

Bagó

en Cardiología y Metabolismo

Es una producción de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Vol. 10 Nº 1, Edición 3 - Año 2022

Resúmenes Destacados

Niveles de Hemoglobina y Eventos Cardiovasculares Graves en Pacientes Sometidos a Intervención Coronaria Percutánea

Tang C, Luo E, Hou J y colaboradores
Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, China
Pág. 6

Diagnóstico Genético de la Fibrilación Auricular de Inicio Temprano

Yoneda Z, Anderson K, Shoemaker M y colaboradores
Vanderbilt University Medical Center, Nashville, EE.UU.
Pág. 9

Ticagrelor frente a Clopidogrel en Adultos Mayores con Síndrome Coronario Agudo

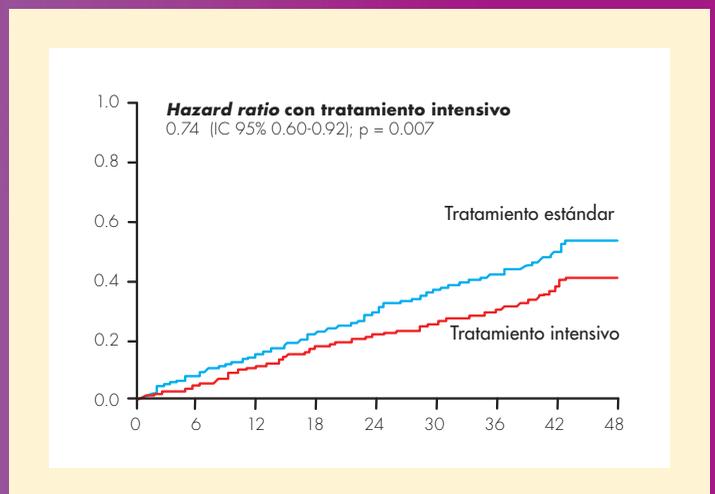
Zhang Y, Peng W, Lin Y y colaboradores
Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University,
Beijing, China
Pág. 12

Edad en el Momento del Diagnóstico de la Diabetes Tipo 2, Mortalidad y Complicaciones Vasculares

Nanayakkara N, Curtis A, Zoungas S y colaboradores
Monash University, Melbourne, Australia
Pág. 16

Resumen Especial

Control Intensivo de la Presión Arterial en Adultos Mayores Hipertensos



El estudio STEP mostró que en pacientes hipertensos, de entre 60 años y 80 años, un tratamiento intensivo reducía significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares adversos, en comparación con el tratamiento estándar.

Peking Union Medical College, Beijing, China. Pág. 3

Resumen Especial

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension

de
Zhang W, Zhang S, Cai J y colaboradores

integrantes de
Peking Union Medical College, Beijing, China

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por
New England Journal of Medicine 385(14):1268-1279, Sep 2021

Control Intensivo de la Presión Arterial en Adultos Mayores Hipertensos

El estudio STEP mostró que en pacientes hipertensos, de entre 60 años y 80 años, un tratamiento intensivo reducía significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares adversos, en comparación con el tratamiento estándar.

Introducción y objetivos

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo de muerte por causa cardiovascular en todo el mundo. Con el envejecimiento progresivo de la población, el tratamiento de la HTA en pacientes de edad avanzada se ha convertido en un foco de investigación. Las recomendaciones vigentes para el límite deseado de presión arterial sistólica (PAS) en adultos mayores son variables; el valor máximo de PAS es 150 mm Hg en la guía ACP-AAFP (*American College of Physicians-American Academy of Family Physicians*), 130 mm Hg a 139 mm Hg en la guía europea y < 130 mm Hg en la guía ACC-AHA (*American College of Cardiology-American Heart Association*).

El estudio SPRINT observó beneficios cardiovasculares con el control intensivo de la PA (PAS < 120 mm Hg), en comparación con el valor máximo estándar (PAS < 140 mm Hg), aun en pacientes mayores de 75 años. Un metanálisis mostró que el objetivo de PAS < 130 mm Hg se asoció con menor riesgo de eventos cardiovasculares y de muerte en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, estudios de observación a gran escala han sugerido que el objetivo de PA < 130 mm Hg debe ser aplicado con precaución en pacientes de edad avanzada, por los efectos adversos y por el menor cumplimiento terapéutico.

