

INNOVACIÓN Y PREVENCIÓN

4

AGOSTO 2025

- **Del Síndrome Metabólico al Cardiovascular-Renal-Metabólico**
- **Rosuvastatina + Ezetimibe, nueva asociación a dosis fija**
- **Abordaje de la Fibrilación Auricular**



Es un aporte de



Gador

Lipiben®

Ácido Bempedoico 180mg

NUEVO

Alcanzar la meta

- Una **nueva alternativa** para el tratamiento de las dislipemias⁴
- El primer fármaco que reduce eventos cardiovasculares en pacientes intolerantes a estatinas¹
- Eficaz y **sin toxicidad muscular**¹
- Una posología sencilla: **un comprimido diario**³
- Flexible en indicaciones: **en monoterapia, o combinado** con estatinas²

Referencias:

1. Laufs U et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. J Am Heart Assoc. 2019;8: e011662. 2. Keaney J et al. Bempedoic Acid and the Prevention of Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2023; 388(15):1427-1430. 3. Prospecto Lipiben® Último aprobado MSP. 4. Banach M et al. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP) Prog Cardiovasc Dis 2023; doi:10.1016/j.pcad.2023.03.001.

Siguiendo pautas internacionales, LIPIBEN® se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado. PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones. Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a farmacovigilancia@gador.com



Lipiben® por 20 y 30 comprimidos

Del Síndrome Metabólico al Cardiovascular-Renal-Metabólico

-un cambio de paradigma-

Profesor Dr. Jorge Facal Castro

La obesidad, diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica representan importantes desafíos sanitarios a nivel global y afectan a más de mil millones de personas en el mundo. Estas enfermedades, consideradas en el pasado entidades separadas, son reconocidas actualmente como trastornos interconectados que comparten mecanismos fisiopatológicos comunes y una progresión paralela.

Síndrome cardiovascular-renal-metabólico

La fuerte interrelación y conexiones fisiopatológicas entre factores de riesgo metabólico, sistema cardiovascular y sistema renal que conducen a una disfunción multiorgánica y a una presentación clínica compleja, llevó a la definición del **síndrome cardiovascular-renal-metabólico (SCRM)** por la American Heart Association en 2023⁽¹⁾.

La obesidad, diabetes tipo 2 (DM2), la enfermedad cardiovascular (ECV) y la enfermedad renal crónica (ERC) se consideran actualmente trastornos interconectados que comparten mecanismos fisiopatológicos comunes y una progresión paralela. Los mecanismos fisiopatológicos incluyen un estado de **inflamación crónica sistémica** inducido por la liberación de citoquinas proinflamatorias desde el tejido adiposo ectópico y disfuncional (IL-6, TNF- α), que exacerba la **resistencia a la insulina y el daño endotelial**, así como **activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**, contribuyendo a la hipertensión y al remodelado vascular, y el estrés oxidativo con desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la capacidad antioxidante, que induce daños en los tejidos, disfunción CV y renal.

El síndrome cardio-reno-metabólico constituye un trastorno o condición sistémica caracterizado por **interacciones fisiopatológicas entre los FR metabólicos, ECV y enfermedad renal, que en el tiempo producen disfunción multiorgánica y aumento de la mortalidad prematura, a expensas principalmente de mortalidad CV.**

Es un síndrome progresivo que empieza a edades tempranas.

Va agregando en las distintas etapas de la evolución manifestaciones subclínicas y otras clínicas, asociadas a mayor riesgo de mortalidad CV. Incluye a un amplio espectro de individuos con presencia de factores de riesgo metabólico y mayor riesgo de ECV y renal, así como a aquellos con ECV y/o renal ya establecida. Esta condición multiorgánica contempla la relación recíproca y sinérgica entre obesidad-diabetes, ERC y ECV en su sentido amplio [insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad coronaria (EC), accidente cerebrovascular (ACV), fibrilación auricular (FA) y enfermedad arterial periférica (EAP)], lo que determina un ciclo de deterioro funcional progresivo que aumenta la morbimortalidad.

Los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de Estados Unidos de Norteamérica con 11.607 participantes entre 1999 y 2020 mostraron que el 25 % de los participantes tenía al menos una afección cardíaca, renal o metabólica. También encontraron la existencia de una superposición considerable entre las afecciones del SCRM, y que el 8 % de los participantes (que asciende al 25 % de los participantes ≥ 65 años) tenía más de una afección de SCRM⁽²⁾.

La prevalencia y la carga de las condiciones del SCRM está aumentando con el tiempo y esto puede estar relacionado con el aumento de la edad, la prevalencia de DM2 y obesidad, la inactividad física y un control deficiente de la hipertensión arterial (HTA)⁽³⁾. La prevalencia de condiciones de SCRM superpuestas también está aumentando, estimándose aproximadamente en 25-30 % a nivel mundial⁽⁴⁾.

* El Dr. Jorge Facal es Director de Unidad Académica Médica "1" de la Facultad de Medicina de la UdelAR y Director del Depto. de Medicina del Hospital Británico.

Existe una fuerte conexión entre la obesidad, la DM2, la IC y ERC. Cada condición contribuye a la aparición y progresión de las otras.

Los pacientes con múltiples afecciones del SCRM tienen riesgo de mayor mortalidad. En pacientes con DM2 y ERC, la diferencia de riesgo ajustada para mortalidad CV fue del 16 %, en comparación con los riesgos conferidos por la DM2 (3 %) o la ERC sola (6 %)⁽⁵⁻⁸⁾.

Existen además otras enfermedades asociadas a la adiposidad como la *enfermedad esteatósica hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD por sus siglas en inglés; anteriormente denominada esteatosis hepática no alcohólica)* que afecta a casi el 30 % de la población adulta general y aumenta aún más la inflamación sistémica y la resistencia a la insulina⁽⁹⁾. Los individuos con obesidad tienen mayor frecuencia de apnea obstructiva del sueño (AOS), hipogonadismo y de varios tipos de cáncer.

Las Guías de Práctica Clínica de EASL-EASD-EASO del manejo de MASLD de 2024, incluyen los criterios cardiometabólicos en la definición y el diagnóstico de esta enfermedad. La MASLD es un factor desencadenante como

también una consecuencia de la disfunción metabólica. La progresión a esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (*MASH*) está estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina y la obesidad, creando una relación bidireccional que favorece el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis, la IC y la ERC⁽¹⁰⁾.

Los trastornos cardiometabólicos comunes asociados con MASLD incluyen sobrepeso/obesidad (~90 %), prediabetes/DM2 (~60 %), prehipertensión/hipertensión arterial (~85 %), hipertrigliceridemia (~75 %), HDL-C (~60 %) e IC con FEVI preservada (*FEp*, ~50 %)^(11,12).

Los individuos con MASLD presentan un mayor riesgo de mortalidad CV, ECV no mortal, enfermedad coronaria, IC, ERC, DM2, y apnea obstructiva del sueño (AOS)⁽¹⁰⁾.

Si bien la definición de SCRM de la AHA de 2023 estableció las bases para la integración patológica de estos sistemas, no contempló la participación del hígado (*MASLD/MASH*) en este proceso. La ampliación a un **síndrome cardiovascular-renal-hepático-metabólico (SCRHM)** la contemplaría,

Test de Autoevaluación

- Señale las afirmaciones correctas (**pueden ser más de una**) en relación con los artículos del fascículo.
- Recomendamos realizar el test antes de leer los artículos y luego de su lectura.
- Las respuestas correctas se publican en la **página 16**.

Síndrome cardiovascular-renal-metabólico

1. Señale cuál condición no quedó incluida en la definición de SCRM de la AHA 2023, pero se postula para formar parte de una definición ampliada del síndrome:

- A. Enfermedad coronaria asociada a angina variante.
- B. Enfermedad arterial periférica con claudicación intermitente.
- C. Enfermedad esteatósica hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD).
- D. Fibrilación auricular no valvular.

2. Indique cuál de los siguientes factores de riesgo se considera no modificable:

- A. Resistencia a la insulina.
- B. Antecedentes familiares.
- C. Hipertensión arterial.
- D. Dislipidemia.

3. Señale cuál es la principal novedad del score PREVENT presentado por la AHA/ACC en 2023 respecto a otras calculadoras de riesgo cardiovascular:

- A. Solo estima el riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años.
- B. Incluye el riesgo de insuficiencia cardíaca en la evaluación total del riesgo CV.
- C. Se aplica únicamente a personas mayores de 65 años.
- D. Excluye los determinantes sociales adversos a la salud (DSAS).

