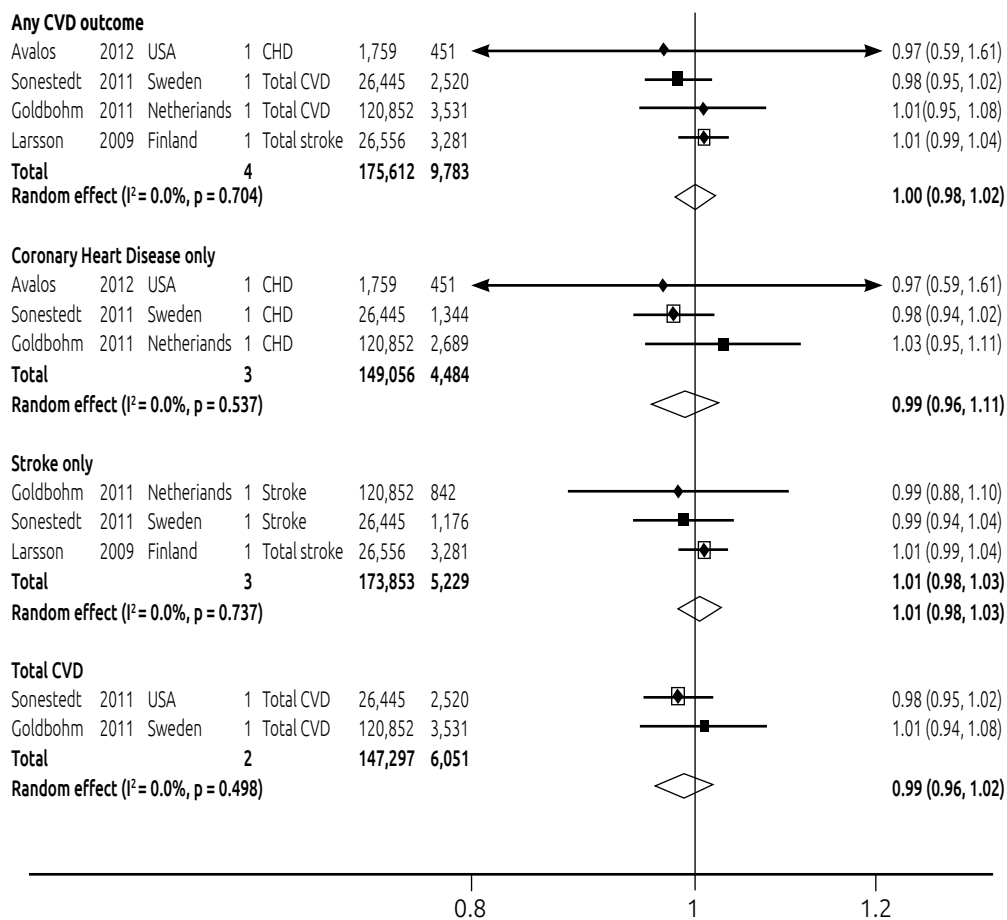


Figura 2: consumo de mantequilla y riesgo de alguna ECV total, stroke, y ECC (15).

Estudios clínicos han documentado que el consumo de queso tiene una asociación negativa con los TGs y positiva con el HDL-C, es decir reduce los TGs y aumenta el HDL-C (18).

Drouin y col, en otro meta análisis, mostró evidencias de moderada-alta calidad que la ingesta de lácteos totales, leche, y yogurt son neutras para riesgo de ECV. En cambio, las evidencias son débiles sobre el consumo de lácteos altos o bajos en grasas, leche, y productos fermentados y, por lo tanto, no concluyentes (figura 5) (13).

Por lo tanto, la evidencia global sugiere que no hay efectos perjudiciales sobre variables cardiometabólicas, incluyendo factores de riesgo relacionados a los lípidos, PA, inflamación, resistencia a la insulina y función vascular independiente del contenido de grasas lácteas (13).

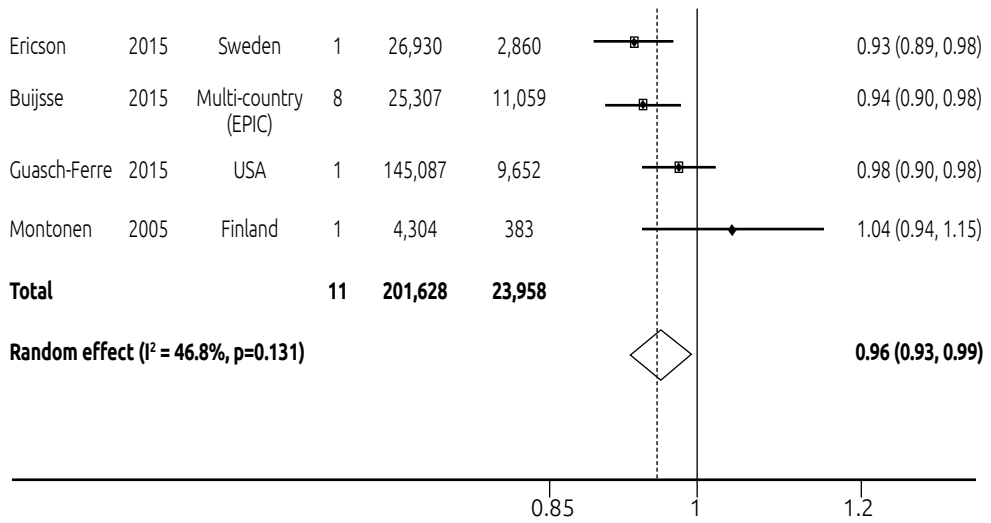


Figura 3: Consumo de mantequilla y diabetes mellitus (15).

Un meta análisis reciente que incluyó personas con ECV y otras enfermedades crónicas (HTA, síndrome metabólico y diabetes), proveyó evidencias que soportaban una relación negativa entre la ingesta de lácteos totales, lácteos bajos en grasas, queso, y lácteos fermentados y el riesgo de stroke (13).

Hay reportes que los lácteos fermentados, tales como yogurt o queso pueden tener un rol protector debido a la influencia de la matriz alimentaria en la respuesta cardiometabólica a grasas saturadas. Así mismo, estudios consideran que la leche es la fuente más importante de componentes bioactivos naturales que son difíciles de obtener de otros productos lácteos (4).

Recientemente, Calvo y col, en un meta análisis reporta que el consumo de productos lácteos totales ya sea regular o bajo en grasas, no afecta adversamente el riesgo de incidencia total y mortalidad para ECV, ECC, e isquemia y stroke hemorrágico. También, mostró no cambios significativos en PA sistólica y diastólica y CT y LDL-C (13). La ingesta de productos lácteos con bajo o alto contenido en grasas no ha sido asociada a ECV (incidencia total y mortalidad).

El riesgo de ECC (total, incidencia, o mortalidad) fue evaluado en un meta análisis, en donde la ingesta de productos lácteos y productos lácteos altos en grasas fue neutra en el riesgo de ECC (RR: 0.90) (figura 6) (19).

La leche y productos lácteos son una combinación de nutrientes y sustancias bioactivas, tales como péptidos, ácidos, grasas, minerales y vitaminas que interactúan con la matriz láctea y por lo tanto sobre la salud (19).

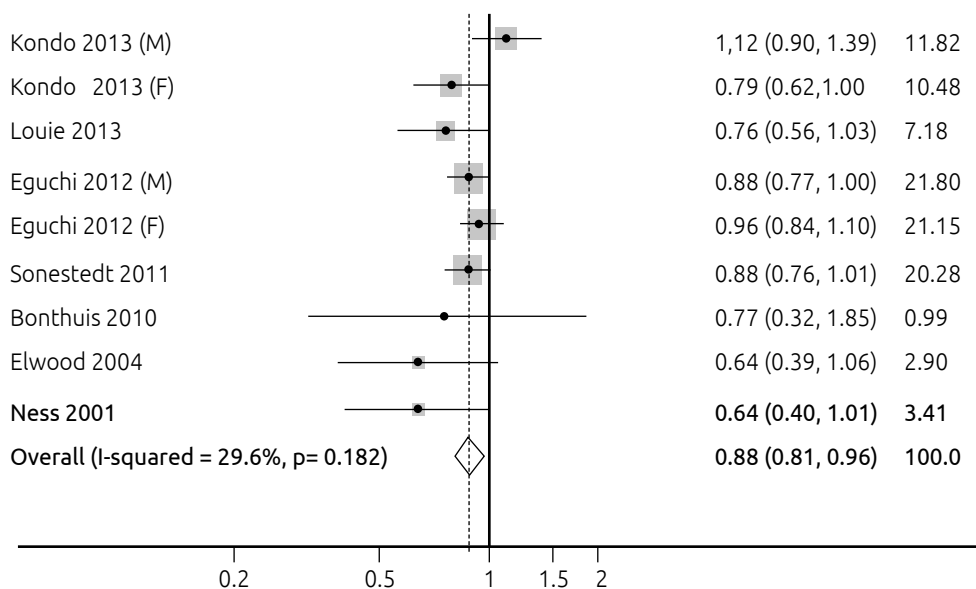


Figura 4: Efectos del consumo de lácteos sobre ECV total (17).

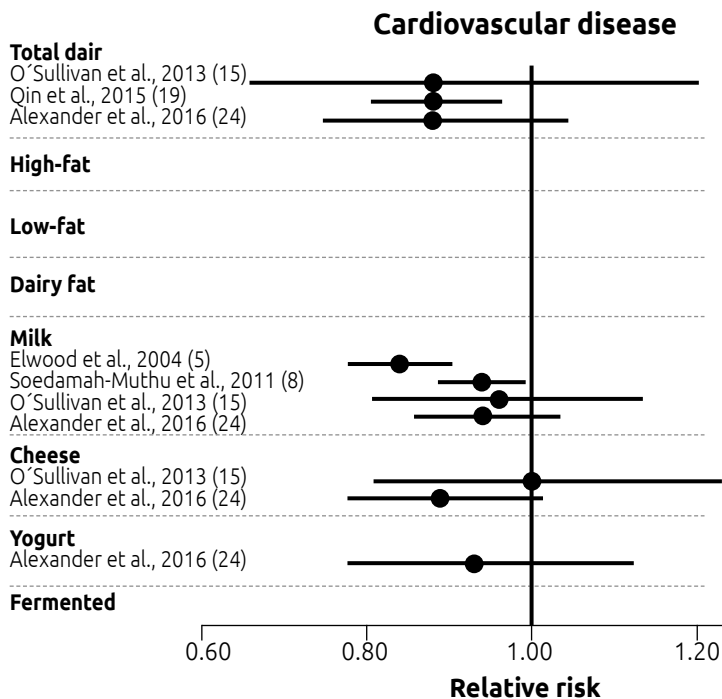


Figura 5: Asociación entre consumo de productos lácteos en diversas formas y riesgo ECV (13).

La mayoría de proteínas de la leche contienen aminoácidos esenciales requeridos en las necesidades nutricionales, definidos como proteínas de alta calidad asociados con bajo riesgo de HTA. El calcio de la leche puede aumentar la excreción de grasas en las heces y por lo tanto tener efectos positivos o favorables sobre el perfil lipídico (19).

En consecuencia, evidencias actuales que soportan que el consumo de productos lácteos no afecta adversamente el riesgo de resultados CV (ECV, ECC, y stroke) y pueden tener efectos protectores. Tampoco afectan adversamente los biomarcadores tales como PAS, PAD, y lípidos plasmáticos (CT y LDL-C) (19).

Conclusión, el consumo de productos lácteos totales ya sea con bajo o contenido regular de grasas, no muestran asociación con ECV o IC, baja incidencia de riesgo o mortalidad de stroke isquémicos y hemorrágicos. Sin embargo, hay evidencias que proveen asociación inversa con el consumo de productos lácteos y enfermedad cardíaca isquémica e infarto agudo de miocardio (IMA). El queso, leche fermentada o productos lácteos fermentados muestran asociación inversa con stroke fatal y no fatal. El consumo moderado de mantequilla no mostró asociación con ECV, ECC, o stroke (19).

Aceite de olivo y enfermedad cardiovascular

El consumo de aceite de oliva ha sido asociado con bajo riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en la población mediterránea, pero se conoce poco acerca de esa asociación en población americana. En tal sentido, un reciente estudio decidió (25) evaluar si el consumo de aceite de oliva está asociado con ECV total, enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y riesgo de stroke. Incluyeron 61 000 mujeres y 31 700 hombres seguidos por 24 años (1990-2014) que estaban libres de cáncer, enfermedad cardíaca y stroke.

Sus resultados mostraron los que consumían > media cucharadita/día o < 7 g/día de aceite de oliva tenían 14 % menor riesgo de ECV (HR, 0.79) y un 18 % menos de riesgo de ECC (HR, 0.82). No se halló asociación significativa para stroke total o stroke isquémico. El reemplazo de 5g/día de margarina, mantequilla, mayonesa, o grasas lácteas con su equivalente en cantidad de aceite de oliva se asoció con 5-7 % de menor riesgo de ECV total y ECC. También se halló que la alta ingesta de aceite de oliva se asoció con menos niveles de biomarcadores inflamatorios circulantes y un mejor perfil lipídico. En conclusión, la alta ingesta de aceite de olivo estuvo asociado con menor riesgo de de ECC y ECV total. Finalmente, la sustitución de margarina, mantequilla, mayonesa, grasas lácteas con aceite de olivo puede llevar a menor riesgo de ECV y ECC.

Estos hallazgos soportan las recomendaciones de reemplazar las grasas saturadas y grasas animales con aceites de plantas no saturados, tales como el aceite de olivo, para prevención de ECV.

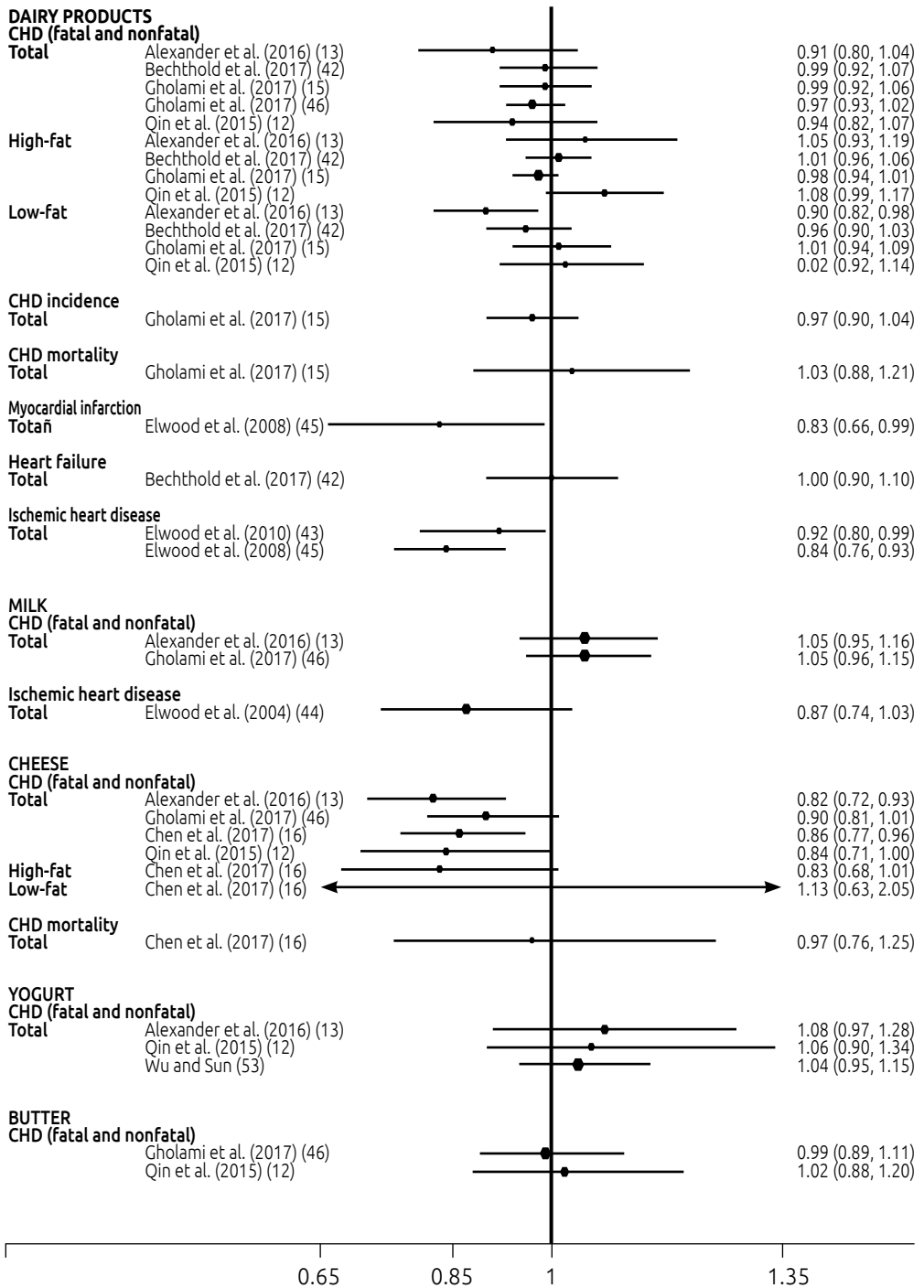


Figura 6: Influencia de consumo de alto vs. bajo productos lácteos sobre ECV (19).

Enfermedad arterial coronaria

Las grasas lácteas contienen AGS trans naturales como el ácido vaccínico. No hay asociación entre AGS de rumiantes y EAC (RR: 0.93), hay asociación nula entre los AGS, ácido pentadecanoico, heptadecanoico y riesgo de EAC (13). En resumen, evidencias de moderada calidad muestran que la alta ingesta de grasas lácteas (leche, queso) y de productos lácteos bajos en grasas, no se asocia con riesgo de EAC (tabla 2). A la fecha no hay evidencias que el consumo de queso bajo en grasas comparado a queso alto en grasas pueda estar asociado con riesgo de EAC. No se ha determinado si la leche descremada o baja en grasas tiene asociación favorable con riesgo de EAC (13).

Evidencias de moderada calidad muestran que el consumo de yogurt tiene asociación neutra con riesgo de EAC. Por lo tanto, la asociación entre consumo de lácteos fermentados y el riesgo de EAC queda por determinarse.

En resumen, evidencia de alta calidad en base a meta análisis señala que el consumo de los lácteos totales, grasas bajos o altos en grasas, y lácteos fermentados no muestran asociación con riesgo de EAC (13) (figura 7).

Hay incertidumbre acerca de la relevancia de los alimentos animales para la patogénesis de enfermedad cardíaca isquémica (ECI) o enfermedad arterial coronaria (EAC).

Meta análisis de estudios prospectivos que estudiaron la relación entre la ingesta de carne y la incidencia de ECI fatal sugieren que las ingestas de carnes procesadas pueden estar asociadas con alto riesgo de ECI, mientras que las carnes rojas no procesadas no (22). Mientras que el consumo de grasas de pescado puede reducir el riesgo de ECI debido a que son fuente rica de ácidos grasos de cadena larga (n-3), y un meta análisis ha sugerido una asociación inversa entre el consumo de pescado y mortalidad de ECI (23).

Un estudio reciente (23), en más de 400 000 hombres y mujeres en 9 países europeos seguidos por 12 años, examinaron la relevancia de la ingesta de alimentos animales en la patogénesis de ECI, encontró una asociación positiva entre ECI por cada incremento de 100 g/día de consumo de carnes rojas, carnes procesadas (HR, 1.19), y asociación inversa modesta con la ingesta de yogurt (por 100 g/día de aumento), queso (por cada 30 g/día de aumento), y huevos (por 20 g día de aumento) con un de HR,93. No hubo asociación significativa con la ingesta de aves, pescado, o leche. Además, el consumo de carnes rojas y procesadas tuvo una asociación positiva con el LDL-C sérico y PAS, y el consumo de queso tuvo una asociación inversa con el LDL-C.

En conclusión, el riesgo de ECI tuvo una asociación positiva con el consumo de carnes rojas y procesadas LDL-C y asociación inversa con el consumo de queso, yogurt y huevos.

Coronary artery disease

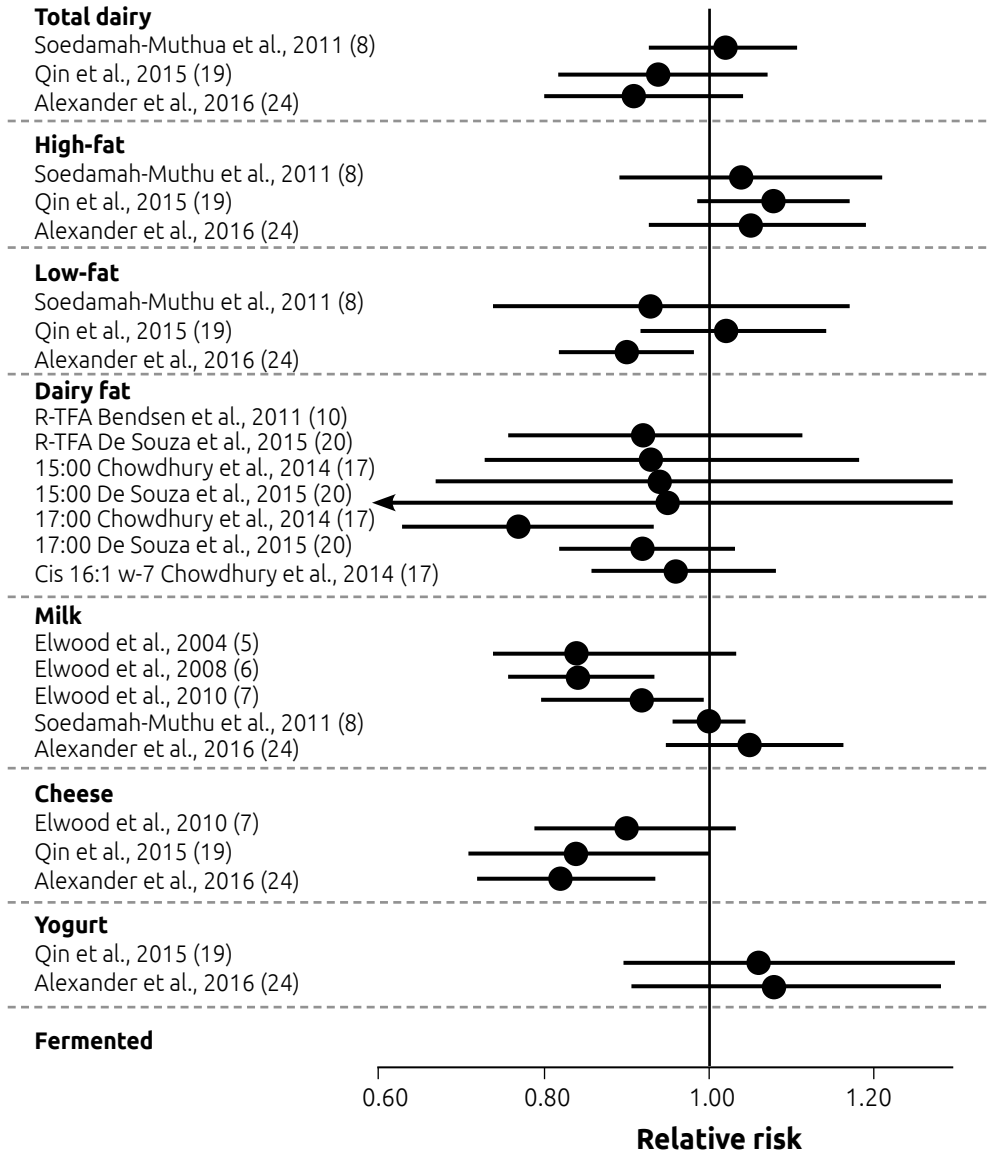


Figura 7: Asociación entre ingesta de productos lácteos y EAC (13).

No es claro si la asociación con las carnes rojas y procesadas y queso refleja causalidad, pero fueron consistentes con la asociación de esos alimentos con el LDL-C sérico y para las carnes rojas y procesadas con PAS, los que pueden mediar tales efectos. Por lo tanto, la alta ingesta de carnes rojas y procesadas puede aumentar el riesgo de ECI y su sustitución por otros alimentos puede reducir el riesgo.

Stroke

Evidencias de moderada calidad muestran asociación inversa favorable entre la ingesta regular de grasas totales y lácteos altos en grasa y el riesgo de stroke (13). El consumo de lácteos bajos en grasa tiene asociación favorable o nula con el riesgo de stroke (tabla 2). No hay evidencia que la leche descremada o baja en grasas pueda tener asociación favorable con el riesgo de stroke en comparación con la leche regular en grasas (tabla 2). Evidencias de moderada calidad muestran que el consumo de queso tiene asociación favorable con la reducción de riesgo de stroke, y que el consumo de yogurt no está asociado con riesgo de stroke. Por lo tanto, el consumo de productos fermentados está asociado con riesgo reducido de stroke con evidencia moderada (13).

En resumen, el consumo de productos lácteos totales, productos baja en grasas, queso, y lácteos fermentados puede estar asociada con riesgo reducido de stroke, la ingesta regular de productos lácteos altos en grasas, el yogurt, y leche muestran no asociación con riesgo de stroke (figura 8).

Hipertensión

Basados en evidencias de alta calidad, estudios sugieren que el consumo de lácteos totales (leche) está asociado a reducción del riesgo de HTA. También, evidencias de moderada calidad sugieren que el consumo de productos lácteos altos en grasas (queso), y productos fermentados (yogurt) no se asocia o es neutro al riesgo de HTA, mientras que el consumo de productos lácteos bajos en grasas puede reducir el riesgo de HTA.

Resumen, hay evidencias de moderada-alta calidad que el consumo de productos lácteos totales, lácteos bajos en grasas, y leche se asocia con bajo riesgo de HTA (Figura 9), y evidencias de moderada-alta calidad que el consumo de lácteos altos en grasas, queso, yogurt, y lácteos fermentados no se asocia con riesgo de HTA (13).

