



# Revista de la Sociedad Aragonesa de **CARDIOLOGÍA**



vol.17 · nº1 · 2015



## ARTÍCULO ORIGINAL

### EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE TAKOTSUBO EN UN HOSPITAL TERCIARIO DE ARAGÓN

Revilla Martí P, Linares Vicente JA, Nuñez Gil IJ

## ARTÍCULO ORIGINAL

### RESPUESTA HIPERTENSIVA DURANTE EL EJERCICIO EN POBLACIÓN NORMOTENSA ESTUDIADOS MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, García Ruiz V, Auquilla Clavijo P,  
López Perales C, Lasala Alastuey M, Sánchez-Navarro F, Calvo Cebollero I

## ARTÍCULO REVISIÓN

### EL COLESTEROL Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: UNA RELACIÓN QUE PODEMOS INTERRUMPIR

Ballarín Naya L, Alarcón Serrano P, Casasnovas Lenguas JA

## ARTÍCULO REVISIÓN

### ¿ES CIERTA LA TEORÍA LIPÍDICA DE LA ATROSCLEROSIS?

Luengo Fernández E

## ARTÍCULO REVISIÓN

### LÍPIDOS: ANTIPCSK9, UNA NUEVA ALTERNATIVA

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, Juez Jiménez A,  
Auquilla Clavijo P, Pérez Guerrero A, López Puente C,  
Álvarez de la Fuente LM, Calvo Cebollero I

## CASO CLÍNICO

### DISECCIÓN AÓRTICA SIMULANDO UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Grados Saso D, Ferrer Gracia MC, Gayán Ordás J,  
Homs Gimeno C, Martínez Labuena A, Lacambra Blasco I

## CASO CLÍNICO

### DISECCIÓN CORONARIA ESPONTÁNEA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Morte Romea E, Álvarez de la Fuente LM, Rubio Castro  
D, Sánchez-Rubio Lezcano J, Cruz Ferrer MC

## IMAGEN EN CARDIOLOGÍA

### MIOCARDIOPATÍA NO COMPACTADA: ¿ES SUFICIENTE CON LA ECOCARDIOGRAFÍA?

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, Moreno Esteban E, Castillo Lueña JE

Presidente: Dr. José Ramón Ruiz Arroyo  
Vicepresidenta: Dra. Juana Pelegrín Díaz  
Secretaria: Dra. Eva Moreno Esteban  
Tesorero: Dr. Maruan Carlos Chabbar Boudet  
Editor: Dr. José Antonio Linares Vicente  
Vocal 1: Dr. Javier Urmeneta Ulloa  
Vocal 2: Dr. Javier Fañanas Mastral  
Presidente electo: Dr. José Antonio Diarte De Miguel  
Secretaria electa: Dra. Teresa Blasco Peiró

Editor: Dr. Jose A. Linares

**Comité editorial:**

Dr. José Antonio Casanovas  
Dr. José Antonio Diarte  
Dra. Juana Pelegrín  
Dra. Antonela Lukic  
Dra. Eva Moreno  
Dr. Fernando Sorribas  
Dr. Joaquín Aznar  
Dr. José Gabriel Galache  
Dr. Juan Sánchez-Rubio

**Comité editorial externo:**

Dr. Iván Nuñez Gil  
Dr. Josep Gómez-Lara  
Dr. Javier Martín Moreiras  
Dr. Jose J. Gómez de Diego  
Dr. Ruben Casado Arroyo

**SEDE:**

Centro Empresarial Business Center  
C/. Eduardo Ibarra nº6, 50009, Zaragoza

Publicación semestral (dos números al año)

ISSN: 1134-8194

Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología  
Copyright 1996 Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología

S.V. 95001 R

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de almacenaje de información sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Revista de distribución gratuita.

Edita la Sociedad Aragonesa de Cardiología

Depósito legal: B-166557-96

Imprime: Navarro & Navarro Impresores  
Corona de Aragón 28, local  
50009 Zaragoza

# ÍNDICE

## ARTÍCULO ORIGINAL

### EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE TAKOTSUBO EN UN HOSPITAL TERCIARIO DE ARAGÓN

Revilla Martí P, Linares Vicente JA, Nuñez Gil IJ

03

## ARTÍCULO ORIGINAL

### RESPUESTA HIPERTENSIVA DURANTE EL EJERCICIO EN POBLACIÓN NORMOTENSA ESTUDIADOS MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, García Ruiz V, Auquilla Clavijo P, López Perales C, Lasala Alastuey M, Sánchez-Navarro F, Calvo Cebollero I

09

## ARTÍCULO REVISIÓN

### EL COLESTEROL Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: UNA RELACIÓN QUE PODEMOS INTERRUMPIR

Ballarín Naya L, Alarcón Serrano P, Casanovas Lenguas JA

14

## ARTÍCULO REVISIÓN

### ¿ES CIERTA LA TEORÍA LIPÍDICA DE LA ATROSCLEROSIS?

Luengo Fernández E

26

## ARTÍCULO REVISIÓN

### LÍPIDOS: ANTIPCSK9, UNA NUEVA ALTERNATIVA

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, Juez Jiménez A, Auquilla Clavijo P, Pérez Guerrero A, López Puente C, Álvarez de la Fuente LM, Calvo Cebollero I

34

## CASO CLÍNICO

### DISECCIÓN AÓRTICA SIMULANDO UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Grados Saso D, Ferrer Gracia MC, Gayán Ordás J, Homs Gimeno C, Martínez Labuena A, Lacambra Blasco I

39

## CASO CLÍNICO

### DISECCIÓN CORONARIA ESPONTÁNEA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Morte Romea E, Álvarez de la Fuente LM, Rubio Castro D, Sánchez-Rubio Lezcano J, Cruz Ferrer MC

45

## IMAGEN EN CARDIOLOGÍA

### MIOCARDIOPATÍA NO COMPACTADA: ¿ES SUFICIENTE CON LA ECOCARDIOGRAFÍA?

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, Moreno Esteban E, Castillo Lueña JE

49

# INDEX

## ORIGINAL ARTICLE

### EPIDEMIOLOGY OF TAKOTSUBO SYNDROME IN AN ARAGON REGION REFERRAL HOSPITAL

Revilla Martí P, Linares Vicente JA, Nuñez Gil IJ 03

---

## ORIGINAL ARTICLE

### HYPERTENSIVE RESPONSE DURING THE EXERCISE IN NORMOTENSIVE POPULATION STUDIED BY STRESS ECHOCARDIOGRAPHY

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, García Ruiz V, Auquilla Clavijo P, López Perales C, Lasala Alastuey M, Sánchez-Navarro F, Calvo Cebollero I 09

---

## REVIEW ARTICLE

### CHOLESTEROL AND CARDIOVASCULAR DISEASE: A BREAKABLE RELATIONSHIP

Ballarín Naya L, Alarcón Serrano P, Casanovas Lenguas JA 14

---

## REVIEW ARTICLE

### LIPIDS THEORY IN ATHEROSCLEROSIS ¿IS IT TRUE?

Luengo Fernández E 26

---

## REVIEW ARTICLE

### LIPIDS: ANTIPCSK9, A NEW ALTERNATIVE

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, Juez Jiménez A, Auquilla Clavijo P, Pérez Guerrero A, López Puente C, Álvarez de la Fuente LM, Calvo Cebollero I 34

---

## CASE REPORT

### AORTIC DISSECTION MIMICKING AN ACUTE CORONARY SYNDROME

Grados Saso D, Ferrer Gracia MC, Gayán Ordás J, Homs Gimeno C, Martínez Labuena A, Lacambra Blasco I 39

---

## CASE REPORT

### SPONTANEOUS CORONARY ARTERY DISSECTION

Morte Romea E, Álvarez de la Fuente LM, Rubio Castro D, Sánchez-Rubio Lezcano J, Cruz Ferrer MC 45

---

## IMAGE IN CARDIOLOGY

### LEFT VENTRICULAR NON-COMPACTION: ¿IS ECOCARDIOGRAPHY ENOUGH FOR DIAGNOSIS?

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, Moreno Esteban E, Castillo Lueña JE 49

---



## EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE TAKOTSUBO EN UN HOSPITAL TERCIARIO DE ARAGÓN

### EPIDEMIOLOGY OF TAKOTSUBO SYNDROME IN AN ARAGON REGION REFERRAL HOSPITAL

**Autores:**

*Revilla Martí P<sup>1</sup>,  
Linares Vicente JA<sup>1</sup>, Nuñez Gil IJ<sup>2</sup>*

1. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza. España

2. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España

**Correspondencia:**

Pablo Revilla Martí.

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"

Avenida San Juan Bosco 15. 50009 Zaragoza. España

Email: pablorevillamarti@gmail.com

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El síndrome de Takotsubo es una entidad que simula un síndrome coronario agudo y que se caracteriza por la aparición de cambios isquémicos en el electrocardiograma, disfunción ventricular transitoria y ausencia de lesiones obstructivas en las arterias coronarias. El objetivo del presente estudio es presentar la epidemiología del síndrome de TakoTsubo en nuestro centro.

**Métodos:** Se incluyeron en el estudio a todos los casos incidentes de síndrome de TakoTsubo en nuestro hospital durante el periodo de mayo de 2010 a mayo de 2015, según los criterios modificados de la clínica Mayo de 2008. Se recogieron las características clínicas, electrocardiográficas, analíticas así como de las pruebas de imagen realizadas, y los eventos durante el seguimiento.

**Resultados:** En el citado periodo se diagnosticaron 27 casos (0.95% de casos con sospecha de síndrome coronario agudo). Los pacientes fueron predominantemente mujeres (85,2 %) con una edad media de 69,3 años. El dolor torácico (74,1 %) y la disnea (40,7 %) fueron los motivos más comunes de consulta, con elevación de ST en el electrocardiograma en el 55,6 % de los casos. La insuficiencia cardiaca fue la complicación más frecuente durante el ingreso (48,1 %), registrándose en la fase hospitalaria 2 fallecimientos. Tan solo 1 paciente presentó recurrencia en el seguimiento.

**Conclusiones:** El diagnóstico de síndrome de Takotsubo representa alrededor del 1% de los casos de síndrome coronario agudo en nuestro centro. Afecta principalmente a mujeres mayores de 65 años, en relación a stress psíquico, físico o incluso sin desencadenante. La insuficiencia cardiaca es la complicación más frecuente durante el ingreso. Superada la fase aguda, presenta buen pronóstico con una baja tasa de recurrencia en nuestra serie.

## PALABRAS CLAVE

Síndrome de Takotsubo, miocardiopatía de estrés, epidemiología.

## ABSTRACT

**Introduction and aims:** Takotsubo cardiomyopathy is a syndrome that mimics an acute coronary



syndrome and it is characterized by ischemic changes on electrocardiogram, transient left ventricular dysfunction and no obstructive coronary artery disease. We aimed to present Takotsubo epidemiology at our center.

**Methods:** We included in the analysis all consecutive incident Takotsubo cardiomyopathy cases according to the modified Mayo Clinic criteria, between May 2010 and May 2015. Patient clinical characteristics and analytical, echocardiographic and imaging results were recorded, as well as clinical events during follow-up.

**Results:** 27 patients were included. They were predominantly female (85,2 %); mean age: 69,3 years-old. Chest pain (74,1 %) and dyspnea (40,7 %) were the main complaints, with ST-segment elevation on electrocardiogram in 55,6 % of cases. Heart failure was the most frequent complication (48,1 %). We recorded 2 deaths during hospitalization. Only 1 patient had recurrence during follow-up.

**Conclusions:** Approximately 1% of all patients presenting to our hospital with suspected acute coronary syndrome were finally identify as Takotsubo syndrome, and occurred predominantly in elderly women with psychological or physical triggers. Heart failure was the most frequent complication during hospitalization. After the acute phase, patients have relatively good prognosis with a low recurrence rate in our series.

#### KEY WORDS

Takotsubo syndrome, stress cardiomyopathy, epidemiology.

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Takotsubo (STS), también conocido como síndrome de discinesia apical transitoria o del “corazón roto” es un trastorno inicialmente descrito en Japón en el año 1990, que simula un síndrome coronario agudo. Se caracteriza por la presencia de alteraciones reversibles en la contractilidad segmentaria ventricular, que afecta a varios territorios coronarios sin que se evidencie en la coronariografía, la presencia de lesiones en las arterias coronarias epicárdicas<sup>1-2</sup>. A pesar de que se relaciona con múltiples causas y desencadenantes, la etiología sigue sin aclararse por completo. La influencia de las catecolaminas así como

la participación hormonal en la aparición del síndrome, continúan siendo en la actualidad las hipótesis más aceptadas<sup>3-5</sup>.

Se trata de un trastorno poco frecuente por lo que la incidencia real es difícil de calcular. En los últimos años estamos viviendo un incremento de los casos observados posiblemente debido, entre otros factores, a un manejo del síndrome coronario agudo más invasivo con la realización de coronariografías precoces y un mayor conocimiento de la enfermedad. Las distintas series establecen una incidencia entre el 1-2,3%<sup>5-8</sup>.

Realizamos este estudio con el objetivo de definir la incidencia, características clínicas y pronóstico de los pacientes diagnosticados de síndrome de TakoTsubo en nuestro hospital.

#### MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo entre mayo de 2010 y mayo de 2015, en el que se incluyeron en el registro a 27 pacientes consecutivos hospitalizados en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza con el diagnóstico de STS. El diagnóstico se realizó en base a los criterios modificados de la clínica Mayo de 2008<sup>9</sup> y se recogieron las características clínicas, electrocardiográficas, analíticas, ecocardiográficas, angiográficas así como los eventos ocurridos durante el ingreso hospitalario y en el seguimiento.

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar, mientras que las variables categóricas se representan con porcentajes. Se emplea el paquete estadístico SPSS 15.0 (SPSS Institute, Chicago, Illinois) para el análisis de los datos.

#### RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se realizaron en nuestro centro 2856 cateterismos cardiacos con el diagnóstico de sospecha de síndrome coronario agudo. Se diagnosticaron 27 STS que representan una incidencia del 0,95 % de todos los síndromes coronarios agudos en nuestro hospital.

La tabla 1 recoge las características basales de los pacientes con una edad media de 69,3±10,1 años y predominio del sexo femenino (85,2%). Tanto el dolor torácico (74,1%) como la disnea (40,9%) fueron los motivos iniciales de consulta más frecuentes con

**Tabla 1:** Características basales de la población (n=27).

Edad, media±DS	69,3±10,1
Sexo femenino, n (%)	23 (85,2)
Hipertensión arterial, n (%)	19 (70,4)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (18,5)
Dislipemia, n (%)	7 (29,5)
Tabaquismo, n (%)	4 (14,8)
AF cardiopatía isquémica, n (%)	0 (0)
SAOS, n (%)	1 (3,7)
Enfermedad renal crónica, n (%)	6 (22,2)
Hepatopatía, n (%)	1 (3,7)
Enfermedad pulmonar, n (%)	3 (11,1)
Migraña, n (%)	1 (3,7)
Tumor, n (%)	1 (3,7)

DS = desviación estándar; AF: antecedentes familiares. SAOS = síndrome de apnea obstructiva del sueño.

**Tabla 2:** Presentación clínica y electrocardiográfica.

Clase funcional previa, n (%)	
I	25 (92,6)
II	1 (3,7)
III-IV	1 (3,7)
Desencadenante, n (%)	
Psicológico	9 (33,3)
Físico	9 (33,3)
No	9 (33,3)
Presión arterial al ingreso (mmHg), media±DS	138,6±35,8
Frecuencia cardiaca al ingreso (lpm), media±DS	92,3±25,6
Temperatura al ingreso (°C), media±DS	36,3±0,7
Dolor torácico, n (%)	
No	7 (25,9)
Típico esfuerzo	10 (37,1)
Típico reposo	7 (25,9)
Atípico	3 (11,1)
Disnea, n (%)	11 (40,7)
Palpitaciones, n (%)	4 (14,8)
Sincope, n (%)	4 (14,8)
Shock al ingreso, n (%)	1 (3,7)
Electrocardiograma	
ECG anormal al ingreso, n (%)	27 (100)
Ritmo sinusal al ingreso, n (%)	23 (85,2)
Elevación de ST al ingreso, n (%)	15 (55,6)
Descenso de ST al ingreso, n (%)	6 (22,2)
Ondas T negativas al ingreso, n (%)	6 (22,2)

DS = desviación estándar.

presencia en el electrocardiograma inicial de elevación del segmento ST en el 55,6 % de los casos (tabla 2).

La angiografía coronaria se realizó en todos los pacientes en las primeras 48 horas tras el inicio de los síntomas. Ninguno de ellos presentó estenosis angiográficamente significativas en las arterias coronarias. Tanto los valores de las determinaciones de los análisis de sangre como los resultados de las pruebas de imagen están resumidos en la tabla 3.

**Tabla 3:** Estancia, complicaciones y resultados de pruebas complementarias.

Estancia, media±DS	9,4±4,3
Arritmias, n (%)	9 (33)
Máximo Killip insuficiencia cardiaca, n (%)	14 (51,9)
I	6 (22,2)
II	4 (14,8)
III	3 (11,1)
IV	
Trombo apical, n (%)	0 (0)
Embolia sistémica, n (%)	0 (0)
Embolia pulmonar, n (%)	0 (0)
Ictus, n (%)	0 (0)
Hemorragia clínicamente relevante, n (%)	1 (3,7)
Pericarditis, n (%)	0 (0)
Insuficiencia renal aguda, n (%)	2 (7,4)
Infección aguda, n (%)	3 (11,1)
Análisis de sangre	
CK pico (UI/L)	348±208
Hemoglobina (g/dl)	13,2±1,5
Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )	232,7±76,9
Creatinina (mg/dl)	0,9±0,5
Nt-proBNP (pg/ml)	6278 (121-33362)
Ecocardiograma	
Derrame pericárdico ≥ leve, n (%)	2 (7,4)
Hipertensión pulmonar ≥ leve, n (%)	4 (14,8)
Insuficiencia mitral ≥ leve, n (%)	7 (25,9)
Coronariografía	
Urgente (primaria/rescate), n (%)	15 (55,6)
Dominancia derecha, n (%)	27 (100)
Ventriculografía realizada, n (%)	27 (100)
FEVI, (%)	39,1±11,5
Alteraciones contractilidad	
Anteroapical, n (%)	19 (70,4)
Otros, n (%)	8 (29,6)

DS=desviación estándar; CK=creatin kinasa; FEVI=fracción de eyección de ventrículo izquierdo



Durante la fase hospitalaria fallecieron dos pacientes, ambos presentaron formas secundarias de STS (varón con sepsis severa por neumonía bilateral y distress respiratorio, y otro varón en el postoperatorio de una cirugía abdominal). Los tratamientos recibidos durante la hospitalización así como el prescrito al alta se recogen en la tabla 4.

En el seguimiento a largo plazo ( $9,1 \pm 8,2$  meses) no se produjeron nuevas defunciones, con un único caso de recurrencia del STS (también forma secundaria a una colecistitis aguda; de nuevo volvió a comprobarse mediante coronariografía la ausencia de lesiones significativas). Los datos del seguimiento se muestran en la tabla 5.

## DISCUSIÓN

La incidencia del STS ha ido aumentando progresivamente los últimos años<sup>10</sup> debido a un mayor conocimiento de la enfermedad y un manejo más invasivo del síndrome coronario agudo. En este documento se detallan los datos de la serie de pacientes con

STS ingresados en nuestro hospital, que presenta una incidencia similar a la que se comunican en otras series publicadas<sup>11</sup>.

El perfil del paciente generalmente es similar en los diferentes registros con un predominio del sexo femenino y el 50 % de los casos aconteciendo entre los 65 y 84 años edad. Los factores de riesgo clásico están presentes de manera similar a excepción de una menor prevalencia de diabetes mellitus (10,2 % - 17 %)<sup>12</sup> respecto

**Tabla 5:** Seguimiento

Mortalidad fase hospitalaria, n (%)	2 (7,4)
Duración del seguimiento (meses), media±DS	9,1±8,2
FEVI control, n (%±DS)	65,4±5,9
Killip ≥ III, n (%)	1 (3,7)
Recurrencia del síndrome de TakoTsubo, n (%)	1 (3,7)
Mortalidad en seguimiento, n (%)	0 (0)

DS=desviación estándar; FEVI=fracción de eyección de ventrículo izquierdo

**Tabla 4:** Tratamiento durante el ingreso

índice y al alta	Ingreso n=27	Al Alta n=25
Ácido acetilsalicílico, n (%)	25 (92,6)	10 (40)
Inhibidor de P2Y12, n (%)	24 (88,9)	4 (16)
Anticoagulante, n (%)	21 (77,8)	5 (20)
Betabloqueante, n (%)	18 (66,7)	18 (72)
IECA-ARAI, n (%)	17 (63)	17 (68)
Estatina, n (%)	19 (70,4)	13 (52)
Nitrato, n (%)	9 (33,3)	0 (0)
Diurético, n (%)	14 (51,9)	9 (36)
Antagonista del calcio, n (%)	2 (7,4)	1 (4)
Ansiolítico, n (%)	10 (37)	12 (48)
Antidepresivo, n (%)	4 (14,8)	4 (16)
Corticoide, n (%)	2 (7,4)	2 (8)
Antidiabético oral, n (%)	3 (11,1)	3 (12)
Insulina, n (%)	2 (7,4)	0 (0)
Inotrópicos, n (%)	4 (14,8)	-
Balón de contrapulsación, n (%)	0 (0)	-
Ventilación mecánica no invasiva, n (%)	2 (7,4)	-
Intubación orotraqueal, n (%)	2 (7,4)	-

IECA=inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARAI=antagonista del receptor angiotensina II

a la población con síndrome coronario agudo<sup>13</sup> (22,3 % – 43,4 %). Se apunta a que la disautonomía de los pacientes diabéticos puede jugar un papel en la menor incidencia del síndrome en estos pacientes.

La descripción clásica del STS determina como desencadenante un estrés psicológico. Sin embargo, menos del 50 % de los pacientes refieren un desencadenante emocional. En nuestra serie, el porcentaje de pacientes tanto con desencadenante psíquico y físico como sin ningún desencadenante aparente es el mismo. El STS puede, al menos en parte, estar relacionado con la existencia de factores predisponentes que incrementan la susceptibilidad de un determinado individuo a los desencadenantes tanto emocionales como físicos. Entre ellos se encuentran los factores de riesgo cardiovascular clásicos, el déficit estrogénico, los tumores malignos, así como la asociación con patologías que cursen con aumento en la producción de catecolaminas<sup>14</sup>.

Durante el ingreso la complicación más frecuente es la aparición de insuficiencia cardíaca (48,1 %). Dicha situación es más frecuente en los pacientes con mayor número de comorbilidades y peor clase funcional previa, asociándose a más eventos adversos tanto durante el ingreso como en el seguimiento<sup>15</sup>.

Actualmente no se disponen de estudios que establezcan recomendaciones claras en cuanto al tratamiento a largo plazo, si bien, el manejo de nuestros pacientes al alta fue similar al recogido en los distintos registros publicados con anterioridad<sup>16</sup>. Parece razonable mantener la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y betabloqueantes hasta la recuperación de la función ventricular aunque se desconoce el efecto de estos tratamientos a largo plazo con el fin de prevenir las recurrencias o mejorar la supervivencia<sup>17</sup>. Recientemente se ha publicado un estudio japonés que relaciona valores elevados de péptido natriurético tipo B y la ausencia de tratamiento con calcioantagonistas con una recuperación de la función ventricular más prolongada en el tiempo<sup>18</sup>.

Se ha propuesto una clasificación con implicaciones pronósticas que diferencia entre formas primarias, sin causa evidente o producidas tras un estrés psicológico, y las formas secundarias, que se detectan en el contexto de una enfermedad grave o procedimientos quirúrgicos mayores y que presentan un peor pronóstico<sup>19</sup>.