Rosuvastatina + ezetimibe

1. Señale cuál constituye una ventaja significativa de esta combinación a dosis fija:

- A. Al administrar dosis menores, puede disminuir los efectos adversos.
- B. Aumenta significativamente la eficacia.
- C. Mejora la adherencia al tratamiento.
- D. Contrarresta las interacciones farmacológicas.

dado el mayor riesgo, con mecanismos fisiopatológicos y estrategias de tratamiento comunes⁽¹³⁾.

Un reciente metaanálisis de 13 estudios de cohortes observacionales (*que incluyó más de 1,2 millones de personas*) demostró que MASLD se asoció significativamente con incremento del riesgo de incidencia de ERC de hasta 1,5 veces con un tiempo de seguimiento de 10 años⁽¹⁴⁾.

Factores de riesgo del SCRM

Los factores de riesgo del SCRM pueden clasificarse en modificables y no modificables.

Entre los factores modificables se destacan:

- Obesidad central y adiposidad visceral, asociadas a inflamación sistémica.
- Resistencia a la insulina y DM2.
- Dislipidemias: niveles elevados de C-LDL y RG, y niveles bajos de C-HDL.
- HTA.

Los factores no modificables incluyen:

- Edad.
- Antecedentes familiares.
- Factores genéticos.

Los determinantes sociales adversos a la salud (DSAS), como factores económicos, sociales, ambientales y psicológicos, entre los que se cuentan el acceso limitado a la atención médica, y estilos de vida poco saludables, tienen impacto en la salud cardio-reno-metabólica.

Además de los factores de riesgo tradicionales, existen otros que incluyen patologías inflamatorias crónicas (*p. ej., psoriasis, artritis reumatoidea, lupus, infección por VIH*), grupos demográficos de alto riesgo, alta carga de DSAS, trastornos mentales (*p. ej., depresión y ansiedad*), trastornos del sueño (*p. ej., AOS*), factores de riesgo específicos del sexo como historia de menopausia precoz (*edad < 40 años*), resultados adversos del embarazo (*p. ej., trastornos hipertensivos del embarazo, parto prematuro, bajo peso al nacer*), ovario poliquístico, disfunción eréctil, proteína C reactiva de alta sensibilidad elevada ($\geq 2,0 \text{ mg/l}$), historia familiar de ERC, antecedentes familiares de DM2.

Estos factores aumentan la probabilidad de progresión a lo largo de las etapas del SCRM con los riesgos asociados de enfermedad CV e insuficiencia renal.

2. Respecto a los resultados del estudio RACING, ¿cuáles afirmaciones son correctas?

- A. Rosuvastatina 10 mg + ezetimibe fue inferior a rosuvastatina 20 mg en monoterapia.
- B. La combinación tuvo mayor tasa de interrupción por efectos adversos.
- C. La combinación mostró menor eficacia para reducir el LDL-C.
- D. La combinación fue no inferior a la monoterapia para la variable primaria.

3. ¿Cuál característica de seguridad caracteriza a rosuvastatina respecto a otras estatinas?

- A. Es metabolizada completamente por el citocromo P450.
- B. Tiene una alta lipofilia, disminuyendo su ingreso a células musculares.
- C. Es una estatina hidrofílica, con baja tasa de miopatía y rabdomiólisis.
- D. Aumenta significativamente la eliminación renal de colesterol.

Abordaje de la Fibrilación Auricular

1. ¿Cuál fue la principal ventaja de la crioablación sobre los fármacos antiarrítmicos en los estudios CRYO-First, EARLY-AF y STOP-AF First?

- A. Reducción de la necesidad de marcapasos.
- B. Disminución significativa en la recurrencia de taquiarritmias auriculares.
- C. Mayor facilidad para realizar resonancia magnética.
- D. Eliminación completa de los síntomas en todos los pacientes.

2. Hallazgo que se observó en el estudio PROGRESSIVE-AF a los 36 meses de seguimiento:

- A. No hubo diferencia entre crioablación y fármacos.
- B. La crioablación aumentó la progresión a FA persistente.
- C. La crioablación redujo la incidencia de FA persistente.
- D. Los pacientes del grupo fármacos mostraron menos eventos adversos.

3. Según el estudio CASTLE-AF, marque los beneficios observados en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con ablación:

- A. Mayor necesidad de múltiples procedimientos.
- B. Reducción del end point primario de muerte u hospitalización por IC.
- C. Mayor frecuencia de progresión a FA permanente.
- D. Aumento de la necesidad de tratamiento farmacológico.

Estadificación

La AHA clasifica el SCRM en **cinco etapas progresivas** que reflejan la fisiopatología, el espectro de riesgo y las oportunidades para la prevención y el tratamiento óptimo a lo largo del continuum del mismo.

Etapla 0: Individuos sin factores de riesgo CV (*glucemia, presión arterial y perfil lipídico normales*), ausencia de adiposidad excesiva/disfuncional (*IMC y perímetro de cintura normales*), sin evidencia de ERC, o ECV subclínica o clínica.

Etapla 1: Se divide en 2 subcategorías:

- **Etapla 1a:** Exceso de adiposidad, manifestada por sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) o perímetro de cintura normal alto ($\geq 80/94 \text{ cm}$ para mujeres/hombres), u obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) u obesidad abdominal (*perímetro de cintura $\geq 88/102 \text{ cm}$ para mujeres/hombres*)⁽¹⁵⁾.
- **Etapla 1b:** Adiposidad disfuncional que se manifiesta por el depósito de grasa visceral y ectópica en órganos como el hígado, corazón, músculos esqueléticos, páncreas y riñones, como marcador de mayor riesgo CV, independientemente del IMC⁽¹⁶⁾.

En esta etapa se ubican los individuos con peso corporal normal, pero que presentan un conjunto de factores de riesgo CV, como insulinoresistencia, tolerancia anormal a la glucosa (*incluyendo DM y prediabetes*), perfil lipídico aterogénico e HTA, y que están independientemente asociados con un aumento del riesgo de IC y de disfunción diastólica⁽¹⁷⁾.

Etapla 2: Se define por la presencia de factores de riesgo metabólico (*HTA, hipertrigliceridemia, SM, DM*) y/o la presencia de un riesgo bajo o moderado de ERC, según la clasificación KDIGO⁽¹⁾.

Etapla 3: Incluye a pacientes con ECV aterosclerótica (*ECVA*) subclínica o IC subclínica en individuos con exceso de adiposidad/disfuncional y presencia de factores de riesgo metabólico o ERC⁽¹⁾.

Los equivalentes de riesgo de ECV subclínica incluyen un riesgo CV muy alto a 10 años estimado con las calculadoras de riesgo recomendadas por la Sociedad Europea de Cardiología (*ESC*) y un riesgo de ERC alto o muy alto (*según la clasificación KDIGO*).

La IC subclínica, según la definición de las directrices AHA/ACC de 2023, se refiere a pacientes en una etapa temprana de disfunción cardíaca caracterizada por cambios estructurales y funcionales cardíacos, que a menudo son asintomáticos,

pero detectables mediante pruebas de imagen o biomarcadores específicos⁽¹⁸⁾.

Etapla 4: se define por la presencia de ECV clínicamente manifiesta, como enfermedad arterial coronaria (*EAC*), IC, ACV, EAP y FA, en personas con exceso de adiposidad/disfuncional y otros factores de riesgo como ERC⁽¹⁾.

La etapa 4 se divide a su vez en:

- **Etapla 4a** que se refiere a individuos sin enfermedad renal terminal.
- **Etapla 4b** que incluye a individuos con enfermedad renal terminal⁽¹⁾.

Las designaciones de ERC de riesgo moderado, alto y muy alto se definen mediante el mapa de KDIGO, que crea categorías basadas en combinaciones de TFGe y albuminuria. Las clasificaciones KDIGO de ERC de riesgo moderado, alto y muy alto reflejan un riesgo creciente de insuficiencia renal, ECV y mortalidad por todas las causas⁽¹⁹⁾.

Valoración clínica y paraclínica

El diagnóstico del SCRM debe ser precoz, comenzando *antes de los 21 años* con la valoración de sobrepeso u obesidad, presión arterial (*PA*), DSAS, perfil lipídico, glucemia. Si existe sobrepeso o historia familiar relacionada se deben considerar otros biomarcadores metabólicos como prueba de tolerancia oral a la glucosa, hemoglobina glicosilada A1c (*HbA1c*), y transaminasa glutámico-pirúvica (*TGP*) o alanina aminotransferasa (*ALT*).