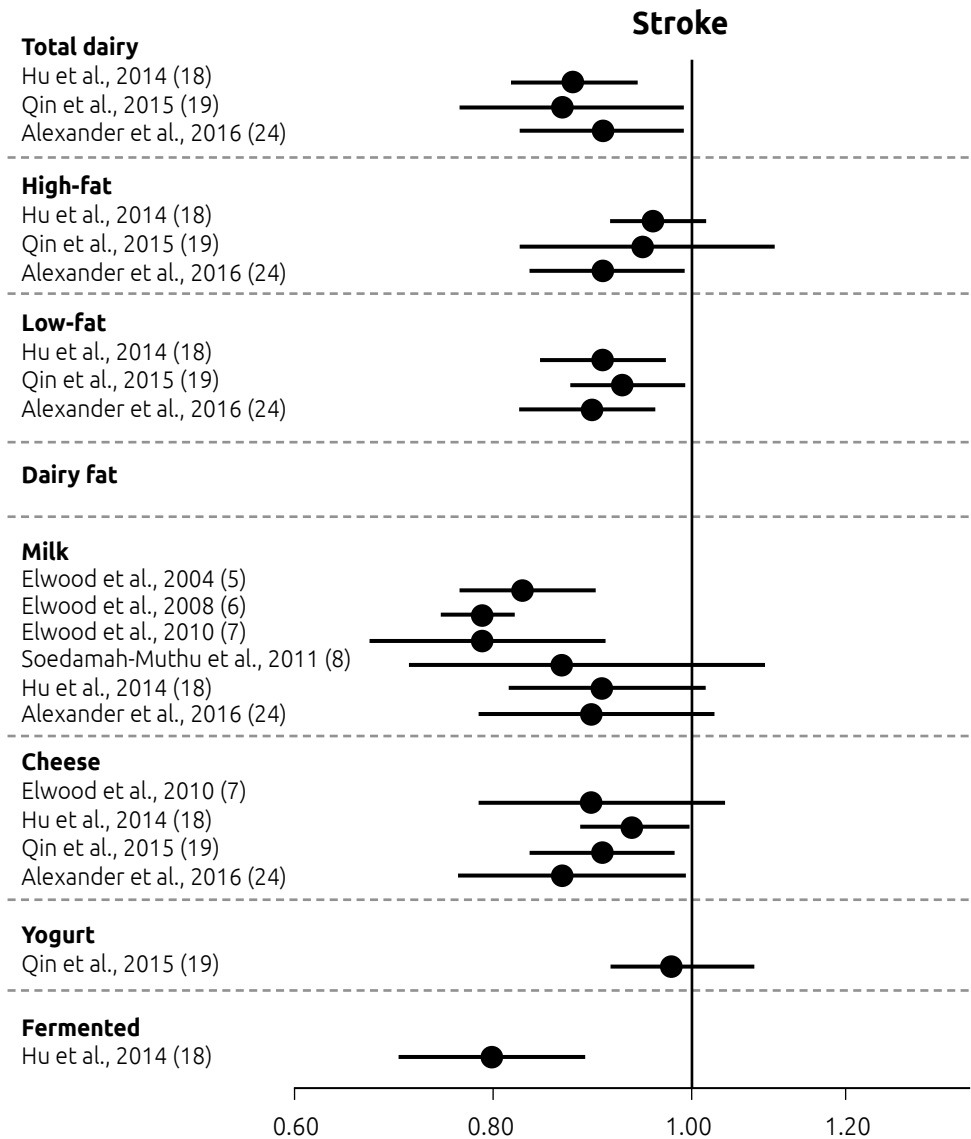


Figura 8: Asociación entre ingesta de productos lácteos y stroke (7).

Síndrome metabólico

Los alimentos lácteos altos en contenido de AGS y calorías, tienen el potencial de aumentar el peso y la obesidad. Meta análisis con evidencias de moderada calidad hechos por Drouin y col, sugieren una asociación inversa entre consumo de lácteos totales y riesgo de síndrome

metabólico (SM). No hay meta análisis que hayan evaluado la asociación entre grasas lácteas y riesgo de síndrome metabólico (SM) (13).

Evidencias de moderada calidad sugieren una asociación favorable entre el consumo de leche y riesgo de SM, pero, queda incierta la asociación entre la leche descremada o leche baja en grasas comparada con la leche entera regular (13), y finalmente, no se ha evaluado en meta análisis la asociación entre consumo de queso, yogurt y el riesgo de SM, por lo que queda incierta la asociación.

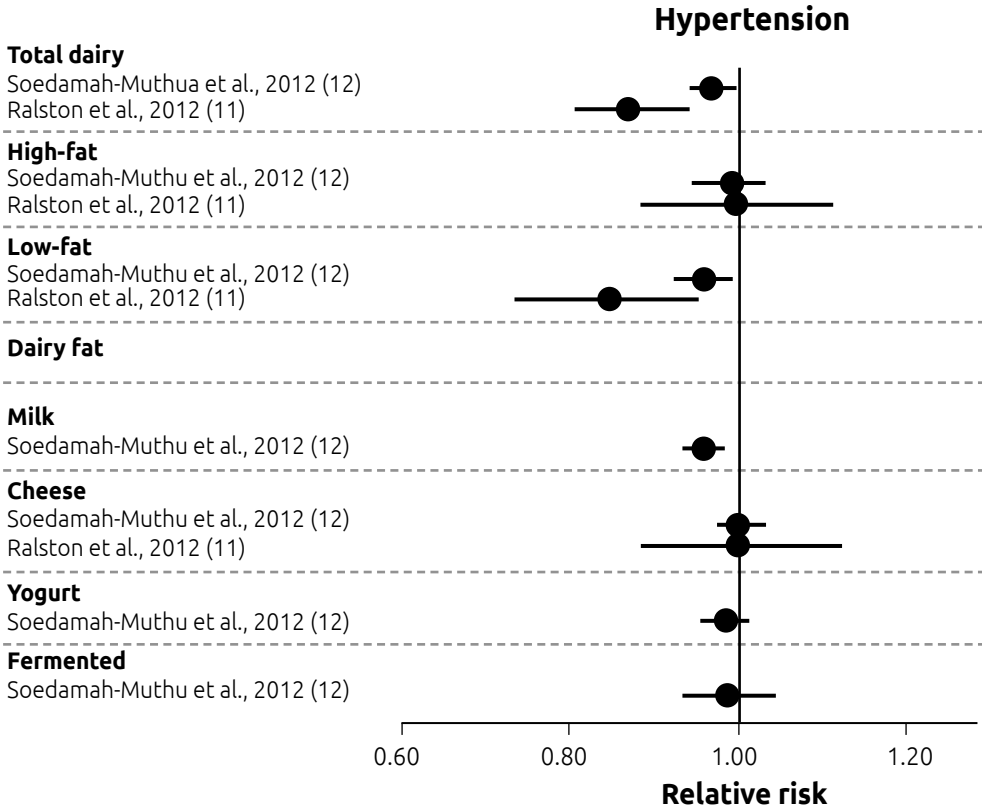


Figura 9: Asociación entre la ingesta de lácteos y riesgo de HTA (13).

Resumen, hay datos limitados sobre asociación entre ingesta de lácteos y riesgo de SM (Figura 9). Hay evidencias de moderada calidad de asociación inversa entre la ingesta de lácteos y leche y el riesgo de SM (13).

Sin embargo, recientes meta-análisis de estudios clínicos randomizados concluyen que el alto consumo de alimentos lácteos no impacta significativamente en el riesgo cardiometabólico (1).

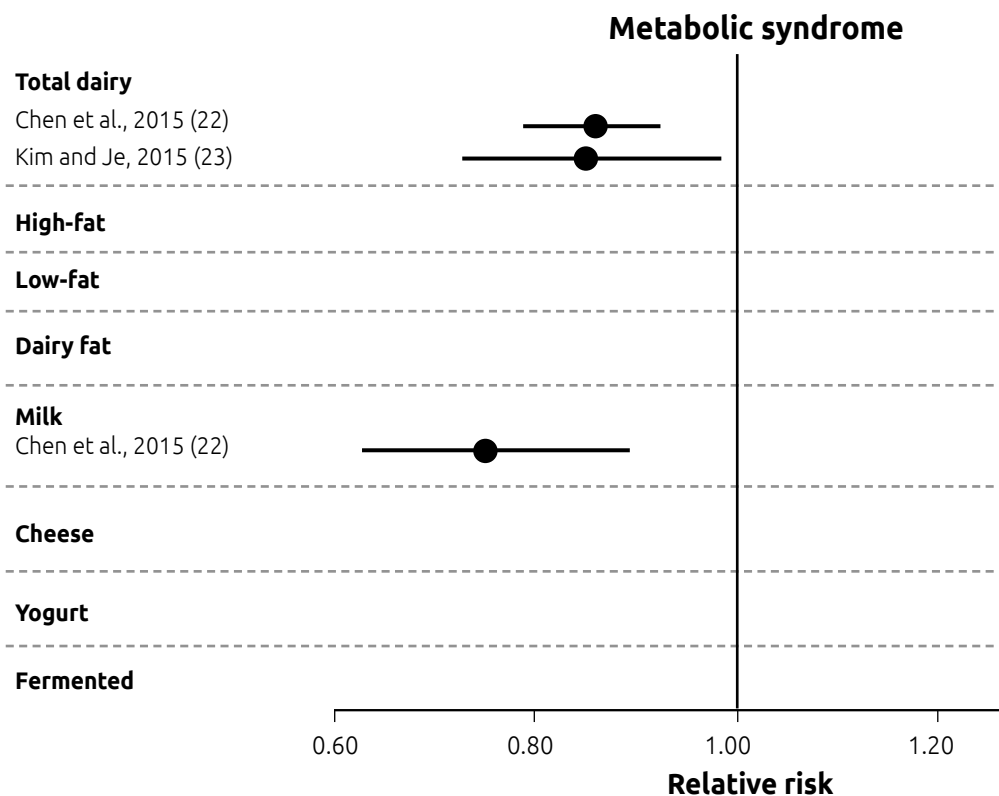


Figura 10: Asociación entre la ingesta de lácteos y riesgo de síndrome metabólico (13).

Diabetes mellitus

El hallazgo metabólico clave en la fisiopatología de la diabetes tipo 2 (DM) es el exceso de ingesta calórica asociada con el desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina. Los alimentos lácteos altos en contenido de AGS y calorías, tienen el potencial de aumentar el peso y la obesidad.

O'Connor y col, en un meta análisis halló asociación significativa entre la ingesta de lácteos y reducción de riesgo de diabetes mellitus (DM) (RR: 0.85) (20). Sin embargo, recientes meta-análisis de estudios clínicos randomizados concluyen que el aumento del consumo de alimentos lácteos no impacta significativamente en el riesgo cardiometabólico, y en particular productos lácteos fermentados se asocian a reducción del riesgo de DM (20). Otro meta análisis con evidencia de moderada calidad no es consistente en mostrar asociación favorable o neutra entre la ingesta de lácteos totales y el riesgo de DM. (13) (tabla 2). Evidencias de alta calidad muestran que el consumo de lácteos bajos en grasas provee asociación y riesgo de DM. El consumo de

lácteos altos en grasas tiene efectos neutros sobre el riesgo de DM. Meta análisis con evidencia de moderada calidad, muestran que no hay asociación entre la ingesta de leche y el riesgo de DM (13).

Evidencias de moderada-alta calidad demuestran que el consumo de queso, yogurt se asocia con reducción de riesgo de DM (RR: 0.82), y otros estudios con evidencias de moderada calidad el consumo de lácteos fermentados no se asocia con riesgo de DM.

En resumen, hay evidencias de alta calidad que la ingesta de lácteos bajos en grasas y yogurt se asocian con reducción del riesgo de DM (figura 10), estudios con evidencias de moderada calidad que sugieren una asociación entre la ingesta de lácteos totales y queso con reducción de riesgo de DM. Finalmente, hay asociación neutra entre ingesta de lácteos altos en grasas, leche, y lácteos fermentados y DM basados en evidencias de moderada-alta calidad (13) (figura 10).

El consumo de lácteos es malo, neutro, o bueno para la salud CV, SM y DM?

No hay evidencias contundentes que el consumo de productos lácteos tenga una asociación dañina o riesgo de ECV. Hay evidencias de alta calidad que soportan asociación favorable entre la ingesta de lácteos totales y riesgo de HTA, y lácteos bajos en grasas y yogurt y el riesgo de DM.

Evidencias de moderada calidad sugieren asociación favorable entre la ingesta de lácteos totales, lácteos bajos en grasas, queso, y productos fermentados y riesgo de stroke; ingesta de lácteos bajos en grasas y leche y riesgo de HTA; ingesta de lácteos totales y leche y riesgo de SM; y la ingesta de lácteos totales y queso y riesgo de DM (13).

Finalmente, evidencias de moderada-alta calidad sugieren que el consumo de lácteos totales, queso, y yogurt es neutro en relación al riesgo de ECV; el consumo de todas las formas de lácteos, excepto lo fermentado, es neutro en el riesgo de CAD; consumo regular y lácteos altos en grasas, leche, y yogurt tiene efectos neutros en riesgo de stroke; consumo regular y lácteos altos en grasas, queso, yogurt, y lácteos fermentados es neutro en riesgo de HTA; y el consumo regular y lácteos altos en grasas, leche, y lácteos fermentados es neutro en riesgo de DM (13).

Type 2 diabetes

Total dairy

Elwood et al., 2010 (7)
 Tong et al., 2011 (19)
 Gao et al., 2013 (14)
 Aune et al., 2013 (13)
 Chen et al., 2014 (16)
 Gijsbers et al., 2016 (25)

High-fat

Tong et al., 2011 (9)
 Gao et al., 2013 (14)
 Aune et al., 2013 (13)
 Gijsbers et al., 2016 (25)

Low-fat

Tong et al., 2011 (9)
 Gao et al., 2013 (14)
 Aune et al., 2013 (13)
 Gijsbers et al., 2016 (25)

Dairy fat

R-TFA De Souza et al., 2015 (20)
 15:0 De Souza et al., 2015 (20)
 17:0 De Souza et al., 2015 (20)

Milk

Elwood et al., 2008 (6)
 Gao et al., 2013 (14)
 Aune et al., 2013 (13)
 Gijsbers et al., 2016 (25)
 HF milk - Tong et al., 2011 (9)
 HF milk - Gao et al., 2013 (14)
 HF milk - Gijsbers et al., 2016 (25)
 HF milk - Gao et al., 2013 (14)
 HF milk - Gijsbers et al., 2016 (25)

Cheese

Gao et al., 2013 (14)
 Aune et al., 2013 (13)
 Gijsbers et al., 2016 (25)

Yogurt

Tong et al., 2011 (9)
 Gao et al., 2013 (14)
 Aune et al., 2013 (13)
 Chen et al., 2014 (16)
 Gijsbers et al., 2016 (25)

Fermented

Gao et al., 2013 (14)
 Aune et al., 2013 (13)
 Gijsbers et al., 2016 (25)

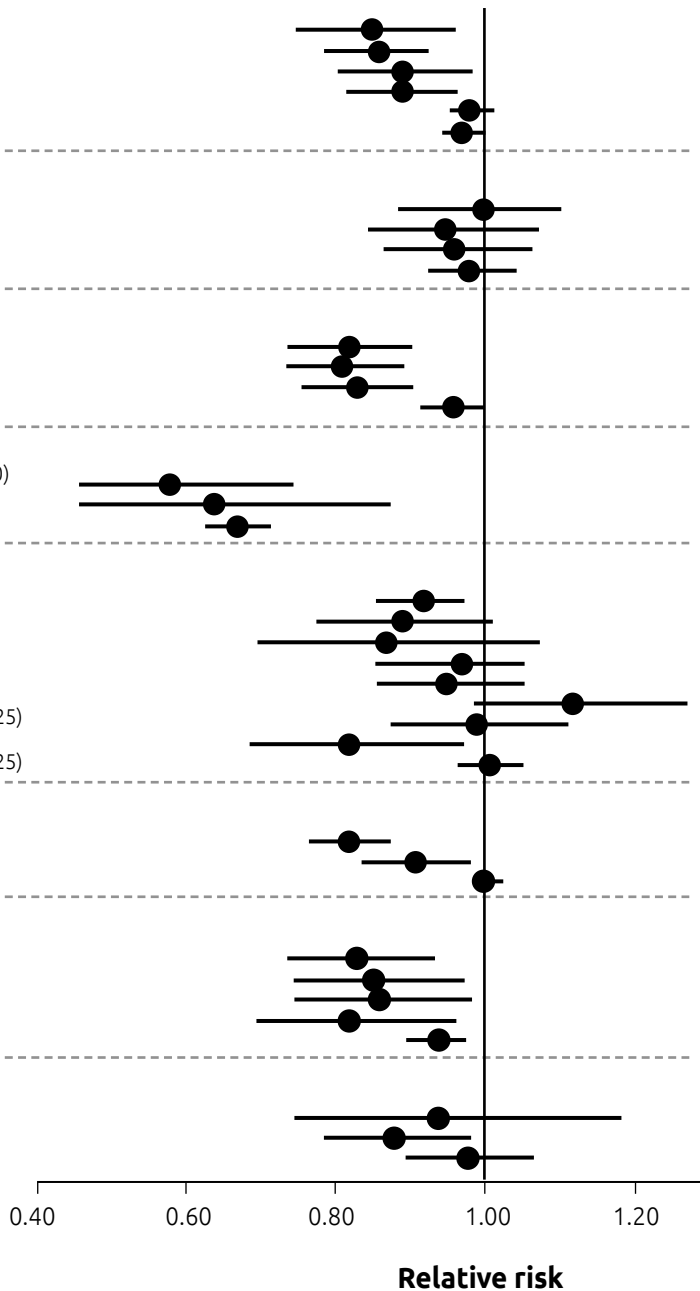


Figura 11: Asociación entre la ingesta de lácteos y riesgo de Diabetes mellitus (13).

¿Hay evidencias que soporten la recomendación del consumo bajo en grasas como opuesto al consumo regular y grasas altas?

No hay evidencias que el consumo regular de grasas lácteas o lácteos altos en grasas sea perjudicial al sistema CV. Más específicamente, evidencias de moderada-alta calidad soportan que el consumo regular y lácteos altos en grasas es neutro en términos de CAD, stroke, HTA, y DM; evidencias de alta calidad soportan que el consumo de lácteos bajo en grasas es neutro en riesgo de CAD; y evidencias de moderada calidad soportan que el consumo de lácteos bajos en grasa y favorable en riesgo de stroke, HTA, y DM (13).

En conclusión, estas evidencias proveen perspectivas de asociación favorable o neutra entre el consumo de productos lácteos y el riesgo relacionado al SCV, incluido SM, y DM. La recomendación de la ingesta de grasas bajas en lugar de la ingesta regular en lácteos altos en grasa no tiene base de evidencia sólidas.

Huevo y Sistema Cardiovascular (salud o enfermedad)

La aparición de la enfermedad cardiovascular (ECV) como una epidemia fue por los años 1959-1960, junto con la determinación que niveles alto de colesterol sanguíneo representaban un factor de riesgo de eventos cardiovasculares, hizo que las autoridades sanitarias implementaran planes de tratamiento para reducir el consumo de colesterol en la dieta y así prevenir la ECV (26). La AHA en los años 90s recomendó el consumo de colesterol < 300 mg/día.

El huevo tiene diversos componentes entre ellos proteínas, grasas saturadas e insaturadas, vitaminas, aminoácidos esenciales, electrolitos (tabla 1). Un huevo de regular tamaño aporta un promedio de 220 mg de colesterol con un aporte calórico de 78 Kcal (27). El huevo aporta proteínas de alto valor biológico ricas en aminoácidos esenciales, que podrían mantener la síntesis y mantención de la masa músculo esquelética especialmente en atletas y ancianos contrarrestando el proceso de sarcopenia propia del envejecimiento (26). Las principales proteínas son la ovoalbúmina, ovotransferrina y lisozima, la fosfatidilcolina, fuente importante de colina útil para el desarrollo cerebral, función hepática y prevención del cáncer (26). Además, a estas proteínas se les atribuye propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, inmunoprotectoras, antihipertensivas y antioxidantes (carotenoides, luteína y zexantina) por lo tanto, efectos cardioprotectores (28).

Se sugiere que el lípido de la yema de huevo posee beneficios nutricionales y antimicrobianas por contener inmunoglobulina Y, fosatidilcolina, fuente importante de la colina. El huevo es también una fuente importante de vitamina D y otros nutrientes como riboflavina, folato, selenio, vitamina A, y vitamina B12.

Tabla 1: Composición nutricional del huevo

Componente	cantidad por huevo mediano (60 g/unidad)
Energía	78 Kcal
Proteína	6,5 g
Colesterol	228 mg
Grasas monoinsaturadas	2,3 g
Grasas saturadas	1.7 g
Vitamina D	0.9 ug
Riboflavina	0.24 mg
Vitamina B 12	1.3 ug
Selenio	6 ug
Fósforo	103 mg
Hierro	1 mg
Folato	26 ug
Retinol	98 ug

Existe evidencias significativas que vinculan el colesterol elevado con riesgo cardiovascular (RCV), en base a estudios epidemiológicos en los que no se consideró el aporte concomitante de grasas saturadas como efecto deletéreo en el perfil lipídico y riesgo CV (26). Posteriormente, otros estudios observacionales han mostrado que el efecto de la restricción del colesterol en la dieta es bajo y menor que el impacto de bajas grasas saturadas y ácidos grasos trans (26x1). En base a estas nuevas evidencias la AHA/ACC del 2015 (29) han retirado estas recomendaciones que limitan el consumo de colesterol en la dieta; en cambio, la sociedad de aterosclerosis europea aun recomienda limitación en el consumo de colesterol (30). Consistente con el efecto promedio del contenido de colesterol en la dieta, el consumo de huevo tiene un impacto de baja magnitud sobre los niveles de colesterol plasmático. Hay estudios discordantes en relación al aporte de colesterol en la dieta, unos encontraron aumento del colesterol, pero otros no encontraron asociación entre el consumo de huevo y el colesterol plasmático total (26). La variabilidad en la sensibilidad de los individuos frente al aporte de colesterol dietario está determinada por la presencia de variaciones genéticas en genes que modulan el metabolismo de las lipoproteínas.

El potencial RCV de las personas no solo depende del nivel de las lipoproteínas plasmáticas, sino que hay perfiles aterogénicos que dependen de las características intrínsecas de estas, es así como las partículas de LDL-C pequeñas y densas son más afines al receptor LDL y más susceptibles a procesos oxidativos y por lo tanto, resultan más aterogénicas (31).

Estudios recientes sugieren que el contenido de colesterol de la dieta no solo tendría un efecto modesto sobre el colesterol plasmático, sino que también aumentaría el tamaño de las partículas de LDL y disminuiría el número de partículas de LDL pequeñas, haciendo de esta manera el perfil menos aterogénico (32). Además, el colesterol de la dieta aumentaría el HDL-C con lo que se aumentaría el transporte reverso del colesterol (33).

Impacto del consumo de huevo sobre la enfermedad cardiovascular

Sujetos sanos

En sujetos sanos, internacionalmente no hay consenso sobre las recomendaciones del consumo de huevos en la población sana. Es por eso que las guías de dieta del 2015 una vez más dicen que se debe comer colesterol tan poco como sea posible. Meta análisis y revisiones en sujetos sanos muestran que no hay consenso de una asociación de consumo de huevos y riesgo de ECV y diabetes (34). En un meta análisis de estudios retrospectivos se halló que el consumo de huevos no estuvo asociado con riesgo de ECV, mortalidad cardiaca o mortalidad total en la población general (34). Sin embargo, en un subanálisis que compararon el alto vs. el bajo consumo de huevos se asoció con incremento de diabetes (HR 1.42). Estudios en población diabética que evaluaron la asociación del colesterol dietario y el consumo de huevo hallaron un aumento de riesgo de ECV.

Algunos estudios observacionales encontraron asociación entre el consumo de huevos y el riesgo de ECV, estudios de intervención no han sido capaces de sostener esos hallazgos. Estudios de intervención de alta calidad que incluyeron sanos, diabéticos o hiperlipidemia, el colesterol dietario principalmente proveniente de huevos no tenían efectos clínicamente relevantes sobre la concentración del colesterol plasmático (35). Berger, en un meta análisis (36) de estudios observacionales y de intervención, concluyó que hay escasos datos para soportar una limitación del colesterol dietario. La idea que el consumo de huevo promueva el riesgo y desarrollo de enfermedad cardiaca y diabetes parece improbable comparado con el patrón dietario complejo, actividad física y predisposición genética (26). El riesgo de desarrollar enfermedad cardiaca es más probable que puede atribuirse al estilo de vida y patrón dietario acompañado de alta ingesta de huevos o los otros factores de riesgo. La escasez de consenso científico sobre el consumo de huevos en pacientes de alto riesgo para ECV o ECV diagnosticada o diabetes, ha

llevado a que organizaciones de salud se abstengan de una recomendación dietaria sobre el consumo de huevos en esos grupos (26).

El efecto del consumo de huevo sobre ECV es un tema de debate y no hay hasta la fecha grandes estudios que hayan evaluado esta hipótesis en protocolos de intervención prospectivos, randomizados y controlados. Solo ha sido evaluado en estudios epidemiológicos (26).

En la década del 80, estudios en base al estudio Framingham no demostraron una asociación significativa entre la ingesta de colesterol dietario dado por el consumo de huevo, con los niveles de colesterol plasmático e incidencia de eventos coronarios (26). Estudios prospectivos y meta análisis han reportado asociaciones positivas entre el consumo de huevo y eventos o mortalidad CV, e insuficiencia cardiaca. Por otro lado, la mayoría de estudios prospectivos de grandes cohortes y meta análisis recientes no han hallado asociación entre el consumo de hasta un huevo al día y la incidencia de infarto miocárdico y cerebral en población sana (37,38). Otro estudio prospectivo conocido como Harvard Egg Study, seguido por 8 años en hombres y 14 años en mujeres, no demostró asociación entre el consumo de huevo (hasta uno al día) con un mayor RCV, excepto en diabéticos, en quienes se correlacionó con mayor incidencia de ECV (infarto miocárdico y cerebral) (69 % de riesgo, RR 1,54-1,69) (38,39).

Adicionalmente, el meta análisis de Rong (38) observó un menor riesgo de infarto cerebral hemorrágico en asociación con un mayor consumo de huevo (RR 0,75). Otros estudios han encontrado una relación inversa entre el consumo de huevo y riesgo de infarto cerebral, menor mortalidad por infarto cerebral en hombres (26).

Estos resultados deben ser interpretados con precaución ya que los criterios de inclusión y exclusión de las cohortes analizadas difieren significativamente entre ellos (26). Por último, una revisión sistemática y meta análisis (40), concluye que no existe asociación entre el consumo de colesterol de la dieta (cualquiera sea la fuente, no solo de huevo) y ECV, pero dada la heterogeneidad y la falta de rigurosidad metodológica de los estudios incluidos, los autores no consideran sus resultados como definitivamente concluyentes.