Los autores del presente estudio hacen notar que la valoración del riesgo cardiovascular no debe basarse

solamente en las mediciones de PA en el consultorio, sino que debe incluir las mediciones obtenidas en el hogar, debido a las amplias variaciones de la PA.

El estudio STEP (*Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients*) fue llevado a cabo con el objetivo de evaluar si el tratamiento intensivo (PAS 110 mm Hg a 130 mm Hg) reducía el riesgo cardiovascular en mayor grado que el tratamiento estándar (PAS 130 mm Hg a 150 mm Hg) en pacientes chinos de entre 60 años y 80 años con HTA.

Pacientes y métodos

El estudio STEP fue un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, controlado y aleatorizado, realizado en 42 centros médicos en China. El seguimiento se hizo durante 4 años. El protocolo de investigación fue aprobado por los comités locales de ética, y los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Los pacientes elegibles fueron reclutados entre enero y diciembre de 2017. Los criterios de inclusión fueron HTA (PAS 140-190 mm Hg en 3 visitas consecutivas, o medicación antihipertensiva) y edad entre 60 años y 80 años. Se excluyeron los pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico, y los pacientes incapaces de manejar una aplicación del celular diseñada específicamente para el estudio.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron asignados aleatoriamente (relación 1:1) a un grupo de tratamiento

intensivo (objetivo de PAS 110 mm Hg a 130 mm Hg), o a un grupo de tratamiento estándar (objetivo de PAS 130 mm Hg a 150 mm Hg). Las asignaciones no estuvieron enmascaradas. Los pacientes fueron citados a visitas de control al mes, a los 2 meses y a los 3 meses, y luego cada 3 meses hasta completar 48 meses. Se entregó a los pacientes la medicación antihipertensiva (olmesartán, amlodipina e hidroclorotiazida) y un algoritmo de tratamiento, según el objetivo de PAS. Los controles de PA fueron hechos en las visitas de control y en el domicilio (se proveyó a los pacientes con un tensiómetro automatizado). Las mediciones de PA domiciliaria fueron enviadas a la base central de datos mediante una aplicación del teléfono celular. Esta aplicación sirvió también para enviar mensajes recordatorios y para evaluar el cumplimiento terapéutico. El riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular fue estimado con el puntaje FRS (*Framingham Risk Score*). El criterio principal de valoración fue una variable compuesta, integrada por la aparición de ACV (isquémico o hemorrágico), síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio o angina inestable), insuficiencia cardíaca aguda descompensada, revascularización coronaria, fibrilación auricular o muerte por causas cardiovasculares. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la aparición de muerte por todas las causas, de eventos

cardíacos graves y de insuficiencia renal. Las variables de seguridad durante el estudio incluyeron eventos adversos como hipotensión, mareos, síncope, fracturas por caídas, angioedema, cefaleas, tos y urticaria. El cálculo del tamaño muestral indicó una muestra de 8000 pacientes (4000 en cada grupo) para brindar una potencia del 90% para detectar una disminución de 20% del riesgo en el grupo con tratamiento intensivo, con un nivel alfa de 0.05 en pruebas bilaterales. Se estimó una tasa anual de eventos de interés de 2.5% y una tasa de pérdidas en el seguimiento de 0.5% por año. En las curvas de incidencia acumulada fue utilizado el modelo de riesgo instantáneo de Fine-Gray para calcular el riesgo de muerte por causas cardiovasculares. El riesgo de muerte por todas las causas fue estimado con el modelo de regresión de Cox. Todos los análisis se hicieron por intención de tratar. El tiempo de seguimiento tuvo censura estadística en el último evento y este fue el computado en el caso de los pacientes que no continuaron el seguimiento. Para los datos faltantes fue utilizado el criterio de la imputación promedio. Los análisis provisorios fueron realizados en tiempos predeterminados. El análisis de subgrupos preespecificados fue realizado por edad (< 70 años frente a ≥ 70 años), por sexo, por PAS basal, por antecedentes de diabetes