Clásicamente se ha considerado el STS como una entidad con buen pronóstico, aunque es preciso estratificar el riesgo individual del paciente ya que la fase aguda no está exenta de complicaciones e incluso mortalidad, sobre todo en las formas secundarias, varones y personas de edad avanzada<sup>5,19-22</sup>. Tanto la mortalidad en la fase aguda como en el seguimiento son mayores que las inicialmente notificadas. Actualmente la mortalidad en la fase aguda se sitúa en torno al 4-5%<sup>11,23</sup>. En nuestra serie fallecieron dos pacientes durante la fase hospitalaria (7.4 %), ambos con formas secundarias.

La tasa de recurrencia varía en función tanto del tamaño de las series estudiadas así como del tiempo de seguimiento, estableciéndose en el trabajo de Singh una incidencia acumulada del 1.2% a los 6 meses, con un incremento hasta el 5% a los 6 años y predominio en los menores de 50 años<sup>24</sup>. En nuestra serie hubo un único caso de recurrencia lo que supone un 3.7% de los casos.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de síndrome de Takotsubo representa alrededor del 1% de los casos de síndrome coronario agudo en nuestro centro. Afecta principalmente a mujeres mayores de 65 años, en relación a estrés psíquico, físico o incluso sin desencadenante. La insuficiencia cardíaca es la complicación más frecuente durante el ingreso. Superada la fase aguda, presenta buen pronóstico y baja tasa de recurrencia. Es necesario continuar investigando acerca de la etiología, fisiopatología y tratamiento de estos pacientes para poder ofrecerles un tratamiento óptimo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. En: Kodama K, Haze K, Hon M, editores. Clinical aspect of myocardial injury: From ischemia to heart failure. Tokyo: Kagakuhyouronsya Co; 1990.
2. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: A review of 5 cases. J Cardiol 1991;21:203-14.
3. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med 2005; 352: 539-48.



4. Kuo BT, Choubey R, Novaro GM. Reduced estrogen in menopause may predispose women to takotsubo cardiomyopathy. *Gend Med* 2010; 7: 71-7.
5. Nuñez-Gil JJ, Mejía-Rentería HD, Martínez-Losas P. Actualización práctica en síndrome de TakoTsubo. *Med Clin (Barc)*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.04.028>.
6. Nuñez-Gil JJ, Fernández-Ortiz A, Pérez-Isla L, Luaces-Mendez M, García-Rubira JC, Vivas-Balcones D, et al. Clinical and prognostic comparison between left ventricular transient dyskinesia and a first non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis*. 2008;19:449-53.
7. Eshtehardi P, Koestner SC, Adorjan P, Windecker S, Meier B, Hess OM, et al. Transient apical ballooning syndrome—clinical characteristics, ballooning pattern, and long-term follow-up in a Swiss population. *Int J Cardiol*. 2009;135:370-5.
8. Pelliccia F, Parodi G, Greco C, Antoniucci D, Brenner R, Bossone E, et al. Comorbidities frequency in takotsubo syndrome: An international collaborative systematic review including 1109 patients. *Am J Med*. 2015;128, 654.e11-9.
9. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-17.
10. Minhas AS, Hughey AB, Koliass TJ. Nationwide Trends in Reported Incidence of Takotsubo Cardiomyopathy from 2006 to 2012. *Am J Cardiol* 2015;116:1128-31.
11. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(7):387-97.
12. Madias JE. Low prevalence of diabetes mellitus in patients with Takotsubo syndrome: A plausible “protective” effect with pathophysiologic connotations. *Eur Heart J Cardiovasc Care* 2015; Feb 11. pii: 2048872615570761.
13. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, Del-Nogal Sáez F, Bodi V, Basterra N et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:98-106.
14. Pelliccia F, Greco C, Vitale C, Rosano G, Gaudio C, Kaski JC. Takotsubo Syndrome (Stress Cardiomyopathy): An Intriguing Clinical Condition in Search of Its Identity. *Am J Cardiol* 2014; 127: 699-704.
15. Nuñez-Gil JJ, Molina M, Bernardo E, Ibañez B, Ruiz-Mateos B, García-Rubira JC, et al. Síndrome de *tako-tsubo* e insuficiencia cardiaca: seguimiento a largo plazo. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 996-1002.
16. Nuñez-Gil JJ, Andrés M, Almendro-Delia M, Sionis A, Martín A, Bastante T et al. Caracterización del síndrome de *tako-tsubo* en España: Resultados del registro nacional RETAKO. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:505-12.
17. Komamura K, Fukui M, Iwasaku T, Hirotani S, Masuyama T. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *World J Cardiol* 2014; 6: 602-9.
18. Shiomura R, Nakamura S, Takano H, Kato K, Inui K, Kubota Y et al. Impact of brain natriuretic peptide, calcium channel blockers, and body mass index on recovery time from left ventricular systolic dysfunction in patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2015;116:515-9.
19. Nuñez-Gil JJ, Almendro-Delia M, Andrés M, Sionis A, Martín A, Bastante T et al; RETAKO investigators. Secondary forms of Takotsubo cardiomyopathy: A whole different prognosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015; pii:2048872615589512.
20. Citro R, Rigo F, Previtali M, Ciampi Q, Canterin FA, Provenza G et al. Differences in clinical features and in-hospital outcomes of older adults with Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *J Am Soc Geriatr* 2012; 60:93-8.
21. Patel SM, Chokka RG, Prasad K, Prasad A. Distinctive clinical characteristics according to age and gender in apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy): an analysis focusing on men and young women. *J Cardiol Fail* 2013; 19:306-10.
22. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, Tanaka H, Ueda T, Horiguchi H et al. Out-of-hospital versus in-hospital TakoTsubo cardiomyopathy: analysis of 3719 patients in the diagnosis procedure database in Japan. *Int J Cardiol* 2014;176:413-7.
23. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 333-41.
24. Singh K, Carson K, Usmani Z, Sawhney G, Shah R, Horowitz J. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014; 174:696-701.



## RESPUESTA HIPERTENSIVA DURANTE EL EJERCICIO EN POBLACIÓN NORMOTENSA ESTUDIADOS MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS

### HYPERTENSIVE RESPONSE DURING THE EXERCISE IN NORMOTENSIVE POPULATION STUDIED BY STRESS ECHOCARDIOGRAPHY

#### Autores:

Urmeneta Ulloa J<sup>1</sup>, Molina Borao I<sup>1</sup>,  
García Ruiz V<sup>2</sup>, Auquilla Clavijo P<sup>1</sup>,  
López Perales C<sup>1</sup>, Lasala Alastuey M<sup>1</sup>,  
Sánchez-Navarro F<sup>1</sup>, Calvo Cebollero I<sup>1</sup>

1. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.
2. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

#### Correspondencia:

Javier Urmeneta Ulloa.  
Calle Felix Latassa, 28, 6C, 50006. Zaragoza.  
Email: javierurmeneta@hotmail.com

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Estudiar los factores asociados a la respuesta hipertensiva (RH) durante la realización de una ecocardiografía de estrés (EDE), definida como TAS $\geq$ 180 mmHg y/o TAD $\geq$ 95 mmHg, así como su relación con los resultados y hallazgos ecocardiográficos tras el esfuerzo, en pacientes normotensos con sospecha de isquemia miocárdica con el esfuerzo.

**Métodos:** Incluimos pacientes normotensos consecutivos estudiados con el protocolo de Bruce en nuestro centro. Excluimos aquellos con fibrilación auricular, marcapasos, prótesis valvulares, edad < 18 años y cuando no superaron 1 minuto de esfuerzo. Utilizamos X<sup>2</sup>, el test exacto de Fischer y la T de Student para el análisis univariado.

**Resultados:** 357 pacientes con una edad media de 56.6 $\pm$ 14 años fueron incluidos. 66.1% eran varones, 13.6% diabéticos, 38.9% dislipémicos, 18.7% fumadores y 6.6% tenían antecedente de cardiopatía isquémica. El análisis univariante mostró asociación significativa únicamente con una mayor TAS en reposo (136.6 $\pm$ 13.8 vs 124.4 $\pm$ 12.1 mmHg, p<0.001), mayor TAD en reposo (82.0 $\pm$ 9.5 vs 74.5 $\pm$ 8.4 mmHg, p<0.001); así como con mayor capacidad para el esfuerzo (11.1 $\pm$ 3.6 vs 9.0 $\pm$ 3.2 METS, p=0.006)

**Conclusiones:** La RH en pacientes estudiados mediante EDEs no se asocia a positividad clínica, eléctrica o mecánica de la prueba. Observamos cifras de TAS y TAD basales superiores en pacientes con RH, sin embargo, la capacidad funcional fue mayor. Estudios con mayor número de pacientes permitirán la correcta caracterización de la RH durante la EDE.

## PALABRAS CLAVE

Respuesta hipertensiva, ejercicio, ecocardiografía de estrés.

## ABSTRACT

**Introduction and aims:** To study factors associated with hypertensive response (HR) during stress echocardiography (SE), defined as systolic blood pressure $\geq$ 180mmHg and/or diastolic blood pressure $\geq$ 95mmHg, as well as its relation with test results and echocardiographic findings, in normotensive patients with suspicion of inducible myocardial ischemia.



**Methods:** We include consecutive normotensive patients studied with Bruce's protocol in our center. Exclusion criteria were atrial fibrillation, pacemaker, prosthetic valves, age <18 years and inability to perform physical effort over 1 minute. We use X2, Fischer's exact test and T-Student for the univariate analysis

**Results:** 357 patients with medium age of  $56.6 \pm 14$  years were included. 66.1 % were male, 13.6% diabetic, 38.9% dyslipidemic, 18.7% smokers and 6.6% had history of coronary artery disease. The univariate analysis showed significant association only with greater SBP at rest ( $136.6 \pm 13.8$  vs  $124.4 \pm 12.1$  mmHg,  $p < 0.001$ ), greater DBP at rest ( $82.0 \pm 9.5$  vs  $74.5 \pm 8.4$  mmHg,  $p < 0.001$ ); as well as with greater functional capacity ( $11.1 \pm 3.6$  vs  $9.0 \pm 3.2$  METS,  $p = 0.006$ ).

**Conclusion:** The HR in SE is not associated with clinical, electrical or mechanical test positivity. We observed greater resting SBP and DBP in patients with HR, as well as greater functional capacity. Larger studies are needed to clarify the HR during SE.

#### KEY WORDS

Hypertensive response, exercise, stress echocardiography.

#### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

La hipertensión arterial (HTA) es un problema de salud pública que continúa creciendo con el pasar de los años, a pesar de los esfuerzos que se llevan a cabo para intentar su control. Por lo tanto, debemos seguir desarrollando estrategias que permitan la estabilización y/o reducción de esta patología, en muchos casos silenciosa en nuestra población. Entre los factores relacionados en el desarrollo de HTA, un gran porcentaje se debe a la genética del individuo; sin embargo, muchos otros factores de riesgo son controlables, como la obesidad, el consumo de alcohol, el sedentarismo, consumo de sal, entre otros.

La respuesta hipertensiva (RH) durante una prueba de esfuerzo ha sido considerada un factor de riesgo independiente para el desarrollo posterior de hipertensión arterial en un individuo<sup>1-3</sup>. Se estima por algunos autores que la probabilidad de que un individuo normotenso con respuesta exagerada de tensión arterial durante una prueba de esfuerzo se convierta en hipertenso es cuatro a cinco veces más probable que

alguien sin respuesta hipertensiva durante la misma<sup>3</sup>. Sin embargo, existe controversia en dicha afirmación, así como también en la relación con los factores de riesgo que llevan al desarrollo de esta.

El objetivo del estudio es evaluar la respuesta exagerada de la tensión arterial en el esfuerzo en sujetos normotensos, valorado por medio de la ecocardiografía de estrés; así como, de los diversos factores de riesgo implicados. Solidificar la relación existente en estudios previos sobre la ausencia de relación con el resultado de la inducción de isquemia en estos. Estudiar los factores asociados a RH durante la realización de una ecocardiografía de estrés (EDE), definida en nuestro estudio como  $TAS \geq 180$  mmHg y/o  $TAD \geq 95$  mmHg, así como su relación con los resultados y hallazgos ecocardiográficos tras el esfuerzo, en pacientes normotensos con sospecha de isquemia miocárdica con el esfuerzo.

El rol de la respuesta hipertensiva (RH) durante el ejercicio en normotensos continúa siendo controversial. La RH se ha asociado a edad avanzada, sexo masculino, hiperglucemia e inicio del esfuerzo físico con tensiones por encima de la normalidad; sin embargo, los factores asociados en pacientes remitidos a ecocardiografía de estrés (EDE) no han sido completamente estudiados.

#### MÉTODOS

Incluimos pacientes normotensos consecutivos estudiados con el protocolo de Bruce en nuestro centro. Las ecocardiografías de estrés fueron realizadas por sospecha de isquemia miocárdica con el esfuerzo; en un período comprendido entre 2008-2010, en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Se realizó una ecocardiografía previa y posterior al esfuerzo; midiéndose el grosor parietal, el patrón de relajación, así como la valoración global de un estudio ecocardiográfico. La capacidad funcional fue determinada mediante los METS, según los minutos soportados de esfuerzo y clasificados según edad y sexo. La tensión arterial fue medida tanto en reposo, en cada cambio de estadio del protocolo de Bruce, así como en el postesfuerzo inmediato.

Excluimos aquellos con fibrilación auricular, marcapasos, prótesis valvulares, edad < 18 años y cuando no superaron 1 minuto de esfuerzo. Utilizamos X2, el test exacto de Fischer y la T de Student para el análisis univariado.

## RESULTADOS

Fueron incluidos 357 pacientes con una edad media de  $56.6 \pm 14$  años. Del total de los seleccionados 66.1% eran varones, 13.6% diabéticos, 38.9% dislipémicos, 18.7% fumadores y 6.6% tenían antecedente de cardiopatía isquémica. El ecocardiograma basal mostró hipertrofia ventricular en el 7.7%, alteraciones en la contracción en el 4.7%, y diástole alterada en el 19.8%. La capacidad funcional estuvo disminuida en el 7.8% con una media de METS alcanzados de  $9.1 \pm 3.3$ . En cuanto a los resultados de inducción de isquemia, 5.7% presentaron angina, 6.7% positividad eléctrica y 10.1% positividad mecánica, siendo 13.1% de ecocardiografías de estrés positivas para isquemia. Finalmente un 5.6% de pacientes presentaron respuesta hipertensiva (RH).

El análisis univariante mostró asociación significativa únicamente con una mayor tensión arterial sistólica (TAS) en reposo ( $136.6 \pm 13.8$  vs  $124.4 \pm 12.1$  mmHg,  $p < 0.001$ ), mayor tensión arterial diastólica (TAD) en reposo ( $82.0 \pm 9.5$  vs  $74.5 \pm 8.4$  mmHg,  $p < 0.001$ ) (Figura 1); así como con un mayor capacidad para el esfuerzo ( $11.1 \pm 3.6$  vs  $9.0 \pm 3.2$  METS,  $p = 0.006$ ). A diferencia de estudios previos, no encontramos asociación con la edad ni con el sexo. Tampoco la hubo con la positividad clínica, eléctrica o mecánica de la prueba, la hipertrofia ventricular, ni la función sisto-diastólica.

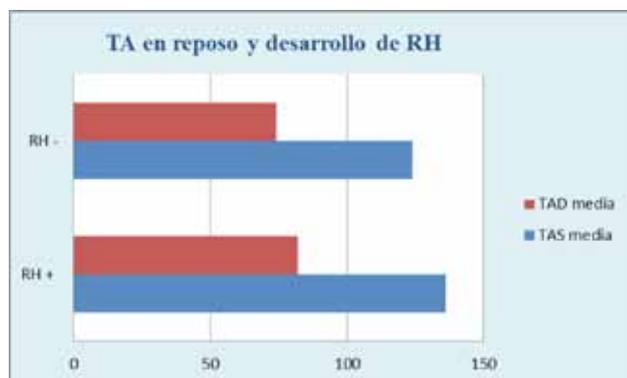


Figura 1: Respuesta hipertensiva y tensión arterial (TA) en reposo.

## DISCUSIÓN

La respuesta exagerada de la tensión arterial durante el ejercicio ha sido estudiada a lo largo de la última década, existiendo controversia en cuanto a su significado y pronóstico del probable desarrollo de HTA en pacientes normotensos, tanto a favor de su relación directa así como de su causalidad de morbi-mortalidad cardiovascular<sup>1,2</sup>, como en contra de dicha afirmación<sup>4</sup>, e inclusive algún ensayo que defiende el papel protector de la presencia de respuesta exagerada de la TA en ejercicio<sup>5</sup>. Existe igualmente cierta discrepancia en la definición de la respuesta exagerada de TA en ejercicio siendo la mayormente aceptada una  $TAS > 200$  mmHg y  $TAD > 100$  mmHg en población general<sup>2,4</sup>; mientras que otros especifican según sexos en  $TAS > 210$  mmHg para población masculina y  $TAS > 190$  mmHg para la femenina. Por otro lado los factores de riesgo de dicha respuesta mayormente aceptados son la edad avanzada, el sexo masculino, el aumento del nivel de glucosa y mayores cifras de TAS - TAD al inicio de la prueba<sup>2,4,6,7</sup>, existiendo mayor controversia para el IMC<sup>5,7</sup>. Mayor acuerdo existe con su falta de relación con el resultado positivo de inducción de isquemia en las pruebas de esfuerzo<sup>4-7</sup>. Aunque existen pocos estudios al respecto, también existe consenso sobre la presencia de hipertrofia ventricular y el desarrollo de la respuesta exagerada de TA en el ejercicio<sup>4-7</sup>.

En el seguimiento, la progresión a hipertensión y/o necesidad de inicio de terapia antihipertensiva se ha observado en un 15% y un 22% de los pacientes que habían desarrollado RH en la ecocardiografía de estrés según los estudios de Miyai N. y cols.<sup>1</sup> y Sharabi Y. y cols.<sup>2</sup> respectivamente, destacando la importancia de anticiparnos al desarrollo de la hipertensión en aquellos pacientes con RH en el EDE.

Durante el ejercicio aumenta la demanda de oxígeno por parte del músculo esquelético y cardíaco. Para suplir dicha demanda, el organismo actúa aumentando el gasto cardíaco principalmente por un incremento del volumen sistólico. De forma fisiológica, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistólica aumentan de forma paulatina hasta llegar al esfuerzo máximo donde se estabiliza, mientras que la tensión arterial diastólica se mantiene o desciende debido a vasodilatación periférica. En el caso de respuesta hipertensiva al ejercicio es



	RH -	RH +	p
<b>Pacientes</b>			
Varones	65.6%	75.0%	0.387
Diabéticos	13.1%	21.1%	0.305
Dislipémicos	38.7%	42.1%	0.765
Fumadores	19.5%	5.3%	0.220
Cardiopatía isquémica	12.5%	5.0%	0.488
TAS en reposo (mmHg)	124.4 ± 12.1	136.6 ± 13.8	<0.001
TAD en reposo (mmHg)	74.5 ± 8.4	82 ± 9.5	<0.001
<b>EDE</b>			
HVI	7.8%	7.7%	1.000
Alteración contracción	5.0%	0.0%	0.612
Diástole alterada	19.6%	25.0%	0.566
METS	9 ± 3.2	11.1 ± 3.6	0.006
CF disminuida	8.3%	0.0%	0.386
Angor	6.0%	0.0%	0.617
Positividad eléctrica	6.5%	10.0%	0.635
Positividad mecánica	10.4%	5.0%	0.707
EDE positivo	13.0%	15.0%	0.735

**Tabla 1:** RH: respuesta hipertensiva. EDE: ecocardiograma de stress. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. CF: clase funcional.

principalmente el predominio de pro-vasoconstrictores, así como la alteración de aquellos relacionados con la vasodilatación, lo que conlleva al desarrollo de la RH.

En nuestro estudio se demostró asociación significativa entre la RH y mayores cifras de TAS-TAD al inicio de la prueba en reposo, confirmando lo objetivado en otros trabajos<sup>2,4,5,7</sup>, donde una mayor tensión arterial basal, sin llegar a cifras diagnósticas de hipertensión arterial, demuestran ser premonitorias del desarrollo de respuesta hipertensiva en el esfuerzo. Por otro lado encontramos asociación entre una mayor capacidad funcional con un mayor esfuerzo realizado, probablemente por un mayor tiempo de activación del sistema nervioso simpático, con un predominio de la vasoconstricción arterial.

Finalmente, a diferencia de otros trabajos, no se encontró asociación significativa entre la respuesta

hipertensiva con la edad, sexo ni la presencia de hipertrofia ventricular; aumentando la controversia de su relación con estos parámetros. Lo que si parece ser bastante concordante con todos los estudios realizados hasta el momento con respecto a la respuesta hipertensiva con el esfuerzo, es que no posee ninguna relación ni con la positividad clínica, eléctrica o mecánica de la prueba.

La respuesta hipertensiva en la ecocardiografía de estrés podría representar un arma de anticipación para intentar disminuir el desarrollo de hipertensión arterial permitiendo identificar una parte de la población, que en muchos casos hemos denominado como prehipertensos, y de esta manera, influir en la evolución de una patología que hoy en día incrementa su prevalencia. A pesar de los resultados a favor del papel de la ecocardiografía de estrés en la predicción

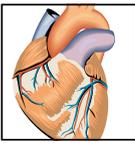
de la hipertensión arterial, hoy en día, no se recomienda como una prueba de despistaje de la misma. Sin embargo, en aquellos pacientes a los que se le realiza por diferentes motivos (sea valoración de inducción de isquemia, reconocimientos médicos, valoración de arritmias u otros) es innegociable valorar dicho parámetro y ante la aparición de RH podría ser útil la intervención terapéutica, empezando con un control de los factores de riesgo, modificación del estilo de vida, e inclusive en algunos casos el inicio de tratamiento antihipertensivo.

## CONCLUSIONES

La respuesta hipertensiva en pacientes estudiados mediante ecocardiografía de estrés no se asocia a positividad clínica, eléctrica o mecánica de la prueba. Observamos cifras de TAS y TAD basales superiores en pacientes con RH; sin embargo, la capacidad funcional fue mayor. La importancia de este estudio, es afianzar la incidencia de la RH, que nos anticipa al posible desarrollo de HTA en una población determinada, necesitando trabajos con mayor número de pacientes para la correcta caracterización de la RH durante la EDE, así como de su implicación pronóstica y su aplicación clínica en el control de la TA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Miyai N, Arita M, Miyashita K et al. Blood Pressure Response to Heart Rate During Exercise Test and Risk of Future Hypertension. *Hypertension*. 2002;39:761-766.
2. Sharabi Y, Ben-Cnaan R, Hanin A et al. The significance of hypertensive response to exercise as a predictor of hypertension and cardiovascular disease. *Journal of Human Hypertension*. 2001;15:353-356.
3. Lima S, Albuquerque M, Oliveira J et al. Exaggerated blood pressure response during the exercise treadmill test as a risk factor for hypertension. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46: 347-368.
4. Grossman A, Cohen N, Shemesh J et al. Exaggerated Blood Pressure Response to Exercise Is Not Associated With Masked Hypertension in Patients With High Normal Blood Pressure Levels. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014; 16:277-281.
5. Habibzadeh M, Farzaneh-Far R, Sarna P et al. Association of blood pressure and heart rate response during exercise with cardiovascular events in the Heart and Soul Study. *Journal of Hypertension*. 2010; 28:2236-2241.
6. Ilija R, Carmel S, Tsatskis B et al. Exaggerated blood pressure response at exercise in normotensive subjects: Demographic and stress performance characteristics. *American Heart Journal*. 1998; 136:409-502.
7. Molina L, Elosua R, Marrugat J et al. Relation of Maximum Blood Pressure During Exercise and Regular Physical Activity in Normotensive Men With Left Ventricular Mass and Hypertrophy. *The American Journal of Cardiology*. 1999;84:890-893.