En resumen, la evidencia disponible muestra que no habría una asociación entre el consumo de hasta un huevo al día con la aparición de ECV en población sana. Esto podría explicarse por el escaso efecto promedio que ejerce la ingesta de colesterol diario sobre el colesterol plasmático en la mayoría de personas sanas. Por otro lado, el consumo de huevo tiende a elevar simultáneamente los niveles de LDL-C y HDL-C, sin cambios en la relación LDL-C/HDL-C, lo que podrá explicar su escaso efecto sobre el RCV aterosclerótico. Además, es importante tener en cuenta que el huevo es un alimento rico en otros nutrientes y componentes bioactivos que podrían tener un efecto cardioprotector anti aterosclerótico, contrarrestando, al menos en parte, los efectos del colesterol dietario sobre el sistema cardiovascular. También es importante destacar que varios estudios prospectivos observacionales, (39) meta análisis (37,38) y una revisión sistemática han reportado una asociación positiva entre el consumo de huevo y ECV

o mortalidad en población diabética (39), aunque hay otros estudios que no han llegado a las mismas conclusiones (41).

Efecto aterosclerótico del consumo de huevo sobre el riesgo cardiovascular aterosclerótico

Hasta la fecha, no hay estudios de intervención randomizados controlados que evalúen primariamente el impacto del consumo de huevo sobre la incidencia de eventos CV. Los estudios de intervención son de pequeño alcance y miden resultados intermedios, principalmente marcadores bioquímicos y factores de riesgo clínicos asociados a un mayor riesgo cardiovascular (26). Hay estudios que han mostrado que el consumo de colesterol dietario en forma de huevo aumenta los niveles de colesterol total y LDL-C en individuos moderadamente hipercolesterolémicos, incluso en presencia de una restricción de grasas saturadas en la dieta (42).

El consumo de huevo en individuos con ECV aterosclerótica, un estudio randomizado controlado simple ciego que administró un desayuno con dos huevos al día en comparación con personas con desayuno elevado en carbohidratos en individuos con aterosclerosis establecida que tenían una dieta libre, encontró que el consumo de huevo no alteró los niveles de colesterol total, LDL-C, HDL-C ni presión arterial, ni modificó la función endotelial en comparación con los otros desayunos (43).

Consumo de huevo y factores de riesgo cardiovascular en población diabética

El estudio Framingham publicó en 1971 (44), luego de 14 años de seguimiento que el colesterol sanguíneo elevado estaba asociado con aumento del riesgo de ECV.

Sin embargo, años más tarde cuando se reanalizaron los datos de este estudio, no hallaron asociación entre consumo de huevos y colesterol sanguíneo, mortalidad de todas las causas, enfermedad cardíaca coronaria, infarto de miocardio o angina de pecho (45). La asociación entre el consumo de huevo y enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus es controversial. En oposición a varios estudios prospectivos meta análisis de estudios de intervención no hay soporte alguno de efecto adverso del consumo de más de dos huevos por día sobre marcadores de riesgo de ECV o diabetes mellitus (46,47). Todos los estudios de intervención no hallaron efectos adversos sobre el perfil lipídico de un alto vs. bajo consumo de huevos (43). En conclusión, los conocimientos actuales no son suficientes para restringir la ingesta de un nutriente básico como los huevos. El consumo de siete huevos semanales puede ser seguro para ser consumido,

pero en pacientes con ECV establecida o diabetes se puede enfatizar sobre una dieta prudente y apropiado tratamiento médico.

Hasta la fecha solo tres estudios han evaluado el efecto del consumo de huevo en individuos diabéticos. Un estudio en 65 participantes diabéticos evaluó el papel del huevo asociado a una dieta hipocalórica hiperproteica sobre el control metabólico y de factores de RCV. Este estudio mostró una mayor elevación de los niveles del HDL-C (48). El estudio Diabetes and egg study en 140 diabéticos evaluó una dieta de > un huevo/semana o < 1 huevo/semana en el contexto de una dieta baja en grasas saturadas y elevada en grasas poli-y monoinsaturadas, sin restricción calórica. Al cabo de 3 meses no se observó diferencias significativas en cuanto al perfil lipídico, glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada ni presión arterial (49).

Finalmente, Ballesteros en México (49), no encontró diferencias en el perfil lipídico, control glicémico, PCR ni niveles de LDL oxidados en pacientes diabéticos sometidos a un huevo al día en comparación a un desayuno isocalórico con avena. En base a estos estudios, es posible concluir que el consumo de huevo en el contexto de una dieta hipocalórica o baja en grasas no tendría consecuencias negativas sobre los factores de RCV en diabéticos (26). Aunque estos estudios muestran potenciales beneficios o ausencia de daño al adicionar huevo a las recomendaciones dietéticas en diabéticos, es importante considerar que los niveles de colesterol sanguíneo en ayunas no reflejan totalmente el potencial de RCV aterosclerótico asociado a diabetes mellitus (50).

Existe una discordancia entre los hallazgos de estos estudios de intervención a corto plazo y basados en efectos intermedios con hallazgos de grandes cohortes, en donde se halló una mayor incidencia de ECV en poblaciones diabéticas (39). Así como una mayor incidencia de diabetes en asociación al consumo de huevo en la población general (51).

Así, en los estudios observacionales, el elevado consumo de huevo podría ser un marcador de una dieta y estilo de vida poco saludables, pero no un factor etiológico directo. Un estudio reciente en hombres libres de ECV (n=1780) seguido por 22.8 años, el consumo de huevo no se asoció con nueva incidencia de ECV, mortalidad, o diabetes. Cuando se evaluó por separado el stroke, y la insuficiencia cardiaca, no se halló asociación entre el consumo de huevo y stroke e infarto de miocardio, sin embargo, hubo un aumento de stroke en los diabéticos y/o intolerancia a la glucosa para los que consumían de 3 a 5 huevos/semana (HR de 1.39 a 2.87 respectivamente). Concluyendo, que el alto consumo de huevo estuvo asociado con los niveles altos de glucosa en los diabéticos y/o intolerancia a la glucosa (p=0.05) (52).

Un reciente meta-análisis mostró que el consumo frecuente (>1 huevo/día), estuvo asociado con alto riesgo de IC, bajo riesgo de stroke, o no asociación significativa con stroke o mortalidad de stroke.

La asociación entre el consumo de colesterol en la dieta y enfermedad cardiovascular (ECV) y mortalidad aún queda controversial a pesar de décadas de investigación (54). Los huevos, especialmente la yema son la mayor fuente de colesterol de la dieta; 50 g contiene aproximadamente 186 mg (140-230 mg) de colesterol.

Un reciente estudio evaluó la asociación entre el consumo de colesterol o huevos con la incidencia de ECV y mortalidad, en más de 29 000 adultos seguidos por 17.5 años. Halló que por cada 300 mg de colesterol/día estuvo asociado con un significativo alto riesgo de incidencia de ECV (HR, 1.17). Y mortalidad de todas las causas (HR, 1.18) de manera dosis-respuesta independiente de la cantidad y calidad de la dieta. (53). Esos hallazgos son consistentes con la evidencia que una reducción de la ingesta de colesterol de la dieta, más el reemplazo de las grasas saturadas por grasas insaturadas, estuvo asociado con una significativa reducción de la concentración de CT (55)

Conclusiones

Podemos decir que teniendo en cuenta la alta calidad nutritiva del huevo, junto con su aporte de numerosos compuestos bioactivos beneficiosos para la salud humana, este alimento puede considerarse como un componente importante en la dieta de personas en todas las etapas de la vida.

En relación a los resultados discordantes de los estudios epidemiológicos, es importante considerar sus limitaciones metodológicas por lo que no se puede sacar conclusiones definitivas de tipo causa-efecto. En cuanto a los estudios de intervención son de corta duración con resultados intermedios, que hasta la fecha sus resultados muestran que el consumo de huevo no es deletéreo para el perfil lipídico ni el RCV de las personas, por lo que esta evidencia es insuficiente para concluir con certeza que el consumo de huevo, sin restricciones cuantitativas, es seguro para toda la población.

Por otro lado, es fundamental considerar si se quiere recomendar la ingesta de huevo, el patrón dietario global en el que el huevo es consumido. Hasta ahora en base a las evidencias disponibles, se puede concluir que el consumo del huevo en el contexto de una dieta y estilo de vida saludables, podría ser recomendado de un huevo diario en la población sana. En población diabética o de alto RCV, en base a evidencias no concluyentes, parece prudente no recomendar un consumo regular de huevo, o al menos evitar el consumo de su yema.

Referencias

1. Lordon R, Tsoupras A, Mitra B, et al. Dairy fats and cardiovascular disease: we really need to be concerned? *Food* 2018;7:29.
2. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JY, et al. Dietary fats and cardiovascular disease. *Circulation*. 2017;36:1-23.
3. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1538-1548.
4. Arne Astrup. Yogurt and product consumption to prevent cardio metabolic diseases. *Am J Clin Nutr*.2014;99:1235-42S.
5. Huth PJ and Keigan M Park. Influence of dairy product and milk fat consumption on cardiovascular disease risk: a Review of the evidence. *Adv. Nutr*.2012;3:266-285.
6. de Oliveira Otto MC, Mozaffarin D, Krombuut D, et al. Dietary intake of saturated fat by food source and incident CVD. *Am J Clin Nutr* 2012;96:397-404.
7. Cholesterol Treatment Trialists (CTT). 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. *Lancet*. 2012;380:581-590.
8. Hooper L, Martin M, Abdelhamid A, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;CD011737.
9. Chowdhury R, Warnekula SM, Kanntors S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk. *Arch Intern Med*. 2014;160:398-406.
10. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, et al. Meta analysis of prospective cohort studies evaluation the association of saturated fat with CVD. *Am J Clin Nutr* 2010;91:535-46.
11. Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1134-1145.
12. Fuke G, Nornberg JL. Systematic evaluation on the effectiveness of conjugated linoleic acid in human health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:1-7.
13. Drouin-Chartier J-P, Brassard D, Cote JA, et al. Systematic review of the association between dairy product consumption and risk of cardiovascular-related clinical outcomes. *Adv Nutr* 2016;7:1026-40.
14. Thorning TK, Bertram HC, Bonjour J-P, et al. Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects: current evidence and knowledge gaps. *Am J Clin Nutr* 2017;105:1033-45.
15. Pimpin L, Wu JH, Del Gobbo L, et al. Is butter back? A systematic review and meta-analysis of butter consumption and risk of cardiovascular disease, diabetes, and total mortality. *Journal*. June 29, 2016.
16. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, et al. PURE study. Association of dairy intake with CVD and mortality in 21 countries. *Lancet* 2018;392:2288-2297.
17. Qin L-Q, Xu J-Y, Han S-F, et al. Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24:90-100.
18. Nilson R, Hostmark AT, Haug A, et al. Effects of a high intake of cheese on cholesterol and metabolic syndrome. *Food Nutr Res* 2015;59:27651.
19. Calvo JF, Juarez m Gil A, et al. Milk and product consumption a cardiovascular disease: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Adv Nutr* 2019;10:S164-S189.
20. O Connor LM, Lentjes MA, Luben RN, et al. Dietary dairy product intake and incident type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014;57:909-17.
21. Alexander DD, Bylsma LC, Vargas AJ, et al. Dairy consumption and CVD. *Br Nutr* 2016;115:737-750.
22. Abete I, Romaguera D, Viera AR, et al. Association between total, processed, red and white meat consumption and all-cause, CVD and IHD mortality. *Br J Nutr* 2014;112:762-776.
23. Zhen J, Huang T, Yu y, T AL. Fish consumption and CHD mortality: *Public Health Nutr*. 2012;15:725-737.
24. Timothy J. Key. Et al. Consumption of meat, fish, dairy products, and eggs and risk of ischemic heart disease. *Circulation* 2019;139:2835-2845.
25. Guasch M, Gang L, Yanping , et al. Olive oil consumption and cardiovascular risk in USA adults. *JACC* 2020.

26. Dussaillant C, Echevarria G, Rozowski J, et al. Consumo de buevo y enfermedad cardiocascular. *Nutr Hosp.* 2017;34:210-218.
27. Miranda JM, Anton X, Redondo C, et al. Egg and egg—derived foods: effects on human health and use as functional foods. *Nutrients* 2015;7:706-29.
28. Anderson CJ. Bioactive egg components and inflamation. *Nutrients* 2015;7:7889-913.
29. Scientific report of the 2015 Dietary guidelines Advisory committee. October 2015.
30. Task Force for the Management of the European Society of Cardiology. ESC and the European Atherosclerosis society.2011;217:S1-44.
31. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM, et al. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of CAD inmen and women. *JAMA* 1996;276:875-81.
32. Barona J, Fernandez MI. Dietary cholesterol affects plasma lipid levels, the intravascular processing of lipoproteins and reverse cholesterol witout increasing the risk for heart disease. *Nutrients* 2012;4:1015-25.
33. Fernandez M. Effects of eggs on plasmalipoproteins in healthy populations. *Food Funt* 2010;2:156-60.
34. Geiker RW, Larsan ML, Dyerberg J, t al. Egg consumption, cardiovascular disease and type 2 diabetes. *European J of Clinical Nutrition* 2017,1-13.
35. Shin JY, Xun P, Nakamura Y, et al. Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;98:146-159.
36. Berger S, Raman G, Jacques PF, et al.Dietary cholesterol and CV disease. *Am J Clin Nutr* 2015;102:276-294.
37. Shin JY, Xun P, Nakamura Y, et al. Egg consumption in relation to risk of ECV y diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;98:146-59.
38. Rong Y, Chen L, Zhu T, et al. Egg conduction and risk CAD and diabetes andstroke. *BJM* 2013;34:e8539.
39. Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. A prospective study of egg consumption and risk of CV disease in men and women. *JAMA* 1999;281:1387-94.
40. Berg S, RAaman G, Jacques PF, et al. Dietary cholesterol and CV disease. *Am J Clin Nutr* 2015;102:276-94.
41. Scrafford CG, Tran NL, Barraj LM, et al. Egg consumption and CHD and stroke mortality. *Public Health Nutr* 2011;14:261-70.
42. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, et al. Hypercholesterolemic effect pf dietary cholesterol in diets enriched in polyunsaturated and saturated fat. Dietary cholesterol, fat saturated, and plasma lipids. *Arteriocler Thromb* 1994;14:168-75.
43. Katz DL, Gnataj J, Treu JA, et al. Efficets of egg ingestion on endothelial function in adults with CAD. *AM Hart J* 2015;19:162-9.
44. Kannel WB, Castell WP, Gordon T, et al. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk CHD. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12
45. Dawber TR, Nickerson RJ,et al. Eggs, serum cholesterol, and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1982;36:617-625.
46. Fuller NR, Caterson ID, Sainsbury A, et al. The effect of a high-egg diet on cardiovascular risk factors in people with type 2 diabetes (DIABEGG). *Am J Clin Nutr* 2015;101:705-713.
47. Katz DL, Gnanaraj J, Treu JA,et al. Effects of ingestion on endothelial function in adults wth CAD. *Am Hart J* 2015;169:162-169.
48. Pearce KL, Clifton PM,Noakes M. Egg consumption as part of an energy-restricted high-protein diet improves blood lipid and blood glucose profiles in diabeticos.*Br J Nutr* 2011;105:584-92.
49. Ballesteros MN, Valenzuela F, Robles AE, et al. One egg per day improves infalammtion when compared to an oat-meal-based breakfast without increasing ather cardioetabolic risk factors in diabeticos. *Nutrients* 2015;7:3449-63.
50. Clifton PM. Doesdietary cholesterol influence CV disease risk in people with diabetes ?. *Am J Clin Nutr* 2015;101:691-1.
51. Djuosse L, Gaziano JM, Buring JE, et al. Egg consmption and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2009;32:295-300.
52. Guo J, Hobbs DA, Cockkroff JR, et al. Association between egg consumption and cardiovascular disease events, diabetes and all-cause mortality. *Eur J Ntr*, November 2017.
53. Zhong VW, Van Horn LV, Cornelis MC, et al. Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident CV disease and mortality. *JAMA* 2019;321:1081-1095.
54. Berger S, et al. *Am J Clin Nutr* 2015;102:276-294).
55. Clarke R, et al. *BJM* 1997;314:112-117).

SHOCK CARDIOGÉNICO

Definición

En general, el shock cardiogénico (SC) se define como un estado crítico de hipoperfusión tisular e hipoxia de órgano terminal debido a desórdenes de causa primaria (1). Pragmáticamente, el diagnóstico de SC puede ser hecho sobre la base de criterios clínicos tales como hipotensión arterial persistente sin respuesta adecuada al aporte de volúmenes de líquidos acompañados de alteración del estado mental, piel fría, oliguria, pulso estrecho, sudorosa y extremidades frías (1, 2). Además de parámetros hemodinámicos como presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg por más de 30 minutos o con soporte inotrópico para mantener > 90 mm Hg, bajo rendimiento (RU) urinario < 30 ml/hora, índice cardiaco (CI) < 2.2 y presión capilar de arteria pulmonar (PCAP) > 15 mm Hg; exámenes de laboratorio: acidosis metabólica, aumento del ácido láctico > 2.0, aumento de la creatinina sérica (1, 2) (tabla 2) (figura 1).

Las guías clínicas y estudios contemporáneos resaltan criterios clínicos para la definición de SC pero tienen limitaciones en cuanto a su uniformidad. (tabla 1 y 2).

Tabla1: Guías clínicas y estudios contemporáneos sobre definición de SC (2)

- SHOCK Trial (1999): PAS < 90 mm Hg por > 30 minutos o uso de soporte con vasopresores para mantener AS > 90 mm Hg; evidencia de daño de órgano blanco terminal rendimiento urinario (RU) < 30 ml/h o extremidades frías; índice cardiaco (IC) < 2.2 y PCCP > 15 mm Hg.
- IABP-SOAP II (2012): Presión arterial media (PAM) < 70 mm Hg o PAS < 100 mm Hg a pesar de un adecuado aporte de líquidos (1 L de cristaloides o 500 ml de coloides); evidencia de daño de órgano blanco (piel moteada, RU < 0.5 ml/kg/1 hora, o lactato sérico > 2 mmol/L).
- EHS-PCI (2012): PAS < 90 mm Hg por 30 minutos o uso de inotrópicos para mantener PAS > 90 mm Hg; evidencia de daño de órgano blanco y aumento de presión de llenado.

- ESC-HF Guidelines (2016): PAS < 90 mm Hg con adecuado aporte de líquidos y evidencias clínicas y de laboratorio de daño en órgano blanco (extremidades frías, oliguria, presión de pulso estrecho, alteración del estado mental), y laboratorio (acidosis metabólica, lactato sérico elevado, creatinina elevada).
- KAMIR-NIH (2018): PAS < 90 mm Hg por > 30 minutos o soporte inotrópico para mantener PAS > 90 mm Hg; evidencia de daño en órgano blanco (alteración del estado mental, RU < 30 m/h, o extremidades frías).

Tabla 2: Definición y signos de SC (2)

<p>a) Criterios hemodinámicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg por > de 30 minutos, o el uso de vasopresores / inotrópicos para mantener PAS > 90 mm Hg. - Gasto cardiaco (GC) reducido (< 1.8 L/min/m²), o GC de 2.0 - 2.2 L/min / m² con soporte vasopresor/inotrópico, en presencia de presión de cuña capilar pulmonar (PCCP) elevada.
<p>b) Signos de hipoperfusión tisular: Taquicardia, piel pálida, fría y pegajosa, prolongación del tiempo de llenado capilar, oliguria.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Alteración del estado mental (AEM)/confusión - Ácido láctico elevado - Saturación venosa < 65%.

Epidemiología

El SC en más del 80 % de los pacientes es secundario a infarto agudo de miocardio (IMA), con una mortalidad muy alta (50 %) (1). La incidencia del SC es de 5 % a 10% como complicación de IMA y es la principal causa de muerte después del IMA (1,3, 4, 5). El IMA con elevación del segmento ST (IMASTE) se asocia con el doble de aumento de riesgo para desarrollar SC en comparación a IMANSTE (1).

A pesar del avance del tratamiento principalmente con revascularización temprana, la mortalidad de los que presentan IMA se ha reducido, pero la mortalidad en los que presentan IMA complicado con SC aun es alta (> 50 %) (4).

Los pacientes con IMANSTE asociado a SC tienen menos probabilidad de ir a cateterismo cardiaco temprano, demoran en PCI y/o CABG y aumentan el riesgo de mortalidad en comparación a los pacientes con IMASTE asociado a SC (6). Las mujeres y pacientes >75 años se asocian con alta

incidencia de SC. La mortalidad a los 6-12 meses en SC se ha mantenido en aproximadamente en 50 % en las últimas 2 décadas (1).

La sobrevida de SC asociado a IMA tiene un riesgo de 19 % de readmisión a los 30 días después del alta, con un tiempo medio de 10 días. El riesgo de readmisión es significativamente menor en pacientes con IMASTE vs IMANSTE. La causa más común de readmisión es insuficiencia cardiaca (IC) y nuevo IMA. Los factores más predictores de readmisión son sexo femenino, bajo estado socio económico, soporte mecánico circulatorio (SMC), fibrilación auricular, y taquicardia ventricular (7).

Etiología

El SC es causado por un empeoramiento severo de la performance miocárdica como resultado de la disminución del rendimiento cardiaco, hipoperfusión de órgano terminal en ausencia de hipovolemia vascular, e hipoxia (1). Clínicamente se presenta con hallazgos de hipoperfusión de órgano terminal manifestado por hipotensión arterial refractaria al aporte de líquidos como medida de resucitación o rescate requiriendo intervención farmacológica o mecánica (1).

Causas y otros factores para el desarrollo del SC (tabla 3 y 4)

Tabla 3: Causas de SC (2, 5)

A) Causas SC asociadas a IMA con pérdida > 40% de la masa VI, o pérdida < 40% con arritmias o vasodilatación, IMA-VD.	B) Causas no relacionadas a IMA
<ul style="list-style-type: none"> a) sin complicaciones mecánicas: <ul style="list-style-type: none"> - disfunción ventricular izquierda (VI) severa. - disfunción ventricular derecha severa (con y sin disfunción ventricular izquierda). - Arritmia secundaria a isquemia. b) con complicaciones mecánicas: <ul style="list-style-type: none"> - ruptura de músculo papilar o cuerda tendinosa llevando a insuficiencia mitral - dilatación VI - ruptura de septum interventricular o de pared libre - disección de aorta ascendente que compromete a arterias coronarias 	<ul style="list-style-type: none"> - Miocarditis fulminante. - cardiomiopatía hipertrófica sin obstrucción al tracto de salida VI. - cardiomiopatía dilatada/restrictiva descompensada. - cardiomiopatía de Tako-tsubo. - cardiomiopatía pos parto. - embolia pulmonar significativa. - disfunción miocárdica de causas neurológicas. - estenosis mitral. - Descompensación aguda de IC crónica (isquémica, dilatada, miocarditis, Takosubo), enfermedad cardiaca del embarazo (cardiomiopatía periparto), desórdenes endocrinos (hipotirodismo, diabetes). - Valvular: Valvular nativas o protésicas (estenosis o insuficiencia), falla mecánica valvular. - Obstructiva/extracardiaca: taponamiento cardiaco, constricción, embolia pulmonar.

Tabla 4: Factores de riesgo asociados al desarrollo de SC (2)

- bloqueo cardíaco completo.	- sexo femenino
- IMA previo o diagnóstico de IC.	- IMA complicado
- historia de hipertensión arterial y/o diabetes mellitus.	- Edad mayor.
- IMA con elevación del segmento ST de cara anterior.	
- enfermedad coronaria de múltiples vasos.	

Fisiopatología

El deterioro agudo de la contractilidad del VI es frecuentemente la mayor causa de SC. El primer insulto es una reducción de la contractilidad miocárdica resultando en reducción del rendimiento cardíaco, hipotensión, vasoconstricción sistémica, e isquemia cardíaca (1, 5).

El hallazgo más importante es la vasoconstricción sistémica periférica inicial compensatoria y daño vital de órgano, el cual va desde un volumen de expulsión inefectivo lo cual puede ser contrabalanceado por una vasodilatación patológica compensatoria circulatoria insuficiente, debido a reacciones inflamatorias (1,5). Sin embargo, el empeoramiento de la función sistólica del ventrículo derecho (VD) y el daño de la vasculatura pueden también contribuir al establecimiento y/o empeoramiento del SC. La reducción del gasto cardíaco (GC) afecta la perfusión coronaria, llevando el empeoramiento de la contractilidad miocárdica en espiral hacia abajo y finalmente empeora el SC (Figura 1) (1).

En un 5 % el SC puede resultar de disfunción de ventrículo derecho (VD), mientras que en la mayoría coexiste con disfunción de ventrículo izquierdo (VI) (7). La disfunción de VD influye en la contractilidad de VI no solo por reducir la precarga del VI, sino también por influenciar en la interdependencia ventricular (7).

Generalmente, pacientes que se presentan con SC debido a disfunción VD son jóvenes, tienen menor enfermedad de múltiples vasos, y son menos probables de tener historia de IMA. El SC debido predominantemente a falla VD tienen similar tasa de mortalidad que el SC debido a disfunción VI (7).

La hipoperfusión de los órganos vitales libera catecolaminas y vasopresina, con el objetivo de mejorar la perfusión de órgano terminal para aumentar la contractilidad miocárdica y producir vasoconstricción periférica, que en corto tiempo tales cambios neurohormonales mejoran la perfusión tisular (2). La vasoconstricción periférica compensatoria puede inicialmente mejorar la perfusión coronaria y periférica; sin embargo, esto contribuye a aumentar la pos carga cardíaca que sobrecarga al daño miocárdico, llevando a disminución de oxígeno en los tejidos periféricos y finalmente al corazón (1).

La inflamación sistémica causada por las interleuquinas y factor de necrosis tumoral alfa causan vasodilatación patológica liberando la sintetasa de óxido nítrico y peroxinitrito, que generalmente contribuyen a la mortalidad del paciente con SC (figura 1) (8).