A partir de los 30 años se propone incorporar la estimación del riesgo de ECV y, si es necesario, iniciar terapias cardioprotectoras basadas en guías con miras a regresar el estadio del SCRM. La detección y el abordaje precoces pueden maximizar el beneficio de la protección cardiorrenal, especialmente entre los más jóvenes^(20,21).

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa se pesquisan mediante la determinación periódica (*según la etapa del SCRM*) de la glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada (*HbA1c*) y si fuera necesario la curva de tolerancia a la glucosa. El control de la glucosa en ayunas o la HbA1c varía según el estadio del paciente: una vez cada 3 a 5 años para el estadio 0, cada 2 a 3 años para el estadio 1 y anualmente o una vez cada 2 años para el estadio 2⁽²²⁾.

La valoración del perfil lipídico (*colesterol total, C-LDL, C-HDL, TG y lipoproteínas*) permite la detección temprana y tratamiento de anomalías metabólicas, previniendo el riesgo de ECV.

En los individuos con SCRM, se recomienda para adultos en etapa 0 detección de componentes del SM (*PA, TG, C-LDL e hiperglucemia*) cada 3 a 5 años. En personas en etapa 1 se recomienda realizar pruebas de detección de SM cada 2 o 3 años.

Para personas en etapa 2 o superior, ya con factores de riesgo metabólico, se recomienda una evaluación anual de sus componentes⁽¹⁾.

La Sociedad Europea de Aterosclerosis recomienda medir la lipoproteína(a) [Lp(a)] al menos una vez en la edad adulta e interpretar los resultados en relación con el riesgo CV general del paciente. Los estudios epidemiológicos y genéticos confirman una relación causal entre los niveles elevados de Lp(a) y los eventos CV mayores. Ante niveles elevados permite intervenciones tempranas, modificando el estilo de vida e intensificando el control de los factores de riesgo, para reducir la incidencia de ECV⁽²³⁾.

La uricemia es otro biomarcador útil, fuertemente asociado con la aterosclerosis, la ECV, la ERC, la obesidad, la DM2 y la MASLD^(24,25).

Solo el 6 % de la población mundial y el 10 % de aquellos con factores de riesgo de ERC conoce su estatus renal. La albuminuria es a menudo un marcador más temprano de ERC y de mayor riesgo CV que la disminución de la TFG⁽²⁶⁾.

La relación albúmina/creatinina urinaria (RACu) se realiza en una muestra de orina matinal, sin necesidad de recolectar orina de 24 horas.

Las pruebas de función renal, incluyendo la estimación de la TFG⁽²⁷⁾ y la RACu, deben realizarse anualmente en pacientes con diabetes tipo 1, comenzando 5 años después del diagnóstico, y al menos una vez al año en personas con DM2, desde la primera visita, según las recomendaciones de la ADA⁽²⁷⁾.

En personas con ERC, estas pruebas deben realizarse de 1 a 4 veces al año, dependiendo del estadio de la enfermedad renal⁽²⁸⁾.

En individuos con DM2, prediabetes o 2 o más factores de riesgo metabólico usando el índice FIB-4, se recomienda la detección precoz de MASLD con seguimiento anual mediante transaminasas y elastografía hepática para determinar el grado de fibrosis. Esto ayuda a identificar la enfermedad antes de su progresión a etapas más avanzadas de lesión hepática⁽²⁹⁾.

Con respecto a la valoración CV, en pacientes de alto riesgo (*edad, comorbilidades y calculadoras de riesgo*) se recomienda el despistaje de IC subclí-

nica mediante ecocardiograma o biomarcadores cardíacos como péptido natriurético tipo B N-terminal (*NT-proBNP*) o troponinas cardíacas T o I de alta sensibilidad⁽¹⁾.

Los biomarcadores inflamatorios como proteína C reactiva de alta sensibilidad pueden indicar mayor riesgo de ECV en personas que aún no tienen una enfermedad cardíaca diagnosticada.

La medición del **score de calcio coronario** es razonable en personas con riesgo intermedio de ECVA a 10 años para guiar el uso de estatinas en esta población⁽³⁰⁾. Los estudios funcionales de isquemia (*ergometría, ecocardiograma de stress, centellograma miocárdico*), angiotomografía coronaria, imágenes vasculares (*ecodoppler arterial de distintos sectores*) se solicitan en casos de que exista sospecha clínica.

Estimación del riesgo cardiovascular

La ESC recomienda el uso de modelos de predicción para estimar el riesgo a 10 años de ECV mortales y no mortales. Se han desarrollado calculadoras de riesgo cuya limitación es que no todos los factores de riesgo están incluidos, se basan en modelos matemáticos donde la edad tiene un peso importante, no tienen en cuenta el tiempo de exposición al factor de riesgo, las estimaciones son a 10 años, se aplican a mayores de 40 años, y solo refieren a riesgo CV.

La American Heart Association/American College of Cardiology (*AHA/ACC*) presentaron en 2023 un nuevo predictor de riesgo cardiovascular llamado PREVENT, para personas norteamericanas de 30 a 79 años sin ECV conocida. Esta herramienta incluye el IMC, la TFG^(31,32) y (*opcionalmente*) la HbA1c y la RACu. La nueva calculadora refleja el cambio de paradigma sobre el riesgo de ECV, ya que las enfermedades metabólicas (*incluidas obesidad y diabetes*) y la ERC, multiplican el riesgo de desarrollar ECV. Se mantienen los factores de riesgo tradicionales como tabaquismo, HTA e hipercolesterolemia, incorporando los DSAS^(31,32). Este score proporciona estimaciones para la ECV en general y estimaciones separadas para la ECVA (*es decir, EAC y ACV*) y para IC.

Por primera vez, el riesgo de IC se integra en la evaluación total del riesgo de ECV y puede calcularse por separado, considerando su mayor prevalencia en personas con DM o ERC.

Además, PREVENT estima el riesgo a 10 años para personas de 30 a 79 años y dado que pocos jóvenes presentan un alto riesgo de ECV a 10 años, la nueva herramienta permite estimaciones del riesgo a 30 años para personas de 30 a 59 años, lo que es muy importante para iniciar antes y de forma integral la prevención de la ECV.

Esta calculadora se basa en datos de una muestra de más de 6 millones de personas norteamericanas, pero aún debe ser validada para poder aplicarse en otras poblaciones.

Estrategias terapéuticas

La asistencia de las personas con SRCM puede ser abordada por distintos especialistas en forma fragmentada, o en forma global por médicos internistas. La integración de otros especialistas conformando equipos multidisciplinarios se vuelve necesaria en etapas más avanzadas.

Estrategia terapéutica en el SRCM en Etapa 0

La educación e implementación de un estilo de vida saludable son los pilares en etapa 0, prevención orientada a mantener la salud CV.

Estrategia terapéutica en el SRCM en Etapa 1

La adiposidad excesiva o disfuncional es la causa subyacente de las lesiones orgánicas asociadas al SRCM. Por este motivo, **el manejo en etapa 1 se centra en la pérdida de peso para prevenir la aparición de factores de riesgo metabólico**. La obesidad se asocia con SM y también con un aumento de la morbilidad, incluso en personas sin SM^(33,34). **La pérdida de peso se asocia con una mejoría del pronóstico CV y renal en sujetos obesos o con sobrepeso**⁽³⁵⁻³⁷⁾.

El tratamiento de la obesidad debe ser integral y sostenido en el tiempo, con cambios del estilo de vida, dieta y actividad física. Se recomienda incentivar el ejercicio al menos de 150 minutos a la semana, en intensidad moderada/alta. La dieta mediterránea se asocia con pérdida de peso del 5 al 10 %, mientras que la actividad física tiene efectos moderados en la pérdida de peso, pero es importante para mantener la pérdida de peso y reducir el riesgo CV⁽³⁸⁾.

Si con las medidas previas no se logra una pérdida de peso suficiente se puede considerar el uso de fármacos para la obesidad en pacientes con obesidad o sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada. Las terapias basadas

en incretinas, como los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (*ar-GLP-1*), como **semaglutida y tirzepatida**, han revolucionado el tratamiento de la obesidad, logrando reducciones de peso significativas y disminución de eventos CV en personas con obesidad y ECV⁽³⁹⁾. Una reducción del peso corporal > 5 % es considerada el umbral significativo para mejorar la salud cardiometabólica; aunque, reducciones > 10 % producen beneficios CV adicionales y son necesarias para mejorar las complicaciones de la obesidad^(38,40).

El descenso de peso también permite la mejoría de otras complicaciones relacionadas con la obesidad, como la MAFLD, apnea del sueño o incluso el riesgo de cáncer.