## EL COLESTEROL Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: UNA RELACIÓN QUE PODEMOS INTERRUMPIR

### CHOLESTEROL AND CARDIOVASCULAR DISEASE: A BREAKABLE RELATIONSHIP

**Autores:**

*Ballarín Naya L, Alarcón Serrano P,  
Casasnovas Lenguas JA*

Unidad de Prevención Cardiovascular.  
Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón.  
Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología  
C/. Domingo Miral, s/n. 50 009 Zaragoza

**Correspondencia:**

José Antonio Casasnovas Lenguas  
Email: jacasas@unizar.es

## RESUMEN

El colesterol, en Occidente, ha pasado a ser un elemento fundamental en el metabolismo humano a un problema de salud pública, fundamentalmente cardiovascular, de primer orden.

Conforme ha avanzado el conocimiento de su papel en la génesis, desarrollo y complicaciones de las enfermedades cardiovasculares, también ha crecido, de forma paralela, la capacidad de limitar su concentración en sangre con distintos medicamentos.

Las distintas sociedades científicas que se ocupan de la prevención cardiovascular han ido publicando periódicamente recomendaciones y documentos de consenso sobre cómo, cuando y cuanto intervenir con medicinas para el control del colesterol.

Esta revisión intenta ser una puesta al día de esa información para centrar el tema del abordaje terapéutico de la hipercolesterolemia en nuestro medio.

## SUMMARY

Cholesterol, in developed countries, has become a main cardiovascular public health problem.

As the understanding of their role in the genesis, development and complications of cardiovascular diseases has increased, the ability to limit its blood levels concentration with different drugs has also parallelly improved.

Different scientific societies dealing with cardiovascular prevention recommendations have published regularly consensus documents of how, when and why to use medicines for cholesterol control.

This review aims to be an update of this information to focus the therapeutic hypercholesterolemia approach in our environment.

## INTRODUCCIÓN

En la década de los años 70, al hablar de dislipemia, incluso de hipercolesterolemia, explicábamos una serie de enfermedades metabólicas que cursaban con aumentos llamativos del colesterol o de los triglicéridos y que afectaban a unos pocos pacientes en cada comunidad. Conforme hemos avanzado en el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y de la aterotrombosis, hemos asistido al nacimiento y

crecimiento de la convicción de que, bajo ese estricto punto de vista, la gran mayoría de los ciudadanos de las sociedades desarrolladas somos ahora catalogados como dislipémicos o hipercolesterolémicos. Vamos a hacer un pequeño alto para repasar y reflexionar lo que hemos conocido sobre el colesterol, su papel en la aterosclerosis y en las enfermedades cardiovasculares y las distintas posibilidades de tratamiento, muy eficaces casi todas, que tenemos ya en la actualidad y que, posiblemente, consigan cambiar de forma radical la incidencia y la prevalencia de la epidemia del siglo XX y XXI: la enfermedad cardiovascular.

Haciendo una reflexión antropológica, el hombre es el único animal mamífero que sus primeros dos o tres años de vida ha duplicado su LDL-colesterol que tenía al nacer. Nos encontramos en una era en la que un porcentaje no despreciable de población tiene unos niveles de colesterol muy elevados según datos obtenidos en diferentes estudios epidemiológicos. Entre el 20 y 25% de los adultos en edades medias presentan un colesterol total superior a 250mg/dl y entre el 50 y el 60% se sitúan por encima de 200mg/dl. En la práctica clínica uno de cada cuatro pacientes está diagnosticado de dislipemia en atención primaria<sup>1</sup>. En nuestro entorno, y en trabajadores activos de la cohorte del Aragon Workers' Health Study<sup>2</sup>, encontramos un colesterol sérico medio de 212,4 ( $\pm$  37,6) mg/dL. Esto tiene implicaciones fisiopatológicas en la aparición de eventos cardiovasculares definiéndolo como un verdadero problema de salud pública. En el estudio INTERHEART, la dislipemia fue el principal factor de contribución al riesgo poblacional para el desarrollo de infarto de miocardio junto con otros ocho factores<sup>3</sup>.

A pesar de ello, la dislipemia aterogénica está subestimada y, en consecuencia, infratratada en la práctica clínica, por ello es necesario un consenso multidisciplinario basado en la mejor evidencia disponible y experiencia de un amplio abanico de profesionales destinados a optimizar la prevención, la detección precoz, la valoración diagnóstica, el abordaje terapéutico y el seguimiento clínico en los distintos ámbitos asistenciales del sistema sanitario<sup>4</sup>.

Las medidas higiénico-dietéticas deben ser la primera opción del tratamiento hipolipemiante antes de comenzar con tratamiento farmacológico a excepción

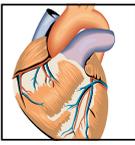
de los pacientes de riesgo muy alto y concentraciones de c-LDL superiores a 100mg/dl, donde se debe comenzar de manera simultánea con el tratamiento farmacológico<sup>5</sup>. La estrategia poblacional, basada en la educación sobre medidas higiénico-dietéticas, es la que permite una mayor reducción de la mortalidad y son las mismas que para el tratamiento del síndrome metabólico.

Encontramos las siguientes medidas higiénico-dietéticas en el tratamiento de la dislipemia y prevención cardiovascular<sup>6</sup>:

- Grasa saturada <7% del total de calorías totales y, al menos, <10%
- Grasa diferente a la monoinsaturada < 20%
- Ácidos grasos trans <1 % del total de calorías totales
- Colesterol < 200mg/día, y, al menos, <300mg/día
- Consumo habitual de aceite de oliva
- Frutos secos diariamente (30g/día)
- Fitoesteroles o fitoestanoles, 2g al día (pueden estar indicados en prevención primaria en sujetos con riesgo cardiovascular bajo o moderado, cifras de c-LDL no muy lejos de objetivos terapéuticos, o reticentes a tomar fármacos)
- Sustituir hidratos de carbono simples y bebidas ricas en fructosa, por hidratos de carbono complejos (legumbres, frutas, verduras...)
- Fibra vegetal 20-30g/día
- Consumo de sal < 5g/día
- Actividad física: adaptada a la edad y situación clínica, pero al menos 30 minutos al día de intensidad moderada
- Alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 al menos 2 veces por semana

## USO DEL COLESTEROL

El colesterol es precursor de numerosas sustancias indispensables para el organismo como son las vitaminas A,D,E y K, las hormonas sexuales como la progesterona, los estrógenos y la testosterona. También es precursor de las hormonas corticosteroideas como el cortisol y la aldosterona. A su vez, participa en numerosas funciones formando parte de la membrana celular o las balsas de lípidos así como en la absorción de algunos nutrientes lipídicos mediante la síntesis de las sales biliares.

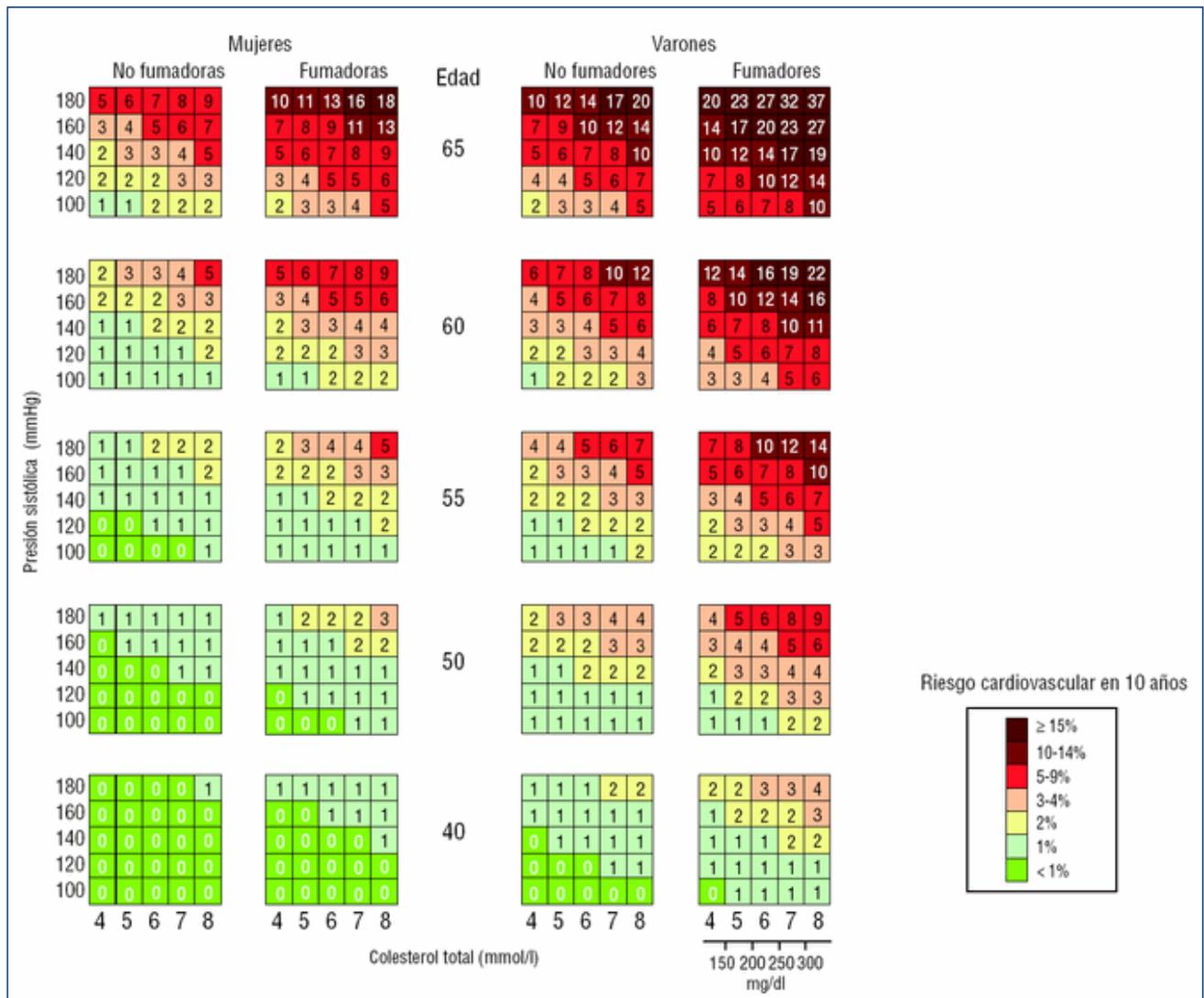


## RECOMENDACIONES O GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Existen dos guías de actuación, la europea y la estadounidense. La primera está basada en el riesgo obtenido a través del baremo SCORE que es un algoritmo basado en cohortes europeas y que está ajustado para países del área mediterránea. Se rige en calcular el riesgo teórico de sufrir un accidente cerebrovascular en diez años a través de cuatro parámetros: la edad, el hábito tabáquico, las cifras de colesterol y la tensión arterial, y está calibrado

para la población de España. De esta manera se dividen a los pacientes en cuatro grupos: riesgo muy alto, riesgo alto, riesgo moderado y riesgo bajo.

Los pacientes que integran el grupo de riesgo muy alto corresponden a aquellos que cumplen alguno de estos requisitos: tener un diagnóstico de una enfermedad cardiovascular documentada (clínica o en imagen), diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 con lesión orgánica, una insuficiencia renal crónica con  $FGe < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  o un riesgo calculado en las tablas SCORE  $> 10\%$ . En



**Figura 1:** Tabla SCORE calibrada para España del riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en 10 años, para valores específicos de presión arterial sistólica y colesterol total, según hábito tabáquico, sexo y edad. Obtenida de <http://www.revespcardiol.org/es/calibracion-tabla-score-riesgo-cardiovascular/articulo/13106180/>

riesgo alto estarían incluidas aquellas personas con un factor de riesgo patológico como por ejemplo una hipercolesterolemia familiar o un riesgo SCORE entre el 5 y 10 %, el riesgo moderado serían aquellas que tuviesen un riesgo SCORE entre el 1 y 5% y finalmente las de bajo riesgo corresponderían a aquellas con un SCORE <1%<sup>3</sup>.

Por el contrario, las guías americanas se basan, a partir de los resultados de diferentes ensayos clínicos, en decidir en qué pacientes las estatinas, tratamiento base para la hipercolesterolemia, funcionan y previenen las complicaciones. Se parte de cuatro grupos que son el objeto que se beneficia de la terapia preventiva de las estatinas. El grupo 1 corresponde a aquellos sujetos que ya han sufrido una enfermedad cardiovascular, el grupo 2 a los sujetos con hipercolesterolemias primarias con cifras de colesterol LDL superiores a 190mg/dl, el 3 los que tengan diabetes mellitus y finalmente el 4 a aquellos que el cálculo de riesgo a 10 años (según el nuevo baremo) superiores a 7,5%. En función de estos grupos se decide la intensidad del tratamiento estatínico.

Los objetivos para la reducción de la dislipemia se basan en la disminución de las cifras de colesterol total, pero sobre todo del colesterol LDL. Los propósitos terapéuticos para el colesterol LDL varían según el riesgo que presente el sujeto. Así, se deberá conseguir unos valores inferiores a 100mg/dl en los pacientes de riesgo elevado (o incluso menores, si es factible 70 mg/dl), menor de 130 mg/dl en los de riesgo intermedio y menor de 160mg/dl en los de riesgo bajo. Los individuos con diabetes mellitus tipo 2 o tipo 1, con microalbuminuria, tienen unos objetivos que se asimilan a los considerados de alto riesgo.

La Guía de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Arteriosclerosis redactan una serie de recomendaciones sobre la monitorización de lípidos, enzimas hepáticas y musculares que se deben llevar a cabo en pacientes sometidos a terapia hipolipemiente<sup>5,6</sup>.

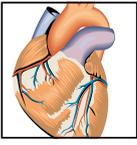
- Con respecto a la cuantificación lipídica se aconseja la realización de como mínimo cuatro determinaciones (dos antes de iniciar el tratamiento y las dos siguientes a las 8 y 16 semanas respectivamente del inicio del tratamiento). Finalmente se aconseja una anualmente tras el alcance del objetivo terapéutico como forma de control.

- Con respecto a la monitorización de enzimas hepáticas y musculares, se centrará en la determinación de ALT y en la de CK. Como control se aconseja una determinación de cada una antes del inicio del tratamiento. Se recomienda una segunda determinación a las 8 semanas tras el inicio del tratamiento y las siguientes anualmente en el caso de concentraciones inferiores a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Si los niveles aparecieran iguales o superiores a 3 LSN, se debería suspender la administración de fármacos o reducir la dosis y realizar una determinación en 4-6 semanas. En este último caso es importante prestar mayor cautela a la hora de la reintroducción de la terapia después de que los valores de ALT vuelvan a la normalidad. Respecto a la CK no se debería continuar con la terapia hipolipemiente en el caso de aparecer una concentración superior a 5 veces LSN y, convendría estudiar la causa. En este supuesto es importante analizar la función renal y monitorizar CK cada dos semanas. No olvidar que puede aparecer un ascenso transitorio de CK por otras razones como el esfuerzo o el ejercicio intenso. También, considerar causas secundarias de miopatía si CK continúa elevada. Durante el tratamiento no es necesaria la monitorización de CK, salvo si aparecen mialgias.

Ante un paciente con dislipemia, antes de comenzar con el tratamiento hipolipemiente, se debe conocer el riesgo cardiovascular del sujeto a través por ejemplo del logaritmo SCORE, en segundo lugar, marcar un objetivo lipídico; y por último, se establecerá un plan terapéutico. Para establecer el objetivo lipídico debemos tener en cuenta que el propósito principal se centra en el c-LDL, pero en aquellos sujetos con triglicéridos superiores a 200mg/dl debemos calcular el no c-HDL (colesterol total - c-HDL) y tendremos en cuenta ambos parámetros. El objetivo terapéutico para el no c-HDL será 30mg/dl más alto que el valor del objetivo c-LDL<sup>7</sup>.

En función de clasificación de riesgo encontramos los siguientes objetivos terapéuticos<sup>7</sup>:

- En pacientes de riesgo muy alto o un SCORE >10% el objetivo lipídico sería 70 mg/dl de c-LDL.
- En el grupo de riesgo alto correspondiente con un SCORE entre el 5-10% el objetivo c-LDL sería 100mg/dl.



- En pacientes con riesgo moderado (SCORE 1-5%) el propósito aconsejable es de 115 mg/dl de c-LDL.
- Finalmente, en el grupo de bajo riesgo (SCORE <1%) el objetivo correspondería con un c-LDL de 130 mg/dl.

## ESTATINAS

Las estatinas continúan siendo el pilar fundamental de los tratamientos hipolipemiantes para aquellos pacientes en riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. No existe una estatina de preferencia y debemos elegirla en relación con su potencia, seguridad y coste. En el caso de aparecer efectos indeseados, existen otras alternativas como asociar varias estatinas disminuyendo la dosis, prescribir dosis intermitentes o añadir otros agentes no estatínicos como fibratos, secuestradores de ácidos biliares, ezemítiva, omega 3, inhibidores de PCSK9<sup>8</sup>.

Conseguir cifras de colesterol LDL inferiores a 100 ó 70 mg/dl en monoterapia es difícil a pesar de utilizar estatinas de alta potencia y a dosis altas, por eso, cada vez se utiliza más la terapia de combinación<sup>4,9,10</sup>

## MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de las estatinas es la inhibición competitiva de la HMG-CoA reductasa cuyo efecto principal es la reducción de las c-LDL. Existen distintos tipos de estatinas que difieren en la dosis y el porcentaje de disminución de las c-LDL.

En general por cada 40mg/dl de disminución de colesterol LDL se disminuye un 10% la mortalidad y un 20% la mortalidad por cardiopatía isquémica, un 23% las complicaciones coronarias graves y un 17% los ictus<sup>11,12,13</sup>. Estos datos concuerdan en un 85% de profesionales (internistas, cardiólogos, médicos de familia y endocrinos) que fueron incluidos en un estudio tipo Delphi donde se les preguntaron acerca de varias cuestiones relacionadas con la dislipemia aterogénica<sup>4</sup>.

Este beneficio deriva de algunos de los efectos pleiotrópicos de las estatinas como su capacidad para revertir las lesiones a nivel de las arterias, sobre todo a nivel coronario, o mejorar la disfunción endotelial. También estimulan la liberación de óxido nítrico que produce vasodilatación y disminuye la liberación de radicales libres de oxígeno. Reduce la respuesta inflamatoria

y estabiliza las placas de atheroma impidiendo que los macrófagos capten lípidos<sup>14</sup>.

## EFFECTOS SECUNDARIOS

Un significativo número de pacientes (alrededor del 10%) desarrollan intolerancia a las estatinas<sup>15,16</sup> y aproximadamente entre el 1 y 2 % desarrollan graves efectos secundarios como la miositis o la elevación de las enzimas hepáticas<sup>17</sup>.

La miopatía forma parte de uno de los efectos secundarios más frecuentes y se pueden dividir en varios grados de gravedad en función de las alteraciones analíticas de la CK. Pueden aparecer síntomas que cursan sin la elevación de la CK como la mialgia, con una elevación de CK pero no superando en 10 veces LSN como es la miositis y finalmente la rabdomiolisis que supera en 10 veces el límite normal. Aproximadamente los síntomas aparecen 6 meses después del comienzo del tratamiento e incluyen calambres musculares, rigidez y debilidad<sup>18</sup> afectando entre el 0,3 y el 33% de la población. De ese porcentaje el 38% de los sujetos experimentan dolor muscular que les impide realizar esfuerzos moderados y el 4% son incapaces de ir a trabajar y permanecen en cama debido a los síntomas. Entre varias estatinas estudiadas la que posee un menor porcentaje de miopatía (5,1%) es la fluvastatina XL.

Las estatinas causan en una ínfima proporción, un aumento asintomático de transaminasas que no va ligado a lesión hepática y se resuelve espontáneamente en el 70% de los casos. A pesar de que la FDA no aconseja la medición rutinaria, la Sociedad Europea de Arteriosclerosis y en la Guía Europea indican una serie de cuantificaciones anteriormente explicadas<sup>5,6</sup>.

Con respecto al desarrollo de diabetes mellitus varios metaanálisis han demostrado que existe un riesgo significativo de padecerla, aproximadamente en el 9% de los casos<sup>19,20</sup>. Sin embargo, teniendo en cuenta el descenso de episodios coronarios gracias a las estatinas, se deben de seguir utilizando como tratamiento. Las estatinas que causan un mayor riesgo de incidencia de diabetes mellitus comparadas con la pravastatina son atorvastatina, simvastatina y rosuvastatina pero no la fluvastatina ni la lovastatina<sup>21</sup>.

Existe una ligera controversia acerca de los efectos renales. Hay estudios que defienden que no hay

evidencia de que causen efectos indeseados, no obstante, un reciente estudio explica que hay una mayor tasa de ingresos hospitalarios por fracaso renal agudo en la fase inicial del tratamiento con estatinas de alta potencia <sup>22</sup>.

Con respecto a los efectos neurológicos se separan en dos grupos, los referentes al sistema nervioso central y los referentes al sistema nervioso periférico. Con respecto al primer grupo, no está claro si existe relación entre las estatinas y la demencia y/o la disfunción cognitiva. Respecto a la neuropatía periférica se cree que existe una relación que por ahora no ha sido demostrada.

Existe una serie de factores de riesgo que hay que tener en cuenta antes de comenzar con un tratamiento estatínico. En caso de que el sujeto posea alguno, es recomendable comenzar con dosis moderadas y ser cautelosos. Los factores de riesgo incluyen comorbilidades como disfunción hepática o renal, historia de intolerancia a alguna estatina o trastorno muscular, elevación x3 LSN de la enzima ALT, fármacos que interactúen con las estatinas, edad superior a 75 años, antecedente de accidente cerebrovascular o pariente asiático<sup>9</sup>.

La mayoría de sujetos con cardiopatía son también pacientes pluripatológicos los cuales toman numerosos tratamientos, que por un lado, son muy protectores, pero también interactúan con las estatinas. Este mecanismo se explica por medio de la inhibición de enzimas como la CYP3A4, la GpP y la proteína OATP1B1. Esto implica que a veces sea imposible la prescripción a dosis máximas por el riesgo de aparición de efectos indeseados.

Debido a su mayor frecuencia de aparición, existe una serie de factores de riesgo a los que se debería prestar mayor atención y se dividen en intrínsecos y extrínsecos<sup>8</sup>.

- Como factores intrínsecos se encuentran la edad por encima de 75-80 años, el sexo femenino, la raza asiática, un IMC bajo, fragilidad, antecedente de mialgia sin causa evidente conocida, de miopatía, de CK elevada, de intolerancia a las estatinas. También el antecedente familiar de miopatía y de miopatía en relación con las estatinas, la miopatía metabólica, la insuficiencia renal severa, la insuficiencia hepática descompensada, el déficit de vitamina D, el hipotiroidismo (tratado

o no), la diabetes mellitus y los polimorfismos en isoenzimas CYP.

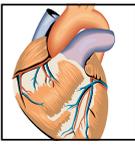
- Como posibles factores extrínsecos existe las altas dosis de estatinas, el tipo de estatina prescrita (mayor riesgo: simvastatina y atorvastatina), los hábitos tóxicos como el alcohol, la cocaína, las anfetaminas, los fármacos como los fibratos, el ácido nicotínico, la amiodarona, el verapamilo, la warfarina, la ciclosporina, los antipsicóticos, los macrólidos, los antifúngicos azoles, los inhibidores de proteasa y la nefazodona. También la ingesta diaria de más de 250ml de zumo de pomelo, el antecedente de cirugía con excesiva demanda metabólica y el ejercicio físico intenso.