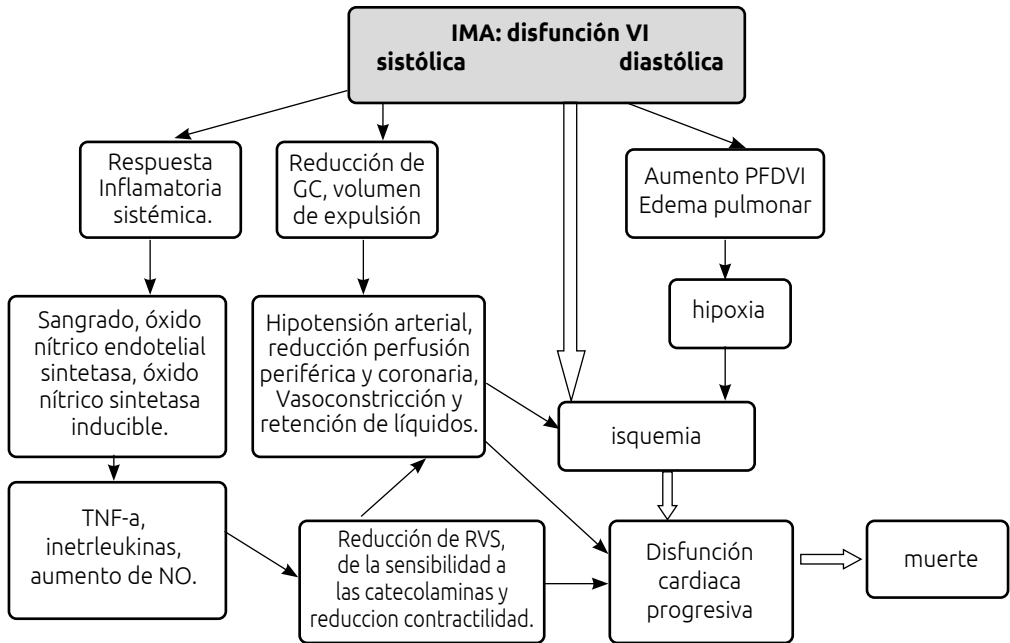


Figura 1: Conceptos fisiopatológicos del shock cardiológico (modificado de referencia 1)

Bajo el estrés fisiológico normal, el volumen de expulsión del VD y del VI es igual. Ocurre falla VD cuando las presiones sistólicas y/o diastólicas son compensadas insuficientemente por un proceso de adaptación miocárdica normal para proveer apropiados volúmenes de expulsión (9). El VD es menos adaptativo a la pos carga de presión y más tolerante a la sobrecarga de volumen que el VI lo que explica la incapacidad del VD para tolerar presiones de la arteria pulmonar severamente elevadas. Como la falla VD resulta de dilatación del VD, el septum interventricular es desplazado hacia el interior del VI comprometiendo el llenado diastólico del VI y por lo tanto exagera la hipoperfusión sistémica (9).

Cuadro clínico

En el estado clínico de SC, los síntomas y signos clásicos son estado mental alterado (EMA), hipotensión arterial, arritmias, pulso disminuido, disnea, edema periférico, ingurgitación venosa yugular (IYV), extremidades frías, ortopnea y signos de congestión pulmonar. Esos hallazgos reflejan un IMA que compromete > 40 % del VI, y pueden ocurrir en el estado de IMA sobreimpuesto a un IMA antiguo o IMA nuevo masivo (10).

El perfil hemodinámico más frecuente es “frío y húmedo” ocurre en el 75 % del SC asociado a IMA. Este estado refleja índice cardiaco (CI) reducido, aumento resistencia vascular sistémica (RVS), y aumento de la presión de cuña capilar pulmonar (PCCP). (Figura 2). Más del 80 % de pacientes que se presentan con SC tienen un síndrome coronario agudo (SCA) subyacente (1).

Otros pacientes pueden presentarse euvolémicos o “secos y fríos” que indica un CI reducido, aumento RVS, y PCCP normal. Los pacientes con presentación euvolémica son más probables de tener IMA previo o enfermedad renal crónica en comparación con los hallazgos clásicos “fríos y húmedos” (11).

Una presentación poco reconocida es el subtipo “húmedo y caliente”. Esta representa un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en conjunto con un IMA y está asociado con alta incidencia de sepsis y mortalidad (2). Se debe sospechar de este síndrome en presencia de fiebre, leucocitos, y RVS baja. Estos pacientes tienen CI reducido, RVS baja-normal, y PCCP elevado. La taquicardia, la taquipnea, y la leucocitosis son factores independientes para mortalidad. La prevalencia a la admisión es 25 % de los pacientes con IMASTE (1).

Circulación periférica	Estado de Volumen	
	húmedo	Seco
Frío	Shock cardiogénico clásico: Bajo índice cardiaco (IC), aumento resistencia sistémica (RVS) y PCAP	Shock cardiogénico euvolémico: Bajo IC, aumento RVS, no cambios PCAP.
caliente	Shock cardiogénico vasodilatador o shock mixto: Bajo IC, no cambios RVS, aumento PCAP	Shock vasodilatador (no SC): Aumento IC, disminución RVS y PCAP.

Figura 2: Fenotipos hemodinámicos de shock cardiogénico (1).

Diagnóstico

Estudios iniciales de rutina (2)

Estudios de sangre completa, gases arteriales, electrolitos, saturación de oxígeno, troponinas cada 6 horas dependientes del tiempo del insulto inicial al miocardio, proBNP-NT que puede elevarse en IC descompensada aguda.

En SC hay reducción de la oxigenación de los tejidos periféricos que resultan en bajo pO₂ y elevada pCO₂, aumento del ácido láctico los que se asocian con aumento de la mortalidad (12).

El diagnóstico del SC es clínico, es una emergencia médica por lo que no se debe demorar en hacer investigaciones si el paciente amerita cateterismo cardiaco de emergencia. Para el diagnóstico de SC influye un alto índice de sospecha, un rápido diagnóstico clínico, y el inicio de tratamiento (2). El examen físico es muy importante para el reconocimiento de hipoperfusión.

La historia de dolor torácico y cambios del electrocardiograma (EKG) de IMA con signos de SC. Sin embargo, el SC puede desarrollarse en cualquier momento a través de la enfermedad del paciente, mayormente luego de la llegada al hospital.

Se debe excluir shock de origen no cardiogénico tales como shock distributivo (sepsis, neurogénico), shock hipovolémico (hemorrágico, deshidratación), o shock obstructivo (embolismo pulmonar, taponamiento cardiaco, disección aortica) (2).

Los rayos X de tórax pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de edema pulmonar, sin embargo, su ausencia no excluye al SC. La tasa de mortalidad es similar en pacientes con SC independiente del edema pulmonar (13).

Un ecocardiograma puede dar información sobre todo la fracción de eyección de VI e insuficiencia mitral severa. Un tiempo de desaceleración mitral < 140 ms es predictor de PCCP > 20 mm Hg, así como también detectar complicaciones mecánicas con la ecocardiografía Doppler. (14).

El electrocardiograma (EKG) debe ser hecho en los 10 minutos de la presentación del paciente con IMA en la emergencia (15). Los hallazgos EKGs en síndrome coronario agudo (SCA) pueden presentarse en 3 grupos: elevación segmento ST, depresión segmento ST, y desviación del segmento ST (15). Estos pacientes deben ser tratados con terapia médica agresiva y ser evaluados inmediatamente para angiografía coronaria temprana. Los cambios tempranos del EKG de oclusión coronaria temprana incluyen ondas T hiper agudas, las que evolucionan rápidamente a elevación del segmento ST (16). La presencia de elevación del segmento ST en 2 derivaciones contiguas es una indicación para cirugía de urgencia (15). La presencia de ondas Q patológicas predicen baja fracción de eyección e IMA grande.

Las nuevas guías sugieren que el BCRIH no es indicación de revascularización de urgencia (2).

Debemos sospechar de SCA por IMA pared posterior si hay depresión del segmento ST de V1-V4, R/S > 1 en V1-V2, elevación segmento ST en V7-V9 (17). Si hay co-existencia de IMA de pared inferior podemos encontrar elevación del segmento ST en II, III, y aVF.

Otros hallazgos sugestivos de SCA incluyen taquicardia ventricular, fibrilación auricular, o empeoramiento de un bloqueo aurículo-ventricular de alto grado.

El uso del catéter de arteria pulmonar puede ser críticamente importante para establecer el diagnóstico diferencial de SC de otros tipos de shock, desenmascarar SC normotensos en pacientes con hipoperfusión clínica y PAS > 90 mm Hg, así como también determinar con seguridad las presiones de llenado intraventricular.

También, es útil para evaluar el compromiso VD en IMA, titulación de los vasopresores o inotrópicos, seleccionar qué pacientes pueden beneficiarse de soporte mecánico circulatorio (MSC) (18).

En el contexto clínico y la presencia de evidencias sugestivas de diagnóstico de SC, se debe considerar cateterismo de urgencia. Así mismo, los pacientes con falla de VI o falla de VD con sospecha de etiología isquémica deben ir a cateterismo cardiaco inmediato para evaluar la anatomía coronaria, presiones intracardíacas, disfunción valvular, que frecuentemente complican el SCA y contribuyen a SC (2).

Clasificación/estadios del SC

El SC se clasifica en estadios (tabla 5)

Tabla 5: Estadios de shock cardiogénico (18)

Estadio A: "en riesgo" de SC. Paciente sin signos y síntomas de SC, pueden incluir pacientes con gran IMA o IMA previo, o síntomas de IC crónica sobre una IC aguda. Examen físico: IYP, pulmones claros, piel tibia y bien perfundida, pulsos distales fuertes, estado mental normal. Laboratorio normal. Hemodinámica: PAS > 100 mm Hg, CI > 2.5, saturación PA > 65 %.

Estadio B: "comenzando" el SC. El examen físico puede mostrar leve sobrecarga de volumen. Hay evidencias clínicas de hipotensión arterial relativa o taquicardia sin hipoperfusión, IYP elevada, rales pulmonares, piel tibia y bien perfundida, pulsos distales fuertes, estado mental normal, PAS < 90 mm Hg o PAM < 69 mm Hg o caída de la PA basal > 30 mm Hg, pulso > 100 lpm, CI > 2.2, saturación PA > 65 %. Se define como hipoperfusión cuando hay signos clínicos de extremidades frías y húmedas, pobre RU, confusión mental y laboratorio normal.

Estadio C: "clásico" SC el paciente con hipoperfusión que requiere intervención inicial (inotrópicos, presores, soporte mecánico, o ECMO) además de la resucitación con volúmenes de líquidos para mejorar la perfusión. Examen físico: sobrecarga de volumen, rales pulmonares, clase Killip 3-4, piel fría y pegajosa, alteración del estado mental, RU < 30 ml/h. Se presentan típicamente con hipotensión arterial relativa, PAM < 60 mm Hg o PAS < 90 mm Hg o caída > 30 mm Hg de su basal junto con hipoperfusión, CI < 2.2, PCCP > 15, PAP/PCCP > 0.8, rendimiento cardiaco < 0.6. Laboratorio: empeoramiento de la función renal, aumento del ácido láctico, aumento de BNP.

Estadio D: “deterioro”, tiene características similares a estadio C pero con mayor deterioro. Hay falla en la respuesta a la intervención inicial. Requieren múltiples presores o el agregado de MCS para mantener la perfusión.

Estadio E: “situación extrema” (yendo a la muerte). El paciente está experimentado colapso circulatorio o yendo a paro cardiaco necesitando RCP o ECMO. Examen físico: colapso cardiaco, requiere ventilación mecánica, uso de defibrilador. Laboratorio: ácido láctico > 5, pH < 7.2. No hay signos vitales, hipotensión a pesar del soporte máximo.

Tratamiento

MANEJO DE SHOCK CARDIOGÉNICO

En general, pacientes con SC deben ser tratados en un centro especializado para SC (5).

El manejo médico del paciente con SC cuando es admitido al hospital requiere del cuidado de un equipo multidisciplinario para coordinar la terapia farmacológica y monitoreo (Figura 2). Consiste en:

- Monitoreo continuo de oximetría de pulso, presión arterial, PVC, rendimiento urinario horario, catéter arterial pulmonar.
- Laboratorio: hemograma, hemoglobina, electrolitos séricos, gases de sangre arterial, creatinina, función hepática, perfil de coagulación.

A. Consideraciones para el monitoreo crítico inicial en pacientes con shock cardiológico (1)

1. **Monitoreo no invasivo:** oximetría de pulso, frecuencia respiratoria, presencia de arritmias, falla ventilatoria y edema pulmonar.

Monitoreo Invasivo: monitoreo continuo de presión arterial (PA), presión venosa central (CVP) para evaluar los medicamentos vaso activos y su discontinuación a las 12-24 horas, y medir el estado de líquidos.

2. Saturación oxígeno venoso central cada 4 horas.
3. Rendimiento urinario horario: este es un marcador de la perfusión renal e injuria renal aguda.
4. Exámenes de laboratorio: hemograma, electrolitos séricos, creatinina, función hepática, ácido láctico, perfil de coagulación cada 12-24 horas.

5. Monitorizar la saturación de oxígeno y mantenerlo en > 90 %. Si el paciente requiere de ventilación asistida se puede considerar bajo volumen tidal (5-7 ml/k) con lo que se protege al pulmón y disminuye la incidencia de falla VD de 60 % a 25 % en estos pacientes (19).
6. Monitoreo hemodinámico para mantener los signos vitales estables con una línea arterial, oximetría de pulso continuo, RU. La saturación venosa de oxígeno está reducida en SC, pero también en shock hipovolémico y obstructivo. Esta debe medirse cada 4 horas luego de la colocación del catéter central. La respuesta hemodinámica puede evaluarse durante el tratamiento con ecocardiografía y cateterización (2).

La estrategia de resucitación con líquidos en el manejo temprano del SC es frecuentemente difícil. La ecocardiografía nos puede ayudar para evaluar el estado de volumen del lado derecho del corazón e incluso excluir derrame pericárdico (20).

Si hay hipovolemia es razonable la administración de bolos de cristaloides (250-500 m/L) mientras que se estabiliza para cateterismo cardiaco (Figura 2).

En pacientes con SC ocurre injuria renal aguda en 13 % a 28 % y el 20 % pueden requerir terapia de reemplazo renal continua (diálisis) (1). Esta estrategia debe ser considerada cuando hay una creatinina mayor del doble del basal y rendimiento urinario (RU) < 500 m/kg de peso en 12 horas (1,22).

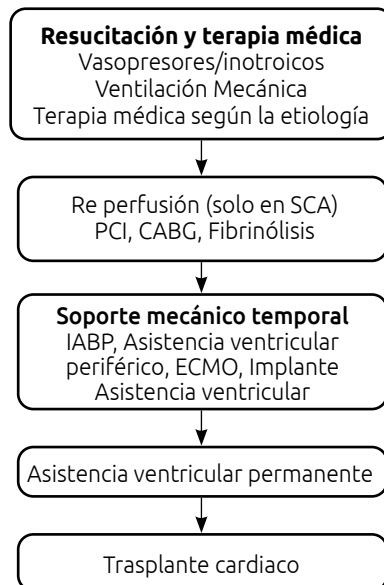


Figura 3: Vías de manejo de Shock cardiogénico: potenciales modos de cuidados y localización (VAD=asistencia ventilatoria, ECMO= oxigenación membrana extra corporal, MCS= soporte mecánico circulatorio). (modificado de referencia 1).

B. Soporte vasopresor

La decisión para iniciar vasopresores descansa sobre el balance de riesgo beneficio. Los vasopresores pueden mejorar la perfusión coronaria por aumentar la presión arterial diastólica. Los vasopresores tienen efectos adversos como aumentar el consumo de oxígeno y el riesgo de arritmias y progresión del infarto (34). La elección del agente vasopresor depende del grado de hipotensión arterial, estado de perfusión de los tejidos (35). Un blanco de presión arterial razonable es la presión arterial media de al menos 6 mm Hg (36).

La norepinefrina (NE) es recomendada como el vasopresor de primera línea para SC por IMA con PAS < 70 mm Hg (34). Un estudio mostró que la NE tuvo menos arritmias (12 % vs. 24 %) y disminución de la mortalidad comparada a dopamina (37).

Pacientes con SC y PAS DE 70-100 mm Hg requieren una cuidadosa selección de vasopresores o inotrópicos.

La NE es recomendada si están presentes los signos de SC (34). La NE se recomienda sobre la epinefrina, debido a que esta última aumenta el consumo de oxígeno, el ácido láctico y la tasa de mortalidad (38).

La dobutamina es recomendada si el paciente tiene adecuada perfusión y poca disfunción de órgano blanco (34). La dobutamina actúa primariamente sobre los agonistas beta 1 beta 2. El efecto neto a bajas dosis es aumentar la contractilidad miocárdica y relajar la musculatura lisa vascular con la consiguiente disminución de la presión arterial. Los efectos adversos de la dobutamina es aumento del consumo de oxígeno, y de las arritmias.

Los vasopresores se deben titular a una presión media arterial (PAM) > 65 mm Hg (tabla 6, 7 y 8). La vasopresina tiene menos vasoconstricción pulmonar que la norepinefrina, y puede ser más benéfica como un vasopresor de primera línea en pacientes con SC con falla VD aguda (21).

Hay estudios con vasopresores (SOAP-2, OptimaC) que mostraron reducción del riesgo relativo de la mortalidad de 30 % (norepinefrina vs. dopamina (5), e inotrópicos de 66 % (levosimendan vs. control).

Los inotrópicos como el milrinone por su vida media corta (2-4 horas) y prolongar los efectos clínicos se debe evitar(39). Estos no han mostrado mejoría de la mortalidad de SC, pero si mejoran la perfusión coronaria hasta que se implementen otros tratamientos tales como PCI o SMC (34).

El IABP mejora la perfusión de los órganos por disminuir la poscarga, mejora el rendimiento cardíaco, y la perfusión de órgano blanco. El Impella, el tandemHeart y el ECMO proveen soporte mecánico circulatorio pero no alteran la poscarga. La optimización hemodinámica no debe demorar el tratamiento definitivo vía percutánea o revascularización primaria (40).

C. Manejo inicial con vasoactivos en diversos tipos de shock cardiogénico (1)

1. Shock clásico (húmedo y frío): Hay bajo índice cardiaco (IC) y alta RVS. Considerar el agregado de inotrópicos si hay estabilización hemodinámica y después de la revascularización (únicamente en IMA). Puede usarse noradrenalina (preferida en taquicardia o arritmias) o dopamina (preferida en bradicardia); pero, tener cuidado con alto riesgo de arritmias.
2. Shock Euvolémico (frío y seco): considerar el agregado de inotrópicos si hay estabilización hemodinámica y después de revascularización (únicamente en IMA) noradrenalina (preferida en taquicardia o arritmias) o dopamina (en bradicardia) pero tener cuidado con alto riesgo de arritmias. También considerar administrar pequeños bolos de líquidos.
3. Shock vasodilatador (caliente y húmedo o mixto vasodilatador y cardiogénico): uso de norepinefrina, considerar terapia guiada por el estado hemodinámico. Este subtipo tiene baja RVS.
4. Shock de ventrículo derecho: Puede darse bolos EV de líquidos, agentes inotrópicos (norepinefrina, dopamina, o vasopresina), vasodilatadores pulmonares inhalados. La meta es mantener la pre carga, la presión de llenado VD, bajar la pos carga de VD, y tratar la bradicardia.
5. Shock normotensivo: La terapia inotrópica inicial puede ser apropiada para mantener PAS > 90 mm Hg y elevar la RVS.
6. Estenosis aórtica: fentolamina o vasopresina, dobutamina en (fracción de eyección ventricular izquierda) FEVI reducida. Si hay FEVI normal los inotrópicos pueden no mejorar la hemodinámica. La terapia definitiva puede ser reemplazo de la válvula (cirugía o valvuloplastia y/o reemplazo valvular AO trascateter).
7. Insuficiencia aórtica: dopamina, marcapaso temporal, para mantener elevada la frecuencia cardiaca (FC) y acortar el tiempo de llenado diastólico VI y reducir la presión de fin de diástole de VI (PFDVI).
8. Estenosis mitral: fentolamina o vasopresina, esmolol o amiodarona. Evitar agentes cronotrópicos, reducir la FC, y mantener el sincronismo aurículo ventricular (AV) para mejorar la precarga. La terapia definitiva puede incluir el reemplazo quirúrgico valvular o valvuloplastia por balón.
9. Obstrucción al tracto de salida de ventrículo izquierdo (TSVI): Administrar bolos EV de líquidos, usar fentolamina o vasopresina, debe evitarse el uso de inotrópicos y vasodilatadores, esmolol o amiodarona, y puede colocarse marcapaso.
10. Bradicardia severa: Puede incluir agentes cronotrópicos como la atropina, el isoproterenol, dopamina, dobutamina, y epinefrina. A veces es necesario colocar marcapaso temporal.

11. Taponamiento pericárdico: Realizar pericardiocentesis o ventana pericárdica quirúrgica. Puede ser necesario bolos EV de líquidos, y norepinefrina.

El catéter en arteria pulmonar es requerido en pacientes con SC moderado a severo que no responden a la terapia inicial.

En cuanto al manejo no farmacológico el estudio TRIUMPH reportó que el 25 % de pacientes con SC que tomaban B-bloqueadores (BBs), antagonistas del sistema renina angiotensina (ASRAA) en las primeras 24 horas después del diagnóstico de SC, tenían una alta mortalidad a los 30 días en comparación a los que no recibían (1). Desde el punto de vista práctico las guías recomiendan en pacientes con IMASTE evitar los BBs si hay signos de IC o estados de bajo gasto y evitar los ASRAA en pacientes con hipotensión o puede ser razonable su uso si los ASRAA han sido suspendidos al menos 24 horas, en pacientes con edema agudo de pulmón. Es razonable iniciar estatinas en SC asociado a IMA junto con inodilatadores (dobutamina, milirone, levosimendan, isoproterenol). La norepinefrina está asociada con pocas arritmias y puede ser el vasodilatador de elección en muchos pacientes (1).

D. Terapia fibrinolítica

Hay pocos estudios controlados de fibrinólisis con placebo en pacientes con SC (1).

Sin embargo, si una estrategia invasiva temprana no puede hacerse en el tiempo indicado, entonces la fibrinólisis puede ser considerada en SC asociado con IMASTE (1).

En SC asociado con IMASTE desde el punto de vista práctico cuando no puede hacerse en el tiempo óptimo el tratamiento invasivo temprano, la fibrinólisis puede ser considerada. La decisión de fibrinólisis debe ser individualizada en base al beneficio de la reperfusión, riesgo de sangrado, y la demora para la angiografía (1).

Solo dos estudios han evaluado si la estrategia invasiva temprana con cateterización seguido de PCI o puente aorto-coronario (CABG) pueden mejorar la sobrevida: el estudio SMASH en 1999, no mostró reducción significativa de la mortalidad a los 30 días, y el estudio SHOCK con peor resultado ($p= 0.01$). Sin embargo, en el estudio SHOCK no hubo una interacción significativa entre el tiempo de inicio del SC a la revascularización y mortalidad. En el estudio SHOCK los que tuvieron PCI exitosa tuvieron una mortalidad de 35 % vs. 80 % con PCI no exitosa (1).

Ha sido establecido que la reperfusión rápida es esencial en el manejo efectivo de IMASTE.

Desde el punto de vista práctico las guías recomiendan revascularización temprana en todos los pacientes con sospecha de SC asociado a SCA, inclusive los pacientes con estado neurológico incierto o los que reciben fibrinólisis previa, independiente del tiempo de demora desde el inicio del IMA (1).

E. Terapia antitrombótica adjunta a PCI

Hay datos limitados que soportan el uso de antiplaquetarios, incluyendo la aspirina, en el estado de SC. La heparina no fraccionada (HNF) es comúnmente usada en IMA y SC, a pesar de lo poco que se conoce sobre su apropiada anticoagulación (1).

Desde el punto de vista práctico todos los pacientes con SC sin sangrado serio pueden continuar en terapia antitrombótica dual (TAD) sin interrupción después de la PCI, si no pueden recibir medicación oral pueden usarse los inhibidores GP IIb/IIIa o el cangrelol. La elección óptima de anticoagulación (AC) en la situación de PCI para SC no es clara, y recomendamos continuar la AC después de PCI de preferencia la HNF (1).

F. Revascularización

En caso de SC debido a IMA, la revascularización miocárdica es la única terapia basada en evidencias con beneficio de la sobrevida (35). Sin embargo, el SMC es parte esencial del manejo de SC y es comúnmente usado.

En base al estudio SHOCK, la revascularización temprana es la estrategia de tratamiento más importante en SC después de IMA (25). Este estudio mostró una reducción del riesgo relativo de la mortalidad de 28 % después de un seguimiento de 6 meses, 1 año y 6 años. Múltiples registros han confirmado una significativa reducción de la mortalidad desde 70-80 % a 40-50 % (3). Por lo tanto, las guías americanas y la ESC lo recomiendan con clase 1 B. Sin embargo, registros recientes sugieren un efecto detrimente cuando hay demora de la revascularización sobre los resultados del SC, por lo tanto, deben hacerse todos los esfuerzos para trasladar al paciente a un centro especializado de tratamiento de SC (26).

Aproximadamente 70-80 % de los pacientes con SC presentan enfermedad de múltiples vasos definida como adicional oclusión/estenosis sumado a la arteria relacionada al infarto, dándole mayor tasa de mortalidad que los pacientes con enfermedad de un solo vaso (27). Las guías actuales recomiendan revascularización temprana por PCI o CABG dependiendo de la anatomía coronaria y la habilidad para la PCI (IIa C) (28).

Hay poca evidencia para guiar la revascularización quirúrgica vs. la PCI. En base a estudios observacionales que comparan la PCI vs. CABG, el tipo de revascularización no influye en los resultados en el SC (29).

En un reciente estudio (COMPLETE study) en pacientes con IMASTE y enfermedad arterial coronaria de múltiples vasos, la revascularización completa fue superior comparada a solo PCI de la arteria afectada en reducir el riesgo de muerte cardiovascular (CV) o IMA, así como también reducción del riesgo muerte CV, IMA, o revascularización de la zona isquémica (30).

Un reciente meta-análisis dirigido a evaluar el impacto pronóstico de la revascularización de lesiones no críticas en pacientes con IMASTE y enfermedad de múltiples vasos, seguido en promedio dos años, reportó una significativa reducción de la muerte CV en los que recibieron revascularización completa (HR 0.62); y también, en los puntos secundarios de IMA y revascularización (HR 0.68), pero no se afectó la mortalidad de todas las causas (HR 0.81). Esta reducción es concomitante con el IMA y la necesidad de repetir la revascularización (31).

La decisión de revascularización con puente aorto-coronario (CABG/BAYPASS) o PCI en pacientes con SC asociado a IMA por enfermedad de múltiples vasos o coronaria principal, se debe basar en la opinión del equipo multidisciplinario, anatomía de la arteria coronaria, riesgo del procedimiento, demora potencial relacionada al tratamiento, y experiencia del equipo (1).

La PCI es de primordial importancia porque permite la reperfusión del vaso coronario afectado en pacientes con IMA que presentan SC.