Estrategia terapéutica en el SRCM en Etapa 2

En la etapa 2 se indican **tratamientos cardio y nefroprotectores** con el objetivo de prevenir la ECVa y su progresión a ECV subclínica o clínica. Ello se basará en el perfil o fenotipo de cada paciente, incluyendo **inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (iSRAA), estatinas, ezetimibe, inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9), inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2), dapa o empagliflozina, ar-GLP-1 y antagonistas del receptor mineralocorticoide no esteroideo (ARMne), como la finerenona**.

El manejo de la HTA incluye modificación del estilo de vida, dieta equilibrada baja en sodio y la farmacoterapia cuando sea necesario. El objetivo es mantener una PA < 130/80 mmHg en pacientes con y sin diabetes. El uso de un iSRAA, **IECA o ARA II**, forma parte del régimen antihipertensivo en pacientes con diabetes y albuminuria y en pacientes con ERC, para brindar una protección adicional de la función renal.

Ha cambiado el paradigma del tratamiento de la DM2 desde un enfoque glucocéntrico a un tratamiento con objetivos para reducir el riesgo y la mortalidad CV. El objetivo glucémico debe ser individualizado de acuerdo a la expectativa de vida y la fragilidad de la persona.

Se deben priorizar los fármacos con beneficio CV demostrado y bajo riesgo de hipoglucemias ya que estas a su vez aumentan el riesgo CV⁽⁴⁰⁾.

El objetivo terapéutico en pacientes con DM2 es alcanzar una HbA1c < 7 %, para lo cual se cuenta con iSGLT2 y con ar-GLP-1, que además reducen el riesgo de ECV. Los iSGLT2 deben priorizarse en

Pronóstico de la ERC por categorías de TFG y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías de albuminuria persistente		
				Descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve <30 mg/g <3 mg/mmol	Aumento moderado 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Aumento grave >300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías de TFGe (ml/min/1,73 m ²) Descripción e intervalo	G1	Normal a alto	≥90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	<15			

■ riesgo bajo (sino hay otro marcador de enfermedad renal crónica) - ■ riesgo moderado - ■ riesgo alto - ■ riesgo muy alto

personas con ERC con TFGe ≥ 20 ml/min/1,73 m², debido a su efecto renoprotector, y a la disminución de hospitalizaciones por IC y de eventos CV adversos mayores. Es razonable mantenerlos si la TFGe cae por debajo de 20 ml/min/1,73 m² (41).

La reducción de la albuminuria en pacientes con DM2 reduce el riesgo de Enf. CV y renal (42).

Los ar-GLP-1 pueden priorizarse en obesidad de grado II o superior (IMC ≥ 35 kg/m²), HbA1c ≥ 9 % o pacientes que reciben dosis altas de insulina, dado su impacto en el peso, resistencia a la insulina, reducción de eventos CV mayores y disminución del riesgo de progresión de la ERC. La **semaglutida** presenta además un efecto antiproteinúrico y mejora la RACu en adultos con sobrepeso/obesidad y DM2 (43).

En pacientes con bajo riesgo, sin ECV establecida y sin daño de órgano blanco, con scores de riesgo < 10 % se puede iniciar el tratamiento hipoglucemiante con metformina. En personas que persisten con HbA1c $\geq 7,5$ % a pesar del tratamiento con un iSGLT2 o un ar-GLP-1 se recomienda el uso de metformina para ayudar a alcanzar los objetivos glucémicos (1).

Se debe considerar el uso combinado de iSGLT-2 y ar-GLP-1 en pacientes diabéticos con múltiples factores de riesgo en el contexto de ECV o previsión de riesgo elevado de ECV (38).

Estudios clínicos recientes muestran buenos resultados con agonistas duales del receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) [a-GIP/GLP-1] **tirzepatida** (44).

El objetivo de C-LDL dependerá de la estratificación de riesgo. En prevención primaria de la ECVA, las personas de 40 a 75 años con un C-LDL de 70 a 190 mg/dl y riesgo intermedio (7,5-20 %) deben iniciar un tratamiento con estatinas de intensidad moderada para reducir el C-LDL entre un 30 % y un 49 % (recomendación de clase I). En prevención secundaria, el objetivo terapéutico es que los niveles de C-LDL desciendan por lo menos un 50 % con respecto al valor basal o hasta que el paciente alcance el objetivo recomendado según su perfil de riesgo CV (C-LDL <55 mg/dl para personas aparentemente sanas menores de 70 años con riesgo muy alto, y <70 mg/dl para personas con alto riesgo).

La mayoría de las personas con DM2 presentan un riesgo intermedio o alto de ECVA, por lo que se recomiendan estatinas de intensidad moderada a alta, pudiendo añadir ezetimibe en personas con un riesgo previsto alto de ECVA, con el objetivo de reducir el C-LDL en ≥ 50 % (45).

La hipertrigliceridemia, aumenta el riesgo de ECVA.

Ante riesgo estimado intermedio o alto de ECVA se recomienda el uso de estatinas para reducir modestamente los TG (10 %-30 %) (1).

La DM y la HTA aumentan el riesgo de ERC que amplifica el riesgo de ECVA, IC, arritmias, hipoglucemia y mortalidad prematura. Todos los pacientes con ERC deben recibir la dosis máxima tolerada de un IECA o un ARA II, y un iSGLT2 (46,47). Los iSGLT2 son un pilar fundamental para la ERC, independientemente de la presencia de DM2, para reducir el riesgo renal y CV (44,48-51).

Al iniciar iSRAA o iSGLT2, se espera una disminución de la TFGe, con aumentos leves a moderados de la creatinina sérica: $\leq 30\%$ para iSRAA y $3\text{--}10\%$ para iSGLT2. Ante ello no se deben suspender el iSRAA ni los iSGLT2 si no hay signos de depleción del volumen extracelular⁽⁵²⁾.

Según las guías KDIGO 2024, los iSGLT2 tienen una recomendación de clase 1A para todos los pacientes con DM2, ERC y una TFGe ≥ 20 ml/min/1,73 m². Se recomiendan en pacientes con ERC no diabéticos con TFGe ≥ 20 ml/min/1,73 m² y un RACu > 200 mg/g y aquellos con IC, independientemente de la albuminuria⁽⁴⁶⁾.

Los estudios CREDENCE, DAPA-CKD Y EMPA-KIDNEY mostraron riesgo cardiorrenal persistente pese al uso de iSGLT2 para reducir la progresión de ERC y el riesgo de eventos CV⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

En pacientes con ERC con una TFGe > 25 ml/min/1,73 m² y un RACu > 30 mg/g, tratados con las dosis máximas toleradas de IECA/ARA II, se considerará el uso de un ARM no esteroideo, como finerenona, con o sin i-SGLT2, para reducir eventos CV y renales (*recomendación IA de la ESC*). El tratamiento con finerenona se puede mantener hasta TFGe > 15 ml/min/1,73 m²^(56,57).

Estrategia terapéutica en el SRCM en Etapa 3

El objetivo en la etapa 3 es prevenir la progresión de la enfermedad con intervenciones intensivas ante IC subclínica o ERC de alto riesgo.

La aterosclerosis subclínica, evidenciada por la puntuación del score de calcio coronario, es un indicador de mayor riesgo cardiovascular, tanto en la población general como en personas con ERC o diabetes. Un valor del score de calcio coronario mayor a 100 es indicación del uso de estatinas en dosis de alta intensidad. La AHA recomienda estatinas en todos los pacientes diabéticos de 40 a 75 años, independientemente de los valores del score de calcio coronario⁽¹¹⁾.

De acuerdo a las guías ACC/AHA el manejo de la IC subclínica se basa en cambio del estilo de vida e inicio de fármacos para prevenir o retrasar la progresión a IC clínica o sintomática⁽¹⁸⁾.

Estrategia terapéutica en el SRCM en Etapa 4

En la etapa 4 se recomienda el tratamiento con i-SGLT2 (**empagliflozina, dapagliflozina**) en pacientes con IC, independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Las personas con IC con FEVI reducida (*ICFEr*) requieren terapia cuádruple, iSRAA, o antagonistas del receptor de la angiotensina-**neprilisina (ARNI)**, **betabloqueantes**, ARM esteroideos e **iSGLT2**, con la posible adición de un **diurético**. En pacientes con IC con fracción de eyección moderadamente reducida (*ICFEmr*), se recomienda si fuera necesario agregar a los iSGLT2 otros componentes de la terapia cuádruple⁽⁵⁷⁾.

Los iSGLT2 constituyen un pilar fundamental en el manejo de la IC en todo el espectro de fracciones de eyección, reduciendo las hospitalizaciones por IC y la mortalidad CV, independientemente de que sean o no diabéticos⁽⁵⁸⁻⁶²⁾.