### OPTIMIZACIÓN FÁRMACO-ECONÓMICA DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA CON ESTATINAS

Actualmente se conoce que existe un control subóptimo de algunas enfermedades crónicas en fases asintomáticas, adquiriéndose el término de inercia terapéutica. Esto quiere decir que no se llegan a alcanzar los objetivos terapéuticos pautados, en este caso, los niveles de c-LDL<sup>23</sup>. Estudios realizados en España<sup>24</sup> y en Europa<sup>25,26</sup> ponen de manifiesto estos resultados cuyos datos más desfavorables hacen alusión a los pacientes de muy alto riesgo o con ECV establecida obteniendo sólo en el 30% de los pacientes el objetivo marcado, en el 67% de los pacientes con riesgo alto, y en el 74% y 86% de los de moderado y bajo riesgo respectivamente. Esto hace cuestionarnos acerca de las posibles causas que pueden explicar el escaso control del c-LDL, entre las que se encuentran la organización del sistema sanitario, la no adherencia por parte del paciente al tratamiento o lo referente al acto médico<sup>27,28</sup>.

Existen distintas estatinas que nos ofrecen diferentes potencias reductoras de colesterol LDL (entre el 20 y el 57%), y se comercializan cuatro dosis distintas. Se han utilizado varios estudios y metaanálisis para crear tablas y gráficos que representen la relación entre la efectividad en el descenso de colesterol y las diferentes estatinas que existen<sup>10,29,30,31</sup>:

- La Fluvastatina se comercializa en 20mg, 40mg y en 80mg y, la efectividad reductora en % de c-LDL es 21, 27 y 33 % respectivamente.



- La Pravastatina se comercializa en dosis de 10, 20, 40 y 80 mg y la potencia reductora es de 20,24,29 y 33 % respectivamente.
- La Lovastatina se comercializa las mismas dosis que la anterior estatina y su % es de 21,29,37 y 44.
- La Simvastatina tiene preparados en dosis igual que la anterior y sus % de reducción son 27,33,37 y 42.
- La Atorvastatina está disponible en las mismas dosis que la anterior y tiene un porcentaje superior correspondiente con 37,43,47 y 55 % respectivamente.

LDL paciente				Riesgo muy alto: c-LDL < 70 mg/dL			LDL			Riesgo alto: c-LDL < 100 mg/dL			LDL			Riesgo moderado: c-LDL < 130 mg/dL			LDL			Riesgo bajo: c-LDL < 160 mg/dL		
mmol/L	mg/L	% ↓ c-LDL	Fármaco	mg/L	% ↓ c-LDL	Fármaco	mg/L	% ↓ c-LDL	Fármaco	mg/L	% ↓ c-LDL	Fármaco	mg/L	% ↓ c-LDL	Fármaco	mg/L	% ↓ c-LDL	Fármaco	mg/L	% ↓ c-LDL	Fármaco	mg/L	% ↓ c-LDL	Fármaco
7,8	300	77,0	Rosuvastatina 40	300	67,0	Rosuvastatina 20	300	57,0	Simvastatina 40	300	47,0	Rosuvastatina 20												
7,6	295	76,6	+ Ezetimiba	295	66,4	+ Ezetimiba	295	56,3	+ Ezetimiba	295	46,1													
7,5	290	76,2		290	65,9	Rosuvastatina 10	290	55,5		290	45,2	Rosuvastatina 10												
7,4	285	75,8		285	65,3	+ Ezetimiba	285	54,7	Atorvastatina 80	285	44,2													
7,2	280	75,4		280	64,6		280	53,9		280	43,2													
7,1	275	74,9	Atorvastatina 80	275	64,0		275	53,1		275	42,2													
7,0	270	74,4	+ Ezetimiba	270	63,3		270	52,2		270	41,1	Simvastatina 80												
6,9	265	74,0		265	62,6		265	51,3	Rosuvastatina 20	265	40,0													
6,7	260	73,5		260	61,9	Simvastatina 80	260	50,4		260	38,8													
6,6	255	72,9		255	61,2	+ Ezetimiba	255	49,4		255	37,6													
6,6	254	72,8		254	61,0		254	49,2		254	37,4													
6,5	250	72,4		250	60,4		250	48,4		250	36,4	Simvastatina 40												
6,3	245	71,8		245	59,6		245	47,3		245	35,1													
6,2	240	71,3		240	58,8		240	46,3		240	33,8													
6,2	239	71,1		239	58,6		239	46,0	Rosuvastatina 10	239	33,5													
6,1	235	70,6		235	57,9		235	45,1		235	32,3	Simvastatina 20												
5,9	230	70,0	Rosuvastatina 20	230	57,0	Simvastatina 40	230	43,9		230	30,9													
5,8	225	69,3	+ Ezetimiba	225	56,0	+ Ezetimiba	225	42,7		225	29,3													
5,7	220	68,6		220	55,0	Atorvastatina 80	220	41,4	Simvastatina 80	220	27,7													
5,7	219	68,5		219	54,8		219	41,1		219	27,4													
5,6	218	68,3		218	54,6		218	40,8		218	27,1													
5,6	215	67,9		215	54,0		215	40,0		215	26,0	Simvastatina 10												
5,5	211	67,3		211	53,1		211	38,9		211	24,6													
5,4	210	67,1		210	52,9		210	38,6		210	24,3													
5,3	205	66,3		205	51,7	Rosuvastatina 20	205	37,1		205	22,4													
5,2	200	65,5	Rosuvastatina 10	200	50,5		200	35,5	Simvastatina 40	200	20,5													
5,0	195	64,6	+ Ezetimiba	195	49,2		195	33,8		195	18,5													
4,9	190	63,7		190	47,9		190	32,1	Simvastatina 20	190	16,3													
4,8	185	62,7		185	46,5		185	30,3		185	14,1													
4,8	184	62,5		184	46,2		184	29,9		184	13,6													
4,7	183	62,3		183	45,9	Rosuvastatina 10	183	29,5		183	13,1													
4,7	180	61,7	Simvastatina 80	180	45,0		180	28,3		180	11,7													
4,6	177	61,0	+ Ezetimiba	177	44,1		177	27,1		177	10,2													
4,6	176	60,8		176	43,8		176	26,7	Simvastatina 10	176	9,7													
4,5	175	60,6		175	43,4		175	26,3		175	9,1													
4,4	170	59,4		170	41,8	Simvastatina 80	170	24,1		170	6,5													
4,3	165	58,2		165	40,0		165	21,8		165	3,6													
4,1	160	56,9	Simvastatina 40	160	38,1		160	19,4		160	0,6													
4,0	155	55,5	+ Ezetimiba	155	36,1	Simvastatina 40	155	16,8																
3,9	150	54,0	Atorvastatina 80	150	34,0		150	14,0																
3,7	145	52,4		145	31,7	Simvastatina 20	145	11,0																
3,6	140	50,7	Rosuvastatina 20	140	29,3		140	7,9																
3,5	135	48,9		135	26,7	Simvastatina 10	135	4,4																
3,4	130	46,9		130	23,8		130	0,8																
3,2	125	44,8	Rosuvastatina 10	125	20,8																			
3,1	120	42,5		120	17,5																			
3,0	115	40,0	Simvastatina 80	115	13,9																			
2,8	110	37,3		110	10,0																			
2,7	105	34,3	Simvastatina 40	105	5,7																			
2,6	100	31,0	Simvastatina 20	100	1,0																			
2,5	95	27,4																						
2,2	85	18,8	Simvastatina 10																					
2,1	80	13,8																						
1,9	75	8,0																						
1,8	70	1,4																						

Tabla 1: Mejor alternativa coste-efectiva con estatinas para conseguir el objetivo de disminución de c-LDL deseado. Obtenido de Ruiz A, Gordillo FJ, Arranz E, Hermosa JC. Optimización fármaco-económica del tratamiento de la hipercolesterolemia. Med Clin(Barc).2011;137(3):119-125.

- La Rosuvastatina está disponible en 4 dosis distintas y con su correspondiente % de reducción es: 5mg (38%), 10mg (46%), 20(52%) y, 40mg(57%).

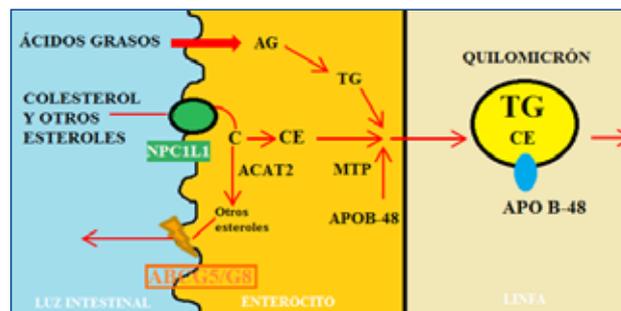
Se debe prescribir el tratamiento hipolipemiente más coste-efectivo que consiste en elegir, entre las diferentes opciones terapéuticas, aquella con la potencia deseada y menor coste que consiga de reducción de colesterol LDL objetivo del paciente. Algunos autores han propuesto que en el caso de necesitar una reducción menor del 35% de c-LDL deberíamos plantearnos el coste de la estatina en primer lugar, sin embargo, cuando sean necesarias reducciones superiores, el principal determinante de coste-efectividad sería la potencia de la estatina<sup>32</sup>. Se han creado unas tablas de decisión que en dependencia del grupo de riesgo cardiovascular permiten seleccionar la opción hipocolesterolemia más coste-efectiva<sup>10</sup>.

## RECOMENDACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE ALIMENTOS ENRIQUECIDOS CON FITOESTEROLES Y FITOESTANOLES COMO COMPLEMENTO AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HIPOLIPEMIANTE.

La Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomiendan la introducción de 1,5 a 2 g/día de fitoesteroles (FER) como parte de las dietas a reducir el colesterol, junto con otras modificaciones que se redactan en la tabla 1.

Puesto que el hígado y el intestino son los principales reguladores del metabolismo colesterol, la vía de la absorción presenta un beneficio clínico para la suplementación dietética con agentes que disminuyan esa absorción como son los fitoesteroles/ fitoesteranos. Éstos se encuentran presentes en alimentos vegetales ricos en estigmasterol, b-sitosterol y campesterol<sup>33</sup>.

En la absorción participa la proteína Niemann-Pick Clike 1 (NPC1L1) que puede ser parcialmente inhibida por los FER/FEN<sup>33,34</sup>. El flujo de salida del colesterol en el enterocito está mediado por las proteínas ABCG5 y ABCG8, estimuladas por la presencia de esteroides y estanoles en el enterocito. Varios estudios in vitro demuestran que la esterificación mediada por la enzima ACAT, es menos eficiente para los FER, lo que explica que sean excretados a la luz intestinal.

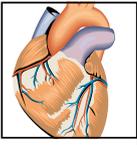


**Figura 2:** Se resumen los principales pasos del colesterol y esteroides a la célula intestinal. En primer lugar el colesterol es introducido mediante micelas. Otra opción es introducirlo en micelas transportado vía NPC1L1. Una vez internalizados, pueden tener distintos caminos. Algunos pueden regresar a la luz intestinal por el transportados ABCG5/G8. Otros pueden esterificarse gracias a la enzima ACAT2. Posteriormente, este colesterol esterificado será incorporado a los quilomicrones e introducido a la vía linfática y finalmente a la circulación. La suplementación con estanoles inhibe la absorción de colesterol por los mecanismos explicados anteriormente. Abreviaturas: Apo apolipoproteína; C colesterol; CE colesterol esterificado; AG ácidos grasos; TG triglicéridos; MTP proteína microsomal de transporte de triglicéridos.

Esto explica que mediante una ingesta de 1,5-2 g/día de FER haya disminuciones de un 10% del colesterol LDL y entre el 6 y el 20% de disminución de triglicéridos sin un efecto significativo sobre colesterol HDL<sup>35</sup>.

Por ello se ha valorado el posible efecto sinérgico del tratamiento con estatinas y el suplemento con FER. La inhibición de la enzima CoA- reductasa conduce a un incremento en la síntesis de receptores LDL y por tanto un aumento en el aclaramiento del c-LDL. En varios estudios se ha observado disminuciones de colesterol plasmático de entre el 4 y el 17% después de 6 a 24 semanas con dosis de 1,5 a 3 g/día de esteroides vegetales y diferentes estatinas<sup>36</sup>. La reducción en el c-LDL observada en estos estudios es superior a la del 6% obtenido al doblar la dosis de estatinas.

A pesar de que sean necesarios más estudios para conocer si los alimentos vegetales enriquecidos con esteroides o estanoles causan efectos negativos para la salud a largo plazo, no se han observado efectos nocivos a excepción de un ligero descenso en las concentraciones de carotenoides en plasma, que puede ser resuelto con el aumento de la ingesta de frutas y verduras.



## NUEVAS PAUTAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS

En algunas situaciones son necesarias disminuciones superiores al 50% de colesterol LDL que a veces no se sostienen con dosis máximas de estatinas en monoterapia, y por tanto se cuestiona la asociación de otros fármacos, o la búsqueda y desarrollo de otros nuevos tratamientos.

Actualmente el uso de niacina o ácido nicotínico, comercializado en nuestro país como laropiprant, está retirado debido a que se ha demostrado que no aporta ningún beneficio cardiovascular y, además, aumenta la incidencia de diabetes, el número de episodios de hemorragia digestiva y la miopatía<sup>8,37</sup>.

### ASOCIACIÓN DE FIBRATOS CON ESTATINAS

La dislipemia mixta (aquella que cursa con niveles altos de triglicéridos e hipercolesterolemia moderada junto con niveles bajos de colesterol HDL) eleva de forma incuestionable el riesgo cardiovascular. De ahí proviene la búsqueda y asociación de fármacos que asociados a las estatinas, permitan la modificación de otros parámetros lipídicos. En este caso, la estatina reduciría el colesterol LDL y moderadamente los TG y, el fibrato, disminuiría los TG y elevaría el colesterol HDL<sup>38</sup>.

En España disponemos de tres fibratos comercializados: gemfibrocilo, fenofibrato y bezafibrato. El fármaco de elección sería el fenofibrato ya que es del que se dispone de más estudios acerca de la seguridad y eficacia. Sin embargo, en aquellos pacientes con tasas de filtración glomerular (TFG) menor de 60 se debería reducir la dosis, y estarían contraindicados en TFG menores de 30<sup>9</sup>.

Con respecto a la reducción de riesgo cardiovascular obtenida con esta asociación, hay estudios que corroboran un claro beneficio<sup>39</sup>, otros en los que acotan el beneficio según el análisis por tipo de pacientes (los más favorecidos fueron los diabéticos)<sup>40</sup> y, otros que rechazan su utilidad<sup>41</sup>. Su mayor indicación es en pacientes de alto riesgo con dislipemia aterogénica ya que se ha visto que en estos sujetos sí que es capaz de reducir las tasas de complicaciones coronarias.

### SECUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES O RESINAS DE INTERCAMBIO ANIÓNICO CON ESTATINAS

Los argumentos teóricos que avalan esta asociación son similares al anterior ya que se potencia la acción

de disminución de colesterol gracias a dos mecanismos de acción distintos. En este caso se interviene en la recirculación enterohepática. El beneficio oscila entre el 10 y 20% adicional al obtenido con estatinas en monoterapia. En este caso no hay estudios de morbimortalidad con ninguna de las distintas asociaciones. Existen diferentes fármacos como la resinolectiramina, el colestipol, el filicol y más recientemente el colesevelam. Como efectos indeseados destacan la baja palatabilidad, efectos gastrointestinales como náuseas, flatulencia, dolor abdominal, estreñimiento, o diarrea e interacciones con otros fármacos como los anticoagulantes orales, la levotiroxina, la ciclosporina los anticonceptivos y los antidiabéticos orales<sup>38</sup>.

A pesar de ello se ha visto que el colesevelam ha demostrado un efecto dual y beneficioso actuando de forma sinérgica sobre el metabolismo lipídico y el metabolismo de los hidratos de carbono, lo que le confiere de gran utilidad para la población diabética y prediabética<sup>42</sup>.

### EZEMITIBA MÁS ESTATINAS

Es la asociación más cómoda y mejor tolerada para el paciente. El mecanismo de acción de la ezemitiba es complementario y sinérgico al de las estatinas y su eficacia proporcionando una reducción adicional de c-LDL en promedio entre el 18 y 20%. A pesar de ello son necesarios más estudios que valoren su beneficio en cuanto a la disminución del riesgo cardiovascular<sup>8,38</sup>.

### OMEGA 3 MÁS ESTATINAS

Esta combinación proporciona un descenso importante en el colesterol no HDL y TG y un aumento en el colesterol HDL. Son bien tolerados a dosis altas y no tienen interacciones farmacológicas de relevancia conocidas. Además, en los pacientes con enfermedad coronaria los omega 3 pueden ejercer un papel cardioprotector independiente, gracias a su acción como estabilizador de la membrana del cardiomiocito, aunque a día de hoy, este hecho no ha sido comprobado en terapia de combinación con estatinas.

### ANTICUERPOS FRENTE A LA PROTEÍNA CONVERTASASUBTILISINA/KEXINA TIPO 9 ( IPCSK9)

Existe una serina proteasa que desempeña un papel importante en la regulación de la concentración de

partículas LDL, se conoce como proapoptina convertida a subfibrina/kexina tipo 9 (PCSK9). Tiene actividad enzimática y autocatalítica. Es liberada por el hepatocito al torrente sanguíneo hasta que se une a un receptor de LDL. Juntos se internalizan cuando captan una partícula de LDL por mediación de la apo B, posteriormente son catabolizados en vez de ser reciclados hacia la superficie celular como les ocurre a aquellos receptores LDL que no van acompañados de PCSK9. Por tanto, un aumento de PCSK9 corresponderá con un descenso en el número de receptores LDL y un mayor nivel de colesterol LDL plasmático.

Actualmente hay varias vías de investigación cuya función es la inactivación de PCSK9, desde anticuerpos antisentido que inhiben la transcripción de ARNm, anticuerpos neutralizantes que bloqueen la proteína o distintas moléculas que bloqueen la unión entre la PCSK9 y el receptor LDL. La que está en fases más avanzadas son los anticuerpos monoclonales que se encuentran en fases de desarrollo III entre los que encontramos Evolocumab/ AMG145 (Amgen) o el REGN727/SAR236553 (Sanofi Regeneron).

Varios estudios demuestran que se consiguen descensos que oscilan entre el 50 y 60% de colesterol LDL, que actúan independientemente del uso de estatinas aunque también pueden asociarse, y que son útiles en sujetos con hipercolesterolemia familiar cuyos receptores son defectuosos. Estos fármacos también reducen de forma significativa la concentración de apolipoproteína B un 40 %, de lipoproteína un 30 % y producen cambios menores en los triglicéridos y las c-HDL<sup>37</sup>.

A pesar de que sean necesarios estudios a más largo plazo, no se han encontrado efectos adversos importantes.

## CONCLUSIONES

No existe ninguna duda sobre la relación necesaria y continua entre colesterolemia y aterosclerosis y, sin embargo, la gran mayoría de ciudadanos que viven en sociedades desarrolladas tienen niveles de colesterol altos, lo que conlleva plantearse la dislipemia como un problema de salud pública. Es necesario realizar un esfuerzo adicional en el diagnóstico con el objetivo de poder ofrecer las mejores opciones terapéuticas a la población en general y, especialmente, a pacientes de alto riesgo cardiovascular.

La primera medida para la reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares son las medidas higiénicas dietéticas que deberían promulgarse desde todos los ámbitos de salud y a todas las edades con el fin de prevenir la dislipemia y los consiguientes problemas derivados de ella.

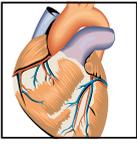
La segunda actuación está centrada en el descenso del colesterol LDL siendo el tratamiento farmacológico con estatinas de elección. Antes de prescribir un tratamiento farmacológico se debe conocer el riesgo cardiovascular del sujeto, marcar un objetivo lipídico y tener en cuenta una serie de recomendaciones sobre la monitorización de lípidos y enzimas hepáticas y musculares para un correcto seguimiento del sujeto. Además de ello, prestar especial interés a aquellas personas con factores de riesgo susceptibles de padecer efectos indeseados.

Debido a que en ocasiones no es posible alcanzar el objetivo terapéutico marcado, es necesario la administración de otros fármacos en asociación con las estatinas. Sin embargo, aún son necesarios más estudios que evidencien la reducción de episodios cardiovasculares para las distintas asociaciones.

La pronta disponibilidad de nuevos medicamentos basados en terapia inmune que interfiere de forma favorable y potente en el metabolismo lipídico abren un nuevo y rápido camino de esperanza en el control definitivo del exceso de colesterol en sangre y, por tanto, de un gran paso en la prevención y retraso de la enfermedad cardiovascular. Ahora sí que, definitivamente, podemos interrumpir esa relación peligrosa.

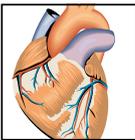
## BIBLIOGRAFÍA

1. Millán J, Alegría E, Alvarez-Sala L, Ascaso J, Lahoz C, Mantilla T, et al. Documento de Abordaje de la dislipemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte III). Clin Invest Arterioscl.2012; 24: 102-107
2. Casasnovas JA, Alcaide V, Civeira F, Guallar E, Ibañez B, Borreguero JJ, et al. Aragon workers' health study—design and cohort description. BMC Cardiovascular Disorders. 2012;12:45
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al., INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. Lancet.2004;364:937-52
4. Millán J, Botet JP, Brea A, Díaz A, González P, Hernández A, et al. Consenso de expertos sobre propuestas para la



- mejora del manejo de la dislipemia aterogénica. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67:36-44
5. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011;217:3-46.
  6. Calmarza P, Civeira M. Protocolo diagnóstico de las dislipemias. *Medicine.* 2013; 11:2424-8
  7. Civeira F, Mateo R. Protocolo terapéutico de las dislipemias. *Medicine.* 2013; 11:2429-33
  8. Wilkinson MJ, Laffin LJ, Davidson MH. Overcoming toxicity and side effects of lipid-lowering therapies. *Best Practise & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014;28:493-452
  9. McKenney JM. Pharmacologic options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: Benefits versus risks. *Am J Cardiol.* 2005;96:60E-6E.
  10. Ruiz A, Gordillo FJ, Arranz E, Hermosa JC. Optimización fármaco-económica del tratamiento de la hipercolesterolemia. *Med Clin(Barc).*2011;137:119-125
  11. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78
  12. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-45
  13. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: A Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2631-9
  14. Flórez J. *Farmacología humana.* Florez 6ª ed. Elsevier Masson; 2013
  15. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150:858-68
  16. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high dosage statin therapy in hyperlipemic patients. The PRIMO study *Cardiovasc Ther.* 2005;19:403-14
  17. Civeira F, Gonzalvo C, Ferrando J. Prevención y monitorización de las principales reacciones adversas a las estatinas. *Clin Invest Arterioscl.* 2002;14 Supl 3:33-40.8
  18. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol* 2011;27:635-62
  19. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42
  20. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate dose therapy: A meta-analysis. *JAMA.*2011;305:2556-64
  21. Carter AA, Gomes T, Camacho X, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013;346:f2610
  22. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admissions for acute kidney injury: Multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ.*2013;346:f880
  23. Morales C, et al. Vencer la inercia terapéutica en el manejo del paciente dislipidémico: Un reto en la práctica clínica diaria. *Clin Invest Arterioscl.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2014.01.004>
  24. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: The EURIKA study. *Eur Heart J.* 2011;32:2143-52
  25. Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M, et al. Tratamiento y control de los factores de riesgo según el riesgo coronario en la población española del estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:766-73
  26. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, Ferriere J, Foody J, Jukema JW, et al. Lipid treatment assessment project 2: A multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation.*2009;120:28-34
  27. López-Simarro F. Inercia terapéutica. Causas y soluciones. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2012;29:28-33
  28. Lázaro P, Murga N, Aguilar D, Hernández-Presa MA, The Inertia Study. Therapeutic inertia in the outpatient management of dyslipidemia in patients with ischemic heart disease. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1428-37
  29. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:1423
  30. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92:152-60

31. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195–207
32. Morrison A, Glassberg H. Determinants of the cost-effectiveness of statins. *J Managed Care Pharm.* 2003;9:544–51
33. Merino J, Masana L, Guijarro C, Ascaso J, Lagares M y Civeira F. Recomendaciones para la utilización clínica de los alimentos enriquecidos con fitoesteroles/fitoestanoles en el manejo de la hipercolesterolemia. *Clin Invest Arterioscl.* 2014;26:147-158
34. Martín B, Solanas M, Pampín S, Rodríguez-Rey JC, Civeira F, Pocovi M. Estudio funcional del promotor del gen NPC1L1. *Clin Invest Arterioscl.* 2008;20:183-9
35. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg H, Ellegard L, Jessup W, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2014;232:346-60
36. De Jong A, Plat J, Lutjohann D, Mensink RP. Effects of long term plant sterol or stanol ester consumption on lipid and lipoprotein metabolism in subjects on statin treatment. *Br J Nutr.* 2008;100:937-41
37. Mostaza JM y Lahoz C. Nuevas pautas en el tratamiento de las dislipemias. *Med Clin (Barc).* 2014;142:306-309
38. Muñoz O y Villar J. Tratamiento combinado: pautas, indicaciones y perfil de seguridad. *Clin Invest Arterioscl.* 2013; 25:140-145
39. Lee M, Saver JL, Towfighi A, et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:492-8.
40. The Accord Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-74.
41. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse 3rd JR, Leiter LA, Linz P. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-74.
42. Handelsman Y. Role of bile acid sequestrants in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 2: S244-50.