En resumen, desde el punto de vista práctico, las evidencias soportan que es razonable la revascularización temprana de arterias con estenosis críticas y compromiso hemodinámico significativo de pacientes con SC luego de SCA o IMA, ya sea con indicación de PCI o CABG. Se prefiere el acceso radial para la angiografía y PCI cuando fuera posible.

Los pacientes críticos con SC están en riesgo de desarrollar complicaciones como neumonía, delirio, infecciones, úlcera de estrés, tromboembolia pulmonar. Estas aumentan la morbilidad, mortalidad y estancia hospitalaria. Estos pacientes pueden requerir ventilación mecánica para el manejo de hipoxia aguda, proteger las vías aéreas, ayudar a la estabilidad hemodinámica y eléctrica. La decisión de intubación debe basarse en la prevención de la hipoxia e hiperoxia, para minimizar el disconfort y la disincronía ventilatoria y optimizar el estado hemodinámico.

G. Soporte mecánico circulatorio

En cuanto al MCS en pacientes que persisten con SC, con o sin hipoperfusión de órgano terminal debe ser evaluado por equipo multidisciplinario, para facilitar los procedimientos o intervenciones definitivas (revascularización o ablación de arritmias), o se requiere tiempo para trasplante.

Desde el punto de vista práctico se sugiere balón de contra pulsación aórtica (AIBP) en pacientes con SC con insuficiencia mitral aguda o defecto del septum ventricular, cuando otros equipos de MCS no estén disponibles, estén contraindicados, o no puedan ser colocados, y deben ser evaluados para trasplante cardiaco (2). Se puede considerar el ECMO (oxigenación de membrana extracorpórea) arterio-venoso como una opción temporal cuando la oxigenación es pobre.

El SMC ofrece significativas ventajas sobre la terapia vasopresora sin aumentar el riesgo de isquemia y posiblemente reduce la demanda de oxígeno e incluso mejora la tasa de supervivencia (14, 23).

Hay estudios que evaluaron beneficio del IABP (IABP-SHOCK I, IABP-SHOCK II), y el SMC (ISAR-SHOCK, IMPRESS-IN-SEVERE-SHOCH) en la era de PCI los que muestran no beneficio en la reducción del riesgo relativo de la mortalidad con esta estrategia en pacientes con SC (5).

La prevalencia de ventilación mecánica (VM) es de 80-88 % en los pacientes con SC, requerido para el manejo de la hipoxemia aguda, aumentar el trabajo de respiración, protección de la vía aérea, y mejorar la inestabilidad eléctrica o hemodinámica (1). La VM no invasiva puede mejorar la disnea e hipoxemia y las alteraciones metabólicas asociadas, pero su influencia en la mortalidad no es clara. Sin embargo, la mayoría de pacientes con SC pueden requerir VM invasiva.

Las opciones de MCS percutáneos incluyen la bomba de balón intra-aórtico (IABP), bombas de flujo axial (Impella LP 2.5, Impella CP), asistencia ventricular-arterial femoral-atrial (Tandem Heart) y oxigenación de membrana extra corporal venoso-arterial (ECMO) (24,33) (figura 3 y tabla 9).

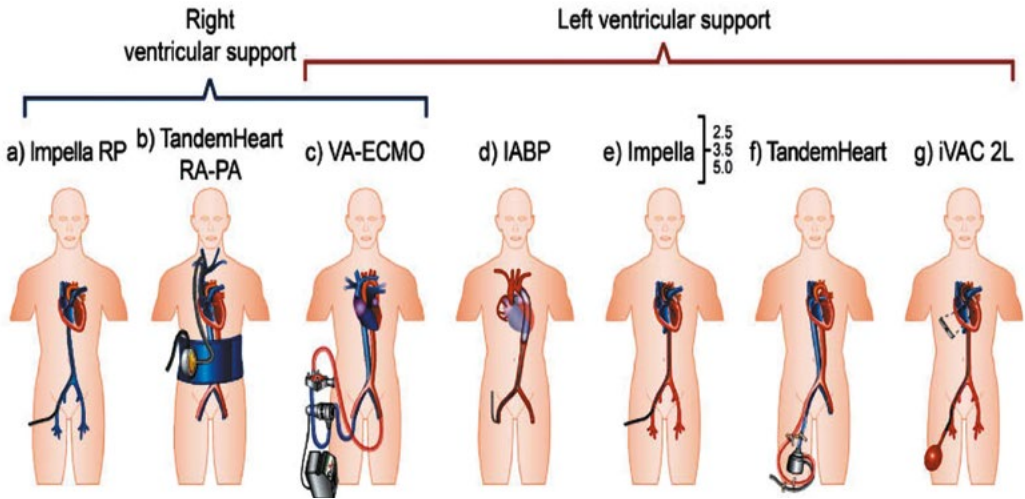


Figura 4: Opciones de soporte mecánico circulatorio en shock cardiogénico (24).

El IABP es creado para reducir el consumo de oxígeno miocárdico, mejorar la perfusión coronaria, reducir la pos carga y aumentar modestamente el rendimiento cardiaco.

El uso de Impella está contraindicado en estenosis aórtica moderada-severa, válvula aórtica mecánica y enfermedad arterial periférica severa (24).

Las guías clínicas prácticas recientes consideran el uso de SMC percutáneo para el manejo de PCI y SCA en el estado de PCI de alto riesgo e IMA complicado por SC (figura 4). Sin embargo,

a pesar de las evidencias de mejoría hemodinámica usando varios de estos equipos de SMC, un beneficio clínico convincente basado sobre estudios controlados randomizados aún no ha sido demostrado en esta población (32).

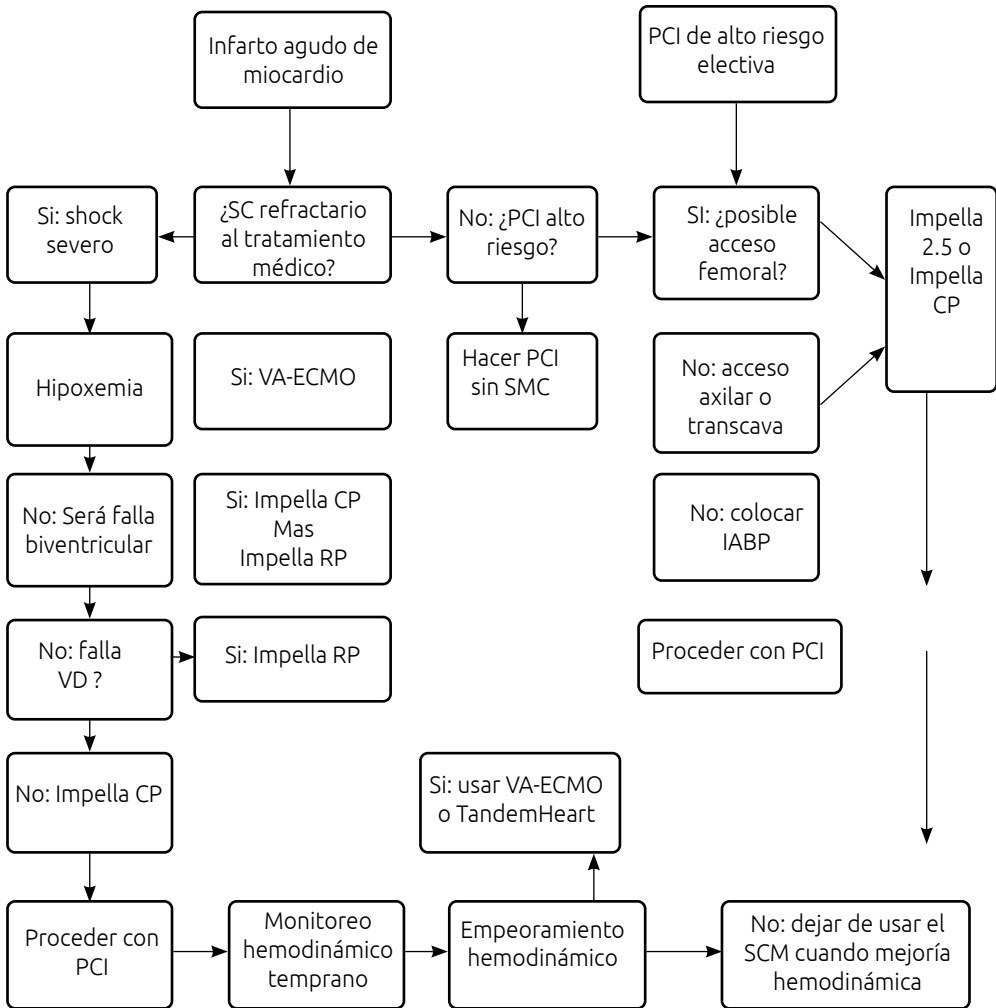
Medicamentos vasoactivos: equivalencias en SC y equipos técnicos en SMC (tabla 6, 7, 8 y 9).

Tabla 6: Mecanismo de acción y efectos hemodinámicos de medicamentos vaso activos en SC (1).

Agente	mecanismo	ruta	Efectos secundarios
Óxido nítrico	+ cGMP	inhalatoria	Visión borrosa, confusión, cefalea, sangrado, malestar, sudoración
milrinone	Inhibidor de la fosfodiesterasa	EV	Sangrado, hipotensión, dolor torácico, broncoespasmo, hipocalcemia.
prostaciclina	+Camp, +K,	EV o Inhalación	Sangrado, arritmias, edema, fiebre, diarrea
dobutamina	B agonista	EV	Hipotensión, arritmias, cefalea, trombocitopenia

Tabla 7: Equivalencias de drogas vasopresoras

Epinefrina: 0.1 mcg/kg/minuto = Norepinefrina (NE) 0.1 mcg/kg/minuto.
Dopamina: 15 mcg/kg/minuto = NE 0.1 mcg/kg/minuto.
Norepinefrina: 0.1 mcg/kg/minuto = NE 0.1 mcg/kg/minuto.
Fenilefrina 1 mcg/kg/minuto = NE 0.1 mcg/kg/minuto.
Vasopresina 0.04 U/minuto = NE 0.1 mcg/kg/minuto.



Figra 5: Algoritmo sugerido para SMC en pacientes con SC complicado de IMA y PCI de alto riesgo (33).

Tabla 8: Vasoactivos en circuito pulmonar.

Medication	Usual Infusion Dose	Receptor Binding				Hemodynamic Effects
		α_1	β_1	β_2	Dopamine	
Vasopressor/inotropes						
Dopamine	0.5-2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	-	+	-	+++	↑CO
	5-10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	+	+++	+	++	↑↑CO, ↑SVR
	10-20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	+++	++	-	++	↑↑SVR, ↑CO
Norepinephrine	0.05-0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	++++	++	+	-	↑↑SVR, ↑CO
Epinephrine	0.01-0.5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	++++	++++	+++	-	↑↑CO, ↑↑SVR
Phenylephrine	0.1-10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	+++	-	-	-	↑↑SVR
Vasopressin	0.02-0.04 U/min	Stimulates V_1 receptors in vascular smooth muscle				↑↑SVR, ↔ PVR
Inodilators						
Dobutamine	2.5-20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	+	++++	++	-	↑↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Isoproterenol	2.0-20 $\mu\text{g}/\text{min}$	-	++++	+++	-	↑↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Milrinone	0.125-0.75 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	PD-3 inhibitor				↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Enoximone	2-10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	PD-3 inhibitor				↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Levosimendan	0.05-0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Myofilament Ca^{2+} sensitizer, PD-3 inhibitor				↑CO, ↓SVR, ↓PVR

CO indicates cardiac output; CS, cardiogenic shock; PD-3, phosphodiesterase-3; PVR, pulmonary vascular resistance; and SVR, systemic vascular resistance.

Tabla 9: Comparación de hallazgos clínicos y técnicos de equipos de SMC.

Features	IABP	Impella 2.5	impella CP	IVAC 2L	Tándem Heart	VA-ECMO
Inflow/outflow	Aorta	LV → aorta	LV → aorta	LV → aorta	LA → aorta	RA → aorta
Mechanism of action	Pneumatic	Aial flow	Axial flow	Pulsatile flow	Centrifugal flow	Centrifugal flow
Insertion approach	Pc (FA)	Pc (FA)	Pc (FA)	Pc (FA)	Pc (FA/FV)	Pc (FA/FV)
Sheath size	7-8 F	13 F	14 F	17 F	Venous: 21 F Arterial: 12-19 F	Venous: 17-21 F Arterial: 16-19 F
Flow (L/min)	0.3 - 0.5	Max 2.5	3.7 - 4.0	Max 2.8	Max 4.0	Max 7.0
Pump speed (RPM)	N/A	Max 51,000	Max 51,000	40 mL/beat	Max 7500	Max 5000
Duration of support	2-5 days	6h - 10 days	6h-10 days	6 h- 10 days	UP to 14 days	7-10 days

Features	IABP	Impella 2.5	impella CP	IVAC 2L	Tándem Heart	VA-ECMO
LV function dependency	+	-	-	-	-	-
Synchrony with the cardiac cycle	+	-	-	-	-	-
LV unloading	+	++	+++	+	+++	-
Afterload	↓	↓	↓	↓	↑	↑↑
MAP	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Cardiac index	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
PCWP	↓	↓	↓↓	↓	↓↓	☐☐
LVEDP	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓↓	☐☐
Coronary perfusion	↑	↑	↑	↑	☐☐	☐☐
Myocardial oxygen demand	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↔	☐☐
Anticoagulation	+	+	+	+	+	+
Implant complexity	+	++	++	++	+++	++
Management complexity	+	++	++	++	+++	+++
Complications	Limb ischemia, bleeding	Hemolysis, limb, ischemia, bleeding	Hemolysis, limb, ischemia, bleeding	Hemolysis, limb, ischemia, bleeding	Limb, ischemia, bleeding, hemolysis	bleeding, limb ischemia, hemolysis
Contraindications	Moderate-to-severe AR, severe PAD	Severe AS/AR, mechanical AoV, LV thrombus, CI to AC	Severe AS/AR, mechanical AoV, LV thrombus, CI to AC	Severe AS/AR, mechanical AoV, LV thrombus, CI to AC	Moderate-to-severe AR, severe PAD, CI to AC, LA thrombus	Moderate-to-severe AR, severe PAD, CI to AC
CE-certification	+	+	+	+	+	+
FDA approval	+	+	+	-	+	+

Leyenda: AC, anticoagulación; AoV, válvula aórtica; AR, insuficiencia aórtica; AS, estenosis aórtica; ci, contraindicaciones; FA, arteria femoral; FV, vena femoral; LV, ventrículo izquierdo; LVEDP, presión de fin de diástole de VI; IABP, bomba de balón intra aórtica; MAP, presión media arterial; Max, máxima; PAD, enfermedad arterial periférica; Pc, percutáneo; PCWP, presión de cuña capilar pulmonar; PS, cirugía periférica; RA, aurícula derecha; VA-ECMO, oxigenación con membrana extracorpórea veno arterial.

Referencias

1. Van Diepen S, Katz JN, Alpert NM, et al. Contemporary management of cardiogenic shock. A Scientific statement from AHA. *Circulation*.2017;136:e232-2268.
2. Vahdatpour Cirus, Collins D, Goldon SH. Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc*.2019;8:e11991.
3. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, et al. Ten-year incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Intern Med*. 2008;149:18-626.
4. Shah HA, Puri R, and Kalra A. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Clinical Cardiology*. 2019;42:484-493.
5. Thiele H, Ohman ME, Zeymer U, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *European Heart Journal*.2019;40:2671-2683.
6. De Luca L, Olivari Z, Frina A, et al Temporal trends in the epidemiology, management, and outcome of patients with cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes: management changes in SC. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1124-1132.
7. Mahmoud AN, Elgendy IY, Mojadidi MK, et al. Prevalence, causes, and predictors of 30-day readmissions following hospitalization with IMA complicated by SC. *J Am Heart Assoc*. 2018;7.
8. Prondzinsky R, Unverzagt S, Lemm H, et al. Interleukin 6,7,8,10 predict outcomes in IMA complicated by SC. *Clinic Res Cardiol*. 2012;101:375-384.
9. De Asua I, Rosenberg A. On the right side of the heart: medical and mechanical support of the failing right ventricle. *J Intensive Care Soc*. 2017;18:113-129.
10. McCallister BD, Christian TF, Gersh BJ, et al. Prognosis of IMA involving more than 40% of the left ventricle after acute reperfusion therapy. *Circulation*. 1993;88:1470-1475.
11. Menon V, White H, LeJemtel T et al. The clinical profile of patients with suspected SC due to predominant left ventricle failure. *Am Coll Cardiol*. 2000;36:1071-1076.
12. Altan P, Lazzeri C, Chiotri M, et al. Strong-ion gap approach in patients with SC following ST-elevation myocardial infarction. *Acute Card Care*. 2013;15:58-62.
13. Behuria S, Yu jc, Sidhu R, et al. Emergency room evaluation of patients with cardiac complaints and new left bundle branch block: the utility of the Sgarbossa and modified Sgarbossa criteria. *JACC* 2017;69:1270.
14. Ouweneel DM, Erisen E, Sjauw KD, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in SC after IMA. *JACC*. 2017;69:278-287.
15. Makki N, Brennan TM, Girota S. Acute coronary syndrome. *J Intensive Care Med*. 2015;30:18-200.
16. Levis JT. ECG diagnosis: hyperacute T waves. *Perm J*. 2015;19:79.
17. Levis JT. ECG diagnosis: Isolated posterior wall myocardial infarction. *Perm J*. 2015;19:e143-e144.
18. Baran DA, Bailey S, Hall SA, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;1-9.
19. Prince LC, Wort SJ, Finney SJ, et al. Pulmonary vascular and right ventricle dysfunction in adult critical care. *Crit Care*. 2010;14:R169.
20. De Asua I, Rosenberg A. On the right side of the heart: medical and mechanical support of the failing rhght ventricle. *J Intensive Care Soc*. 2017;18:113-120.
21. Gordon AC, Wang N, Walley KR, et al. The cardiopulmonary effects of vasopressin compared with norepinephrine in septic shock. *Chest*. 2012;142:93-605.
22. Adler C, Reuter H, Seck C, et al. Fluid therapy and acute kidney injury in SC after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:194-199.

23. Basir MB, Schreiber TL, Grines CL, et al. Effect of early initiation of mechanical circulatory support on survival in SC. *Am J Cardiol.* 2017;119:845-851.
24. Khan MH, Corbett BJ, Hollenberg SM. Mechanical circulatory support in acute SC. F.
25. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in IMA complicated by cardiogenic shock. SHOCK trial. *NEJM* 1999;341:625-634.
26. Kochar A, Al-Khalidi HR, Hansen SM, et al. Delays in PCI primary in patients with IMASTE presenting with shock cardiogenico. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1824-1833.
27. Thiele H, Ohman EM, Desh S, et al. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2015;36:1223-1230.
28. Neuman FJ, Sousa UM, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J* 2019;40:87-167.
29. Mehta RH, Lopes RD, Ballotta A, et al. PCI or CABG for cardiogenic shock and multivessel coronary artery disease? *Am Heart j* 2010;159:141-147.
30. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction (COMPLETE study). *NEJM* 2019;381:1411-1421.
31. Pavasini R, Biscaglia S, BAarbato E, et al. Complete revascularization reduces cardiovascular death in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. *European Heart Journal* 2019;00:1-9.
32. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS clinical expert consensus statement on the use of percutaneous mechanical circulatory support devices in CV care. *JACC* 2015;65:e7-e26.
33. Rabea Asleh and Jon R Resar. Utilization of percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction and high-risk PCI. *J Clin Med* 2019;8,1209.
34. Overgard CB, Dzavik V. Inotropics and vasopressors. *Circulation* 2008;118:1047-56.
35. Hajjar LA, Teboul JL. Mechanical circulatory support devices for SC. *Crit Care* 2019;23:76.
36. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinefrina in the treatment of shock. *NEJM* 2010;362:779-89.
37. Perez P, kimmoun A, Blime V, et al. Increasing mean arterial pressure in SC secondary to IMA. *Shock* 2014;41:269-74.
38. Tarvasmaki T, Lassus J, Vapula M, et al. Current real-life use of vasopressors and inotropics in SC. *Crit Care* 2016;20:208.
39. Schumann J, Hennch E, Strobi H, et al. Inotropic agents and vasodilatador strategies for the treatment of SC or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:
40. Kutty RS, Jones N, Moorjani N. Mechanical complications of IMA. *Cardiol Clin* 2013;31:519-31.

Capítulo 16

RESUCITACIÓN CARDIOPULMONAR

Lo fundamental de la resucitación cardiaca incluye provisión inmediata de resucitación cardiopulmonar (RCP) de alta calidad combinada con una apropiada rápida desfibrilación.

Uso de vía aérea avanzada en paro cardiaco

La mejor estrategia de abordaje de la vía aérea (EVA) para tener mejores resultados de los pacientes que hacen paro cardio-respiratorio (CR) es incierta (1). Las evidencias desde el 2015 sugieren usar ya sea una vía aérea avanzada o una vía aérea en máscara (bag-mask Ventilación=BMV) durante la maniobra de resucitación del paro CP (2).

El manejo de vía aérea durante el paro cardiaco (PC) usualmente comienza con una estrategia básica tales como ventilación con bolsa-máscara (BMV) (2). Luego que la vía aérea avanzada haya sido colocada se debe evaluar si ha sido bien posicionada en forma efectiva sin interrumpir las compresiones torácicas. Se debe evaluar la expansión torácica bilateral (la respiración debe ser bilateral, igual y adecuada) y escuchar en el epigástrico (la respiración no debe escucharse).

La compresión torácica debe ser continua a una frecuencia de 100-120 por minuto sin parar la ventilación. La ventilación debe ser a una frecuencia de 10 respiraciones por minuto (1 respiración cada 6 segundos). La ventilación no debe ser excesiva durante el RPC debido a que puede comprometer el retorno venoso y el rendimiento cardiaco y disminuir el flujo sanguíneo cerebral causado por la vasoconstricción directa (3).

El registro de la AHA-2017 en paro cardiaco intrahospitalario (IHCA) reportó que 60-70 % de los pacientes tuvieron intubación traqueal (TI) en los primeros 15 minutos del paro cardiaco (4).

No hay evidencias de alta calidad para recomendar una estrategia de vía aérea avanzada de una u otra como ventilación con máscara (BMV).

La AHA sugiere usar BMV o EVA avanzada durante RCP para adultos en PC en alguna situación (débil recomendación, baja-moderada certeza de evidencia) (1).

Si una vía aérea avanzada es usada, la AHA sugiere usar vía aérea supraglótica (SGA) o intubación traqueal (TI) en paro cardíaco extra hospitalario (OHCA) y en paro cardíaco intra hospitalario (IHCA) con alta tasa de éxito en TI (débil recomendación, baja evidencia) (1). No hay evidencias que soporten que esta vía aérea avanzada (SGA o TI) durante el RCP mejore la sobrevida o la sobrevida con resultados neurológicos/funcionales favorables después del PC en adultos en cualquier situación en comparación a BMV (1).

La BMV sin una vía aérea adecuada puede no permitir una ventilación adecuada durante la resucitación en el PC y no proteger contra la aspiración pulmonar de las secreciones gástricas. La elección de BMV en lugar de una vía aérea avanzada depende de la experiencia del personal o la necesidad del paciente (5).

Un RCT en pacientes con OHCA comparó BMV con intubación endotraqueal (ETI), encontró una tasa de éxito la ETI en 98 % (6). No hubo diferencia al mes en la sobrevida, y sobrevida con función neurológica favorable entre los dos grupos.

En resumen

- Ni la BMV o una estrategia de vía aérea avanzada puede ser considerada durante RCP en adultos con PC (2b, B-R).
- Si alguna de la vía aérea avanzada es usada, puede ser la SGA (vía aérea supra glótica) en pacientes con OHCA en situaciones de baja tasa de éxito de la intubación endotraqueal (2a, B-R).
- Si alguna de la vía aérea avanzada es usada, puede ser la SGA (vía aérea supra glótica) o ETT en pacientes con OHCA en la situación de alta tasa de éxito de la intubación endotraqueal (2a, B-R).
- Si se usa una vía aérea avanzada en el hospital por expertos, puede usarse SGA o ETT (2a, B-R).
- Se recomienda frecuente reentrenamiento para proveer una buena ETI (1, B-NR).

Uso de vasopresores en paro cardíaco

El beneficio de la epinefrina (E) durante el PC se asume que es por sus efectos vasoconstrictores α -adrenérgico). Estos efectos pueden incrementar la perfusión cerebral y coronaria durante el RCP. El valor y seguridad de los efectos β -adrenérgicos de la E es controversial debido a que pueden aumentar la necesidad de oxígeno miocárdico y reducir la perfusión subendocárdica

y pueden ser pro-aritmicos. Similarmente, los efectos a-adrenérgicos pueden causar vasoconstricción a nivel microvascular, resultando en isquemia tisular.

Las guías de la AHA-2015 en base a 2 RCTs dicen que es razonable administrar 1 mg EV/intranasal cada 3-5 minutos durante el RCP adulto (7). Con lo que se aumentó la sobrevida al alta del hospital, sobrevida a la admisión (RR 1.44 y 2.88). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la sobrevida con resultados neurológicos favorables.

Un meta-análisis de > 8500 pacientes con OHCA no halló beneficio con resultados neurológicos favorables al alta, pero sí mostraron alta tasa de sobrevida al alta, sobrevida a la admisión, y retorno espontáneo de la circulación (ROSC) en el grupo de epinefrina comparado a placebo (8). Tres estudios RCTs con > 1500 pacientes con OHCA no mostraron beneficios de la vasopresina sobre la epinefrina (9).

Epinefrina inicial más vasopresina comparada con solo epinefrina, en más de 3000 pacientes con OHCA los resultados no mostraron beneficios.

La AHA recomienda la epinefrina durante RCP (fuerte recomendación, baja-moderada evidencia).

En pacientes con ritmo no shocable (actividad eléctrica débil/asistolia), se recomienda la epinefrina tan pronto sea posible durante RCP (fuerte recomendación, baja evidencia) (1), y después de los intentos de fibrilación inicial insatisfactorios durante PCR (débil recomendación, muy baja evidencia).

No se recomienda la vasopresina en lugar de la epinefrina, o la adición de vasopresina a la epinefrina durante el RCP (débil recomendación, muy baja evidencia).

En pacientes con OHCA es incierto el impacto de la epinefrina sobre los resultados neurológicos, pero los datos disponibles sugieren más beneficios que riesgo (1).

El uso de vasopresina sola o en combinación con epinefrina no mostró beneficio en comparación a la epinefrina sola, por lo tanto, se recomienda sola la epinefrina.