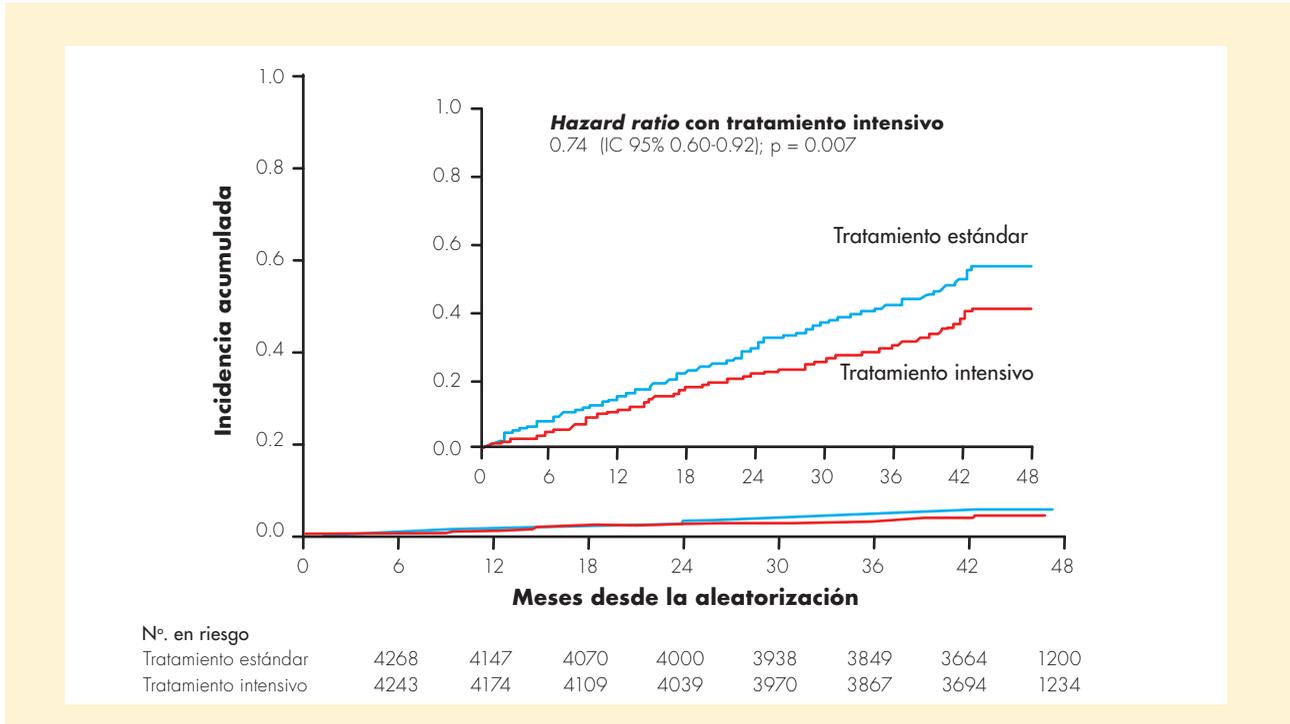


Figura 1. Incidencia acumulada para el criterio de valoración primario. El criterio de valoración primario fue un compuesto de accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, revascularización coronaria, fibrilación auricular o muerte por causas cardiovasculares. El hazard ratio, el intervalo de confianza (IC) del 95% y el valor de p se calcularon con el uso del modelo de riesgo de subdistribución de Fine-Gray para el riesgo de muerte, con ajuste por centro clínico. El recuadro muestra los mismos datos en un eje y ampliado.

y por puntaje FRS. Los resultados de seguridad fueron analizados con un modelo de regresión logística. Se reportan los *hazard ratios* instantáneos (HR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Un valor de $p < 0.05$ en pruebas bilaterales fue considerado como significación estadística.