## ¿ES CIERTA LA TEORÍA LIPÍDICA DE LA ATEROSCLEROSIS?

### LIPIDS THEORY IN ATEROSCLEROSIS ¿IS IT TRUE?

**Autor:**

*Luengo Fernández E*

Hospital General de la Defensa. Zaragoza.  
Vía Ibérica 1-15. Zaragoza 50009.

**Correspondencia:**

Emilio Luengo.  
Email: [emilio.luengo@terra.com](mailto:emilio.luengo@terra.com)  
[emilio.luengo@gmail.com](mailto:emilio.luengo@gmail.com)

## RESUMEN

La teoría lipídica de la aterosclerosis, desde que fue enunciada al en el sXIX, se ha apoyado tanto en la ciencia básica como en la evidencia clínica. Sin embargo han surgido repetidamente dudas sobre si el colesterol es realmente responsable del desarrollo de la enfermedad. La reciente comunicación del estudio IMPROVE-IT confirma que las concentraciones de colesterol plasmático y el riesgo cardiovascular son proporcionales, independientemente del método o sustancia que se use para obtener aquellas.

## PALABRAS CLAVE

Colesterol, teoría lipídica, aterosclerosis, guías de práctica clínica, riesgo cardiovascular.

## ABSTRACT

The Lipid Theory of Atherosclerosis, since its enunciation in XIXth century, has been supported by basic science and clinical evidence. But, repeatedly, successive doubts arose about the fact that cholesterol is really responsible of the development of atherosclerosis. The recent communication of the IMPROVE-IT trial confirms the proportionality of cardiovascular risk and plasmatic cholesterol concentration, independently of the method or drug used to obtain it.

## KEYWORDS

Cholesterol, lipid theory, atherosclerosis, practice guidelines, cardiovascular risk

## INTRODUCCIÓN E HISTORIA

En la actualidad, y tras los estudios que inicia Nicolai Anitschkowa principio del sXIX, se asume que la aterosclerosis (AE) es una enfermedad inflamatoria en cuyo mantenimiento interviene de forma clave el colesterol depositado en las arterias, relacionado con la elevación de su concentración plasmática<sup>1</sup>. Los mecanismos patogénicos que se desarrollan en cascada y que desembocan en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (ECV) han sido estudiados sucesivamente tanto desde la óptica de la ciencia básica, como de la investigación experimental y clínica. La impresión para el clínico es que es una hipótesis de trabajo bien asentada en los tres pilares habitualmente necesarios: la

patofisiología, la prueba experimental, y la contraprueba terapéutica.

Sin embargo, no mucho después de la enunciación de la «teoría lipídica» especialmente en el siglo XX se han manifestado corrientes de opinión a favor y en contra de aquella. La situación es explicable porque la trascendencia clínica, social, mediática y económica genera partidarios y detractores. Especialmente cuando la interlocución está basada en datos apenas enunciados y no en conocimientos sólidos. Lo mismo ocurre cuando se utilizan las colas de falta de cierre de los datos objetivos, o una deficitaria interpretación de los datos (interesada o no).

La última reticencia frente a la teoría lipídica se ha desarrollado tras sucesivos fracasos en los resultados de recientes estudios relacionados con sustancias, distintas a las estatinas, y que reducen también la concentración de colesterol. A finales de la década de los ochenta del siglo pasado aparecieron en el armamentario terapéutico la familia de las estatinas (STA). Su eficacia en cuanto a la reducción del colesterol, y su relativa falta de efectos secundarios permitió que se comenzaran ampliamente a dar a los pacientes. El resultado fue la reducción de la incidencia de ECV, y la puesta en marcha de estudios (LRC<sup>2</sup>, LIPID<sup>3</sup>, CARE<sup>4</sup>, SSSS<sup>5</sup>, WOSCOPS<sup>6</sup>, etc...). Los estudios, habitualmente enfrentando STA frente a placebo (PBO), reafirmaron el hecho de que la ECV tenía una relación con el colesterol que era más que un marcador de enfermedad, comportándose como factor co-causal. Ello reforzaba, en todos los estudios, la teoría enunciada por Anitschkow, la teoría lipídica de la AE (TLAE). El desarrollo y seguimiento de la cohorte de Framingham desde 1948<sup>7</sup> reafirmó al colesterol como base de la constelación causal de la AE.

El enunciado la TLAE, antes de la era estatínica, fue contestado repetidas veces. Se desató una guerra de opiniones, tanto a favor como en contra. Incluso en fecha tan próxima como 1976 el *British Heart Journal* publicaba un editorial que decía “*es insostenible que la elevación de colesterol plasmático sea, per se, una causa de la aterosclerosis*”, o en 1979 cuando también en la misma revista MacMichael ataca la hipótesis en el artículo “*Grasas y ateroma: un caso a investigar*”<sup>8</sup>. Revistas científicas de prestigio como el *Lancet* tenían una línea editorial en la que se dudaba seriamente de la hipótesis

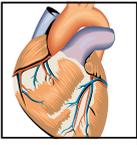
del colesterol como causa de la arteriosclerosis<sup>9</sup>. Incluso revistas generalistas como *Atlantic* dudaban de la teoría y criticaban el consenso, como en un artículo de 1989 “*El mito del colesterol*”<sup>10</sup>.

## LA EVOLUCIÓN DE LA EVIDENCIA

La publicación del estudio SSSS (4S) en 1994 vino a calmar el agitado mar de las opiniones. La TLAE se asentó con la sucesiva aparición de estatinas (STA) de progresiva potencia, con escasos efectos secundarios en comparación con la farmacopea de la época. La aparición de sucesivos estudios de diverso tipo con estatinas y la consecuente mejoría en el pronóstico de la ECV hizo que los comités éticos de los grandes reclutamientos de pacientes para ensayos clínicos con estatinas consideraran “no ético” comparar las estatinas contra PBO. De forma que progresivamente se comparaban estatinas contra otras (u otros tratamientos de probado efecto hipocolesterolemizante), o dosis altas contra convencionales<sup>11</sup> o estatinas precoces frente a tratamiento tardío<sup>12</sup>.

De igual manera se desarrollan los consensos sobre prevención cardiovascular en USA y en Europa. Basados inicialmente en la exigua, pero bien controlada, cohorte de Framingham, posteriormente se enriquecen con la aportación de los estudios de prevención primaria y secundaria. El ámbito europeo incluye a final del siglo XX, de forma sistemática, la epidemiología sobre estudios de corte síncrono en una amplia población europea, de manera que “localiza” tablas de riesgo para diversas zonas y grupos poblacionales.

La prevención primaria (P1) del riesgo cardiovascular mediante STA (o, en general, reducción del colesterol) es un reto para los ensayos clínicos por muchas razones, pero destacan las relacionadas con cohortes muy grandes y con el componente económico que conlleva tratar grandes grupos de personas. Las cohortes grandes con probabilidad absoluta de riesgo baja, implica que se necesiten objetivos primarios del ensayo muy complejos. Por ejemplo, aunar muerte cardiovascular con muerte por cualquier causa, episodios coronarios y cerebrovasculares, necesidad de revascularización o de hospitalización, todos ellos aunados en un mismo objetivo. Esos objetivos compuestos son eficientes (y necesarios) desde el punto de vista estadístico, pero pierden precisión clínica.



Probablemente por esa, y otras causas, y cuando tras el éxito clínico de las estatinas parecía que la TLAE se afianzaba como la hipótesis de trabajo más plausible, comienzan otra vez a surgir dudas sobre la misma. La nueva oleada de dudas nace tras la publicación de ciertos estudios: ENHANCE<sup>13</sup>, SEAS<sup>14</sup>, ARBITER-HALTS<sup>15</sup>. En 2008 el prestigioso Dr Eric Topol expresa dudas sobre la TLAE en una entrevista periodística del New York Times<sup>16</sup> con frases como *“la idea de que si usted baja el colesterol la gente va a mejorar es demasiado simplista, excesivamente simplista”*. O el Dr Rodney Hayward de la Universidad de Michigan que comenta a Business Week que *“la evidencia actual apoya ignorar totalmente al colesterol LDL”*<sup>17</sup>. Es curioso observar que en buena parte de los estudios la justificación colateral para expresar rechazo a la TLAE es que la sustancia que aumentaba el descenso de colesterol (la ezetimiba EZE, o la niacina NIA) no tenía evidencia de reducción de morbimortalidad CV en estudios controlados. La justificación principal era que el incremento de descenso de colesterol no se había saldado con resultados positivos en esos estudios aparentemente fracasados. Pero ninguno de ellos estaba diseñado para probar si la hipótesis de que un incremento del descenso del colesterol resultaba en una mejor esperanza de vida sin episodios de ECV. El ENHANCE y el ARBITER-HALTS testaban el grosor mediointimal carotídeo, como medición sustituta de la AE, lo que quizá es dudoso desde el punto de vista evidencial<sup>18,19</sup>. El SEAS asumía que la dislipemia es un factor de riesgo para la enfermedad valvular aórtica, aunque lo que parece que responde a la realidad es que existe una relación entre los genes que facilitan la enfermedad aórtica y los de la hipercolesterolemia<sup>20</sup>. Sería por lo tanto un marcador, no un factor.

## LA RECIENTE SITUACIÓN DE LA TLAE

Durante un prolongado periodo que abarca desde la publicación del último consensoamericano sobre el colesterol y la ECV, el NCEP3-v2004<sup>21</sup> hasta la actualidad, tras la comunicación del estudio IMPROVE-IT<sup>22,23</sup>. En ese largo periodo de 10 años, de forma discreta, se ha ido implantando en la sociedad científica, especialmente del otro lado del Atlántico la idea de que la prevención de la ECV se hace con dosis suficientemente

elevadas de STA, pero no necesariamente atribuible a la bajada del colesterol.

La idea es algo así como que la sustancia (las estatinas como efecto clase) tienen un poder protector que va más allá que el hecho fisiopatológico del descenso de colesterol. En ningún momento se niega el efecto antidislipémico de las estatinas. Sino que la reducción de episodios CV está de cierta forma relacionado con la sustancia, no con sus efectos. De tal manera que otras sustancias que frenan la colesterolemia no tienen porqué ser protectoras ante la evolución de la ECV. Lo que realmente implica es que la TLAE está en duda, o directamente está descartada.

Es cierto que los que así opinan se basan en la ausencia de estudios controlados de morbimortalidad por ECV con sustancias distintas a las estatinas. Y los publicados tienen o resultados poco sustantivos, o bien objetivos distintos del antes citado. Las STA tienen como efecto principal reducir la síntesis de colesterol, aunque esa modificación del metabolismo lipídico tenga consecuencias mecánicas sobre el metabolismo lipídico y pueda de cierta manera modificar las concentraciones plasmáticas de otras fracciones lipídicas. Además de las STA hay otras sustancias en la farmacopea que modifican el colesterol, sus fracciones u otros lípidos: los fibratos, la niacina, y los inhibidores de la absorción (resinas y ezetimiba). Los fibratos (estimuladores alfa de los receptores nucleares activadores de la proliferación de los peroxisomas, aPPARalfa) demostraron una reducción de riesgo CV modesta, probablemente proporcional al freno que ejercen sobre el colesterol, si bien más evidentes en personas con síndrome metabólico<sup>24</sup>. La niacina, en la que se tenían esperanzas no salió bien parada de los resultados del estudio HPS2-THRIVE<sup>25</sup>, probablemente ayudada por un curioso diseño del estudio. Algo parecido a lo que ocurrió unos años antes con el estudio AIM-HIGH<sup>26</sup>. Las resinas han tenido una mala prensa por sus efectos secundarios, siendo de uso solo más frecuente en dislipemias familiares. Y del EZE ya se comentó antes los resultados de lo publicado. De cierta manera se podría entender la confianza en ciertos efectos taumatúrgicos de las estatinas, pero ¿realmente ello descartaba la TLAE?

La culminación del movimiento se sancionó con la publicación a final de 2013 de las guías clínicas de

prevención cardiovascular de la AHA/ACC<sup>27,28</sup>, continuación al parecer de la de 2004<sup>21</sup>. Son unas guías un tanto distintas a lo anteriormente publicado. Más próximas a un metaanálisis, y con unas conclusiones extraídas casi exclusivamente de grandes estudios controlados. En ellas la afirmación “estatinocéntrica” de la prevención implicaba el tratamiento con estatinas lo suficientemente potentes en las circunstancias clínicas apropiadas. Bastaba con las estatinas. Descartaba otras sustancias de menor potencia que o tenían un pobre perfil de prevención, o bien una falta de evidencia en el ámbito de la morbimortalidad.

Ese posicionamiento a priori, aunque soportado por la “cara al exterior” de los grandes estudios con STA (que, recordemos, se comenzaron en ausencia completa de evidencia previa sobre si las STA tenían o no efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular, confiando en la TLAE), pasando de refilón ante la TLAE. Como si las STA fueran *per se* la razón última de la prevención (junto a unas buenas prácticas de estilo de vida).

Mientras tanto la Sociedad Europea de Cardiología, en unión con sociedades de otras disciplinas, había publicado en esos diez años de silencio sucesivas guías clínicas<sup>29-32</sup> con un razonable equilibrio entre epidemiología y ensayos controlados, como lo fueron los consensos NCEP-ATP americanos hasta 2004.

De hecho, no parece ser la “guerra de guías” entre Europa y América (que esconde tras de sí los diferentes pesos de los grandes congresos respectivos, en los que los europeos parecen haber tomado una cierta delantera, lo que tiene claras implicaciones económicas), sino que tras ello se esconde la pervivencia o no de la TLAE. Parecería como si en la práctica clínica se hubiera de pasar de puntillas por la ciencia básica que sostiene el edificio de la medicina.

Sin quitar ningún mérito a los estudios controlados, que son necesarios para confirmar hipótesis prácticas de trabajo, la labor diaria necesita una buena base fisiopatológica, o la medicina pasaría de ser una ciencia a ser la aplicación de reglas y normas que terceros habrían creado. También la evidencia tiene unos límites. Tengamos en cuenta que la evidencia es cambiante. Y que cada vez requiere de objetivos compuestos más complejos, con lo que la sensibilidad aumenta pero se pierde en especificidad. De hecho muchas de las

diferencias estadísticas que observamos en los grandes estudios no son clínicamente relevantes, incluso entran a formar parte del error natural de la técnica de medición. Un LDL de 98 mg/dL estaría en objetivos pero no uno en 102 mg/dL. Una cintura de 100cm en un varón no implicaría factor de síndrome metabólico, pero si fuera de 103cm sí. Una presión arterial de 138 mmHg estaría en rango, pero una de 142 mmHg implicaría hipertensión. En este ámbito confusional es donde realmente la medicina hubiera debido ser arte y no reglas.

## LA RESOLUCIÓN

La reciente comunicación, y en breve publicación, del estudio IMPROVE-IT<sup>22,23</sup> ha venido a confirmar que el hecho de hacer descender el colesterol mediante herramientas distintas a las STA, concretamente el EZE, se salda con reducciones proporcionales del riesgo de ECV, en perfecta línea con lo que la TLAE predecía [figura 1], retornando valor a la misma, en contra del concepto taumatúrgico estatinocéntrico.

Tanto más cuanto que hace encajar otros que, aún siendo recientes, habían suscitado menos interés o ilusión. Pensemos en los resultados del estudio SHARP<sup>33</sup>, especialmente en los grupos de pacientes no en diálisis. O en la parte del HPS2-THRIVE<sup>25</sup> que hace referencia solo a estatinas frente a STA+EZE y que publicó Lluís Masana en Atherosclerosis<sup>34</sup>. O también el replanteamiento del estudio SEAS en lo referente al riesgo cardiovascular y no al apartado de la estenosis aórtica<sup>14</sup>.

En 2005, en plena vigencia del NCEP3-ATP<sup>21</sup> Robinson publica un metaanálisis en el que combina múltiples métodos para reducir la concentración plasmática de colesterol<sup>35</sup>. De sus conclusiones se deduce que por cualquiera que sea el método que se reduzca aquella, el riesgo de padecer una ECV se reduce proporcionalmente. Se entiende por tanto mal el aparente abandono de la TLAE que parece rezumar la reciente guía clínica de la AHA/ACC<sup>28</sup>.

La reciente comunicación del estudio IMPROVE-IT<sup>22,23</sup> tiene ciertas enseñanzas, aparte de las puramente mecanísticas o comerciales. La primera es que, como Robinson predecía<sup>35</sup>, y la TLAE sugería, el simple hecho de reducir el colesterol plasmático reduce el riesgo proporcionalmente. El segundo hecho es que

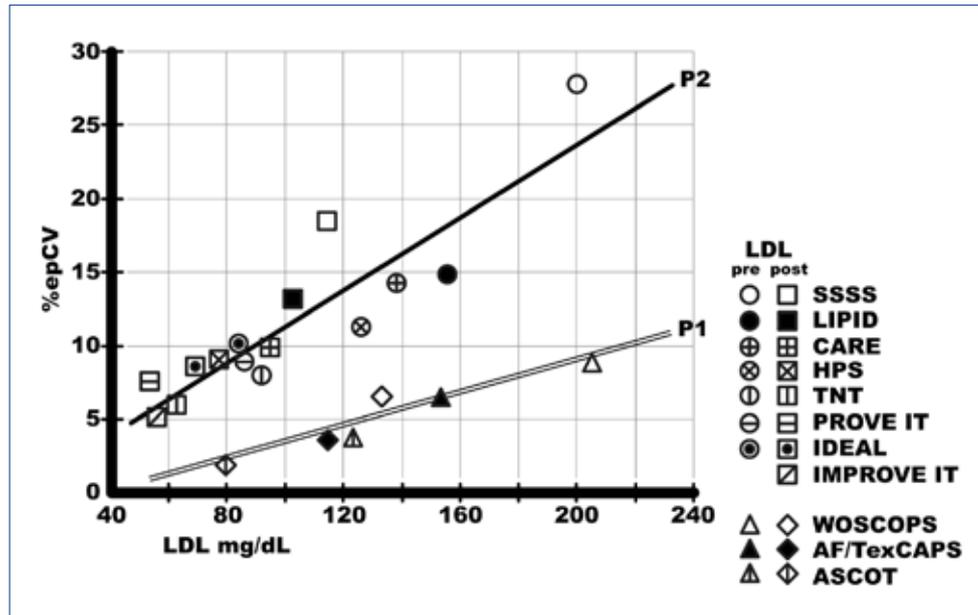
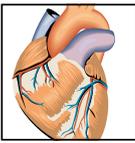


Figura 1: Riesgo cardiovascular (%epCV) frente a concentración plasmática de colesterol LDL (mg/dl), en diversos estudios multicéntricos de prevención primaria y secundaria.

cualquier efecto de las estatinas que no tenga relación con su papel principal como reductores del colesterol, debe interpretarse con precaución extrema, porque no será realmente pleiotrópico si en su génesis intervienen modificaciones de la concentración de colesterol. Como ejemplo, se atribuye a las estatinas un efecto antiinflamatorio, que se modera cuando el colesterol se retira del microambiente vascular. Ese efecto antiinflamatorio vascular no es pleiotropía, es colesterol - dependiente. Algo parecido pasa con la función endotelial, el efecto antioxidante, entre otras muchas supuestas funciones pleiotrópicas de las estatinas. Las estatinas son magníficos fármacos, pero no son magia.

Otra de las enseñanzas del IMPROVE IT, que comparte con la tendencia reciente de los estudios en prevención cardiovascular, es que tanto la doctrina de la evidencia como la estadística aplicada, tienen limitaciones. Ya no es posible éticamente comparar una sustancia contra un placebo, si hay una sustancia tercera que tiene un efecto beneficioso demostrado en el mismo campo. No es posible testar el efecto aislado de la ezetimiba versus placebo, debe hacerse bajo el palio de una estatina y observar el hecho diferencial. O en

otros casos los estudios acaban siendo de “superioridad / no superioridad” frente a una sustancia probada, no frente a placebo. Afortunadamente esto no le ocurrió ni al LRC<sup>2</sup>, LIPID<sup>3</sup>, CARE<sup>4</sup>, SSSS<sup>5</sup>, WOSCOPS<sup>6</sup>, y tantos otros, porque de ser así la prevención cardiovascular no sería como es actualmente.

Por último nos enseñan que las limitaciones de la aplicabilidad de la estadística están ahí. Dos detalles solo para explicarlo, aunque hay más. Los objetivos principales de los trabajos son cada vez más complejos. No es “mortalidad cardiovascular” o “incidencia de episodio coronario”, sino que suelen ser algo así como mortalidad cardiovascular o por cualquier causa, unidos a incidencia de episodios coronarios y cerebrovasculares nuevos, y junto a necesidad de revascularización... por ejemplo. Los estudios con objetivos sustitutos (mal denominados con el anglicismo “surrogados”) han fracasado en general. El otro detalle que nos enseñan es que si necesitamos significación estadística basta incrementar el número de participantes. Al mismo tiempo que incrementamos la “n” debiéramos aumentar la exigencia de significación: de  $p < 0,05$  (un intervalo de confianza de 95%) a una mucho menor

para que un resultado fuera “aceptable”. Y eso no se hace en los estudios. Como consecuencia: a mayor número mejores resultados. Es una situación que tiene un límite, y está relacionado con lo que se desea probar: son detalles de superioridad frente a lo que ya es eficaz. No son los únicos problemas: pensemos en los análisis por intención de tratar frente a tratamiento efectivo, el uso de metaanálisis, o la interpretación de la estadística, o uso de estadística paramétrica frente a no paramétrica, la tiranía de las líneas editoriales, la pertenencia o no a grupos reconocidos de investigación (o de presión) para valorar unos resultados, etcétera.

## EL FUTURO

Afortunadamente, y en buena parte gracias a la comunicación del IMPROVE-IT<sup>22,23</sup> y otros estudios, la TLAE “sufrir” de buena salud. Se puede afirmar que bajar el colesterol reduce la ECV en su alícuota parte, lo hagamos con lo que lo hagamos. Pero preparémonos para recibir nuevas dudas, quejas, críticas. El “enemigo es poderoso” en medios “de comunicación”.

Una de las ventajas para el futuro que proporciona el afianzamiento de la TLAE es para las nuevas sustancias que ya están siendo probadas y otras que vendrán. Deberán demostrar que bajan el colesterol para que se reputen como eficaces en prevención cardiovascular (salvo que hayan otros efectos inapropiados). Tienen futuro los anticuerpos antiPCSK9 (sutilisina/kexina proproteín-convertasa tipo 9). Esa convertasa facilita el anclaje a los receptores de LDL hepáticos (LDLr) para ser degradados, con lo que su población aumenta, y habiendo más se produce una mayor retirada de colesterol de plasma. Ese aumento de población de LDLr hepáticos también la inducen de cierta forma las estatinas, y éste sí, está en el límite de ser un efecto pleiotrópico de las estatinas.