Hay beneficio significativo de la epinefrina a dosis standard comparada con placebo sobre la sobrevida al alta hospitalaria en pacientes con OHCA en pacientes no shocables en ritmo inicial pero no en esos no shocables (1).

Se desconoce el tiempo óptimo para la epinefrina en pacientes con ritmo shocable, pero hay estudios RCTs que usan dosis estandars de 1 mg EV o nasal cada 3-5 minutos en OHCA. En base a estas evidencias la AHA también recomienda la epinefrina en IHCA y OHCA (1).

En el estudio PARAMEDIC 2, en pacientes con ritmo no chocable la E aumentó la sobrevida con resultados neurológicos favorables (10). La E a corto plazo aumentó el ROSC en pacientes no chocables y chocables (RR, 4.45 y 1.68).

En resumen

- En base a protocolos clínicos con sobrevida a los 20 días y sobrevida a alta hospitalaria, así como resultados a corto plazo de ROSC y potencial de resultado neurológico, sobrevida a la admisión hospitalaria, se recomienda que la E puede ser administrada en pacientes en PC (1, B-R) a dosis de 1mg cada 3-5 minutos (2a, C-LD).
- Se define altas dosis de E rangos d 0.1 a 0.2 mg/kg. Las guías AHA-2015, basados en estudios clínicos no recomiendan uso de altas dosis de E, debido a que no mejoran la sobrevida al alta y sobrevida a la admisión (clase 3: no beneficio, B-R) (7). En resumen, no se recomiendan altas dosis de E en PC.
- La vasopresina (V) es un vasoconstrictor no adrenérgico que también causa vasoconstricción renal y coronaria. Ha sido retirado de las recomendaciones de la AHA-2019 en base a 3 RTCs debido que falló para demostrar beneficio significativo comparada sola o adicionada a la E (1).
- La V puede ser considerada en PC pero no ofrece ventajas como para reemplazar a la E (2b, C-LD). La V en combinación con E puede ser considerada durante PC pero no ofrece ventaja solo reemplazo a la E basado en 3 RCTs (2b, C-LD).
- No hay RCTs que hayan evaluado directamente el tiempo óptimo de la administración de la E. En pacientes con PC con ritmo no chocable es razonable su uso tan pronto sea posible (2a, C-LD). En pacientes con ritmo chocable, puede ser razonable su uso después desfibrilación inicial con intentos fallidos (2b, C-LD). Se desconoce su beneficio, o riesgo en pacientes con ritmo chocable.

Resucitación cardiopulmonar extracorpórea

La resucitación cardiopulmonar extracorpórea (RCPE) se considera como una terapia de rescate, como soporte circulatorio en pacientes con PC refractario al RCP convencional (11). Es usado para mantener la perfusión de órganos vitales mientras se identifican y tratan las causas del PC usando algunas intervenciones como la angiografía coronaria y PCI.

Se refiere este término al inicio de un puente cardio pulmonar durante la resucitación en pacientes con PC. Este puede hacerse con oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO). El objetivo del ERCP es para dar soporte a la perfusión de órgano blanco terminal mientras las condiciones del PC son revertidas. Esta estrategia requiere de la participación de un equipo de personal multidisciplinario altamente entrenado.

No hay RCTs sobre el uso de RCPE para pacientes con OHCA, pero la mayoría de estudios reportan mejoría de resultados neurológicos con ERCP. Pero, no hay RCTs del uso de RCPE en pacientes con IHCA.

En resumen, hay datos insuficientes para recomendar el uso de rutina de RCPE en pacientes con PC. Puede ser considerado en un grupo seleccionado de pacientes como una terapia de rescate cuando el RCP convencional ha fallado (2b, C-LD).

Referencias

1. Jasmeet Soar, MA, MB, B Chir, et al. 2019 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation*. 2019;140:00-00.
2. Soar J, Callaway CW, Aibiki M, et al. Part 4: advanced life support:2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendation's. *Resuscitation*. 2015;95:e71-e120.
3. Auderheide TP, Sigurdsson G, Pirralo RG, et al. Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2004;109:1960-195.
4. Anderson LW, Granfeldt A, Callaway CW, et al. Associations Get with the Guidelines-Resuscitation Investigators. Association between tracheal intubation during adult in-hospital cardiac arrest and survival. *JAMA*. 2017;317:494-506.
5. Panchal AR, Berg KM, Hirsch KG, et al. 2019 American Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support: Use of Advanced Airways, Vasopressors, and Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation during cardiac arrest. *Circulation*. 2019;140:00-00.
6. Jabre P, Penalzoza A, Pinero D, et al. Effect of bag-mask ventilation vs endotracheal intubation during RCP on neurologic outcome after out-of-hospital cardiorespiratory arrest. *JAMA*. 2018;319:779-787.
7. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: adult advanced cardiovascular life support: 2015-AHA. *Circulation*. 2015;132(suppl): S444-S464.
8. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, et al. PARAMEDIC2 Collaborators. A randomized trial of epinephrine in out-hospital cardiac arrest. *NEJM*. 2018;379:711-721.
9. Mukoyama T, Kinoshita K, Nagao K, et al. Reduced effectiveness of vasopressin in repeated doses for patients undergoing prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009;80:755-761.
10. Kuisma M, Boyd J, Vayrynen T, Repo J, et al. Emergency call processing and survival from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2005;67:89-93.
11. Conrad SA, Broman LM, Taccone FS, et al. The Extracorporeal Life Support Organization Masricht Treaty for nomenclature in etracoporeal life support. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:447-451.

Capítulo 17

COVID-19 Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

Introducción

Cuatro tipos de coronavirus son endémicos en humanos (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, y HCoV-HKU1) y usualmente causan infección respiratoria auto limitante, leve, que ocurre en 15 % - 30 % de los resfriados comunes (1). En algunos casos, como pacientes ancianos con enfermedad cardíaca o respiratoria subyacente, pueden llevar a hospitalización.

Los coronavirus son virus ARN de la familia de coronavirus clasificados en 4 géneros: alfa coronavirus, beta coronavirus, delta coronavirus, y gamma coronavirus. Aproximadamente el 5 % - 10 % de las infecciones respiratorias virales agudas son debido a esos coronavirus, y el 2 % de la población son portadores sanos de un coronavirus (2,3).

El coronavirus contiene 4 proteínas estructurales principales: la proteína espícula (S) que se une al receptor del huésped y subsecuente fusión del virus y la membrana celular, la proteína N (nucleocápside), la proteína M (membrana), y la proteína E (envoltura) (figura 1).

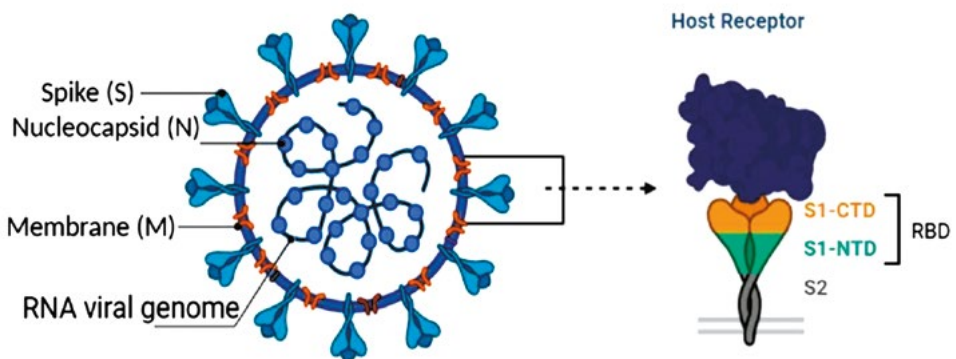


Figura 1: Estructura del coronavirus y mecanismo de unión del receptor de la espícula (Ref. 1).

El COVID-19 es causado por un beta coronavirus. El virus (SARS-CoV-2) tiene la forma de corona dada por las espículas proteicas (S). Esta proteína S (espícula) tiene 2 subunidades (S1 y S2). La S1 se une al receptor ACE2 en la superficie celular, mientras que la S2 se fusiona con la membrana. El TMPRSS2 es una proteasa serina que ayuda a entrar al virus a la célula. Esta entrada es por dos mecanismos: primero, sobre la membrana celular la subunidad S1 de la espícula se une al receptor ACE2, y luego el ACE2 es hendido por la TMPRSS2 que causa un cambio irreversible por actuar sobre la subunidad S2, llevando a que el virus se fusione a la membrana celular, luego entra a la célula (1). La ACE2 y TMPRSS2 son co-expresados en los tejidos del corazón, pulmones, intestinos, hígado, riñón, y células inmunes (1).

Es vital la espícula (S) de la superficie viral unida a la subunidad S1 de la ACE2 expresada en la superficie de la célula del huésped para la transmisión de la infección. La entrada del virus a la célula requiere de la transmembrana proteasa 2 (TMPRSS2) expresada en la célula del huésped (ver figura 2) (4).

El SARS-CoV-2 puede residir en el corazón pero no hay evidencias de un cardiotropismo para la entrada viral en las células. No es claro cuál es la extensión en la que las citoquinas elevadas causan o contribuyen a injuria miocárdica, disfunción VI, y elevación de troponinas (1).

La transmisión ocurre vía directa de persona a persona por la propagación de las gotas de saliva al toser o estornudar. La FDA ha publicado un informe que dice que el virus no se transmite por los alimentos y objetos. Después de la exposición viral, los síntomas ocurren en 2-14 días con fiebre, tos seca, y dificultad para respirar (5). Los casos severos muestran complicaciones respiratorias, hepáticas, gastrointestinales (GI) y cardiovascular (CV) llevando a la muerte (5).

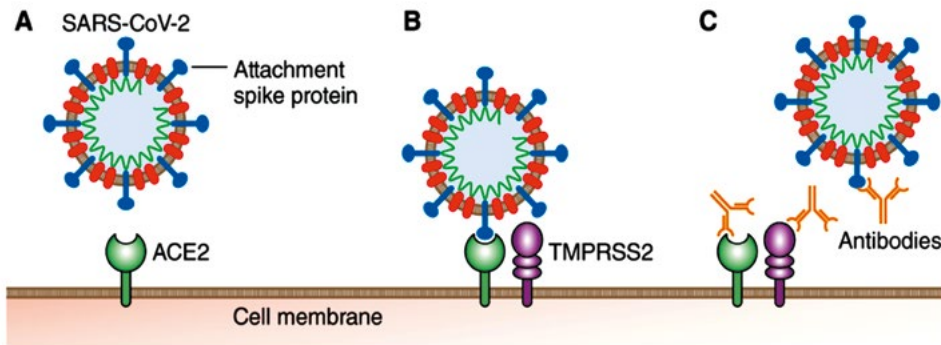


Figura 2: A) Mecanismo simplificado de la entrada viral del SARS-CoV-2 en la célula del huésped; B) después de la unión a la ACE2 del huésped la proteasa TMPRSS2 produce cambios, entra la célula viral e infecta la célula; C) los anticuerpos se unen a la subunidad S1 de la espícula proteica, el ACE2, y la TMPRSS2 son potenciales blancos terapéuticos para reducir la infección viral (Ref. 4).

Fisiopatología del compromiso CV en COVID-19

La injuria miocárdica puede ser por varios mecanismos: a) injuria miocárdica directa por la invasión viral (SARS-CoV-2) que se une a la ACE2; b) injuria miocárdica indirecta, expresada por dos vías: respuesta inmune inflamatoria exagerada en respuesta a una tormenta de citoquinas, llevando a disfunción multiorgánica, e hipoxia severa que puede llevar a estrés oxidativo (6).

Desde el punto de vista histopatológico hay cambios consistentes con daño alveolar difuso, hiperplasia de los neumocitos tipo II, formación de membrana hialina, exudado de fibrina intra-alveolar, daño epitelial, junto con fibrosis intersticial e infiltración inflamatoria crónica (7).

También se ha hallado coagulopatía intravascular en los vasos arteriales pequeños, trombosis microvascular y hemorragia, lo que puede explicar la hipoxemia severa que caracteriza los hallazgos clínicos en estos pacientes. A nivel cardiaco se ha hallado infiltrado intersticial mononuclear, pero el virus no se ha identificado en el tejido cardiaco (7).

Los pacientes con COVID-19 muestran biomarcadores cardiacos elevados como la troponina cardiaca (2-3 veces no normal) debido a condiciones cardiacas pre-existentes y/o injuria aguda. Sugiriendo falla respiratoria severa, taquicardia, hipoxemia sistémica, injuria miocárdica, disfunción endotelial o ruptura de placa con subsecuente síndrome coronario agudo (SCA), síndrome Takobsubo o progresión a falla orgánica múltiple (8).

La enfermedad respiratoria y/o inflamación severa usualmente se acompaña de elevación de BNP/NT-pro BNP que correlacionan con la extensión de estrés VD. La elevación del dímero-D se asocia con pobre pronóstico y mortalidad intra-hospitalaria (9).

La progresión de la enfermedad COVID-19 es dividida en tres fases: fase de infección temprana, fase pulmonar, y fase hiper inflamatoria (1).

Fase I (estado de infección temprana): diseminación y proliferación del virus, inmunidad innata inicial, que llevan a síntomas constitucionales leves, síntomas respiratorios leves, estado inmunitario adaptativo con caída de los títulos de los virus y resolución de los síntomas.

Fase II (estado pulmonar): hay injuria del tejido pulmonar, vasodilatación pulmonar, aumento de la permeabilidad endotelial, y reclutamiento de leucocitos, llevando daño pulmonar, hipoxemia y estrés cardiovascular CV).

Fase III (estado hiper inflamatorio): hay exacerbación de la respuesta inmune llevando al síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), injuria cardiaca aguda, insuficiencia cardiaca (IC)/shock cardiogénico, falla multiorgánica, infección bacteriana secundaria, aumento de la coagulopatía intravascular (10).

La exagerada inflamación sistémica, o tormenta de citoquinas, puede correlacionar con la linfocitopenia siendo un marcador importante de severidad de enfermedad. La inflamación sistémica representa un estado avanzado de la enfermedad (3ra. fase de la enfermedad) (figura 6), caracterizada por falla multiorgánica y elevación de marcadores inflamatorios (interleukinas,

factor de necrosis tumoral, interferón, PCR, procalcitonina, y ferritina (11). Seguido a la infección viral, esas citoquinas llevan a diferenciación celular inmune, tráfico de los leucocitos al sitio de infección, y expansión de las células hematopoyéticas progenitoras. Consistente con estas ideas, los biomarcadores de injuria cardiaca y cambios en el electrocardiograma (EKG) correlacionan con marcadores inflamatorios elevados (este es un mecanismo indirecto de injuria cardiaca).

El sistema cardiovascular (SCV) es afectado ampliamente por la infección del SARS-CoV-2. En el contexto del COVID-19, ocurre infección viral directa e injuria directa que llevan a inflamación, activación del endotelio, y trombosis microvascular (figura 3). Lo que determina la extensión de ECV es la cantidad del virus inoculado, la magnitud de la respuesta del huésped, y la presencia de comorbilidades (1).

Estudios histológicos han mostrado evidencias de endotelitis causado por la infección del SARS-CoV-2.

El ACE2 sirve como un regulador del sistema renina-angiotensina (SRA) por metabolizar la angiotensina II (acción vasoconstrictora) a angiotensina 1-7 de acción vasodilatadora. La pérdida de la densidad del receptor ACE2 y la regulación hacia debajo de la actividad del ACE2 llevan a una acumulación de la angiotensina II (3). El ACE2 es expresado extensamente en todo el sistema circulatorio. En forma similar, los receptores de ACE2 se encuentran en altos niveles en las células del endotelio venoso y arterial (13). La replicación viral en los tejidos produce respuesta inmune innata caracterizada por liberación de interferón-a y activación de los macrófagos y liberación de IL-1B y IL-6 promoviendo la activación endotelial y adhesión molecular. Luego del endotelio inflamado y disfuncional se hace pro adhesivo y pro trombótico con aumento de expresión de inhibidor del activador del plasminógeno (figura 4) (13).

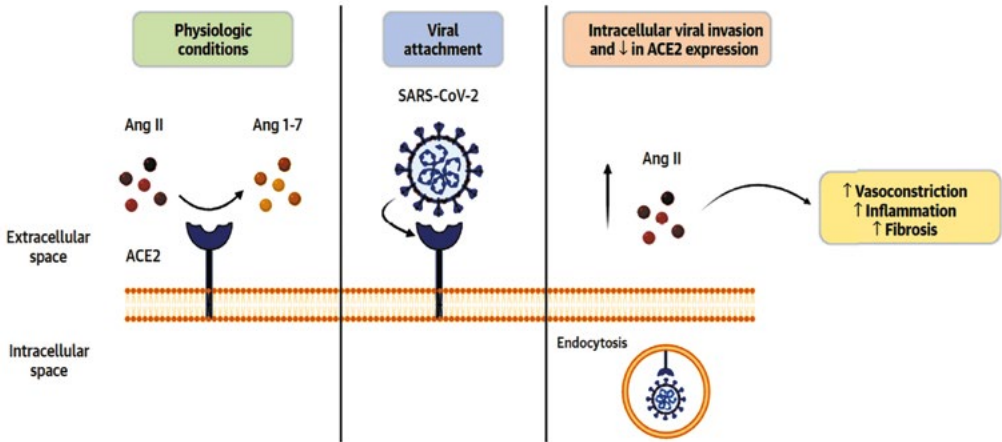


Figura 3: Interacción entre SARS-CoV-2, ACE2, y niveles de ang II en pacientes con COVID-19. En la infección severa del SARS-CoV-2, la ACE2 es internalizada, llevando a disminución de la densidad del receptor ACE y regulación hacia debajo de la actividad del ACE2 llevando a la acumulación de angiotensina II con efectos vasoconstrictores, profibroticos, proinflamatorios (Ref 11).

El virus en la célula replica su propio ARN y nuevos virus son liberados por la célula por exocitosis. Las células del huésped pueden ser imposibilitadas o destruidas en el proceso, disparando una respuesta inmune innata (12).

Los macrófagos son el componente clave de la respuesta inmune innata y son mayor fuente de la citoquina inflamatoria, el FNT-a, resultando en reducciones de la eliminación de la angiotensina II (Ang II), y aumento de la respuesta inflamatoria mediada por Ang II llevando a un círculo vicioso positivo.

Varios productos virales, conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos, entran al sistema circulatorio y activan los receptores inmunes presentes en las células de las placas ateroscleróticas y predisponen a la ruptura de la placa produciendo un SCA (IMA tipo 1) (14).

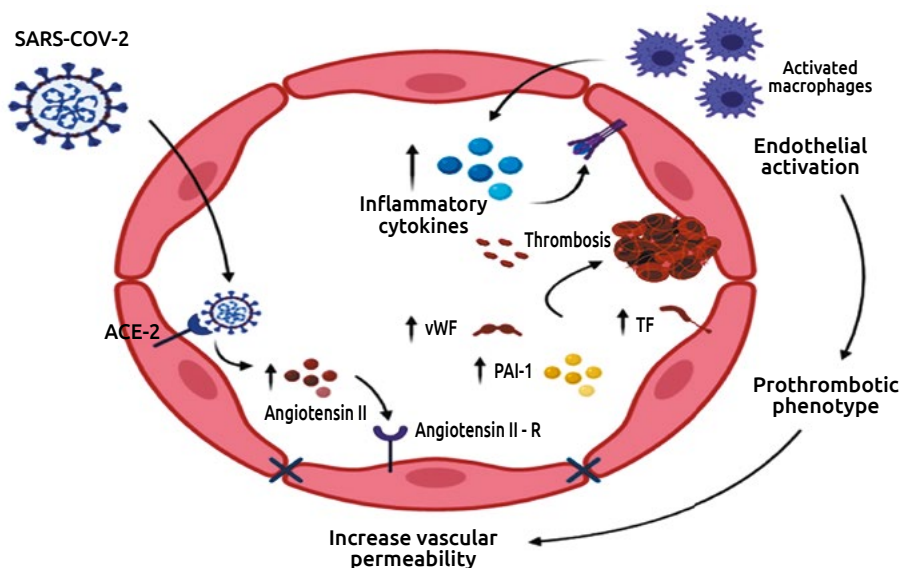


Figura 4: Activación endotelial, inflamación, y trombosis en COVID-19. Las citoquinas inflamatorias y la excesiva actividad del Angio II llevan a activación endotelial, asociado a un fenotipo pro trombótico y permeabilidad endotelial incrementada (Ref. 13).

La infección e inflamación también pueden llevar a desregulación de la función endotelial vascular coronaria y causan vasoconstricción y trombosis. En consecuencia, es urgente angiografía coronaria e intravascular coronaria percutánea (PCI) en pacientes con infarto agudo con elevación del segmento ST (IMASTE). De otro lado, el desbalance entre el aporte y la demanda llevan al infarto agudo de miocardio (IMA) tipo 2 (14).

Los individuos con aterosclerosis son susceptibles a isquemia miocárdica e infarto en el contexto de un estado inflamatorio sistémico e infección severa, incluyendo influenza y neumonía por

coronavirus. La infección en general, y la neumonía en particular, pueden causar disrupción entre el aporte y demanda de oxígeno al miocardio. En particular, en el SCA parece relevante 4 mecanismos específicos en el contexto del COVID-19: 1) aterosclerosis coronaria fija que limita la perfusión miocárdica, 2) disfunción endotelial en la microcirculación coronaria, 3) hipertensión sistémica severa resultante del nivel elevado en la circulación del Ang II con intensa vasoconstricción arteriolar, y 4) hipoxemia resultante del ARDS o de la trombosis vascular coronaria. Se postula que la inflamación sistémica severa causa injuria miocárdica en pacientes con COVID-19. Los pacientes con cardiomiopatía asociada a sepsis tienen un perfil inflamatorio caracterizado por altos niveles circulantes de citoquinas, incluyendo la IL-6 y FNT-a (figura 5) (15).

El COVID-19 afecta al miocardio y causa miocarditis, con infiltrados del miocardio por células inflamatorias mononucleares (16). La injuria miocárdica está probablemente asociada con miocarditis relacionada a la infección y/o isquemia constituyendo un factor importante en el pronóstico en COVID-19 (figura 5 y 6).

La habilidad del paciente infectado para transmitir el virus a otro individuo es estimado por RO (número básico de reproducción).

El número estimado del RO para SARS-CoV es cerca de 3, lo cual significa que cada persona con SARS-CoV se espera que infecte a otras 3 personas en una población susceptible (Tabla 1) (17).

El SARS-CoV se une a la peptidasa ACE2 presente en las células endoteliales de arterias y venas, músculo liso arterial, epitelio del tracto respiratorio, epitelio intestinal, células inmunes, para entrar a las células del huésped (18).

Cuadro clínico

Los síntomas primarios del COVID-19 son fiebre, tos, y dificultad para respirar, menos comunes son dolor muscular, anorexia, malestar, dolor de garganta, congestión nasal, disnea, y cefalea. Estos síntomas aparecen 2 a 14 días después de la exposición (19, 20).

Tabla 1: Coronavirus conocidos para causar neumonía viral severa

%					
coronavirus	receptor	Periodo de incubación	RO	Promedio de ECV subyacente	Promedio de casos de tasa de fatalidad
SARS CoV	ACE2	2-11	3	10	10
MERS CoV	DPP4	2-13	2 a 5	30	30
SARS-CoV-2	ACE2	2-14	2 a 3	4.2	0.7 a 8

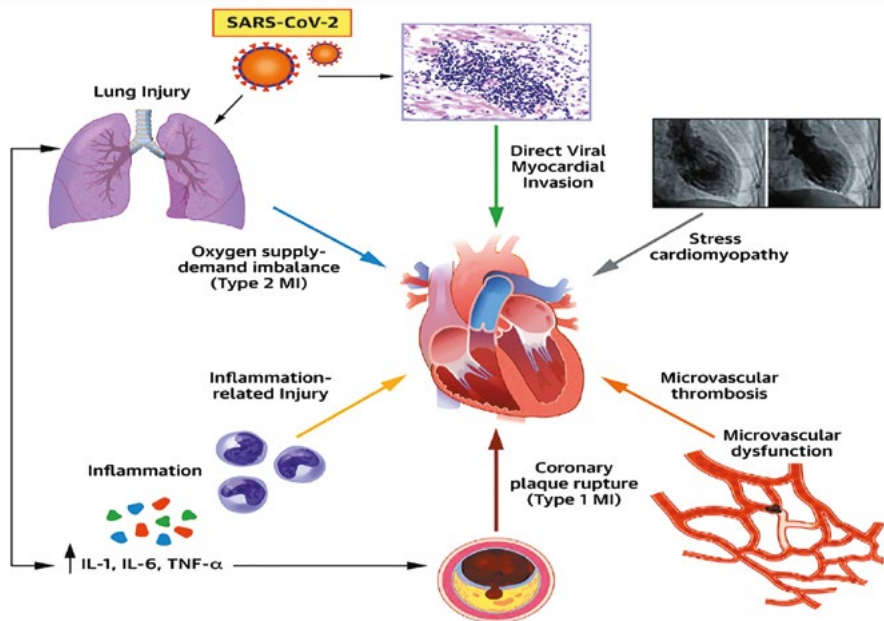


Figura 5: Mecanismos de injuria miocárdica en pacientes con COVID-19. La injuria miocárdica es frecuente y se asocia con pobre pronóstico. Los mecanismos a través de los cuales el COVID-19 causa injuria miocárdica son heterogéneos e incluye desbalance de aporte-demanda, trombosis micro y macro vascular, injuria relacionada a la inflamación, cardiomiopatía inducida por estrés, e invasión viral directa del miocardio (Ref.16).

La enfermedad COVID-19 puede ser dividida en 3 fases distintas: una fase de infección temprana, una fase pulmonar, y una fase de hiperinflamación severa (figura 7). En el 82 % de los casos puede ser asintomática o con síntomas leves. Durante la fase de infección temprana, el virus infiltra el parénquima pulmonar y comienza la proliferación, caracterizado por síntomas leves y marca el inicio de la respuesta inmune innata (monocitos y macrófagos). La injuria de los tejidos y el proceso inflamatorio con vasodilatación, permeabilidad endotelial, reclutamiento de leucocitos llevan a daño pulmonar, hipoxia y estrés CV. En un grupo de pacientes la respuesta inflamatoria continúa amplificándose resultando en inflamación sistémica (21). Esta toxicidad sistémica, a su vez tiene el potencial para injuriar órganos distantes como el corazón.

Incidencia e impacto clínico de la injuria miocárdica

La incidencia de los eventos CV mayores, incluyendo IMA tipo 1 y 2, aumenta en asociación con infecciones respiratorias y lleva a un mal pronóstico. Los pacientes con COVID-19 muestran signos de injuria miocárdica basados en biomarcadores y criterios electrocardiográficos o imágenes (25,26).