Resultados

La cohorte final quedó constituida por 8511 pacientes (4243 en el grupo con tratamiento intensivo y 4268 en el grupo con tratamiento estándar). Un total de 234 pacientes (2.7%) se perdieron durante el seguimiento. Las características basales fueron similares en ambos grupos. La media de la edad fue 66.2 años y el 46.5% eran hombres. Diecinueve por ciento de los pacientes tenían antecedentes de diabetes, 6.3% de enfermedad cardiovascular y 64.8% tenían puntaje FRS $\geq 15\%$. El 95.8% de los participantes enviaron las mediciones de PA domiciliaria por la aplicación del celular.

En el tercer análisis provisorio (que informó 272 eventos del criterio de valoración primario) el grupo de tratamiento intensivo tuvo una incidencia significativamente menor de eventos (HR = 0.71, IC 95%: 0.56 a 0.91, $p = 0.007$). Esta diferencia se mantuvo en el cuarto análisis provisorio (343 eventos: HR = 0.75, IC 95%: 0.61 a 0.93; $p = 0.008$). Sobre la base de estos resultados provisorios, el comité de seguridad decidió detener el estudio al haber transcurrido una mediana de seguimiento de 3.34 años. Las dos estrategias terapéuticas produjeron descenso sostenido de la PA. Al año de seguimiento, la PAS media fue 127.5 mm Hg en el grupo de tratamiento intensivo y 135.3 mm Hg en el grupo de tratamiento estándar. Durante el seguimiento de 3.34 años, la PAS media fue 126.7 mm Hg en el grupo de tratamiento intensivo y 135.9 mm Hg en el grupo de tratamiento estándar, mientras que la disminución promedio de la PAS fue 19.4 mm Hg y 10.1 mm Hg, respectivamente. Las diferencias se observaron tanto en los registros de PA en consultorio como en los domiciliarios. El porcentaje de pacientes del grupo de tratamiento intensivo que alcanzó el objetivo de PAS fue 67.2% al año, 70.4% a los 2 años y 77.2% a los 3 años.

Durante el seguimiento, un evento primario ocurrió en el 3.5% del grupo de tratamiento intensivo (1.0% por año), en comparación con el 4.6% (1.4% por año) en el grupo de tratamiento estándar (HR = 0.74, IC 95%: 0.60 a 0.92; $p = 0.007$). Los resultados de los criterios secundarios también favorecieron al grupo de tratamiento intensivo. Los resultados permanecieron sin cambios después del análisis de sensibilidad.

La incidencia de eventos adversos no difirió significativamente entre los grupos, excepto la incidencia de hipotensión, que fue más frecuente en el grupo de tratamiento intensivo (3.4% frente a 2.6%, $p = 0.03$).

Discusión y conclusiones

El estudio STEP mostró que en pacientes hipertensos de China, de entre 60 años y 80 años, un tratamiento intensivo para disminuir la PAS a un valor entre 110 mm Hg y 130 mm Hg reducía significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares adversos, en comparación con el tratamiento estándar (valor de PAS: 130 mm Hg a 150 mm Hg). Durante el seguimiento (mediana: 3.34 años), la aparición de eventos cardiovasculares fue significativamente menor en el grupo de tratamiento intensivo, mientras que no hubo diferencias entre los grupos para la mortalidad por otras causas. La hipotensión fue más frecuente en el grupo de tratamiento intensivo, pero no hubo diferencias para otros eventos adversos.

Varios estudios a gran escala han mostrado el efecto beneficioso del control intensivo de la PA en pacientes de edad avanzada, aunque los valores deseables de PAS no han sido suficientemente definidos. El estudio SPRINT mostró que una PAS < 120 mm Hg se asociaba con beneficios cardiovasculares, pero ese valor de PAS es difícil de alcanzar y puede vincularse con mayores costos, con consultas médicas más frecuentes y con mayor incidencia de lesiones renales, que no fueron observados en el presente estudio. Investigaciones previas han mostrado que PAS muy bajas pueden aumentar el riesgo de isquemia miocárdica subclínica y de ACV recurrente, por lo que los autores recomiendan precaución en pacientes ancianos. Los autores observan también que el riesgo cardiovascular puede ser menor en la población asiática que en la europea o estadounidense.