El estudio FINEARTS-HF demostró que la **finerenona** reduce significativamente los eventos CV y el empeoramiento de la IC en pacientes con IC con fracción de eyección preservada (*ICFEp*) o ICFEmr. Estos resultados la posicionan junto con los iSGLT2 como un pilar de tratamiento en pacientes con ICFEmr o ICFEp⁽⁶³⁾.

Los ar-GLP1 mejoran la calidad de vida de los pacientes con ICFEp. Los datos combinados de los estudios STEP (*pacientes con IC*), FLOW (*pacientes con DM2 y ERC*) y SELECT (*pacientes con ECVA o EAP*) mostraron que la **semaglutida** redujo el riesgo de muerte cardiovascular o IC en un 31 % en comparación con placebo⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

La **tirzepatida** también mostró una mejoría significativa en la variable combinada de muerte por causas CV o empeoramiento de la IC y cambio en el estado de salud en pacientes con obesidad e ICFEp⁽⁶⁴⁾.

Bibliografía de referencia:





Rosuvastatina + Ezetimibe, nueva asociación a dosis fija

¿por qué elegirla?

Dr. Stefano Fabbiani*

Conociendo a rosuvastatina y ezetimibe

Rosuvastatina es una conocida estatina inhibidora de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (*HMG-CoA reductasa*). Es una de las estatinas catalogadas como de elevada potencia, de las más potentes disponibles. Puede reducir el LDL-c hasta en un 55 %. Además puede reducir los TG alrededor de un 15 % y aumentar el HDL-C aproximadamente un 6 %.

Ezetimibe es un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol. Actúa mediante la inhibición de la proteína transportadora NPC1L1 que se encuentra en las microvellosidades intestinales, de tal forma reduce los niveles séricos de LDL colesterol (*LDL-C*), triglicéridos (*TG*), y VLDL. También incrementa los niveles de HDL^(1,2). Ezetimibe es el único fármaco de su clase. Provoca una disminución de la absorción de colesterol de hasta un 67 %, lo que resulta en una reducción del LDL-C de un 15-20 %, y puede aumentar un 3 % el HDL-C.

Los sitios de acción de rosuvastatina y ezetimibe se describen en la Figura 1.

En cuanto a seguridad, rosuvastatina presenta la ventaja de asociarse con tasas muy bajas de miopatía y rabdomiólisis, debido a su carácter hidrófilo (*característica distintiva respecto a otras estatinas*). Asimismo, solo el 10 % del fármaco es transformado por las enzimas del citocromo P450 y el 90 % restante se excreta por vía biliar de forma inalterada, lo que resulta en una baja probabilidad de interacciones fármaco-fármaco.

Ezetimibe sufre metabolismo mediante conjugación con ácido glucurónico, por lo que sus interacciones farmacológicas son mínimas.

La combinación de ambos fármacos, al actuar ambos por mecanismos diferentes y sinérgicos, permite reducir las dosis individuales y alcanzar una mayor adherencia en los pacientes al simplificar la posología.

La asociación de dosis bajas de cada fármaco individual impacta muy favorablemente en el perfil lipídico, logrando reducciones de LDL-c 10-20 % mayores que la estatina sola, con reacciones adversas no significativas⁽⁴⁾.

La reducción de las dosis individuales de los fármacos es de especial interés en pacientes con antecedentes o factores de riesgo para efectos adversos musculares o hepáticos.

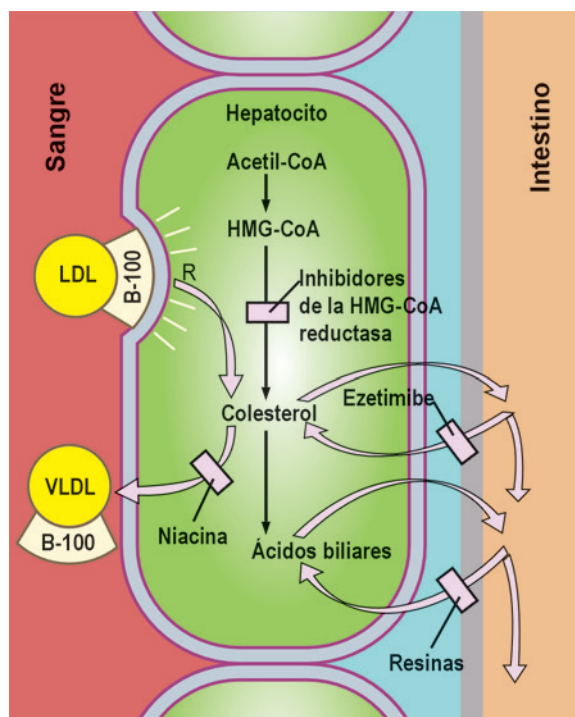


Figura 1. Sitio de acción de los principales fármacos hipolipemiantes en el hepatocito. Las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa, reduciendo la síntesis de colesterol. Ezetimibe bloquea la absorción intestinal de colesterol. Se describen además las resinas secuestrantes de ácidos biliares y niacina, que disminuye la síntesis y secreción de VLDL. Adaptado de: Katzung. Farmacología básica y clínica. 12ª edición(3).

* El Dr. Stefano Fabbiani es Médico Intensivista y Especialista en Farmacología y Terapéutica, Asistente de la Unidad Académica de Terapia Intensiva y de la Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Indicaciones y evidencia

Las principales agencias regulatorias de medicamentos internacionales incluyen la indicación de rosuvastatina/ezetimibe como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria en pacientes adultos adecuadamente controlados por los monocomponentes administrados de forma concomitante.

Se indica en monoterapia o como complemento a otras terapias para reducir el LDL-C en adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)⁽¹⁻²⁾.

La estrategia de combinar ezetimibe con estatinas es conocida desde hace una década. Una revisión sistemática en 2016 observó que en pacientes post síndrome coronario agudo de alto riesgo, la terapia combinada con ezetimibe y una estatina redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con la monoterapia con estatinas⁽⁵⁾. Posteriormente surgió nueva evidencia que apoya este abordaje terapéutico.

Una revisión publicada en 2022 observó que la combinación de rosuvastatina/ezetimibe es eficaz para reducir el LDL-C en pacientes de riesgo o con enfermedad cardiovascular, constituyendo una alternativa en pacientes que no alcanzan los objetivos LDL con la estatina de máxima potencia tolerada. Además, dicha revisión concluye que la combinación que incluye una estatina de alta intensidad -como rosuvastatina- tiene una mayor eficacia en la reducción de lípidos, en comparación con combinarla con una estatina de intensidad moderada⁽⁴⁾.

En el mismo año se publicó el estudio RACING, un ensayo clínico aleatorizado, abierto y de no inferioridad, realizado entre febrero de 2017 y diciembre de 2018 en 26 centros de Corea del Sur. Incluyó 3780 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) que fueron asignados a recibir una terapia combinada de rosuvastatina 10 mg con ezetimibe 10 mg, o rosuvastatina 20 mg en monoterapia. La variable primaria fue una compuesta de muerte cardiovascular, eventos cardiovasculares mayores o ictus no mortal a los 3 años de seguimiento. Se observó que la terapia combinada fue no inferior en comparación con rosuvastatina en monoterapia intensiva (*diferencia absoluta*: -0,78 %; *IC del 90 %*: -2,39 a 0,83). Como variable secundaria se observaron niveles de LDL-C inferiores a 70 mg/dL a los 1, 2 y 3 años en el

73 %, 75 % y 72 % de los pacientes del grupo de terapia combinada, y en el 55 %, 60 % y 58 % de los pacientes del grupo de monoterapia con estatinas de alta intensidad ($p < 0,0001$ en todos los casos). Se observó una menor interrupción o reducción de la dosis del fármaco por intolerancia en el grupo combinado ($p < 0,0001$)⁽⁶⁾.

Posteriormente en 2023 se publicaron estudios post-hoc que sugieren que estos hallazgos son consistentes entre los pacientes de muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y en adultos mayores con mayor riesgo de intolerancia, incumplimiento e interrupción del tratamiento⁽⁷⁻⁸⁾.

A partir de las ventajas mencionadas y amplio uso, se ha construido evidencia de calidad sobre esta combinación. En la Tabla 1 se describen algunos de ellos:

Ventajas de las asociaciones a dosis fija

Las combinaciones a dosis fijas tienen como principal ventaja que *mejoran la adherencia al tratamiento*. Además, son más cómodas para los pacientes dado que tienen que tomar menos comprimidos, siendo más convenientes⁽¹⁴⁾.