Se define injuria miocárdica por los niveles altos de troponina con o sin evidencias agudas electrocardiográficas o ecocardiograficas (17).

Independientemente de la definición, la injuria miocárdica ha sido consistentemente asociada con aumento de riesgo de complicaciones intra-hospitalarias y mortalidad. La elevación de las troponinas correlaciona con altos niveles de marcadores inflamatorios, biomarcadores de coagulación (dímero-D), y severidad de la hipoxemia y enfermedad respiratoria (25).

La presentación de injuria miocárdica relacionada a COVID-19 es atípica. Muchos pacientes con injuria miocárdica no tienen ECV diagnosticadas previamente y se presentan frecuentemente sin dolor torácico (17).

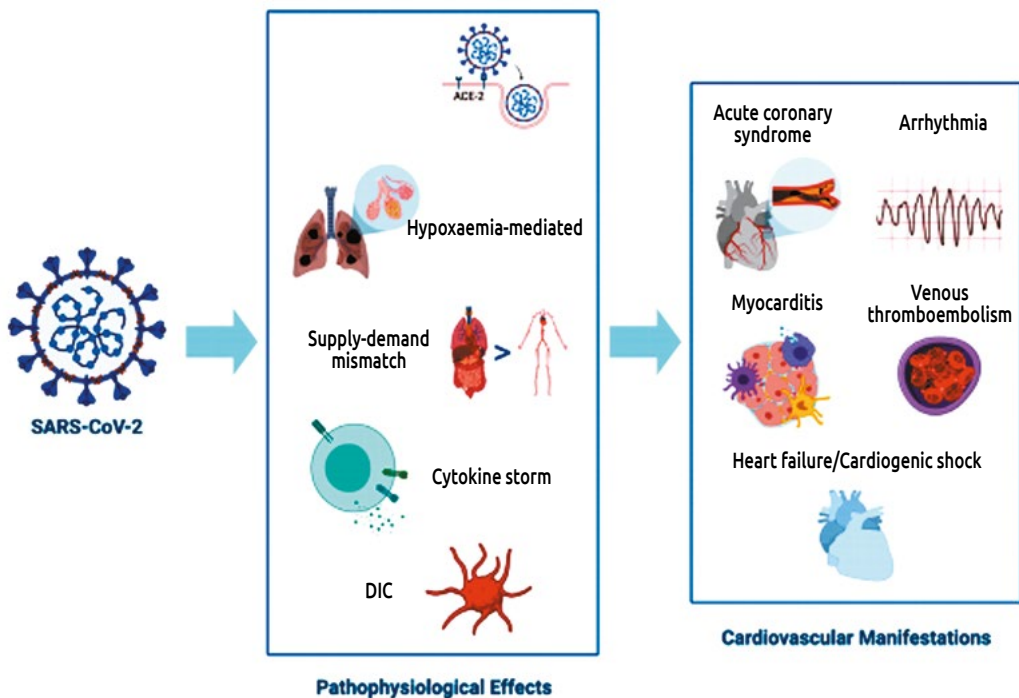


Figura 6: Mecanismos propuestos de injuria cardíaca con secuelas clínicas. La injuria cardíaca puede resultar vía mecanismos directos o indirectos. El mecanismo directo involucra infiltración viral en el tejido miocárdico, resultando en muerte de cardiomiocitos e inflamación. Los mecanismos indirectos incluyen estrés cardíaco debido a falla respiratoria e hipoxemia, e inflamación cardíaca secundaria a hiperinflamación sistémica. Las manifestaciones de injuria miocárdica son aumento de biomarcadores (troponinas, BNP), arritmias, infarto de miocardio, e insuficiencia cardíaca (Ref.16).

Injuria miocárdica y otras manifestaciones de daño de órgano blanco parece ocurrir después en 14 días del inicio de los síntomas, reflejando posiblemente estadio tardío avanzado de la enfermedad.

Los estudios ecocardiográficos reportan anomalías de dilatación y disfunción de ventrículo derecho (VD), con menos compromiso de disfunción sistólica de ventrículo izquierdo (VI) (28). Otro mecanismo potencial de injuria miocárdica en el contexto de COVID-19 es el síndrome de takotsubo o cardiomiopatía inducida por estrés.

Es común el compromiso del SCV en COVID-19 (22). Entre el 20-30 % de los pacientes hospitalizados pueden tener evidencias de injuria miocárdica, definida por elevación de troponinas al momento de la admisión, sobre todo con alta prevalencia de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), enfermedad arterial coronaria (CAD), e IC más que con troponinas normales (23).

La tomografía de tórax evidencia tempranamente anomalías en 85 %, un 75 % de compromiso pulmonar bilateral sub-pleurales o periféricas semejante a vidrio esmerilado y consolidación (24).

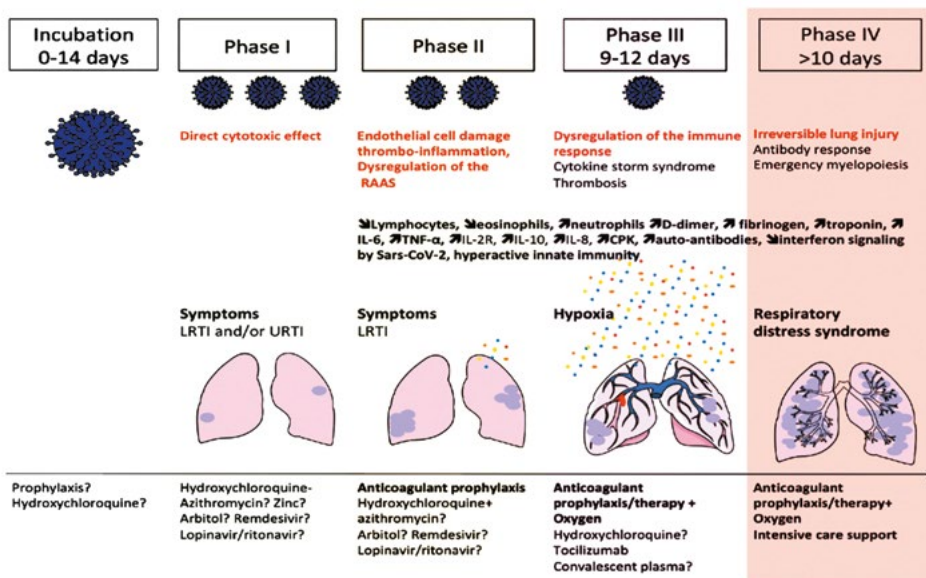


Figura 7. Historia natural de la infección COVID-19, desde la incubación a la enfermedad crítica. Fase de incubación de 0-14 días, luego síntomas de infección respiratoria del tracto superior (URTI) y/o de tracto inferior (LRTI). La 2da fase, síntomas de LRTI, con anomalías de laboratorio; la fase III de 9-12 días con tormenta de citocinas y embolia pulmonar que llevan a distrés respiratorio agudo (fase IV) y muerte. La infección temprana se caracteriza por infiltración y replicación viral con linfocitopenia incluso con leucocitosis y neutrofilia que se asocian a peor pronóstico; la enfermedad progresa en la fase pulmonar caracterizada por compromiso respiratorio e imágenes del tórax anormal, es decir una fase hiperinflamatoria como respuesta exagerada de la inmunidad del huésped, con marcadores inflamatorios elevados, y luego viene un daño secundario de los órganos (Ref. Clea M, Silvin A, Goubet A, et al. Oncoimmunology 2020; 9: e1807836).

Referencias

1. Soumya RS, Unni TG, Raghu KG, et al Cardiovascular Drugs and Therapy. Sept 2020.
2. Chan FG, To KK, Tse H, et al. Interpecies transmission and emergence of novel viruses. *Trend Microbiol.* 2013;21:544-55.
3. Chen Y, Liu Q, Guo D, et al. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92:418-23.
4. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:247-50.
5. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? *J Clin Med.* 2020;9:1417.
6. Majid M, Safavi-Naeini P, Solomon S, et al. *JAMA Cardiol* march 2020.)
7. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. *J Pathol.* 2004;203:631-637.
8. Otter JA, Donskey C, Yezli S, et al. Transmission of SARS and MERS coronavirus and influenza virus in healthcare settings. *J Hosp Infect.* 2016;92:407-419.
9. Cheng VC, Chan JF, to KK, et al. Clinical management and infection control of SARS. *Antiviral Res.* 2013;100:407-419.
10. Majid M, Safavi-Naeini P, Solomon S, et al. *JAMA Cardiol* march 2020.)
11. Siddiqi HK, Mehra MR. Covid-19 illness in native and immunosuppressed states. *J Heart Lung Transplant.* 2020.
12. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol.* 2016;3:237-261.
13. Mohd HA, Ai-Tawfiq JA, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir. *Virol J* 2016;87.
14. Choi S, Jung E, Choi BY, et al. High reproduction number of middle East respiratory syndrome coronavirus in nosocomial outbreaks. *J Hosp Infect.* 2018;99:162-168.
15. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China medical treatment expert group for covid-19. *NEJM* 2020.
16. Xu Z, Shi L, Wang , et al. Pathological findings of covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet respir med.* 2020:S2213-2600.
17. Wllinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol.* 2004;160:509-516.
18. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Ann Rev Virol.* 2016;3:237-261.
19. Akemerov A, Mrban E. American Heart Association. 2020 April 3).
20. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19:149-150.
21. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections. *Aemin Immunopathol.* 2017;39:529-539.
22. Fhr ARM Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23.
23. Li, Halswit RJ, Keeney SP, et al. Broad receptor engagement of an emerging global coronavirus may potentially its diverse cross-species transmissibility. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115:E5143.
24. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral. *Sci Transl Med.* 2017;9.
25. Giustino G, Pinne Ss, Lala A, et al. *JACC* 2020;76:2011-23).
26. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019. *JAMA Cardiol* 2020;27:1-8
27. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19, China. *JAMA Cardiol* 2020;25:802-10.

28. Sud K, Vogel B, Bohra C, et al. Echocardiographic findings in patients with COVID-19 with significant myocardial injury. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:1054-5.
29. Schpe C, Ammirati E, Boskurt B, et al.
30. Richardson P, et al. Report of the 1995 WHO/ISF of cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-842.
31. Ammirati E, et al. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis. *Circulation* 2018;138:1088-1099.

Capítulo 18

MIOCARDITIS O CARDIOMIOPATÍA INFLAMATORIA

Definición

Se define como cardiomiopatía inflamatoria (CI) a la miocarditis asociada a disfunción cardíaca y re-modelamiento ventricular (1,2), asociado a pobre pronóstico cuando se asocia a IC o arritmias (3). Es rara la miocarditis fulminante. Las causas principales de shock cardiogénico (SC) en jóvenes adultos es la inflamación cardíaca súbita y severa.

Patogénesis

Rol de los virus

La miocarditis es un desorden cardíaco inflamatorio producido predominantemente por virus, pero también puede ser por otras infecciones que incluyen bacterias, protozoarios y hongos, sustancias tóxicas y drogas, y enfermedades mediadas por sistema inmune (4). Los virus más comunes asociados a CI incluyen: virus cardiotrópicos primarios tales como los adenovirus y enterovirus (virus coxsackie y ecovirus); virus vasotrópicos como el parvovirus B19; virus linfotrópicos (herpes virus humano 6, virus de Epstein-Bar); virus que producen indirectamente miocarditis por activar el sistema inmune incluyendo el virus VIH, virus de hepatitis C, virus de influenza A y B (5); y virus de la familia coronavirus. Esta última familia tienen tropismo por la ECA2 produciendo el MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2 y pueden potenciar injuria miocárdica directa e indirectamente, produciendo miocarditis, de manera similar a la influenza A y B o por producir una respuesta autoinmune contra los componentes del corazón (5).

Es necesario hacer una distinción entre CI inducida por virus y CI asociada por virus (en casos de latencia viral), que depende de la causalidad entre el virus y la patogénesis de la CI. Además, se debe hacer una clasificación entre el infiltrado del corazón directamente (virus cardiotrópicos y vasotrópicos) o indirectamente (virus linfotrópicos), y virus que pueden no necesariamente

infectar directamente las células cardíacas pero inducir injuria cardíaca indirectamente e inotropismo negativo por producir tormenta de citoquinas o respuesta celular inmune por mimetismo molecular (1).

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sugieren para el diagnóstico viral la biopsia endomiocárdica para analizar el genoma viral y definir la etiología subyacente de la CI; en cambio, la Asociación Americana del Corazón (AHA) no recomienda el análisis genómico del virus de la CI. En general, la detección frecuente del virus asociado con CI cambia con el tiempo, particularmente por la evaluación del amplio repertorio del virus (1) (figura 8).

Al momento, las personas > 60 años, de sexo masculino y la presencia de comorbilidades, incluyendo HTA y obesidad, son los factores de mayor riesgo para muerte en pacientes con COVID-19 (6). Además, la presencia de injuria cardíaca (definida como elevación de las troponinas), aumento del dímero-D o IL-6 en plasma, y ARDS son otros fuertes factores independientes asociados con mortalidad (7).

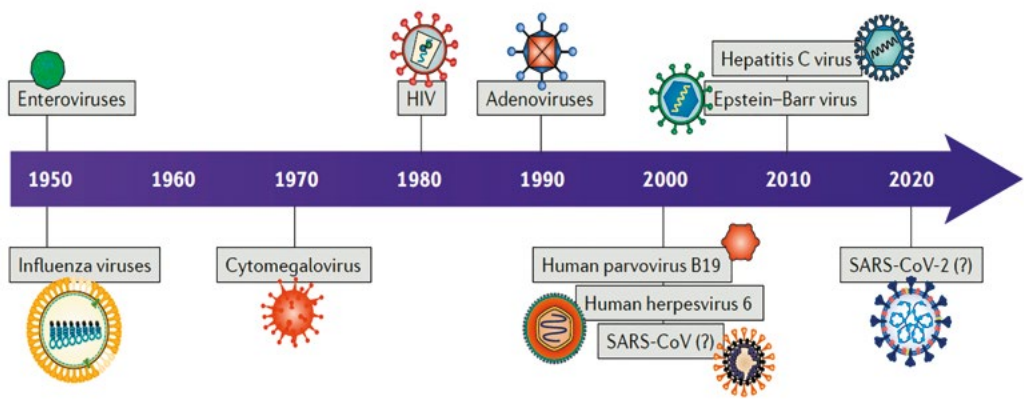


Figura 1: Evolución de los virus asociados con la cardiomiopatía inflamatoria en el tiempo. La asociación entre SAR-CoV y SARS-CoV-2 y la CI no es muy clara (Ref. 29).

El mecanismo sugerido de injuria miocárdica en los pacientes con COVID-19 incluyen daño miocárdico por la tormenta de citoquinas, que lleva a una respuesta no balanceada entre células T-1 y células T-2 (1), y disfunción respiratoria e hipoxemia causada por la infección del SARS-CoV-2 (8). La injuria miocárdica puede también ser atribuible a una disminución de la actividad del eje ACE2-angiotensin (1-7), el cual tiene efecto protector CV (9). Es necesario recordar, que el ACE2 es el receptor para la entrada del coronavirus en las células del huésped por unirse la espícula viral al ACE2 mediada por la proteasa TMPRSS2 presente en las células del pulmón que expresa ACE2, siendo esencial para la entrada del virus (10).

Rol de las células inmune

El proceso patogénico de la CI viral puede ser dividido en 3 fases: una fase aguda de entrada viral en las células y activación de la respuesta del sistema inmune innato (1-7 días), una fase subaguda con activación de la respuesta inmune adaptativa (1-4 semanas), y fase crónica (meses a años), el que junto con la inflamación crónica y el remodelamiento cardiaco pueden llevar a cardiomiopatía dilatada (11).

El dolor, la ansiedad y las señales de peligro liberadas (IL-1B) disparadas por el daño miocárdico inducen a una hematopoyesis de emergencia en la médula ósea, llevando a monocitopoyesis medular. En consecuencia, el pool de monocitos pro-inflamatorios en el bazo es repletado y puede ser movilizado al corazón dañado (11).

El rol de la ACE en COVID-19

La ACE2 es una carboxipeptidasa que convierte la angiotensina II en angiotensina 1-7, es homóloga a la ACE pero con un rol (de homeostasis cardiovascular) de contrabalanceo en el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) (12,13).

Es también un receptor funcional y una puerta de entrada para el SARS-CoV y SARS-Cov-2 en la patogénesis del COVID-19 (12). La ACE2 también es expresada en múltiples tejidos como el pulmón, corazón, y riñones (14). Su desregulación hacia abajo lleva disfunción cardiaca. Se plantea que altos niveles de ACE2 puede tener efecto protector, por poseer un reservorio de receptores para frenar los que se pierden en el curso de infección (15).

Manifestaciones clínicas

A la fecha, los riesgos para compromiso y mortalidad por COVID-19 de las complicaciones extra cardíacas son edad mayor (>60 años), sexo masculino, presencia de comorbilidades como enfermedades CV, pulmones, renales, inflamación sistémica, anomalías de coagulación, severidad de la enfermedad, disfunción multiorgánica, e inmovilidad (Figura 9). La presencia de injuria miocárdica, miocarditis, y ARDS son fuertes predictores independientes asociados a mortalidad (12).

El SARS-CoV-2 ha sido demostrado para interactuar con el ACE2 y entrar a las células del huésped, particularmente miocitos y células epiteliales del alvéolo (16). El ACE2 tiene un amplio patrón de expresión en el corazón, pulmones, sistema GI, y riñones. Además, el ACE2 juega un papel esencial en la regulación neuro humoral del sistema CV.

Los mecanismos relacionados al COVID-19 en las complicaciones cardíacas son: a) daño viral directo, b) daño viral indirecto que lleva a respuesta inmune inflamatoria e hipoxemia con ARDS,

estas llevan a tormenta de citoquinas y alteración cardiometabólica, todas estas llevan a daño miocárdico, disfunción endotelial, ruptura/inestabilidad de placa y trombo-embolismo; estas desembocan en miocarditis, arritmias, SCA, IC, stroke y embolia pulmonar y trombosis venosa profunda (12).

La unión del SARS-CoV-2 al ACE2 causa injuria miocárdica y pulmonar aguda a través de la alteración de vías de señal del ACE2. El ACE2 protege al corazón contra la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) debido a que convierte la angiotensina II (vasoconstrictor, mediador proinflamatorio, y daña el endotelio capilar) en angiotensina (1-7), con una acción vasodilatadora. La infección afecta las vías de señal del ACE2, la integridad del músculo cardíaco, las vías del fibrinógeno, la homeostasis redox, e induce a ruptura de la placa asociado con stent, y finalmente, agrava una injuria miocárdica y disfunción (17).

Miocarditis

El compromiso cardíaco, y el nivel de aumento de biomarcadores en el COVID-19 se asocian a alta prevalencia y mal pronóstico, como alto riesgo de muerte (18).

No se conoce bien los mecanismos de la injuria miocárdica, pero probablemente estén involucrados un alto nivel de estrés cardíaco debido a falla respiratoria e hipoxemia, infección miocárdica directa por SARS-CoV-2, injuria indirecta desde la respuesta inflamatoria sistémica, o una combinación de las tres (figura 9). Se reporta de infiltrados mononucleares con regiones de necrosis de los cardiomiocitos, definido como miocarditis, sin embargo, no hay datos que demuestren la presencia de SARS-CoV-2 en el tejido miocárdico, aunque análisis pos mortem en tiempo real del tejido del corazón detectaron el genoma viral en 35 % de pacientes que murieron de SARS. Tomados juntos estos datos no queda claro cuánto de la injuria cardíaca es por infección viral directa y cuánto por toxicidad sistémica indirecta (12).

No se conoce la incidencia, pero se asume que el 7 % de las muertes por COVID-19 está relacionada a miocarditis.

La miocarditis se manifiesta por dolor torácico, disnea y fatiga, pudiendo llegar a falla VD, SC, arritmias, y muerte súbita por miocarditis fulminante (16).

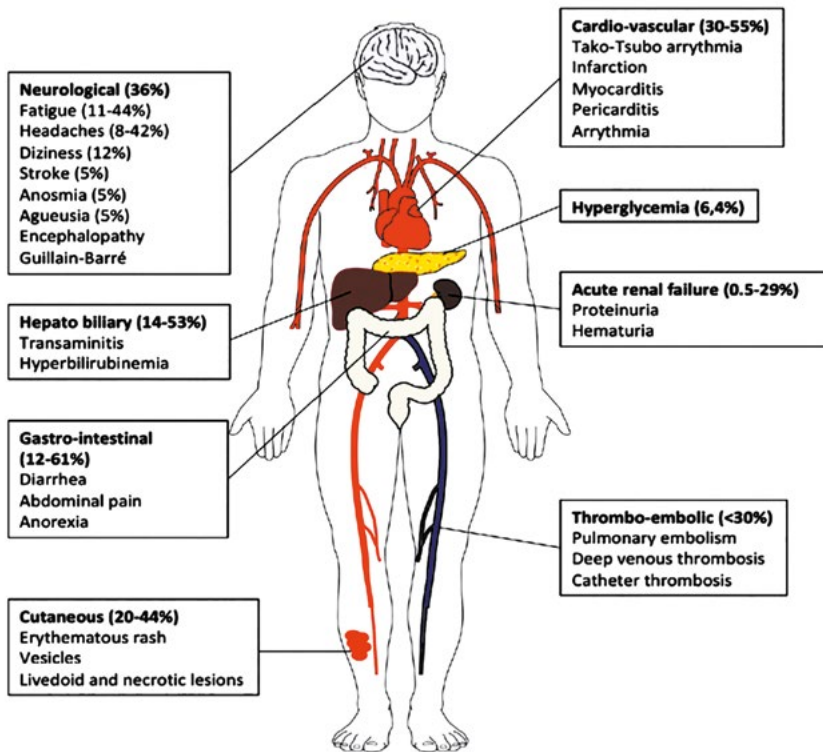


Figura 2. Manifestaciones extra pulmonares de COVID-19 (Ref. Clea M, Silvin A, Goubet A, et al. Oncoimmunology 2020; 9: e1807836).

La miocarditis probablemente se deba a: a) injuria celular directa y citotoxicidad mediada por linfocitos; b) injuria indirecta que lleva a respuesta a inflamatorio inmune con tormenta citoquinas e hipoxemia (19).

Arritmias

Las arritmias son una manifestación común de ECV en pacientes con COVID-19, varían desde 16 %-44 % en UCI, cuya presentación inicial son las palpitaciones. Es común la taquicardia sinusal como un simple reflejo de la naturaleza aguda del paciente, más que enfermedad del nodo sinusal. (20). Hay reportes que en pacientes críticos y sobrevivientes, la presencia de presión elevada y arritmias que se presentan como palpitaciones.

El COVID-19 es una enfermedad crítica asociada con una variedad de anomalías EKGs, más del 90 % de estos pacientes tienen al menos una anomalía. Estas pueden ser debido a tormenta de citoquinas, injuria hipóxica, anomalías electrolíticas, ruptura de placa, espasmo coronario, microtrombo, o injuria endotelial o miocárdica directa.

La anomalía más común es la taquicardia sinusal, pero también pueden tener taquicardias supraventriculares como FAo flutter, arritmias ventriculares tales como taquicardia o fibrilación ventricular, bradicardia, cambios del segmento ST y onda T. Varias de estas arritmias están asociadas con pobre pronóstico, incluyendo FA, QT prolongado, cambios del segmento ST y onda T, y taquicardia/fibrilación ventricular.

El aumento de la estimulación simpática, lleva a aumento de la demanda de oxígeno miocárdico; el ARDS e infección superimpuesta, lleva a hipoxia; la miocarditis, y necrosis miocárdica; las citoquinas proinflamatorias llevan a la depresión miocárdica; y la infección miocárdica directa que conduce a miocarditis, todas estas llevan a aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca (10).

La arritmia más común es la taquicardia sintomática/asintomática, seguida por la bradicardia, probablemente por alteraciones electrolíticas (hipokalemia), efectos adversos de la terapia (cloroquina y azitromicina) que prolongan el QT y desarrollan taquicardia ventricular polimórfica (16).

Insuficiencia cardíaca

No hay datos claros para determinar si la miocarditis en COVID-19 causa más comúnmente insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER) o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP). El aumento de la estimulación simpática lleva a aumento de la demanda de oxígeno miocárdico; la miocarditis; y los efectos proinflamatorios conducen a aumentar el riesgo de arritmias cardíacas (10). Muchos pacientes críticamente enfermos pueden desarrollar cardiomiopatía relacionada a sepsis con disfunción VI, dilatación VI con recuperación en 7-10 días (16). El COVID-19 puede descompensar la IC subyacente y producir un síndrome de shock mixto (séptico y cardiogénico).

Enfermedad cerebrovascular

La infección por COVID-19 está asociada con estado protrombótico causando trombosis venosa y arterial con elevación del dímero-D. La incidencia de enfermedad cerebrovascular en COVID-19 severo varía entre 3 % a 22 % (21).

El stroke ha sido hallado para estar asociado con un aumento de severidad de 2.5 veces en pacientes con COVID-19 (21).

Hallazgos de laboratorio y autopsias han mostrado evidencias de estados hiper coagulantes en COVID-19 severo. Factores de coagulación y plaquetas están involucrados en la modulación de la respuesta del huésped mostrando funciones pro inflamatorias (12). La elevación del dímero-D ha sido ligada a peor resultado.

Los resultados CV a largo plazo en pacientes seguidos por 12 años muestran que el 40 % tenían anomalías CV, 60 % tenían alteración en el metabolismo de la glucosa y 70 % anomalías lipídicas (22).

Sistema renina angiotensina aldosterona

Este es un sistema complejo que comprende interacciones de renina, angiotensinogeno, ACE2, angiotensin II, y aldosterona. El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) responde a un estado fisiológico de hipovolemia, hiponatremia, activación adrenérgica e hipotensión, llevando a vasoconstricción y retención de líquidos (23). La ACE2 juega un rol regulador negativo en este sistema. El receptor ACE2 es hallado en las células del tracto respiratorio superior y en los alvéolos del pulmón en donde entra primariamente el virus al cuerpo (24).

Es también hallado en otros tejidos como tracto GI y músculo cardiaco. Los medicamentos como los IECAs y BRA II disminuyen la actividad del ACE e incrementan la regulación hacia arriba del ACE2 pudiendo ser benéfico sus efectos, por lo que se recomienda continuarlos si es que ya lo están tomando (25).