Son sustancias (alirocumab, bocozicumab y evolocumab, en orden alfabético) con escasos efectos secundarios conocidos, pero con la limitación de que su uso es parenteral. Como ventaja el hecho de que una dosis tiene efecto durante entre una semana y un mes (depende de la sustancia, la dosis y la galénica), y también la ventaja es que con una sola sustancia el descenso del colesterol alcanza el 60%, superando con cierta facilidad la mágica cifra del 50% que guías<sup>31,32</sup> y estudios<sup>36</sup> recomiendan a partir de la cual el aclaramiento

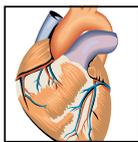
lesional de colesterol superaría al depósito. Todas estas características harán que aunque ocupen un determinado nicho de uso en la práctica, sean sustancias con futuro.

Otro fármaco reciente es el caso del mipomersen, que es un oligonucleótido contrasentido que inhibe la síntesis de ApoB, con un poco menos de eficacia que los anteriores, comparte con ellos el ser parenteral en su administración. Tiene una cualidad, y es que también inhibe la formación de la Lp(a) que tiene una seria relación con el riesgo cardiovascular, y salvo la niacina, ninguna otra sustancia la reduce de forma significativa. Su gran defecto es que induce esteatosis hepática en una no desdeñable proporción. Por último (por ahora) la lomitapida, que es un inhibidor de la proteína microsomal de transporte de triglicéridos, que participa en el ensamblaje de lipoproteínas de muy baja densidad. Tiene una ventaja y es su uso vía oral. Y una desventaja, sus efectos secundarios. También induce hígado graso, y tiene serios riesgos de miopatía al asociarse con otros fármacos, pues se metaboliza básicamente a través del citocromo P450-3A4. Quizá sean herramientas también con un limitado nicho de pacientes, pero pueden complementar el tratamiento en determinados casos.

Por lo tanto, como conclusión, la TLAE sigue vigente. La ciencia básica y la evidencia clínica con estudios controlados apoya el hecho de la proporcionalidad entre riesgo cardiovascular y la concentración de colesterol, sea el que sea el método o fármaco en virtud del cual éste se reduzca.

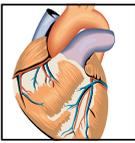
## BIBLIOGRAFÍA

1. Anitschkow N N, Chalator S. Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentralbl Allg Pathol 1913;24:1-9 (Anitschkow N. Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. Beitr Path Anat Allg Path, 1913; 56:379-404)
2. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA. 1984;251:351-64
3. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349-57.



4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al., for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators (CARE). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7
7. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr.: Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health* 1951;41:279-86.
8. McMichael J. Fats and atheroma - an inquest. *BMJ* 1979; 1: 173-175
9. Ahrens EH. The diet-heart question in 1985 - has it really been settled? *Lancet*. 1985;1:1085-7
10. Moore TJ. The cholesterol myth. *Atlantic*. 1989;264:37
11. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, et al. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes (PROVE-IT). *N Engl J Med* 2004;350:1-10
12. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8
13. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, et al., for the ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-43
14. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2008;359.
15. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, et al. The ARBITER-6 HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6—HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010; DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.017
16. Berenson A. New questions on treating cholesterol. *New York Times*, January 17, 2008
17. Carey J. Do cholesterol drugs do any good? *Business Week*, January 17, 2008
18. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, for the CARDIOVASCULAR HEALTH STUDY COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
19. Howard G, Sharrett AR, Heiss G. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993; 24:1297-304.
20. Smith JG, Luk K, Schulz CA, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related and genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA* 2014; 312:1764-71
21. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
22. Cannon C. The IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial - IMPROVE IT. American Heart Association Scientific Sessions, Chicago, IL, November 17, 2014.
23. Blazing MA. The IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial - IMPROVE IT: On Treatment Results. American Heart Association Scientific Sessions, Chicago, IL, November 18, 2014.
24. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al, for the FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-1861.
25. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, prespecified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013; 34:1279-91.
26. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255-67.
27. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013. 129(25 Suppl 2):S74-5.
28. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz N, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013. 129(25 Suppl 2):S46-8.
29. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on

- Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-414
30. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818
31. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al., for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32:1345-61
32. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Ian Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* 2012;33:1635-701
33. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 160:785-794.
34. Masana L, Cabre A, Plana N. HPS2-THRIVE results: bad for niacin/laropiprant, good for ezetimibe? *Atherosclerosis* 2013;229:449-50.
35. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? *JACC* 2005; 46:1855-62.
36. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, et al. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes (PROVE-IT). *N Engl J Med* 2004;350:1-10.



## LÍPIDOS: ANTIPCSK9, UNA NUEVA ALTERNATIVA

### LIPIDS: ANTIPCSK9, A NEW ALTERNATIVE

#### **Autores:**

*Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I,  
Juez Jiménez A, Auquilla Clavijo P,  
Pérez Guerrero A, López Puente C,  
Álvarez de la Fuente LM, Calvo Cebollero I*

#### **Correspondencia:**

Javier Urmeneta Ulloa.  
Calle Felix Latassa, 28, 6C, 50006. Zaragoza.  
Email: javierurmeneta@hotmail.com

## RESUMEN

La dislipemia es una enfermedad que consiste en la disregulación del metabolismo de los lípidos. Hasta el momento los únicos fármacos capaces de lograr reducciones significativas de LDL-c han sido las estatinas y el ezetimibe. Los antiPCSK9 son una nueva familia terapéutica que tienen como diana la inhibición de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9), la cual se une a los receptores de LDL-c y acelera su degradación, permitiendo su bloqueo prolongado una mayor disponibilidad de estos receptores y con ello la internalización del LCL-c, y la consecuente disminución de sus niveles sanguíneos. En esta revisión se describen los diversos estudios presentados en los congresos de Cardiología desde el año 2012: RUTHERFORD, GAUSS, ODYSSEY. Estos trabajos respaldan la eficacia, tolerabilidad y seguridad de esta clase de fármacos, con resultados similares, logrando reducciones de hasta un 50-60% de LDL-c y sin mayores efectos adversos que su comparativo.

## PALABRAS CLAVES

AntiPCSK9 anticuerpo, LDL colesterol, estatinas.

## ABSTRACT

Dyslipidemia is a disease that involves the dysregulation of the metabolism of lipids. Until now the only drugs able to achieve significant reductions in LDL-c have been statins, aided by ezetimibe. The antiPCSK9 is a new therapeutic family whose target is the inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), which binds to LDL-c receptors accelerating their degradation. A PCSK9 prolonged blockade increases LDL-c receptor availability, and thus the internalization of LDL-c, resulting in LDL-c blood levels decrease. This review describes the results of several studies presented at latest scientific Cardiology meetings since 2012: RUTHERFORD, GAUSS and ODYSSEY which support the efficacy, tolerability and safety of this drugs; with similar results, achieving reductions up to 50-60% of LDL-c, without significant major adverse effects.

## KEYWORDS

AntiPCSK9 antibody, LDL cholesterol, statins.

La dislipidemia es una enfermedad médica, cuya patogenia consiste en la disregulación del metabolismo de los lípidos. Desde hace muchos años se ha venido insistiendo en la necesidad de lograr reducciones importantes en los niveles de partículas aterogénicas como los LDL. Es bien sabido por todos la diversa farmacología existente en el momento actual para el tratamiento de esta patología, sin embargo, las únicas drogas que han demostrado verdadera eficacia en lograr objetivos en un plazo de tiempo considerable y con la menor cantidad de efectos adversos posibles son las estatinas. Éstas últimas junto con el inhibidor de la absorción de colesterol ezetimibe, para aquellos casos de pacientes intolerantes a altas dosis de las mismas o como tratamiento coadyuvante, son las únicas armas que han permitido alcanzar en nuestros pacientes niveles de LDL inferiores a 100 mg/dL y en un menor porcentaje, niveles inferiores a 70 mg/dL.

Los antiPCSK9 son unos anticuerpos monoclonales cuya función es la de inhibir la proteína PCSK9. El mecanismo de acción de esta enzima consiste en unirse a los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), acelerando su degradación e indirectamente aumentando los niveles de colesterol LDL en plasma, por menor disponibilidad de dichos receptores encargados de su internalización. De esta manera, se plantea la hipótesis de que si disponemos de un fármaco capaz de inhibir dicha proteína, permitiríamos una mayor expresión de los receptores de LDL y consecuentemente una disminución de dichas lipoproteínas en sangre con los beneficios ya conocidos. Por dicho planteamiento los investigadores decidieron estudiar un anticuerpo monoclonal capaz de llevar a cabo un bloqueo prolongado de esta proteína PCSK9, abriendo un camino a una nueva opción terapéutica, que en conjunto con el tratamiento estándar de estatinas permitan reducir aún más los niveles de LDL-c y lograr los diversos niveles objetivos de esta lipoproteína en nuestros pacientes. Por otro lado, las estatinas estimulan la producción de estas proteínas PCSK9, lo cual limita en cierto modo su propia capacidad de disminuir el LDL-c; de esta forma, estamos ante un fármaco que por sí solo es capaz de reducir dichos niveles de lipoproteínas y que además actúa como coadyuvante en el tratamiento con las estatinas para lograr este objetivo.

Para seguir con la descripción de este novedoso tratamiento tenemos que referirnos a la medicina basada en la evidencia, que nos permita de esta manera asentar las hipótesis anteriormente planteadas; para ello se seleccionaron diversos ensayos clínicos presentados en los congresos de la AHA, ACC y ESC desde Noviembre 2012. El primero de ellos es el RUTHERFORD: éste consistió en evaluar el objetivo de reducción de niveles de LDL-c con los anticuerpos antiPCSK9 en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, tomando en cuenta el difícil control de lipoproteínas de baja densidad con el sólo uso de estatinas en este tipo de enfermedad; para ello se incluyeron 167 pacientes con esta patología y se aleatorizaron a 350 mg de AMG145 (antiPCSK9), 420 mg de AMG145 o a placebo, administrados por vía subcutánea cada 4 semanas, todos ellos bajo tratamiento con estatinas, y se valoró a las 12 semanas de iniciado el tratamiento la reducción porcentual de LDL-c. Los resultados fueron excelentes, lográndose una reducción de -43% en el grupo de 350 mg de AMG145, cifra que aumentó a -55% en el de 420 mg de AMG145 frente a un ascenso de 1% en el grupo placebo (Fig. 1), sin detectarse efectos adversos relacionados con el tratamiento en ninguno de los tres grupos<sup>1</sup>.

El segundo estudio es el GAUSS: una vez demostrada la eficacia y la seguridad de este tipo de fármacos en anteriores ensayos con el uso conjunto de estatinas, el presente ensayo clínico se encargó de valorar el efecto de los antiPCSK9 sobre los niveles LDL-c en pacientes intolerantes a estos inhibidores de HMG-Coa reductasa. Para ello se aleatorizó a 160 pacientes a 12 semanas

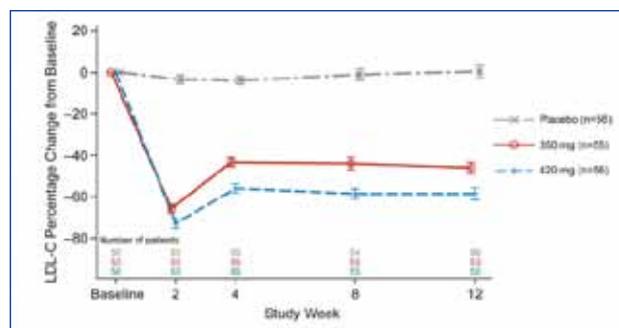
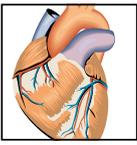


Figura 1: RUTHERFORD. Reducción de los niveles de colesterol LDL a la semana 12<sup>1</sup>.



de tratamiento experimental y de forma doble ciega, a uno de los cinco grupos que conformaban el estudio; los tres primeros recibían exclusivamente AMG145 por vía subcutánea a dosis de 280 mg, 350 mg y 420 mg de forma respectiva, un cuarto grupo donde se administraba la combinación de 420 mg de AMG145 más 10 mg de ezetimibe, y el último, al cual se le sometía a una mezcla de 10 mg de ezetimibe más placebo <sup>2</sup>. El objetivo primario del mismo fue valorar el cambio del nivel de LDL-c en estos pacientes, y entre sus objetivos secundarios evaluar el nivel de seguridad y tolerabilidad de dicha medicación. A pesar de ser también un estudio en fase II, los resultados obtenidos nos permiten tener una segunda esperanza en el tratamiento de esta patología. Para aquellos que se sometieron a tratamiento exclusivo con AMG145 conformados por el grupo 1, 2 y 3; se logró una reducción de -67 mg/dL, -70 mg/dL y -91 mg/dL respectivamente; para el cuarto grupo de AMG145 más 10 mg de ezetimibe la reducción fue mayor con -110 mg/dL, demostrando esta combinación ser una alternativa para los pacientes intolerantes a estatinas y comparándolo con el quinto grupo de ezetimibe más placebo donde solamente se logró una reducción de -14 mg/dL (Fig. 2). Por otro lado, resaltar la aparición de mialgias como efecto adverso más común, observado en 5 (15,6%), 1 (3,2%), 1 (3,1%), 6 (20%) y 1 paciente (3,1%), de cada uno de los 5 grupos anteriormente descritos <sup>2</sup>. Como conclusión el estudio GAUSS demuestra que los antiPCSK9, en un futuro no muy lejano, podrían representar una gran alternativa en aquellos pacientes intolerantes a las altas dosis de estatinas necesitadas para lograr los objetivos planteados.

Más recientemente, a inicios del año 2014, se presentó en el congreso de la ACC la segunda parte de dicho estudio, el GAUSS-2, sobre el uso de evolocumab (AMG145) en pacientes intolerantes a las estatinas. Su objetivo fue evaluar su seguridad y eficacia al compararse con ezetimibe vía oral; para ello, se aleatorizaron 307 pacientes a recibir evolocumab 140 mg cada 2 semanas o 420 mg cada mes más placebo, frente a la misma dosis de antiPCSK9 más ezetimibe. El objetivo primario era el cambio porcentual de los niveles de c-LDL, con resultados otra vez excelentes: reducción del 53-56% (antiPCSK9) versus 37-39% con ezetimibe (Fig. 3). Al mismo tiempo, menor cantidad de eventos

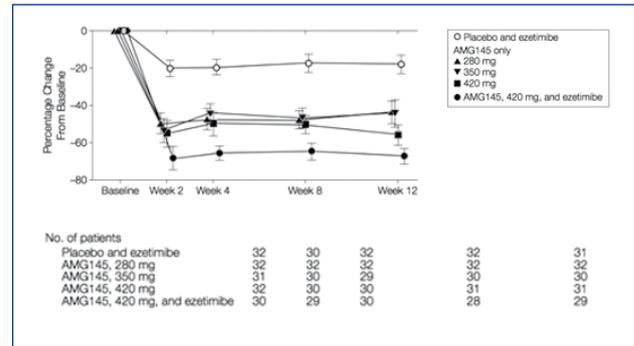


Figura 2: GAUSS. Reducción de los niveles de colesterol LDL a la semana 12 <sup>2</sup>.

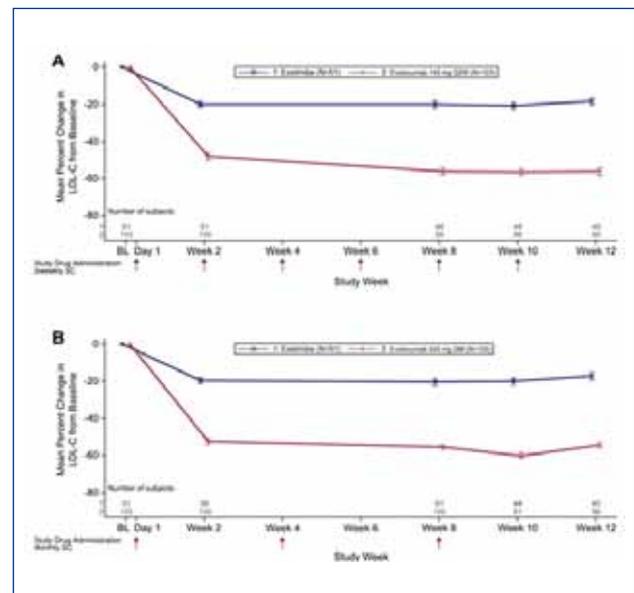


Figura 3: GAUSS 2. Reducción de los niveles de colesterol LDL a la semana 12 <sup>3</sup>.

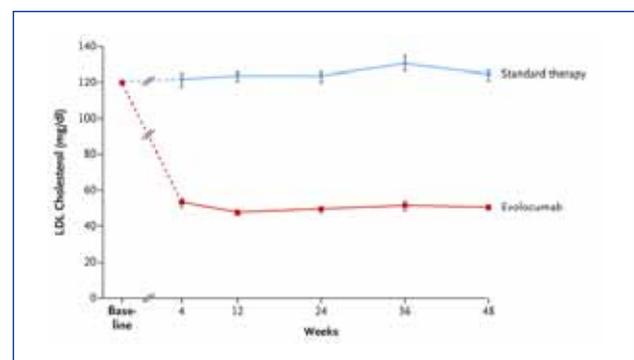


Figura 4: OSLER. Reducción de los niveles de colesterol LDL a la semana 48 <sup>4</sup>.

adversos musculares, un 12 versus 23% con ezetimibe<sup>3</sup>. Se confirmó una vez más la gran eficacia y tolerabilidad de esta familia de fármacos en el control de los niveles de LDL-c.

Más recientemente, en el congreso de la ACC 2015, se presenta el estudio OSLER, igualmente con el uso de evolocumab, en 4465 pacientes, siendo randomizados a recibir evolocumab 140 mg cada 2 semanas, o 420 mg mensual más terapia estándar, versus terapia estándar únicamente. Resultados similares a los previos con dicho fármaco, reducción de hasta un -61% de niveles de LDL-c (Fig. 4); con tasa de efectos adversos similares en ambos grupos, exceptuando un mayor porcentaje de eventos neurocognitivos. Por otro lado, la tasa de eventos mayores cardiovasculares a un año de seguimiento fue menor para el grupo sometido a evolocumab (0,95% vs 2,18%)<sup>4</sup>.

El tercer estudio, presentado en el congreso de la AHA 2012, representa una alternativa al anticuerpo AMG145; este valoró el efecto del antiPCSK9, RN316, sobre los pacientes hipercolesterolémicos tratados con altas dosis de estatinas. Para ello se randomizaron 135 pacientes tratados con estatinas a una de las siguientes 5 ramas de tratamiento: placebo, 0,25 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg o a 6 mg/kg de RN316, administrados cada 4 semanas por un total de 3 meses. Los resultados fueron nuevamente excelentes lográndose reducciones de forma significativa con las dosis de 3 y 6 mg/kg de RN316 junto al tratamiento con estatinas cuando se comparó con placebo más estatinas, obteniéndose al mismo tiempo una reducción del colesterol total y aumento de los niveles de HDL-c<sup>5</sup>. Por otro lado fue un tratamiento seguro y bien tolerado con pocos efectos adversos, leves y siendo resueltos sin necesidad de intervención alguna. En la misma línea, durante el congreso del mismo año se comunicaron los resultados sobre otro antiPCSK9, el REGN727, evaluando la eficacia y seguridad del mismo en pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 12 semanas de tratamiento, comparándose con placebo, con el mismo objetivo primario y obteniendo asimismo resultados excelentes (reducciones de hasta un 60% de LDL, disminución de niveles de TG y aumento de niveles de HDL)<sup>6</sup>.

Finalmente, en el congreso de la ESC 2014 se presentaron los estudios de la serie ODYSSEY sobre el

uso del alirocumab (REGN727). El primero de ellos, el ODYSSEY Long term, es el mayor estudio doble ciego, fase III, de un inhibidor de PCSK9 con el mayor seguimiento hasta la fecha actual. Fue un estudio de seguridad a largo plazo, eficacia y tolerancia del alirocumab frente a placebo en unos 2400 pacientes con alto riesgo cardiovascular (incluidos hipercolesterolemia familiar y enfermedad coronaria) y todos con dosis máximas de estatinas y con cifras de LDL-c mayores de 70 mg/dL. Fueron asignados al azar a dosis de alirocumab 150 mg versus placebo de forma subcutánea cada dos semanas, durante unas 78 semanas. Los resultados, nuevamente excelentes: una reducción de un -61% para alirocumab versus +0,8% para placebo (tomando en cuenta las cifras iniciales de media de LDL-c de 120 mg/dl), y alcanzando hasta un 81% de los pacientes los niveles objetivos de cifras de colesterol LDL<sup>7</sup>. Por otro lado la tasa de eventos adversos fue similar a la del placebo lo que demuestra una vez más la seguridad de este tipo de fármacos, e inclusive esta reducción de niveles de LDL-c en un análisis post-hoc, se tradujo en una menor tasa de eventos cardiovasculares: menor mortalidad cardiovascular, IAM, ictus isquémico y angina inestable que requiriera hospitalización (1,4 % para alirocumab versus 3% para placebo). Estos resultados se refrendaron en el congreso de la ACC de 2015, con 24 semanas de seguimiento; evidenciando una reducción de un -62% del nivel de LDL-c con el alirocumab (Fig. 5). En cuanto a efectos adversos, comparado con el grupo placebo; se objetivaron mayores tasas de reacciones cutáneas a nivel del sitio de punción (5,9 vs 4,2%), mayores mialgias (5,4 vs 2,9%), eventos neurocognitivos (1,2 vs 0,5%), así como eventos oftalmológicos (2,9 vs

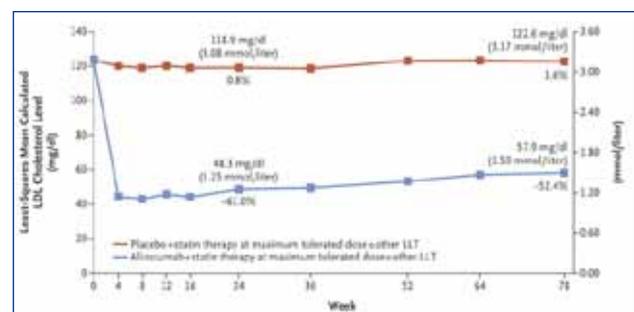
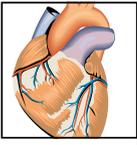


Figura 5: ODYSSEY LONG TERM. Reducción de los niveles de colesterol LDL a la semana 24<sup>8</sup>.



1,9%). Igualmente se mantuvo en el análisis post-hoc la disminución de la tasa de eventos cardiovasculares mayores a favor del alirocumab (1,7 vs 3,3%)<sup>8</sup>.

El ODYSSEY COMBO II, comparó alirocumab frente a ezetimibe en 720 pacientes con alto riesgo cardiovascular e hipercolesterolemia no controlada a pesar del uso de dosis máximas toleradas de estatinas. Se aleatorizó alirocumab a una dosis de 75 mg subcutáneos cada 2 semanas frente a placebo versus ezetimibe frente a placebo. Nuevamente el mismo criterio principal de reducción porcentual de LDL-c hasta la semana 24 de tratamiento y una vez más, una reducción de más del doble, en cuanto a niveles de colesterol LDL, al ser comparado con ezetimibe (50% vs 20%)<sup>9</sup>. Por último, el estudio ODYSSEY FHI y FHII, en la misma línea que los anteriores, estudió la eficacia y seguridad del alirocumab en 735 pacientes con hipercolesterolemia familiar, aleatorizándose a 75-150 mg subcutáneo cada 2 semanas de alirocumab frente a placebo. Nuevamente resultados muy satisfactorios, con reducción de hasta un 50-60% de LDL-c a favor del antiPCSK9, y con una seguridad similar al placebo<sup>10</sup>.