La estrategia de *tableta única o polipíldora* se define como un sistema de administración de medicamentos con un objetivo terapéutico común, que contiene múltiples medicamentos con diferentes dosis como combinación de dosis fija (CDF)⁽¹⁵⁾. Esta estrategia puede ser útil para la prevención cardiovascular en pacientes de alto riesgo o con enfermedad previa, en particular en países en vías de desarrollo, de estratos socioeconómicos más bajos, con accesibilidad limitada a servicios de salud y los pacientes con mala adherencia al tratamiento⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Considerando la prevalencia creciente de factores de riesgo y las enfermedades cardiovasculares en la población, ha sido postulada como un posible avance la formulación de la “*polipíldora cardíaca*”: un comprimido de dosis única diaria contenga un antihipertensivo, una estatina y ácido acetilsalicílico⁽¹⁴⁾.

Si bien esta combinación de múltiples fármacos no se encuentra disponible en el mercado, la referida asociación *rosuvastatina + ezetimibe* se inscribe dentro de estos esfuerzos por optimizar los resultados de control en las dislipemias, minimizando los efectos adversos.

Tabla 1. Estudios de la eficacia de la combinación rosuvastatina/ezetimibe

Estudio	Población	Intervención	Comparador	Resultados principales	Seguridad
Catapano⁽⁹⁾	Alto y muy alto riesgo CV	R40/E10 o R20/E10 (muy alto riesgo) / R10/E10 (alto riesgo)	R40 (muy alto riesgo) / R20 (alto riesgo)	Muy alto riesgo: ↓LDL-C -19,66 % y -12,28 % vs R40; Alto riesgo: no superioridad estadística vs R20, pero reducción clínicamente relevante	Similar entre grupos
ROZEL⁽¹⁰⁾	Hipercolesterolemia primaria	ROS 10 mg + ezetimibe 10 mg	Rosuvastatina 10 mg	↓LDL-C adicional -13,85 % (p<0,001); meta LDL-C <2,6 mmol/L: 54,1 % vs 29,2 %	Similar entre grupos
ROSETTA-Stroke⁽¹¹⁾	Ictus isquémico reciente, LDL-C ≥100 mg/dL	ROS moderada + ezetimibe	Rosuvastatina alta intensidad	↓LDL-C ≥50 %: >70 % vs ~50 %; LDL-C <70 mg/dL: ~80 % vs ~65 %	Similar entre grupos
Kang⁽¹²⁾	Hipercolesterolemia	R5/E10	R20	Eficacia y tolerabilidad comparables; mejor ↓colesterol total con combinación	Similar entre grupos
Samnaliev⁽¹³⁾	Pacientes en tratamiento hipolipemiante	Tableta única estatina + ezetimibe	Combinación libre (dos comprimidos)	Mayor adherencia y persistencia con FDC; mejor control de LDL-C	No señal de seguridad adicional

Conclusiones

La combinación de rosuvastatina y ezetimibe incluye dos hipolipemiantes que actúan por mecanismos sinérgicos y complementarios, permitiendo alcanzar objetivos terapéuticos con menores dosis individuales, reportando reducciones de 10-20 % adicionales a la monoterapia con estatina.

La asociación a dosis fija ha demostrado ser eficaz y segura en comparación con la monoterapia intensiva con estatinas.

La estrategia de la combinación en un único comprimido, estrategia del tipo tableta única o "polipíldora" simplifica los esquemas terapéuticos, mejora la adherencia y la persistencia del tratamiento, logrando impacto favorable en prevención secundaria.

Bibliografía de referencia:



"Innovación y Prevención"

Año III, Vol. 4 - Agosto de 2025

Publicación producida por **INFORMEDICA S.R.L. - Tendencias en Medicina**
Feliciano Rodríguez 2651 - Tel. (+598) 2709 1533 - Montevideo - Uruguay

Impreso en Gráfica Mosca - Depósito Legal N° 382.666

Queda prohibida la reproducción o publicación de los artículos de "Innovación y Prevención" en cualquier medio gráfico o digital, sin autorización de Laboratorio Gador.





Abordaje de la Fibrilación Auricular

–¿fármacos o ablación en primera línea?–

Dra. Valentina Agorrody

Introducción

La **fibrilación auricular (FA)** es la arritmia más frecuente, afectando hasta un 2-3 % de la población⁽¹⁾. En Uruguay, un estudio observacional publicado en el año 2014 mostró una prevalencia de un 2 %, con un fuerte incremento con la edad alcanzando hasta 12 % en los mayores de 80 años.

Por tales motivos este es un tema de interés cotidiano, no sólo para cardiólogos sino también para médicos de otras especialidades.

Actualmente si bien deseáramos lograr la supresión definitiva de la arritmia, los objetivos terapéuticos se centran en:

- la mejoría de los síntomas,
- mejora de la calidad de vida,
- disminución de la morbilidad, consultas en emergencia y hospitalizaciones por FA.

En algunos escenarios también se logra una reducción de la mortalidad.

Durante muchos años la fibrilación auricular ha sido manejada con el concepto básico de iniciar el tratamiento con fármacos para control de la frecuencia y, de acuerdo a la presencia de síntomas, se agregaba el control del ritmo.

Estrategias de control de la FA

Recientemente los resultados del estudio EAST-AFNET 4⁽³⁾ han cuestionado el paradigma clásico, al punto que han motivado cambios en las guías de práctica clínica.

Este estudio randomizó pacientes con diagnóstico reciente de FA (*menor o igual a un año*), a

- una estrategia de control precoz del ritmo (*con fármacos predominantemente del grupo IC o ablación por catéter*) o
- manejo habitual, iniciado generalmente con control de frecuencia.

La estrategia de control del ritmo se asoció a **reducción significativa del end point primario de muerte cardiovascular, ACV y hospitalización por insuficiencia cardíaca y síndrome coronario agudo** en un 21 %.

La media de seguimiento fue de 5,1 años. No hubo diferencias significativas en el end point de seguridad entre ambos grupos.

La notable diferencia con resultados de estudios previos está determinada principalmente por la utilización de una herramienta muy efectiva para el control del ritmo como es la **ablación**.

Por otro lado, otro estudio que evaluó control del ritmo con la droga **dronedarona** comparado a control de frecuencia en Fibrilación Auricular de corta duración (menos de un año), también mostró resultados favorables en términos de muerte y hospitalización de causa cardiovascular⁽⁴⁾.

Si bien en las últimas guías publicadas en 2023 por la American Heart Association se recomienda un control precoz del ritmo para mejoría de calidad de vida⁽⁵⁾, **la estrategia farmacológica no deja de tener eficacia limitada, y efectos adversos significativos que obligan muchas veces al abandono del tratamiento**⁽⁶⁾.

Ablación por catéter como primera línea

La ablación por catéter es una técnica cuyo objetivo principal es lograr el aislamiento eléctrico y anatómico de las venas pulmonares, sitio responsable del origen de más del 90 % de los eventos de fibrilación auricular.

Numerosos estudios han demostrado la **eficacia superior** de la **ablación por catéter frente a los fármacos antiarrítmicos** en pacientes en los que este último tratamiento ha fracasado⁽⁷⁾.

Existen varias técnicas, pero las más ampliamente disponibles a nivel mundial y también en Uruguay son las de **radiofrecuencia** y la **crioablación**. Ambos métodos son comparables tanto en eficacia como seguridad, de acuerdo a los resultados del estudio FIRE AND ICE⁽⁸⁾.

En los últimos 20 años se han llevado a cabo ensayos clínicos que compararon la eficacia de la **ablación como primera línea de tratamiento**, es decir aplicada a pacientes en los que aun no se había intentado el tratamiento farmacológico.

* La Dra. Valentina Agorrody es Jefa del Servicio de Electrofisiología de Cardiocentro de la Asociación Española de Montevideo.

Los resultados han reflejado la evolución que ha tenido la técnica, basada fundamentalmente en la incorporación de nuevos elementos tecnológicos que mejoraron tanto la eficacia como la seguridad del procedimiento.

Ablación por radiofrecuencia vs. fármacos antiarrítmicos

La **ablación por radiofrecuencia** consiste en realizar **lesiones punto a punto en la aurícula izquierda a nivel del antro de las venas pulmonares, comprobando posteriormente la exclusión eléctrica y anatómica de las mismas**. Para ello se utiliza un sistema de navegación tridimensional. En nuestro medio contamos con el sistema Ensite Velocity.