Hipercoagulación

Los pacientes COVID-19 con historia de DM tipo 2, hipertensión arterial (HTA), y stroke han mostrado anticuerpos anticardiolipina IgA e IgG. La respuesta inflamatoria aguda causada por la sepsis severa puede afectar el sistema de coagulación y fibrinolítico por múltiples vías (1). Además, hay correlación específica entre ACE2 y coagulación. Los pacientes infectados con COVID-19 tienen alto riesgo de tromboembolismo venoso (TVE). Los altos niveles de dímero-D están ligados con muerte intrahospitalaria (5). Por lo tanto, la concentración y actividad anormal de ACE2 puede afectar el sistema de coagulación en pacientes críticos hospitalizados, en estos casos se aconseja ACO directos y antivirales, heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF), o prevención mecánica.

Infarto agudo de miocardio

La infección viral directa lleva a aumento de inflamación celular vascular; la tormenta citoquina, y la hipercoagulación encaminan a estimulación simpática, y estas a ruptura de placa; el aumento de la estimulación simpática lleva a aumento de la demanda de oxígeno miocárdico; y el ARDS e infección super impuesta, lleva a hipoxia, todas estas vías llevan a aumentar el riesgo de infarto de miocardio (10).

En pacientes con COVID-19, el daño miocárdico ocurre de varias maneras. La infección, la inflamación, y la fiebre hacen a la sangre más propensa a la coagulación e interfieren con la

habilidad del cuerpo para disolver el coágulo, daño del músculo cardíaco (miocarditis en riesgo de muerte), alteración del ritmo y disturbios para un óptimo bombeo de sangre (10).

En pacientes sin grasas en sus paredes puede ocurrir IMA tipo 2, incluso en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes (23).

La injuria miocárdica puede ocurrir por diversos mecanismos, mayormente mediados por ACE2, tormenta de citoquinas, esto lleva a isquemia del tejido miocárdico, el cual incrementa el calcio intracelular llevando a apoptosis de los miocitos con aumento de niveles de troponinas y péptido natriurético cerebral (BNP) (16).

Los pacientes con COVID-19 están el alto riesgo de hacer tormenta de citoquinas con injuria miocárdica aguda y distrés respiratorio agudo (25).

El aumento de troponinas en pacientes con COVID-19 es un marcador pronóstico de mortalidad sobre todo en los que tienen ECV. Se han reportado que pacientes con enfermedad coronaria crónica con infección severa tienen alto riesgo de desarrollar SCA, debido a que lo hace inestable la placa aterosclerótica (12).

Diversos estudios han reportado que los marcadores inflamatorios están aumentados en infección con COVID-19, tales como PCR, ferritina, IL-6, IL-1B, interferón- α , FNT- α , por lo que pueden ser usados como marcadores pronósticos (25).

Finalmente, en pacientes con COVID-19 puede ocurrir SCA e IMA, debido a que son proclives a estados tromboticos, activación de macrófagos y expresión de factor tisular en la placa aterosclerótica, activación de plaquetas con elevación de mediadores inflamatorios (19).

Disfunción endotelial

El SCV es protegido por las células endoteliales. La injuria de células endoteliales juega un rol en la patogénesis de la falla multiorgánica en COVID-19.

Las células endoteliales expresan los receptores ACE2, que al entrar el virus a las células causan varias condiciones clínicas entre ellas aumento de la presión sanguínea, enfermedad renal, desórdenes neurológicos (12). El daño endotelial puede causar inflamación de los vasos sanguíneos, llevando a ruptura de la placa y ataque cardíaco. Debido a la respuesta devastadora inmune-inflamatoria y la subsecuente tormenta de citoquinas, se altera el estado del corazón a través de IC inducida por la inflamación (22). Los factores que promueven disfunción endotelial son alteración entre la producción de especies de oxígeno (ROS) y la reducción de óxido nítrico (ON), remodelamiento VI, fibrosis. En pacientes con COVID-19 y comorbilidades, la disfunción endotelial en respuesta a la infección puede inducir activación de las vías de coagulación. Hay datos sólidos que sostienen la disfunción endotelial relacionada al SARS-CoV-2 con un aumento

de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, vasculitis sistémica, apoptosis de células endoteliales, e inflamación en varios órganos (22) (Figura 10).

Hipertensión arterial

No es claro como la HTA no controlada es un factor de riesgo para adquirir COVID-19, pero se ha reportado que los HTA pueden estar ligados a 2.5 veces de riesgo para COVID-19 fatal, especialmente en personas mayores (12).

Las sociedades de cardiología recomiendan continuar con el uso de IECAs O ARA-II en pacientes hospitalizados con COVID-19 si ya lo vienen usando, basados en estudios observacionales (12).

Tromboembolismo y enfermedad vascular pulmonar

La enfermedad tromboembólica (ETE) es un contribuidor clave en el rápido deterioro en pacientes hospitalizados por COVID-19 severo. Las consecuencias más catastróficas son el ARDS y la muerte súbita (12). Hay varios mecanismos por los que ocurre la ETE, inclusive la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en el contexto de COVID-19 agudo. Esos incluyen inflamación, hipoxia, efectos de la terapia. La excesiva inflamación, la activación endotelial, y la estasis sanguínea predispone a trombosis venosa y arterial (isquemia de miembros inferiores). Se ha reportado una asociación entre elevados marcadores inflamatorios, especialmente dímero-D y fibrinógeno con ETE y alta mortalidad (12). El manejo de la ETE consiste en la profilaxis y anticoagulación sistémica. Las heparinas tienen ventajas teóricas sobre los VKAs y anti coagulantes orales (ACO) directos tales como efectos antiinflamatorios (25).

COVID-19 y otros órganos

La ACE2 está involucrada en la función del corazón y en el desarrollo de HTA y DM 2. Se ha mostrado que la ACE2 esta mayormente en 1 % de las células epiteliales tipo II del alvéolo (12).

Se ha mostrado que el bloqueo del SRAA (compuesto por ACE, angiotensina II, y receptores tipo 1 de la angiotensina II) que promueve la patogénesis de la enfermedad, induce edema pulmonar, y empeoramiento de la función pulmonar (12). El eje ACE2/Ang-(1-7) es conocido como el mayor péptido que contrabalancea los efectos de la Ang II.

Se ha mostrado altos niveles de expresión ACE2 en las células epiteliales del esófago e ileocólico, sugiriendo una potencial vía de trasmisión el sistema GI llevando a inflamación intestinal con los síntomas respectivos (12). El COVID-19 también puede entrar en las células tubulares renales y llevar a citotoxicidad y función renal anormal.

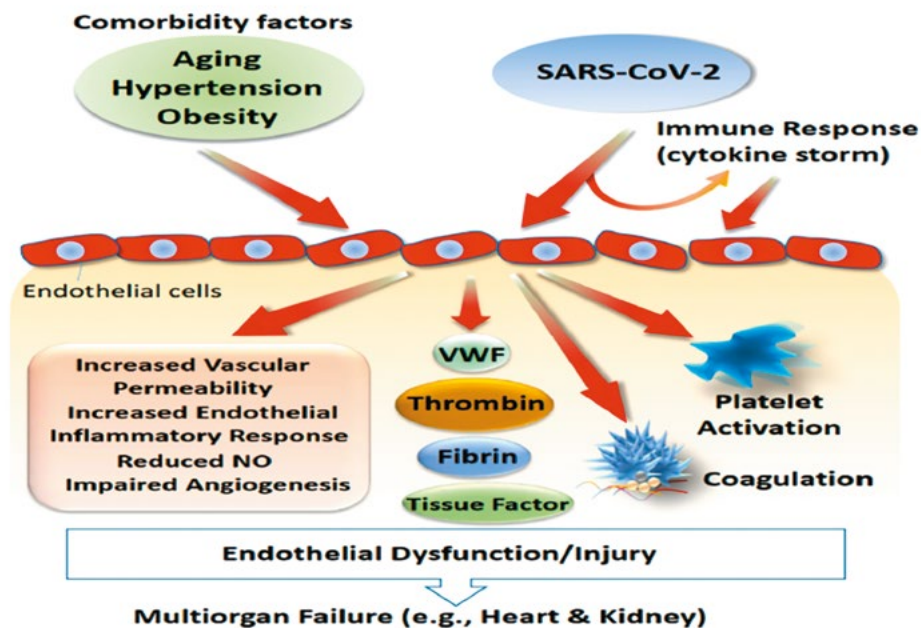


Figura 3. Rol de las comorbilidades y SARS-CoV-2 en la disfunción vascular e injuria vascular.

Factores que afectan la infección por COVID-19

La inmunidad innata puede ser la primera línea de defensa antiviral clave para derrotar la infección del SARS-CoV-2. Durante la infección, las células del sistema inmunitario innato (macrófagos) son censadas para reconocer la invasión viral por unirse al ARN del coronavirus, esto lleva a la expresión del interferón tipo I que defiende contra la infección viral en el sitio de acceso.

Después que se ha unido el virus a los receptores ACE2, los macrófagos alveolares llevan a activación y secreción de citoquinas inflamatorias e infiltrado de monocitos en el pulmón; esto resulta en injuria inflamatoria y fibrosis del tracto respiratorio (12).

El fumar es identificado como un factor de riesgo para enfermedades respiratorias como gripe, influenza, neumonía y tuberculosis. El fumar aumenta el riesgo de desarrollo de síntomas severos durante la infección COVID-19, requiriendo incluso ventilación mecánica (12).

Se ha observado que los hombres son más propensos que las mujeres para tener complicaciones COVID-19.

La susceptibilidad y severidad de COVID-19 en personas mayores muestra que la edad es también un fuerte factor de riesgo. Hay reportes que personas mayores con ECV (diabetes e hiperlipidemia) y bajos niveles de ACE2 puede hacer más susceptibles a exagerada inflamación en el contexto del COVID-19. En consecuencia, la ECV puede ser un indicador de desregulación inmunológica o de envejecimiento, e indirectamente relacionarse al pronóstico de COVID-19. Similarmente, en pacientes con HTA y ECV, el aumento de expresión de ACE2 puede aumentar la vulnerabilidad al SARS-CoV-2 (20).

Diagnóstico De Miocarditis

Cuadro clínico

Los síntomas y signos típicos en pacientes con miocarditis incluyen dolor torácico, disnea, palpitaciones, síncope y shock cardiogénico. Puede presentarse la miocarditis aguda en el 10 % de los casos como muerte súbita. Las manifestaciones prodrómicas incluyen fiebre, desórdenes GI y síntomas semejantes a influenza en las semanas que preceden a la fase aguda (26).

Finalmente, la CI puede ser la primera manifestación en pacientes con síntomas de IC lo que puede demorar el diagnóstico de la miocarditis aguda. Por lo tanto, es crucial la definición del tiempo del inicio de los síntomas cardiacos.

Es sugestivo de CI más que miocarditis aguda las elevaciones leves de la troponina en desproporción a la severidad del empeoramiento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en asociación con dilatación del VI (27).

Los pacientes con CI frecuentemente están hemodinámicamente estables debido a que la disfunción sistólica y el remodelamiento del VI son graduales. Sin embargo, la tasa de recuperación de pacientes con miocarditis complicada es solamente de 50 % (28).

Imágenes

En relación a las imágenes, el gold estándar no invasivo para el diagnóstico de miocarditis es la resonancia magnética cardiaca (MRI) (clase I C) (29). Sin embargo, el diagnóstico seguro de la MRI cardiaca puede variar según el cuadro clínico y la extensión de la necrosis en pacientes con miocarditis aguda dada por la biopsia endomiocárdica (BEM) (30). La sensibilidad de la MRI cardiaca es alta para la presentación semejante a infarto, baja para la presentación semejante a cardiomiopatía y muy baja para la presentación de arritmias (30). Por lo tanto, el tipo de miocarditis no puede ser establecida con el uso de MRI cardiaca. La MRI cardiaca es una herramienta potente para el monitoreo de la terapia en los pacientes seleccionados.

Además, la utilidad de la MRA cardiaca es limitada en pacientes hemodinámicamente inestables debido a la frecuencia cardiaca irregular y ventilación mecánica (31). En esos pacientes y en los pacientes con miocarditis que se presentan como IC aguda con alto grado de bloqueo cardiaco, taquicardia ventricular sintomática o shock, se recomienda la BEM (clase I B).

La BEM es el método estándar para el diagnóstico de enfermedad cardiaca inflamatoria aguda o crónica. Se recomienda dos o tres muestras para evitar falsos positivos. Se puede mejorar el diagnóstico y diferenciar el tipo de CI con el EKG, la ecocardiografía y análisis de laboratorio (10).

El diagnóstico de miocarditis aguda se hacía si en los últimos 30 días tenían síntomas con troponinas y MRI cardiaca anormales (criterio de Lake Louise 2018) (32) (figura 10).

Tratamiento de miocarditis

No hay terapia precisa aprobada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Administración de Drogas y Alimentos (FDA) para el COVID-19. La mejor estrategia son las medidas de prevención (1). La hidroxicloroquina y los antivirales pueden aumentar el riesgo de puntas torcidas por prolongar el TQ, sobre todo si hay anomalías estructurales o funcionales, arritmias concomitantes (33).

Corticoides

Antes del COVID-19, en pacientes con miocarditis viral aguda los corticoides no reducían la mortalidad o trasplante cardiaco (34). Ahora hay discordancia en su beneficio e incluso pueden prolongar la infección viral persistente por lo que no deben usarse en COVID-19, si se usan en la etapa inicial de los síntomas. En base a estudios clínicos, meta-análisis, no se han demostrado beneficio de sobrevida (35). Solo se recomiendan los corticoides a bajas dosis en adultos que están en la tercera etapa inflamatoria severa o en curso de shock refractario (35).

Si el paciente está usando corticoides por otras condiciones deben continuarse. Puede usarse la dexametasona porque tiene amplios efectos sobre la inmunidad innata y adaptativa.

Antivirales

Algunos antivirales que inhiben la interleukina-6 tienen potencial uso en COVID-19 severo (36). La FDA ha aprobado al tocilizumab (37). El remdesevir es un antiviral de amplio espectro que interrumpe la replicación del ARN. El Umfenovir, un antiviral usado para el tratamiento y profilaxis de influenza, es aprobado en Rusia y China para COVID-19 (38). También el Tocilizumab en COVID-19 severo. Recientemente, se ha reportado el uso de anakinra, un antagonista del receptor de interleukina recombinante, que ha resultado seguro con mejoría clínica en pacientes con COVID-19.

Insuficiencia cardiaca

El tratamiento de COVID-19 puede estar basado en cuidado de soporte y tratamiento de las complicaciones CV en base a terapia basada en guías (antiplaquetarios, BBs, IECAs, y estatinas). Las estatinas tienen efectos antiinflamatorios, estabilizante de placa y previenen el SCA (10). Al momento, no hay datos clínicos que demuestren beneficios o riesgos de los antagonistas del SRAA en COVID-19 (IECAs, BRAT II). Las sociedades científicas recomiendan continuar su uso en pacientes con COVID-19 (10). Pacientes con miocarditis y FEVI reducida son tratados con terapia médica óptima de IC. Sin embargo, muchos pacientes con miocarditis tienen FEVI normal. Es cuestionable si la terapia temprana con IECAs o BBs pueden reducir la inflamación, el remodelamiento adverso y la formación de cicatriz. Los niveles de ACE2 pueden estar aumentados por el uso de los bloqueadores del SRAA. Pacientes con miocarditis y FEVI reducida son tratados con terapia médica óptima de IC. Sin embargo, muchos pacientes con miocarditis tienen FEVI normal. Es cuestionable si la terapia temprana con IECAs o BBs pueden reducir la inflamación, el remodelamiento adverso y la formación de cicatriz.

Antiarrítmicos

En pacientes con miocarditis pueden ocurrir arritmias que hacen peligrar la vida y llevar a muerte cardiaca súbita (39). Las arritmias supra ventriculares son más frecuentes que las arritmias ventriculares (40).

Se han propuesto varios mecanismos patogénicos para estas arritmias, incluyendo inestabilidad eléctrica por efectos citopáticos directos, isquemia debido a enfermedad micro o macrovascular, anomalías del calcio que comprometen los sistemas de conducción cardiaca. Otra de las causas es la disfunción sistólica VI en pacientes con miocarditis y CI para los que se recomienda BEM para el diagnóstico.

Las arritmias aurículo-ventriculares (AV) sintomáticas deben ser manejadas con drogas antiarrítmicas.

Luego de la reversión de la miocarditis aguda, 3-6 meses después de la fase aguda, ocurren las arritmias AV, las que pueden manejarse con la implantación de algún equipo cardiaco como un cardio-desfibrilador (40).

En pacientes con miocarditis pueden ocurrir arritmias que hacen peligrar la vida y llevar a muerte cardiaca súbita (39). Las arritmias supra ventriculares son más frecuentes que las arritmias ventriculares (40).

Las arritmias AV sintomáticas deben ser manejadas con drogas antiarrítmicas.

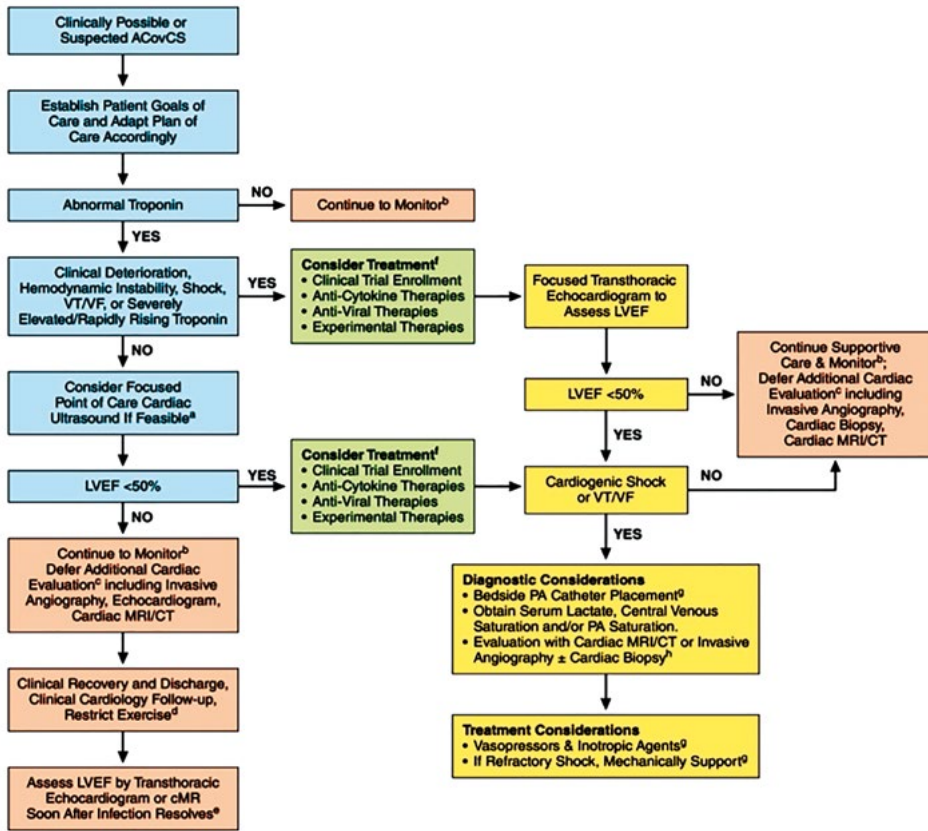


Figura 4: Estudios y tratamiento propuestos en el manejo de síndrome CV agudo (SCVA) por COVID-19 con injuria miocárdica (Ref.10).

Shock cardiogénico

En pacientes con SC por miocarditis fulminante, se requiere inotrópicos EV y soporte mecánico circulatorio (SMC) como puente a trasplante cardiaco (V-A ECMO, balón de contra pulsación aórtica, el catéter de flujo IMPELLA), independiente de la terapia inmunosupresora (42). La elección del SMC depende de la disponibilidad del centro y de qué ventrículo está comprometido. En pacientes con falla VI primaria y función de VD preservada, puede ser favorable el sistema de Impella en VI.

En pacientes con falla VI primaria y función de VD preservada, puede ser favorable el sistema de Impella en VI. En conclusión, el COVID-19 está asociado con el desarrollo de síndrome cardiovascular agudo (SCVA) incluyendo injuria miocárdica aguda, arritmias, y cardiomiopatía llamado SCV por COVID-19.

Finalmente, en casos de shock refractario o arritmias ventriculares por este SCVA, se puede considerar el soporte mecánico, como la oxigenación extracorpórea veno-arterial-vena (43,44).

Otras terapias

La FDA también ha aprobado los anticuerpos del suero de paciente convaleciente (41).

La inmunoglobulina EV a razón de 1 g/kg/día por 2 días puede ser considerada cuando hay inestabilidad hemodinámica y sospecha de miocarditis fulminante.

Vitaminas: La vitamina C en infusión EV en neumonía por SARS-CoV-2.

La vitamina D fortalece el sistema inmune y previene una alta respuesta inmune. Hay datos que los suplementos de vitamina D pueden aportarse para proteger contra la infección del SARS-CoV-2 (42).

Finalmente, muchos países recomiendan el plasma de paciente convaleciente a pacientes asintomáticos.

Inmunoglobulinas y anticuerpos anti-IL6: en base dos mecanismos neutralización viral (suero o plasma de convaleciente) e inmunomodulación.

Terapia basada en células: Algunos estudios clínicos soportan la idea que la terapia celular puede atenuar la inflamación, lo que lo hace atractivo en COVID-19 (43).

Referencias

1. schpe C, Ammirati E, Boskurt B, et al.
2. Richardson P, et al. Report of the 1995 WHO/ISF of cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-842.
3. Ammirati E, et al. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis. *Circulation* 2018;138:1088-1099.
4. Caforo A, LP, et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated disease. *Eur Heart J.* 2017;38:2649-2662.
5. Kuhl U, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111:887-893.
6. Zheng Y, Ma YT, Zhang J, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol* 2020;17:259-260.
7. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in china. *Lancet* 2020;395:1054-1062.
8. Guo J, Huang Z, lin L, et al. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e016219.
9. Santos RA, et al. The ACE2/angiotensin- (1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system. *Physiol Rev.* 2018;98:505-553.

10. Hoffman M, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.
11. Pollack A, Kontorovich A, Fuster V, et al. viral myocarditis-diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat. Rev. Cardiol.* 2-15;12:67--680.
12. Akemero A, Mrban E. American Heart Association. 2020 April 3.
13. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM, et al. ACE2: from vasotidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:291-294.
14. Donogue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin 1 angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87:E1-9.
15. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammatory in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009;39:618-625.
16. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Fetures, evaluation, and treatment coronavirus, in statpearls. 2020 Aug 10.
17. Bansal M, Cardiovascular disease and covid-19. *Diabes Metab Syndr.*2020;14:247-50.
18. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with covid-19 in china. *JAMA Cardiol* 2020.
19. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk Myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *NEJM* 2004;351:2611-8.
20. Long B, Brady W, Bridwell R, et al. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J of Emergency Medicine* 2021;41:96-103.
21. Song J, Wang G, Zhang W, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and reatment of coagulation dysfunction in covid-19. *Mil Med Res.*2020;7:19.
22. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholid antibodies in patients with covid-19. *NEJM* 2020;382:e38.
23. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U. The procoagulant pattern of patients with covid-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1747-51.
24. Bohm M, Frey N, Giannitsis E, et al. Coronavirus disease 2019 and its implications for CV care. *Clin Res Cardiol.*2020;27:1-14.
25. Orrico J. Coronavirus and heart. 2020. 14 april 2020.
26. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to covid-19 based on an analysis of date 150 patients from china. *Intensive Care Med.*2020.
27. Ammirati E. Acute and fulminante miocarditis: a pragmatic clinical approach to diagnosis and treatment. *Curr. Cardiol Pep.* 2018;20:114.
28. Tschope C, Cooper L, Torre-Amione G, et al. Management of miocarditis-related cardiomyopathy in adults. *Circ. Res.* 2019;124:1568-1583.
29. McMurray JJ, et al. ESC gidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 22012. *Eur Heart J.* 2012;33: 1787-1847.
30. Francone M, et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute miocarditis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2014;7:254-263.
31. Caforio A, et al. Current state of knowledge on aetiology. Diagnosis, management, and therapy of miocarditis. *Eur Heart J.* 2013;34:2636-2648.
32. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, et al. *Circulation* 2020;141:1903-1914.
33. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, et al. Descriptions and proposed management of the acute covid-19 cardiovascular. *Circulation* 2020; 141:1903-1914.

34. Chen HS, Hang W, Wu S, et al. Corticosteroides for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
35. Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV. *BioRxiv*.2020.
36. McNamara DM, Holubku R, Starling R, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103: 2254-2259
37. Khamitov RA, Loginova S, Shchukina V, et al. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures. *VoprVirusol.* 2008;53:9-13.
38. Van Linthout S, Tschope C, Schultheiss H, et al. Lack in treatment options for virus-induced inflammatory cardiomyopathy. *Cir Res* 2014;115: 540-541.
39. Imazio M, Trinchero R. Myocarditis: etiology, Management, and prognosis. *Int. J Cardiol.* 2008;127:17-26.
40. Priori SG, et al, 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2015;17:1601-1687.
41. Lorosso R, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for acute fulminant myocarditis in adults patients. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101:919-926.
42. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in covid-19 cardiogenic shock. *Eur Heart Fail.* April 10,2020.
43. Zeng JH, Yuan J, Wang F, et al. First case of covid-19 infection with fulminant myocardial complication. *Case Report and insights.* March 11, 2020.
44. US Food and Drug Administration. Recommendations for investigational covid-19 convalescent plasma. Updated april 13,2020.
45. Ilie P, Stefanescu S, Smith. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Research square* 2020; 32:1195-1198.
46. Wng D, Hu B, Zhu F, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in china. *JAMA.* 2020;323:1061-9.

El Dr **Jorge Cosme Alayo Paredes**, es médico cirujano, graduado en la Universidad Nacional de Rosario-Argentina, pos grado en Cardiología en la Universidad Peruana Cayetano Heredia-Lima-Perú. Médico asistente del servicio de cardiología del Hospital Regional Docente de Trujillo-LaLibertad; profesor Principal de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo; Máster en Medicina en la Universidad Peruana Cayetano Heredia; Pas presidente de la filial de Trujillo de la Sociedad Peruana de Cardiología. En su producción científica cuenta con "Topicos Selectos de Cardiología para el Médico General" (2016), "Síndromes de Insuficiencia Cardiaca (2019). Ganador de un Premio Nacional de cardiología (Sociedad Peruana de Cariología), premio nacional al mejor trabajo de cardiología (clínica San Pablo).