Después de realizar la respectiva revisión de la literatura que nos afianza la idea del importante papel que pueden llegar a tener estos antiPCSK9, no queda otra opción que estar alerta y en constante seguimiento de lo que suceda con este tipo de fármacos en el campo del tratamiento de las dislipidemias. Por otro lado, si bien es verdad que los diversos estudios presentados sobre estos anticuerpos han demostrado ser eficaces y seguros, hay que actuar con cautela ya que son necesarios ensayos con mayor número de pacientes y con end-points clínicos duros que aporten la solidez necesaria para generalizar las hipótesis aquí planteadas, y de esta manera confirmar que estamos ante unos fármacos que, en conjunto o como alternativa a las estatinas, nos permitan tratar a los pacientes con dislipidemia de forma eficaz, segura y con un beneficio clínico mantenido en el tiempo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Raal F, Scott R, Somaratne R et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Effects of AMG 145, a Monoclonal Antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) Randomized Trial. *Circulation*. 2012; 126:2408-17.
2. Sullivan D, Olsson A, Scott R et al. Effect of a Monoclonal Antibody to PCSK9 on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Intolerant Patients. The GAUSS Randomized Trial. *JAMA*. 2012; 308:2497-506.
3. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D et al. Anti-PCSK9 Antibody Effectively Lowers Cholesterol in Patients With Statin Intolerance. The GAUSS-2 Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2541-2548.
4. Marc S, Robert G, Stephen W et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events (OSLER). *N Engl J Med*. 2015 16;372:1500-9.
5. Avanzas P. RN316 en pacientes hipercolesterolémicos tratados con dosis altas de estatinas. 2012. <http://blog.revespcardiol.org/?p=747&lang=es>.
6. Avanzas P. Evaluación de la eficacia y seguridad de SAR236553 (REGN727) en pacientes con hipercolesterolemia primaria. 2012. <http://blog.revespcardiol.org/?p=359&lang=es>.
7. Avanzas P. ODYSSEY LONG TERM: Seguridad a largo plazo, tolerabilidad y eficacia de alirocumab versus placebo en pacientes de alto riesgo cardiovascular. 2014 <http://blog.revespcardiol.org/?p=1797&lang=es>.
8. Jennifer R, Michael F, Michel K et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events (ODYSSEY LONG TERM). *N Engl J Med*. 2015 16;372:1489-99.
9. Avanzas P. ODYSSEY COMBO II: Alirocumab en pacientes de alto riesgo cardiovascular con hipercolesterolemia no controlada adecuadamente con dosis máxima tolerada de estatina. <http://blog.revespcardiol.org/?p=1779&lang=es>.
10. Avanzas P. ODYSSEY FH I and FH II: Eficacia y seguridad de alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota no controlados adecuadamente con la terapia hipolipemiente actual. 2014. <http://blog.revespcardiol.org/?p=1785&lang=es>.



## DISECCIÓN AÓRTICA SIMULANDO UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

### AORTIC DISSECTION MIMICKING AN ACUTE CORONARY SYNDROME

**Autores:**

*Grados Saso D<sup>1</sup>, Ferrer Gracia MC<sup>1</sup>,  
Gayán Ordás J<sup>1</sup>, Homs Gimeno C<sup>2</sup>,  
Martínez Labuena A<sup>1</sup>, Lacambra Blasco I<sup>1</sup>*

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.  
Avenida San Juan Bosco, 15, 50009, Zaragoza.

1. Servicio de Cardiología

2. Servicio de Medicina Intensiva

**Correspondencia:**

Daniel Grados Saso. Servicio de Cardiología.  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.  
Avenida San Juan Bosco, 15, 50009, Zaragoza.

#### RESUMEN

Los síndromes aórticos agudos tienen una incidencia estimada de entre 3 a 6 casos por cien mil habitantes/año. Son una causa de dolor torácico con una elevada mortalidad y morbilidad. El pronóstico está íntimamente ligado a un diagnóstico precoz que permita un actuación terapéutica urgente. Presentamos el caso de un paciente con múltiples factores de riesgo cardiovascular y vasculopatía conocida previa tanto coronaria como periférica, ambas severas, que tras consultar por dolor torácico y siendo orientado inicialmente como un cuadro coronario se acabó diagnosticando de disección aórtica tipo A evolucionando fatalmente en un corto periodo de tiempo.

#### PALABRAS CLAVE

Dolor torácico, síndrome aórtico agudo.

#### SUMMARY

The annual incidence of acute aortic syndromes is between 3 to 6 people per 100000. They are a cause of chest pain with high mortality and morbidity. Prognosis is closely linked to an early diagnosis and an urgent therapeutic management. We present a male patient with several cardiovascular risk factors, coronary artery disease and peripheral vascular disease. Despite of acute coronary syndrome as initial diagnosis, he had a type-A aortic dissection and suffered a fatal evolution.

#### KEY WORDS

Chest pain, acute aortic syndrome.

#### INTRODUCCIÓN

Los síndromes aórticos agudos se definen como un conjunto de procesos urgentes que afectan de manera aguda a la pared aórtica. Clásicamente están constituidos por tres grandes entidades: 1) disección aórtica 2) hematoma intramural y 3) úlcera penetrante. Tienen en común que cursan con debilitamiento de la capa media aórtica y riesgo de complicaciones graves como rotura aórtica y compromiso de perfusión de órganos vitales. Se desencadenan cuando un desgarro de la íntima o una úlcera permiten el paso de sangre de la luz aórtica a la capa media o cuando una hemorragia de los vasa vasorum produce un sangrado en el interior de



la media. En el caso de la disección aórtica se produce separación de las capas de la pared con formación de una falsa luz, con o sin comunicación con la luz verdadera<sup>1</sup>.

Su incidencia estimada es de entre 3 a 6 por cien mil habitantes al año. Lo que en nuestra comunidad correspondería aproximadamente a 30-70 casos por año. La incidencia aumenta con la edad y es más alta en hombres. Sin embargo la gravedad es mayor en mujeres, en relación a presentación clínica más atípica y el consecuente retraso diagnóstico, de manera análoga al síndrome coronario agudo. El principal factor de riesgo asociado es la hipertensión arterial (hasta el 65-75% de los casos), en muchas ocasiones con mal control. También están asociados la existencia de enfermedad previa aórtica predisponente, como la dilatación de raíz aórtica y aneurismas, el consumo de tabaco, cocaína o anfetaminas, enfermedad valvular aórtica y la historia familiar.

Las dos clasificaciones más utilizadas son la de Stanford (tipo A cuando se encuentra afectada la aorta ascendente y de tipo B si no hay afectación de la aorta ascendente) y la de De Bakey (tipo I: afectación de aorta ascendente y descendente, tipo II: únicamente aorta ascendente y tipo III únicamente aorta descendente).

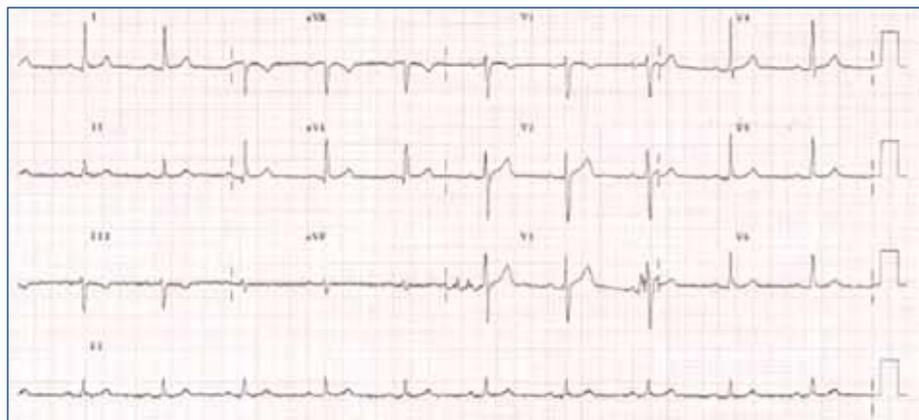
Es fundamental un diagnóstico precoz de esta entidad para mejorar su pronóstico dado que la mortalidad global sin tratamiento se estima en el 20% en las primeras 24 h y hasta el 60% en la primera semana. Por ello es de gran importancia identificar los signos y síntomas de este proceso. El dolor es el síntoma más frecuente, sus características clásicas son su comienzo brusco, el carácter lancinante e intenso acompañado de sintomatología neurológica o de otro tipo. Pero en muchas ocasiones el diagnóstico temprano no es fácil y la sospecha diagnóstica se dirige primero hacia otras entidades más prevalentes como el síndrome coronario agudo, la tromboembolia pulmonar o la pericarditis aguda e incluso procesos abdominales como la colecistitis. Además es importante recordar que, aunque clásicamente la radiografía de tórax se consideraba siempre patológica, hasta en el 20% de los casos es estrictamente normal y la asimetría de pulsos no siempre está presente<sup>2</sup>.

El tratamiento de elección de la disección de aorta torácica ascendente es la cirugía urgente, para evitar las complicaciones que amenazan la vida del paciente. Son procedimientos complejos con una alta mortalidad (estimada en torno al 25-35%)<sup>3,4</sup>. El objetivo es excluir la puerta de entrada de la disección con sustitución de aorta ascendente y arco aórtico si es preciso<sup>5</sup>. Siempre que sea posible debe intentarse reparar la raíz conservando la válvula aórtica usando la técnica de David, excepto cuando las lesiones asociadas de la raíz no lo permiten, empleando en esos casos la sustitución completa con un tubo valvulado y reimplantación de coronarias<sup>6</sup>.

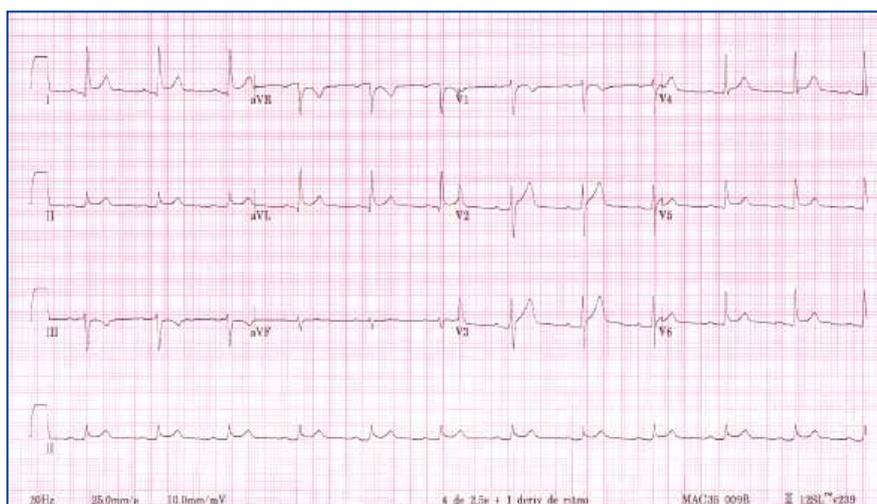
Presentamos el caso de un paciente con múltiples factores de riesgo cardiovascular y vasculopatía conocida previa tanto coronaria como periférica, ambas severas, que tras consultar por dolor torácico y siendo orientado inicialmente como un cuadro coronario se acabó diagnosticando de disección aórtica tipo A evolucionando fatalmente en un corto periodo de tiempo.

## CASO CLÍNICO

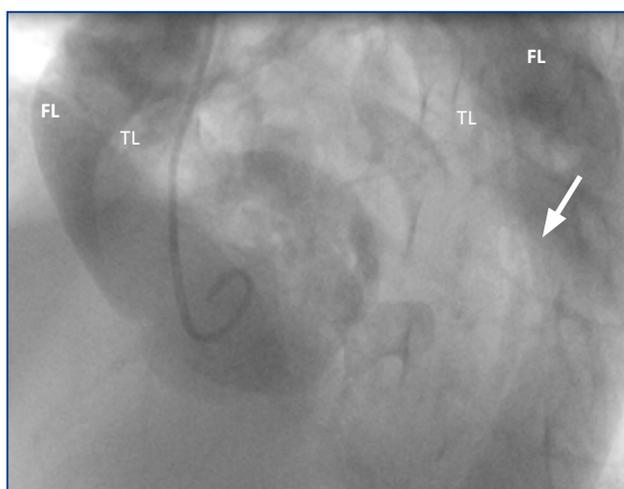
Paciente de 61 años de edad. Sin alergias conocidas. Con antecedentes de: exfumador, bronquitis crónica, arteriopatía periférica severa (aneurisma de aorta descendente intervenido de forma programada en junio de 2014 mediante implante de endoprótesis aortoiliaca asociada a by-pass femoro-femoral) y aneurisma de seno de Valsalva no coronario. Cardiopatía isquémica con coronariografía en 2008 en donde se apreció enfermedad coronaria severa multivaso que incluía el tronco común de coronaria izquierda con lechos distales de mala calidad y función ventricular conservada sin asimetrías segmentarias. Se decidió tratamiento médico y su enfermedad coronaria cursó con estabilidad clínica durante 6 años, hasta que en el episodio actual comienza en reposo con dolor precordial opresivo intenso, irradiado a mandíbula y que no cede con CFN sublingual. Atendido por 061, se administra antiagregación, y nitroglicerina endovenosa y es remitido a Urgencias. En la exploración inicial en Urgencias el paciente se encontraba afectado por dolor, con pulsos distales simétricos y el ECG (Figura 1) no mostraba alteraciones isquémicas agudas. Los marcadores de



**Figura 1:** Electrocardiograma del paciente al ingreso en planta.



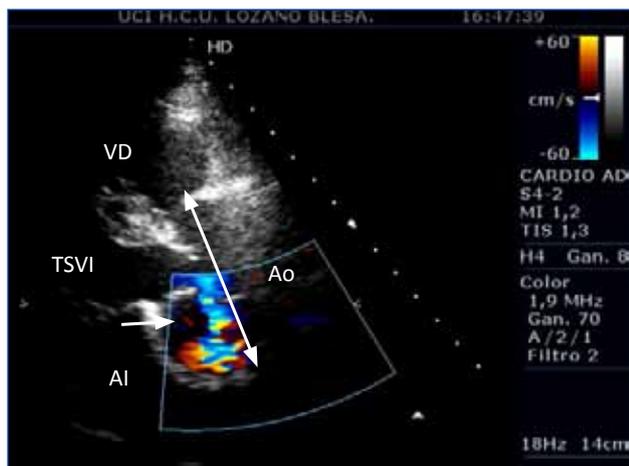
**Figura 2:** Electrocardiograma del paciente con dolor en planta. Se observa elevación de segmento ST en I, aVL, II, V5, V6.



**Figura 3:** Aortografía que muestra doble luz aórtica, con retención de contraste en la falsa luz (flechas). Se observa que la disección afecta a los segmentos aórticos proximales y se extiende a la aorta descendente (TL: verdadera luz; FL: falsa luz).



**Figura 4:** TC torácico donde se observa flap intimal a nivel aórtico (flecha roja). Se visualiza también solución de continuidad de la íntima y paso de contraste (punta de flecha).



**Figura 5:** Ecocardiograma transtorácico donde se observa importante dilatación de raíz aórtica (flecha de doble punta) y con doppler color comunicación con la falsa luz a nivel de seno de Valsalva no coronario (flecha) (TSVI: tracto de salida de ventrículo izquierdo, AI: aurícula izquierda, VD: ventrículo derecho, Ao: aorta).

daño miocárdico fueron inicialmente negativos y el paciente ingresó en Cardiología.

En planta, unas horas después, presenta dolor torácico de las mismas características. En ECG se observa elevación persistente de ST en cara lateral (Figura 2), por lo que se realizó coronariografía urgente por arteria radial derecha, observándose las lesiones ya conocidas en coronariografía previa, sin encontrar datos sugestivos de arteria responsable del evento ni imágenes de trombo ni placa rota. Se realizó una aortografía en donde se observa doble luz aórtica con paso de contraste a la falsa luz.

Con diagnóstico de disección de aorta torácica ingresó en UCI y se realiza TC toracoabdominal y ecocardiograma transtorácico que mostró dilatación de raíz aórtica con imagen de flap e insuficiencia aórtica severa. Se solicitó valoración a Cirugía Cardíaca, desestimándose por imposibilidad de pontaje aorto-coronario debido a los malos lechos distales del árbol coronario. Los marcadores de necrosis miocárdica se elevaron de forma discreta (Tn I 0.39 ng/mL). Durante las siguientes horas el paciente presentó dolor torácico recurrente, a pesar de perfusión de labetalol y morfina

endovenosos. Finalmente presentó reintensificación del dolor torácico y parada cardiorrespiratoria por asistolia y fallecimiento.

## DISCUSIÓN

En el caso de nuestro paciente, por sus antecedentes de enfermedad coronaria conocida y presentación como dolor torácico opresivo típico, inicialmente se orientó el caso como un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Posteriormente al presentar recurrencia de dolor torácico y elevación del segmento ST en el ECG se activó la alerta a Hemodinámica, sospechando una oclusión coronaria como causante del cuadro. De acuerdo con las guías de práctica clínica para el tratamiento del síndrome coronario agudo con elevación del ST, se realizó coronariografía urgente en menos de 60 minutos<sup>7</sup>. Dados los factores de riesgo cardiovascular y la elevada prevalencia de la enfermedad arterial coronaria, ante un cuadro de dolor torácico y elevación del segmento ST en el electrocardiograma, se debe realizar coronariografía, pues la probabilidad de encontrar coronariopatía es claramente mayor que de tratarse de un síndrome aórtico agudo.

Fue en la sala de hemodinámica cuando, al no encontrar nuevas lesiones coronarias agudas y persistir el dolor, se realizó aortografía que mostró la disección y la insuficiencia aórtica severa aguda asociada. La inyección de contraste yodado en la aorta a gran velocidad permite visualizar la luz aórtica y sus ramas, incluidas las arterias coronarias, así como evaluar la válvula aórtica. Aunque no es la técnica de elección para el diagnóstico de un síndrome coronario agudo, la aortografía tiene una elevada sensibilidad (en torno al 88%) y una gran especificidad ( $E=94\%$ ) en este contexto. Dada la mayor disponibilidad y rapidez de otras técnicas de imagen menos invasivas como el TC aórtico y la ecocardiografía, actualmente su indicación como técnica diagnóstica inicial en el síndrome aórtico agudo ha quedado relegada a casos muy concretos o bien se trata de hallazgos diagnósticos, como es el caso de nuestro enfermo<sup>8</sup>.

El hecho de encontrarse el paciente ingresado en un centro hospitalario terciario permitió un rápido acceso al laboratorio de hemodinámica y de esta

manera adoptar la estrategia de realización de coronariografía urgente. Tener en cuenta la posibilidad de un síndrome aórtico agudo, ante un dolor torácico con elevación del segmento ST, adquiere una importancia aún mayor en los casos en que no es posible realizar coronariografía urgente. Ya que la otra opción de reperfusión sería la fibrinólisis, con consecuencias catastróficas en un paciente con disección aórtica (favorece la progresión de la disección y las hemorragias a varios niveles). De esta manera, cuando no es posible llegar a tiempo para la realización de cateterismo cardíaco en los tiempos recomendados por las guías de práctica clínica (< 90 minutos de traslado o < 120 minutos hasta el paso de guía), puede estar justificado aun así el traslado urgente a un centro con hemodinámica, si la sospecha clínica de patología aórtica aguda es alta. Siempre valorando el tipo de enfermo ante el que nos encontramos y los signos y síntomas que presenta.

Ante la ausencia de lesiones sugestivas de síndrome coronario agudo en la coronariografía, la isquemia y las alteraciones del ECG en el caso de nuestro paciente se atribuyeron al aumento brusco de las presiones diastólicas ventriculares izquierdas por la insuficiencia aórtica aguda grave, y la hipoxemia secundaria a la insuficiencia cardíaca, que en el contexto de una cardiopatía isquémica severa y funcionalmente significativa produjo isquemia miocárdica. Aunque no en el caso presentado, la afectación de las arterias coronarias en los casos de disección aórtica también puede producirse por varios motivos. El colgajo intimal de la disección puede obstruir el orificio de la arteria coronaria, provocando así isquemia o un infarto de miocardio. Además el colgajo de la disección puede extenderse en mayor o menor medida por la arteria coronaria y producir de esta manera una obstrucción al flujo por reducción del área luminal.

El tratamiento fundamental en la disección aórtica de tipo A es la cirugía urgente ya que cuando es posible llevarla a cabo (la pared aórtica es delgada y friable y se trata de una cirugía técnicamente muy complicada), mejora la supervivencia. En nuestro caso, la importante afectación de la raíz aórtica y la imposibilidad de pontaje de las arterias coronarias limitaron las posibilidades de actuación quirúrgica

urgente. El tratamiento médico tiene como objetivos principales la estabilización del paciente, el control del dolor, el descenso de la presión arterial y reducir en lo posible la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Es de una gran importancia el control de las cifras de tensión arterial, para evitar la progresión de la disección y sus complicaciones más graves, como la rotura aórtica<sup>3</sup>. Se recomienda la reducción de la tensión arterial hasta cifras aproximadas de 100 a 120 mmHg, siempre y cuando se mantenga una adecuada perfusión de los órganos vitales. Nuestro paciente fue tratado con labetalol intravenoso en perfusión continua consiguiendo reducir las cifras de tensión arterial hasta valores adecuados sin una gran disminución de la frecuencia cardíaca, que hubiese tenido efectos indeseables sobre la insuficiencia aórtica.

En caso de supervivencia, el tratamiento y seguimiento a largo plazo tras una disección aórtica incluye un estricto control de la presión arterial y un tratamiento intensivo, en ocasiones son necesarios varios fármacos antihipertensivos. También es fundamental la realización de pruebas de imagen de la aorta y sus ramas para vigilar la aparición de complicaciones. Los protocolos de seguimiento más habituales para el seguimiento incluyen TC o RM al mes, a los tres, seis, doce, dieciocho y veinticuatro meses, con variaciones específicas en función del tamaño aórtico y los cambios en los diámetros en el seguimiento<sup>3</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V. et al. 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases. *Eur Heart J*. 2014;35:2873-926.
2. Evangelista A. Avances en el síndrome aórtico agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:428-39.
3. Braunwald's Heart Disease. Novena edición. Volumen 2. Barcelona: Elsevier Saunders; 2013.
4. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM. Population based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and pre-morbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation*. 2013;127:2031-7.
5. Stevens LM, Madsen JC, Isselbacher EM, Khairy P, MacGillivray TE, Hilgenberg AD. Surgical management and long-term outcomes for acute ascending aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:1349-57.



6. Hüseyin Ince, Christoph A Nienaber. Tratamiento de los síndromes aórticos agudos. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:526-41.
7. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054.
8. Martín Moreiras J, Cruz González I, editores. *Manual de hemodinámica e intervencionismo coronario.* Barcelona: Pulso ediciones; 2009.



## DISECCIÓN CORONARIA ESPONTÁNEA. A PROPÓSITO DE UN CASO

### SPONTANEOUS CORONARY ARTERY DISSECTION

#### **Autores:**

*Morte Romea E<sup>1</sup>, Álvarez de la Fuente LM<sup>2</sup>,  
Rubio Castro D<sup>1</sup>, Sánchez-Rubio Lezcano J<sup>2</sup>,  
Cruz Ferrer MC<sup>3</sup>*

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario "Miguel Servet", Zaragoza. España.
2. Servicio de Cardiología, Hospital Universitario "Miguel Servet", Zaragoza. España.
3. Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza. España.

Centro de trabajo y dirección:  
Hospital Universitario "Miguel Servet",  
paseo Isabel La Católica, 1-3, 50009. Zaragoza.

#### **Correspondencia:**

Elena Morte Romea.  
Teléfono: 645 958 958.  
Email: emromea@gmail.com

#### **RESUMEN**

La DCE es una causa infrecuente de síndrome coronario agudo (SCA). Aparece especialmente ligada a estados de hiperestrogenismo, y es importante en el diagnóstico diferencial del dolor torácico, por las peculiaridades del manejo y la imposibilidad de realizar fibrinólisis.