Existen 3 ensayos clínicos randomizados de relevancia publicados entre el 2005 y el 2011 que compararon ablación por radiofrecuencia vs fármacos, en pacientes portadores de FA paroxística que no habían recibido tratamiento previo. El end point primario de estos estudios se refería a recurrencias de Fibrilación Auricular, con un seguimiento de entre 1 y 2 años.

El primer estudio denominado RAAFT⁽⁹⁾ tuvo resultados alentadores, con una reducción de riesgo relativo de presentar una recurrencia de FA de un 80 %.

El segundo estudio denominado MAANTRA-PAF⁽¹⁰⁾ no mostró reducción significativa de la carga de FA post ablación, si bien hubo una tendencia a menor recurrencia en el grupo ablación. Esto se puede explicar porque en este estudio la técnica utilizada fue bastante más compleja y hoy en día se considera obsoleta. La tasa de complicaciones fue comparable en ambos grupos de tratamiento.

Posteriormente se publicó el estudio RAAFT-2⁽¹¹⁾, con similares criterios de inclusión y end point primario, pero con la diferencia que el protocolo incluía el uso de catéteres irrigados, que son los que utilizamos hoy en día para realizar el aislamiento de venas pulmonares. Luego de 2 años el grupo aleatorizado a ablación presentó menos recurrencias que el grupo de tratamiento farmacológico.

Estos estudios a pesar de haber realizado diferentes técnicas en cuanto a protocolo de lesiones, tipo de catéteres, etc., mostraron resultados consistentes pero con baja tasa de éxito absoluto. Igualmente, con estos resultados, es razonable afirmar que en pacientes portadores de FA paroxística en su mayoría sin cardiopatía o mínima, la ablación sería un método algo más efectivo que los antiarrítmicos para disminuir la carga de FA, con eventos adversos comparables.

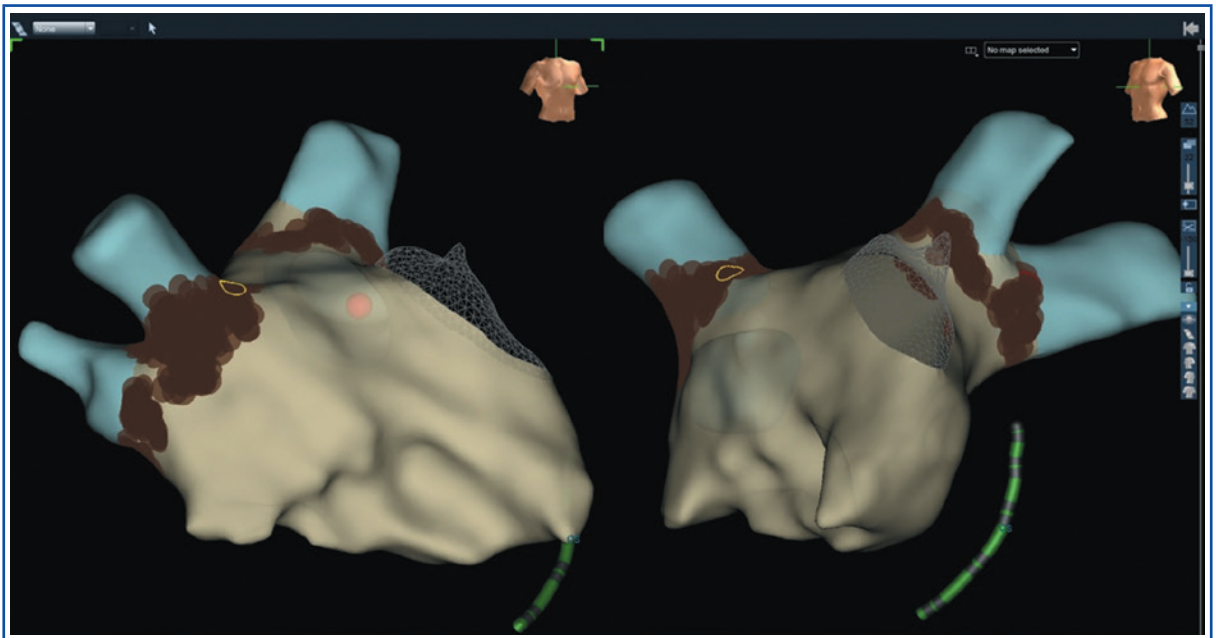


Figura 1. Imagen de una ablación de FA con catéter de radiofrecuencia utilizando el sistema Ensite Velocity. Se muestra la reconstrucción anatómica de la aurícula izquierda en gris, en celeste las venas pulmonares en vistas anteroposterior y oblicua izquierda. Las lesiones están representadas por los puntos marrones.

Es importante tener en cuenta que los resultados de la ablación por radiofrecuencia son extremadamente dependientes de la experiencia tanto del operador como del centro donde se realizan.

La principal limitación es extrapolar estos resultados a la actualidad, dado que la tecnología de los catéteres que utilizamos para la ablación por radiofrecuencia ha cambiado mucho. En la mayoría de los centros de referencia se utilizan catéteres con sensores de fuerza de contacto, que permiten una mayor seguridad de la lesión que estamos realizando así como también minimizar riesgos.

Crioablación vs. fármacos antiarrítmicos

La ablación de venas pulmonares con criobalón es una técnica percutánea en la que se coloca un catéter balón a través de una punción transeptal en la aurícula izquierda y se ubica en el antro de las venas pulmonares. Por dentro del catéter se infunde un gas criorrefrigerante que infla el balón. El balón se ubica de manera tal que ocluye transitoriamente el flujo sanguíneo por la vena, asegurándonos un buen contacto para realizar la lesión. El tejido se congela hasta una temperatura entre -45 y -60 C, logrando así una lesión circunferencial alrededor de la llegada de la vena pulmonar en la aurícula izquierda de "un solo tiro".

Esta técnica es más reproducible, con una curva de aprendizaje más corta, y depende menos de la experiencia del operador, lo que la vuelve muy atractiva en nuestro medio (ver figura 2).

En los últimos años se han publicado 3 ensayos clínicos randomizados en los que se comparan la **ablación con criobalón vs. fármacos antiarrítmicos**; CRYO-First, EARLY-AF y STOP-AF First⁽¹²⁻¹⁴⁾.

En los 3 estudios la mayoría de los pacientes eran paroxísticos, muy sintomáticos, con mínima o ninguna cardiopatía y con una historia de FA menor de un año. En el STOP-AF first eran pacientes más añosos que en los anteriores, y salvo en EARLY-AF, la tasa de crossover fue próxima a 15 % en los otros dos estudios desde el grupo antiarrítmicos a ablación. El end point primario fue la recurrencia de taquiarritmias auriculares.

En contraste con los estudios de radiofrecuencia, **la ablación con criobalón demostró reducción consistente y significativa en la recurrencia de la arritmia**. La reducción absoluta en recurrencias de taquiarritmias auriculares fue de 15 % (CYO-First y STOP-AF) hasta 25 % (EARLY-AF) al año del tratamiento.

En cuanto a la calidad de vida, los pacientes estaban muy sintomáticos al inicio del estudio. Su calidad de vida mejoró en ambos grupos de tratamiento, pero a los 12 meses **la supervivencia libre de síntomas** reportada en los estudios CRYO-First y EARLY-AF **fue significativamente mejor en el grupo tratado con crioablación**. Se objetivó también una **mejoría del score de calidad de vida específico para la enfermedad**. Al año del tratamiento los pacientes del grupo ablación tuvieron significativamente **menos hospitalizaciones, visitas a la emergencia y cardioversiones**.

Los eventos adversos serios fueron comparables al año en ambos grupos, con una tendencia a presentar menos eventos adversos de cualquier tipo en el grupo ablación⁽¹⁵⁾. Estos resultados fueron recientemente reafirmados en un metaanálisis⁽¹⁶⁾. La principal limitación de estos resultados fue el relativo corto seguimiento.

En el año 2023 se publicó el estudio PROGRESSIVE-AF Trial, de segunda fase, realizado con los pacientes del EARLY-AF. En este estudio se demostró que **a 36 meses se mantenían los resultados observados en todos los puntos antes mencionados a favor del tratamiento con criobalón en comparación con los fármacos antiarrítmicos**⁽¹⁷⁾.

Un hallazgo muy importante fue que el grupo que recibió ablación, a los 36 meses mostró menos incidencia de FA persistente, apoyando el concepto de que la ablación actúa también deteniendo la progresión de esta enfermedad, y sustenta probablemente los resultados positivos del control precoz del ritmo.

Radiofrecuencia o crioablación?

Los resultados antes expuestos de los estudios con radiofrecuencia pertenecen a la era previa al uso de catéteres de fuerza de contacto.