Se describe un cuadro poco frecuente de SCA por disección coronaria espontánea (DCE) en una paciente de 40 años de edad en el tercer trimestre de un embarazo gemelar, así como el abordaje terapéutico y el enfoque diferencial.

#### **PALABRAS CLAVE**

Disección coronaria espontánea, embarazo.

#### **SUMMARY**

Spontaneous coronary artery dissection is an uncommon cause of ACS. It is specially tied to hyperestrogenism states, and it is important in the diagnosis of chest pain, because of the aspects of the management and the contraindication for fibrinolysis.

We describe an uncommon case of acute coronary syndrome caused by spontaneous coronary artery dissection in a 40 years old pregnant patient, as the therapeutic approach and the differential diagnosis.

#### **KEY WORDS**

Spontaneous coronary artery dissection, pregnancy.

## DISECCIÓN CORONARIA ESPONTÁNEA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Paciente de 40 años, con antecedentes de síndrome de silla turca vacía con normofunción hipofisaria y extabaquismo de 0.5 paquetes/año. Embarazada de mellizos tras fecundación in vitro y en la 36<sup>a</sup> semana de gestación, con adecuado control obstétrico.

La paciente acude a Urgencias tras episodio de dolor torácico opresivo, de una hora de duración, sin cortejo vegetativo y sin irradiación. Presenta TA de 157/94 mmHg, 87 latidos por minuto, saturación basal del 100% y 36.3 °C. La paciente muestra un buen estado general, con correcta perfusión periférica, así como pulsos distales presentes y simétricos. El resto de la exploración física también es normal. Se realiza



ECG en el que se observa un ritmo sinusal, con ascenso del segmento T de 2 mm en derivaciones DI y aVL, y un descenso especular en DII, DIII, V2-V4 (Figura 1).

El valor de troponina I inicial es 0.18 ng/ml (VN < 0.04 ng/ml) y mioglobina de 92.9 ng/ml (VN < 65.8). El resto de la analítica básica es normal, a excepción de valores elevados de dímero D (4.131 microg/l).

Ante la sospecha de un síndrome coronario agudo, la paciente es evaluada por Cardiología. Se inicia tratamiento con AAS 100 mg y nitroglicerina en perfusión continua, quedando posteriormente la paciente asintomática y con resolución de los cambios eléctricos. Conjuntamente con Servicio de Ginecología y Anestesia, se decide realización de cesárea urgente, dado el SCA de alto riesgo, la imposibilidad actual de iniciar tratamiento antiagregante y anticoagulante completo, y la necesidad de realizar ICP al menos preferente. Durante la cirugía la paciente se mantiene estable, obteniendo producto del parto sin complicaciones. Posteriormente ingresa en Unidad de Cuidados Intensivos, alcanzando una cifra máxima de troponina I posterior de 75 ng/ml. Al día siguiente, se mantiene tratamiento con AAS 100 mg y se completa antiagregación con Clopidogrel 75 mg/24 h, continúa con Nitroglicerina en perfusión continua, se añade Heparina no fraccionada IV y se introduce IECA y betabloqueante. Al segundo día de ingreso en UCI se realiza cateterismo cardíaco, objetivando disección coronaria con origen en tronco común izquierdo y extensión hasta segmento medio de descendente anterior, siendo confirmada por técnicas

de ultrasonido intravascular (IVUS), con segmento distal sin lesiones (Figura 2). En el procedimiento se implantan 3 stents farmacoactivos directos solapados desde DA medio-distal hasta tronco común proximal (Figura 3). El resto del árbol coronario es normal.

A la octava noche de su ingreso en UCI, la paciente se despierta bruscamente por presentar nueva opresión torácica, apareciendo de nuevo cambios eléctricos en el ECG, con ascenso del segmento ST en cara inferior (Figura 4).

Se realiza coronariografía de urgencia, objetivando buen resultado de los stents implantados en TCI y DA y disección en coronaria derecha desde la cruz hacia descendente posterior (Figura 5), implantándose stent a este nivel (Figura 6). Durante el procedimiento, se produce disección de coronaria derecha proximal que se trata con colocación de stent convencional.

La evolución posterior de la paciente ha sido satisfactoria. El ecocardiograma posterior mostraba una fracción de eyección del VI en el límite inferior de la normalidad, con hipoquinesia posteroinferior media y apical, así como insuficiencia mitral grado II/IV.

## DISCUSIÓN

La disección coronaria espontánea es una causa infrecuente de SCA. Se define por la rotura de la pared coronaria de forma no traumática ni iatrogénica. Esta entidad es causa de SCA en el 0.1 - 0.4 % de los casos<sup>1,2</sup>. Aparece principalmente en mujeres jóvenes y sin factores de riesgo cardiovascular. En las últimas revisiones, el 70 % de

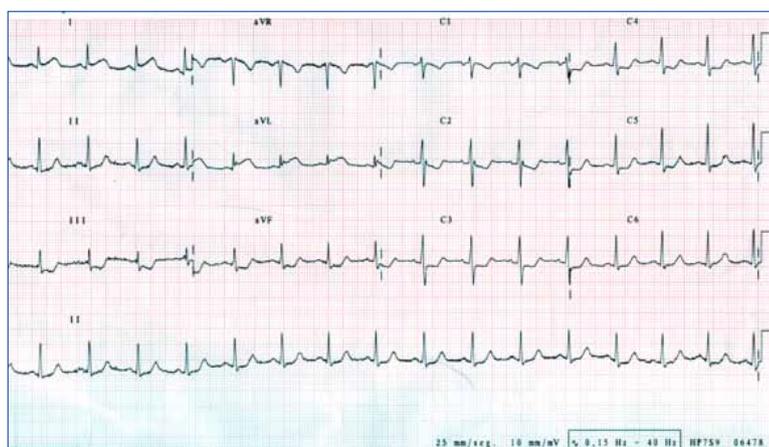


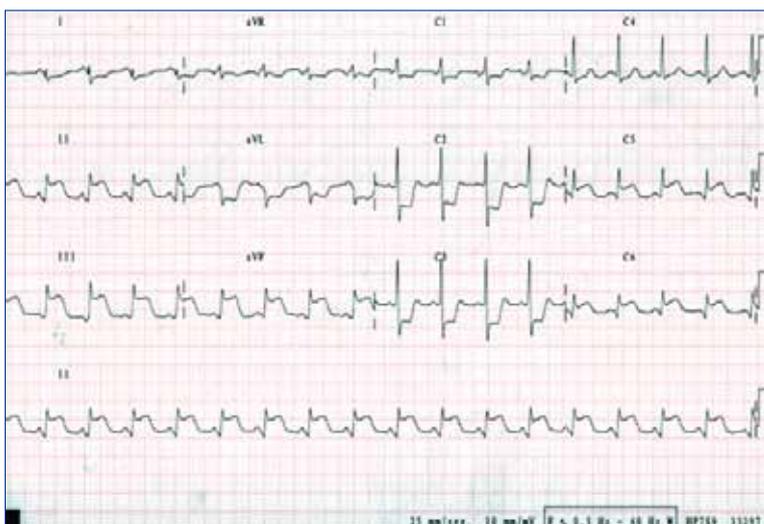
Figura 1: Elevación del segmento ST en DI, aVL. Descenso especular en V2-V5, DIII, aVF.



**Figura 2:** Disección coronaria desde el tronco común izquierdo hasta la descendente anterior



**Figura 3:** Descendente anterior tras revascularización



**Figura 4:** Elevación del segmento ST en derivaciones de cara inferior, V5-V6. Descenso especular en V2-V3.



**Figura 5:** Disección de la coronaria derecha.



**Figura 6:** Revascularización sobre la coronaria derecha Derecha.



los casos aparecen en el sexo femenino, el 30 % en relación al embarazo<sup>3,4</sup>. Hasta un cuarto de las pacientes con SCA menores de 50 años, presentaban lesiones de disección coronaria<sup>5</sup>.

Las causas más frecuentes de DCE son asociadas a estados de gestación o hiperestrogenismo, (tratamientos de estimulación ovárica, terapia hormonal sustitutiva o anticoncepción oral). Otras etiologías son las asociadas a enfermedades inflamatorias, del tejido conectivo o displasia fibromuscular. Relaciones menos frecuentes son con ejercicio físico intenso o consumo de tóxicos<sup>6</sup>.

Se produce una separación de dos de las tres capas de la pared arterial (generalmente capa media de adventicia), creando una falsa luz que obstruye el flujo distal<sup>7</sup>. Esta imagen puede ser confundida en el cateterismo con una estenosis coronaria por aterosclerosis, motivo por el cual a veces requiere confirmación por técnicas de ultrasonido intravascular, y causa de que este cuadro esté infradiagnosticado. La hipótesis de DCE asociada al embarazo, según se observa en series de autopsias, se basa en una hiperestimulación hormonal, que provocan infiltrados pericoronarios eosinofílicos, los cuales secretan sustancias líticas que producen la ruptura de las capas<sup>8</sup>.

El 87 % de los casos aparecen en el árbol coronario izquierdo. El vaso más afectado es la arteria descendente anterior<sup>5,9</sup>.

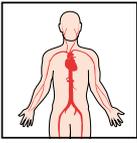
La clínica se manifiesta en el 91% de los casos con dolor torácico opresivo, un 7% con síntomas progresivos de angina inestable, y el 14% añaden arritmias ventriculares malignas. En series publicadas el 49% de los casos se presentaron como IAMCEST<sup>1,5,9</sup>.

No existe suficiente evidencia publicada sobre el tratamiento de esta entidad. Se hará en función de localización y extensión de disección, severidad de la isquemia y estabilidad clínica. Ante sospecha, es de primera elección realización de intervencionismo coronario percutáneo, asociando al tiempo tratamiento médico de síndrome coronario agudo. No obstante, el manejo de este tipo de lesión, supone un gran desafío para el intervencionismo coronario, dado el alto nivel de complejidad técnica que supone. Si no se dispone de ICP, se manejará con tratamiento médico conservador.

Ante su sospecha se contraindica la fibrinólisis, por el riesgo de progresión de la disección y hemopericardio. En la DCE por enfermedad multivaso o afectación de tronco común se recomienda cirugía de revascularización, aunque en el caso que presentamos se trató con stenting coronario<sup>10,11,12</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mortesen KH, Thuesen L, Kristensen IB, Christiansen EH. Spontaneous coronary artery dissection: aEtern Denmark Heart Registry Study. *Catheter CardiovascInterv* 2009; 74:710
2. Nishiguchi T, Tanaka A, Ozaki Y, et al. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013.
3. Leone F, Macchiusi A, Ricci R, et al. Acute myocardial infarction from spontaneous coronary artery dissection a case report and review of the literature. *CardiolRev* 2004; 12:3.
4. Romero - Rodríguez N, Fernández - Quero M, Villa Gil - Ortega M, Urbano del Mortal JA, Ballesteros Prada S, Díaz de la Llera L. Disección coronaria espontánea y sus implicaciones pronósticas a largo plazo en una cohorte de 19 casos. *RevEspCardiol*. 2010; 63: 1088 - 81.
5. Saw J, Aymong E, Mancini GB, et al. Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women. *Can J Cardiol* 2014; 30:814.
6. Sabatine M, Jaffer F, Staats P, Stones J. A 32-Year-Old woman, 3 weeks post partum, with substernal chest pain. *N Engl J Med*. 2010. 363:1264 - 73.
7. Alfonso F. Spontaneous coronary artery dissection: new insights from the tip of the iceberg? *Circulation* 2012; 126:667.
8. Basso C, Morgagni GL, Thiene G. Spontaneous coronary artery dissection: a neglected cause of acute myocardial ischaemia and sudden death. *Heart* 1996; 75: 451.
9. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012; 126:579.
10. Buys EM, Suttorp MJ, Morshuis WJ, Plokker HW. Extension of a spontaneous coronary artery dissection due to thrombolytic therapy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 33:157.
11. Zupan I, Noc M, Trinkaus D, Popovic M. Double vessel extension of spontaneous left main coronary artery dissection in young women treated with thrombolytics. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52:226.
12. Leone F, Macchiusi A, Ricci R, et al. Acute myocardial infarction from spontaneous coronary artery dissection a case report and review of the literature. *Cardiol Rev* 2004. 12:3-9.



## MIOCARDIOPATÍA NO COMPACTADA: ¿ES SUFICIENTE CON LA ECOCARDIOGRAFÍA?

### LEFT VENTRICULAR NON-COMPACTION: ¿IS ECOCARDIOGRAPHY ENOUGH FOR DIAGNOSIS?

**Autores:**

*Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, Moreno Esteban E, Castillo Lueña JE*

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

**Correspondencia:**

Javier Urmeneta Ulloa.  
Calle Felix Latassa, 28, 6C, 50006. Zaragoza.  
Email: javierurmeneta@hotmail.com

## RESUMEN

Mujer de 47 años de edad con síntomas de insuficiencia cardíaca e inicial diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica; tras el estudio complementario con RMN cardíaca se demuestra que se trata de una miocardiopatía no compactada (MNC). Se plantea la mayor sensibilidad y precisión en el diagnóstico de la RMN comparada con la ecocardiografía en casos de MNC, aplicando los criterios ya conocidos, relación entre zona no compacta y zona compacta  $> 2,3$  (en diástole) y masa de porción trabeculada mayor del 20% del total de la masa ventricular (eje corto, en telediástole)<sup>1</sup>.

## PALABRAS CLAVES

Miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía no compactada, ecocardiografía.

## SUMMARY

Woman of 47 years of age with symptoms of heart failure and initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy; Cardiac MRI shows a left ventricular noncompaction (LVNC). There is greater sensitivity and accuracy in the diagnosis of MRI compared with echocardiography in cases of LVNC, by applying the known criteria, relationship between area not compact and compact  $> 2.3$  (in diastole) and mass of portion trabeculated greater than 20% of the total of ventricular mass (short axis, in diastole)<sup>1</sup>.

## KEY WORDS

Hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, echocardiography.

A igual que sucedió inicialmente con la miocardiopatía hipertrófica, se han dado diversas denominaciones para la miocardiopatía no compactada, siendo el término más aceptado actualmente en inglés “falta de compactación del ventrículo izquierdo” (left ventricular non-compaction) o “falta de compactación aislada del ventrículo izquierdo” (isolated left ventricular non-compaction)<sup>2</sup>. Esta definición se basa en el concepto de una interrupción del proceso embrionario de compactación miocárdica, que se produce entre la quinta y la octava semana de gestación. Se desarrolla



Figura 1: Ecocardiograma transtorácico en 4 cámaras.



Figura 2: Ecocardiograma transtorácico en 2 cámaras.

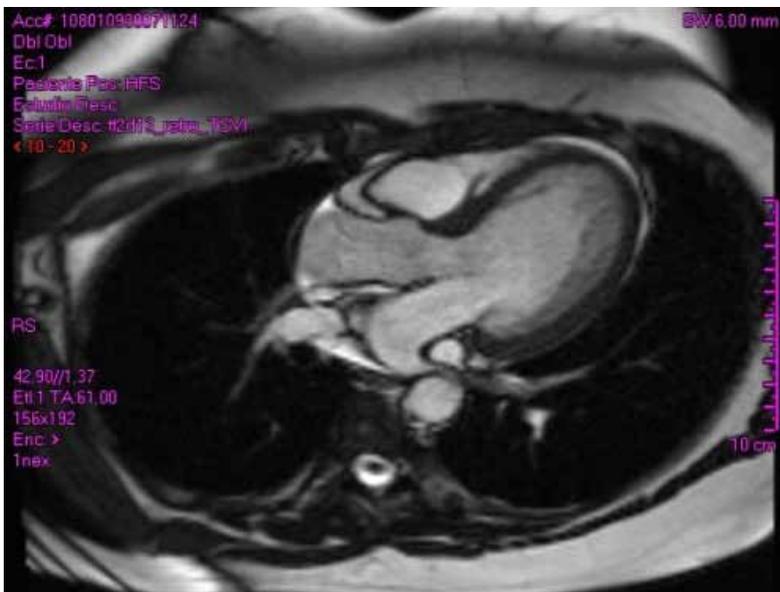
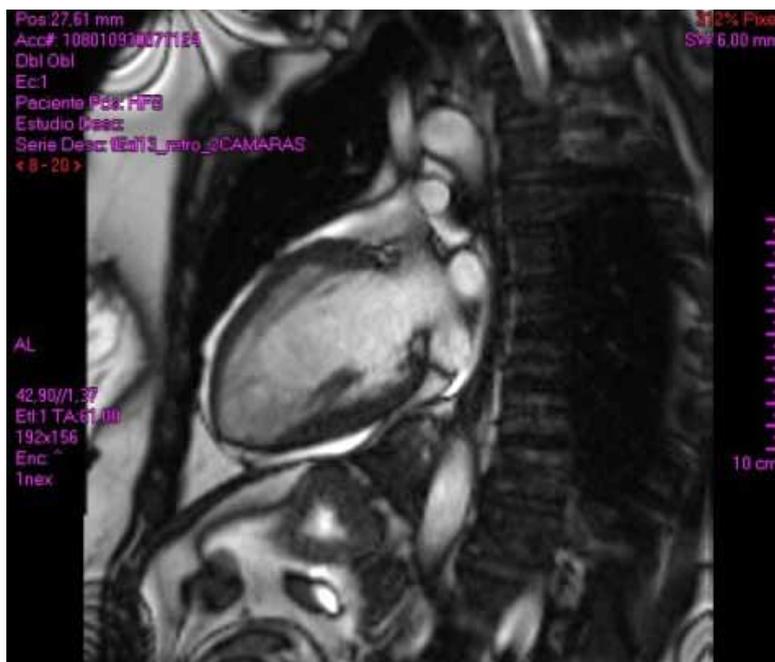


Figura 3: RMN Cardíaca. Trábeculas y no compactación.



**Figura 4:** RMN Cardíaca en plano de 2 cámaras.

desde epicardio a endocardio, desde la base al ápex y del septo a la pared lateral, lo que explicaría las localizaciones más frecuentes del miocardio no compactado<sup>2</sup>.

En el momento actual continúan siendo controvertidos los diversos criterios ecocardiográficos diagnósticos de la miocardiopatía no compactada, siendo los criterios propuestos por Jenni et al, los más frecuentemente utilizados: relación  $>2$  entre la capa no compactada y la compactada medida en sístole, trabéculas numerosas y excesivamente prominentes con recesos profundos, presencia del doppler color en los recesos y la ausencia de anomalías cardíacas coexistentes<sup>1,2,3</sup>. Debido a dicha controversia, a día de hoy existen dudas acerca de la diferencia entre la hipertrabeculación considerada como fisiológica, no asociada a patología alguna, la hipertrabeculación asociada a hipertrofia ventricular que puede cumplir criterios de miocardiopatía hipertrófica, y la verdadera falta de compactación del ventrículo izquierdo. Creemos que la tecnología ecocardiográfica actual, no permite en ciertos casos la

correcta visualización de los segmentos mayormente afectados en estas situaciones, como son los segmentos apical-lateral a pesar de disponer de técnicas con realce de ultrasonido. Así pues la RMN Cardíaca es más precisa y fiable a la hora de valorar en global los segmentos comúnmente afectados, por lo que debe de realizarse en todo aquel paciente que inicialmente se sospeche en la ecocardiografía transtorácica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mario Alfaro Díaz. F. Miocardiopatía de tipo no compacto. En: Restrepo G, Lowenstein J, Gutiérrez-Fajardo P, et al. Ecocardiografía e imagen cardiovascular en la práctica clínica. 1era ed. Bogotá: Editorial Distribuna. 2014. P. 887-894
2. Lorenz Monserrat Iglesias. Miocardiopatía no compactada: una enfermedad en busca de criterios. Rev Esp Cardiol. 2008;61:112-5
3. Claudio Almonte German y Leopoldo Perez de Isla. Imagen cardíaca en las miocardiopatías: que debe saber el clínico. En: García Fernández M, García M et al. Cardioimagen para el clínico. 1era ed. Madrid: CTO Editorial. 2015. P. 94-95

# BOLETÍN

## NORMAS DE PUBLICACIÓN

Los originales y trabajos científicos que se remitan a la Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología de cara a su publicación en la misma deberán dirigirse a:

### SOCIEDAD ARAGONESA DE CARDIOLOGÍA

Centro Empresarial Business Center  
C/. Eduardo Ibarra nº6, 50009, Zaragoza

o por e-mail: [editorrevistasac@gmail.com](mailto:editorrevistasac@gmail.com)

Y ajustarse a las siguientes normas:

Se enviarán dos originales con el texto de los artículos, con el siguiente orden en su estructura:

#### PORTADA

En la que haga constar:

- Firma de los autores solicitando su publicación en la Revista Aragonesa de Cardiología y expresando el no haber sido enviado, el artículo, para su evaluación ni publicado en otras revistas. (No será admitido ningún artículo que no aporte este condicionante).
- Sección de la Revista a la que se propone para su publicación (Artículo Original, Artículo de Revisión, Caso Clínico, Cardiología y Atención Primaria, Electrocardiograma, Imagen).
- Título.
- Autores (Nombre y Apellidos completos) y en el orden que se deseen que consten.
- Centro de Trabajo y Dirección del mismo.
- Dirección y persona a la que se dirigirse para la correspondencia. Aportando un correo electrónico al que poder dirigir las notificaciones del Editor.
- Resumen en Español e Inglés.

#### TEXTO DE TRABAJO

- Remitirse en folios de tamaño DIN/A4 escritos a doble espacio con márgenes de 2,5 cm y numera dos correlativamente. Debiendo tener una extensión máxima de 6000 palabras, excluyendo tablas y pies de figuras.
- Copia del original en soporte informático en forma de archivo de programas de texto de uso habitual.
- En las secciones de "imagen" o ECG el texto será un breve comentario, inferior en todo caso a dos folios.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Ajustarse a normas internacionales, y añadir referencias con superíndice.

- De Revista Médica. Lista de Autores. Si el número de autores es superior a seis, se incluirán los seis primeros, añadiendo la partícula latina et al.

#### FIGURAS

- Tamaño máximo de 10x15 cm, debiendo ser de calidad suficiente para permitir su reproducción, especialmente las imágenes de radiografías, ECG, Ecocardiográficas,...
- Al dorso de cada Figura se hará constar el trabajo, primer autor y el número de la figura.
- Los pies de las figuras se remitirán en una hoja o archivo de texto aparte.
- Se aconseja, si fuera posible, su presentación en soporte informático con escaneado de buena calidad a 300 ppp en formato no comprimido JPEG o TIFF. Y de modo que en el título del archivo se muestre la identificación inequívoca de la figura.
- Se aceptarán figuras a color, pero en el momento de su publicación las figuras de más de dos colores pueden no ajustarse al original, según criterios editoriales.

#### TABLAS

- Se presentará cada una en hojas independientes, debiendo ir numeradas siguiendo el orden de aparición en el texto.

#### OTRAS PAUTAS

- Se podrán remitir Cartas al Editor, con extensión inferior a 2 folios, reservándose el Comité Editorial el derecho de publicarlas y/o resumirlas.
- Ante cualquier duda de presentación se deben seguir las mismas indicaciones que se realizan como normas de publicación que se realizan como normas de publicación para la Sociedad Española de Cardiología ([www.revespcardiol.org/normas.htm](http://www.revespcardiol.org/normas.htm)).
- El comité editorial revisará los originales y podrá sugerir a los autores las modificaciones que estime oportunas, estando facultados para aceptar o rechazar los trabajos según su adecuación a los objetivos de la publicación.
- Una vez recibido el original será evaluado de forma diligente, remitiendo contestación a su autor en un plazo inferior a 60 días en el que se le informará de si ha sido aceptado o rechazado para su publicación.
- Posteriormente se informará del número de la revista y en la fecha en que será publicado, y nuevamente cuando la publicación haya sido realizada.
- Dicha información se llevará a cabo a través de mail de forma preferente, por lo que se solicita que los autores indiquen en la dirección de correspondencia un correo electrónico actualizado al que se les pueda remitir la misma.