Si bien actualmente no hay ensayos randomizados publicados de ablación por radiofrecuencia con la técnica actual vs fármacos antiarrítmicos como primera línea de tratamiento, parece razonable extrapolar los resultados comentados en el apartado de crioablación.

Esta conclusión se basa en que recientemente se han publicados estudios que comparan ambas técnicas, con la tecnología y protocolos actuales para el tratamiento de FA paroxística refractaria a fármacos y los mismos han mostrado resultados comparables^(18,19).



Figura 2. En el panel de la izquierda se muestra imagen de radioscopia en oblicua anterior izquierda, donde se observa el catéter balón avanzado a través del septum interauricular, con el balón ubicado a nivel del ostium de la vena pulmonar inferior izquierda. El catéter circular ubicado en el interior de la vena registra los potenciales venosos y luego permite maniobras de estimulación para comprobar la exclusión eléctrica. En el panel del medio se observa la grafica de descenso de la temperatura registrada a nivel del tejido. A la derecha se observa el balón hinchado en suero a 37 grados. Nótese el hielo que se forma en el extremo distal alrededor del balón.

¿Es aplicable a cualquier forma de FA esta estrategia de manejo inicial ?

La ablación en formas persistentes de la enfermedad tiene resultados en general menos alentadores^(20,21). En un ensayo clínico realizado en pacientes portadores de FA persistente (STAR AFII)⁽²²⁾, se observó una tasa de recurrencia luego de 18 meses de la ablación entre un 40 y un 54 %.

El estudio comparó 3 técnicas para ablación de FA persistente, y no se observó diferencias significativas entre ellas para el end point primario de recurrencia de FA. Otros estudios han arrojado resultados similares y es por ello que aún en pacientes persistentes se recomienda inicialmente el aislamiento de las venas pulmonares, sin el agregado de otras lesiones.

Extrapolando los resultados obtenidos en pacientes paroxísticos, es razonable pensar que el aislamiento de venas pulmonares por catéter es superior a los fármacos antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal también en este grupo de pacientes.

En el estudio CABANA⁽²³⁾, que incluyó más de la mitad de pacientes con FA persistente, se observó que al final del seguimiento había significativamente menos pacientes con FA de larga duración en el grupo ablación vs. el de tratamiento médico convencional (*drogas para control de la frecuencia y/o antiarrítmicos*), resaltando el papel que juega la ablación como herramienta para detener la progresión a formas más avanzadas de FA.

Esto fue confirmado recientemente en el estudio ATTEST⁽²⁴⁾ publicado en 2020 en el que se demostró que **la ablación a pacientes paroxísticos mostraba menos progresión a formas persistentes** en un seguimiento a 3 años en comparación al tratamiento médico.

Ablación de FA en insuficiencia cardíaca

Un escenario especial es el de los pacientes con FA y portadores de insuficiencia cardíaca (IC). Los resultados de los estudios CAPTAF, CABANA, ATAAC y CASTLE-AF demostraron que la ablación reduce significativamente la carga de FA y la recurrencia, comparado con el tratamiento farmacológico en pacientes con IC^(24-26,29).

En el estudio CASTLE el end point primario de muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca ocurrió en menos pacientes en el grupo ablación en comparación con el grupo que recibió tratamiento de control de frecuencia (*p* 0.006).

Un subanálisis reciente del estudio EAST AFNET en pacientes con insuficiencia cardíaca, mostró también que el end point primario ocurrió menos en pacientes que recibieron terapia de control de ritmo precoz en comparación con manejo habitual. Un subanálisis demostró que este beneficio era independiente del estado sintomático.

Aún queda por resolver si la ablación en pacientes con IC tiene un efecto sostenido en el tiempo. La mayoría de los estudios tuvieron un seguimiento a 2 años. **En muchos pacientes se requiere más de**

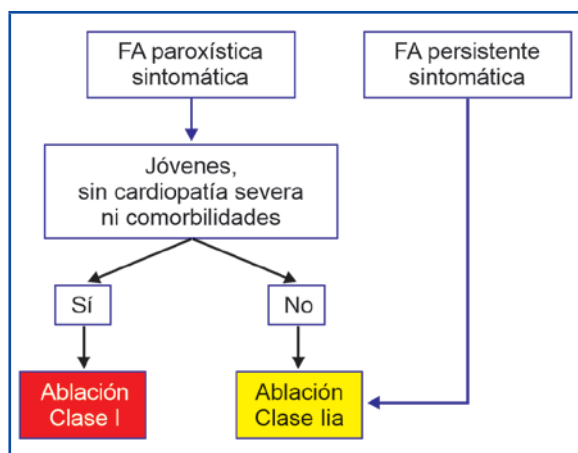


Figura 3. Indicaciones de ablación por catéter como primera línea de tratamiento. Guía 2023 de manejo de la Fibrilación Auricular de la AHA.

un procedimiento de ablación y queda aún la duda de hasta cuántas veces se debería repetir el procedimiento, y cuándo deja de ofrecer beneficio.

También es cuestión de debate cuándo sería el momento ideal para ablacionar este grupo de pacientes. Acorde al resultado de los estudios, los pacientes que pueden beneficiarse menos de la ablación son **los más añosos, con IC avanzada, síntomas severos, FEVI severamente disminuida y aurículas severamente dilatadas.**

Recomendaciones actuales

En la figura 3 se observa un algoritmo basado en las recomendaciones de la ya mencionada Guía de la American Heart Association publicada en 2023.

Como se observa, **la ablación es indicación clase I para pacientes seleccionados con FA paroxística sintomática**, en comparación a las ultimas guías europeas⁽³⁰⁾ que la consideran IIa.

Conclusiones

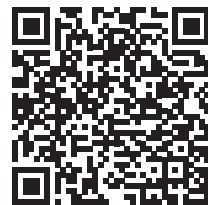
La fibrilación auricular es una enfermedad de alta prevalencia progresiva que aumenta significativamente la morbimortalidad.

El control precoz del ritmo es superior al tratamiento tradicional de control de frecuencia, logrando un mejor control de los síntomas, reducción de la carga arrítmica, hospitalizaciones y en pacientes seleccionados con insuficiencia cardíaca reducción de la mortalidad.

La ablación por catéter es una herramienta más eficaz que los fármacos para el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con Fibrilación auricular paroxística sintomática en ausencia de tratamiento farmacológico previo, es decir como primera línea de tratamiento.

Estudios recientes apoyan la hipótesis de que esta estrategia de control precoz del ritmo con ablación es capaz de detener la progresión a formas más persistentes de la enfermedad.

Bibliografía de referencia:



Test de Autoevaluación – Respuestas correctas

- En la páginas 2 y 3 se presentan una serie de afirmaciones en relación con los artículos publicados en el presente fascículo.

Síndrome cardiovascular-renal-metabólico

Correctas: 1. C 2. B 3. B

Rosuvastatina + ezetimibe

Correctas: 1. A y C 2. D 3. C

Abordaje de la Fibrilación Auricular

Correctas: 1. B 2. C 3. B

Evolución y experiencia EN ANTICOAGULACIÓN

RemexaL®

RIVAROXABÁN 10·15·20 MG

La evolución
en anticoagulación

Inhibidor selectivo, reversible y directo
del Factor X activado



PRESENTACIONES:

Remexal® 10 x 10 comprimidos

Remexal® 15 x 10 y 30 comprimidos

Remexal® 20 x 10 y 30 comprimidos

Choice®

WARFARINA SÓDICA

La elección
de la Warfarina sódica



PRESENTACIONES:

Choice® 2 x 10 y 20 comprimidos

Choice® 5 x 10, 20 y 30 comprimidos

Choice® 10 x 10 y 20 comprimidos



Por más información
de Remexal, visita
www.gador.com.uy



Por más información
de Choice, visita
www.gador.com.uy



GADOR en Dislipemias

NUEVO

Alcanzar la meta

Lipiben®

Ácido Bempedoico 180mg

- Una **nueva alternativa** para el tratamiento de las dislipemias



Lipiben® por 20 y 30 comprimidos

GADOLIP®

ÁCIDO FENOFÍBRICO 135 MG



Presentaciones:
135 mg x 10 y 30 cáps.



SINLIP®

ROSUVASTATINA 10 / 20 mg



Presentaciones:
10 mg x 30 y 60 comp.
20 mg x 20 y 30 comp.



CORAXAN®

EZETIMIBE 10 mg



Presentación:
10 mg x 30 comp.



HIPOVACOR®

Atorvastatina 10 y 20 mg



Presentaciones:
10 mg x 30 comp. - 20 mg x 30 comp.