Los autores señalan las fortalezas del estudio: (1) tamaño muestral amplio, (2) participantes con diversas enfermedades crónicas, (3) alta tasa de cumplimiento en el seguimiento, (4) uso de monitoreo domiciliario de la PA, (5) adecuada generalizabilidad de los resultados. La medición domiciliaria automatizada de la PA refleja las fluctuaciones de la variable mejor que la medición en consultorios y facilita el abordaje de la HTA en pacientes ancianos.

Los investigadores mencionan también algunas limitaciones del estudio: (1) inclusión solo de pacientes de la etnia Han (más del 90% de la población china), (2) el puntaje FRS fue validado en poblaciones europeas blancas y puede sobreestimar el riesgo cardiovascular en adultos chinos.

En conclusión, el estudio STEP mostró que el tratamiento intensivo para alcanzar una PAS entre 110 mm Hg y 130 mm Hg en pacientes hipertensos chinos de entre 60 años y 80 años daba por resultado una incidencia menor de eventos cardiovasculares que el tratamiento estándar orientado a lograr una PAS entre 130 mm Hg y 150 mm Hg.

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Usefulness of Haemoglobin Level Combined with CAMI-STEMI Score for Predicting MACCE in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction after PCI

de

Tang C, Luo E, Hou J y colaboradores

integrantes de

Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, China

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

BioMed Research International 2019:8534752, 2019

Niveles de Hemoglobina y Eventos Cardiovasculares Graves en Pacientes Sometidos a Intervención Coronaria Percutánea

El puntaje CAMI-STEMI es un factor predictivo independiente de la incidencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares graves (MACE) a los 30 días de la intervención coronaria percutánea (ICP), en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. La concentración de hemoglobina en combinación con el puntaje CAMI-STEMI mejora el valor de predicción de la incidencia de MACE luego de la ICP, en pacientes con estas características.

Introducción

En pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (IAM-EST) son comunes la anemia y los niveles altos de hemoglobina. Sin embargo, los efectos de la concentración de hemoglobina sobre la evolución clínica de estos enfermos no se conocen con precisión. Diversos estudios de observación sugirieron que la anemia es un factor predictivo independiente de eventos cardiovasculares a corto plazo, durante la internación y en el transcurso de los 30 días que siguen a los síndromes coronarios agudos (SCA).

Sin embargo, el valor pronóstico de la anemia en pacientes con diferentes tipos de IAM (IAM-EST e IAM sin elevación del segmento ST) no es el mismo. Los estudios indicaron que en pacientes con IAM-EST, la anemia representa un factor adicional de riesgo de internación; la correlación entre los niveles séricos altos de hemoglobina y el riesgo cardiovascular sigue sin conocerse con exactitud. En un estudio previo con pacientes con SCA, tanto los niveles aumentados como

reducidos de hemoglobina se asociaron con índices incrementados de mortalidad. En individuos con SCA se ha demostrado la utilidad del puntaje de riesgo para la predicción de la mortalidad y de complicaciones cardiovasculares a corto y largo plazo. La estratificación precoz del riesgo se recomienda fuertemente para decidir las intervenciones terapéuticas óptimas y mejorar, de esta forma, la evolución clínica.

Yang y colaboradores crearon el puntaje *China Acute Myocardial Infarction registry-ST Elevation Myocardial Infarction* (CAMI-STEMI) para las guías de 2017 de la *European Society of Cardiology* (ESC).

El puntaje CAMI-STEMI es apto para predecir la mortalidad intrahospitalaria en pacientes de origen chino con IAM-EST, y tiene eficacia similar a la referida para el *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI).

El objetivo del presente estudio fue determinar el valor predictivo de los niveles séricos de hemoglobina, en combinación con el puntaje CAMI-STEMI, sobre el pronóstico de pacientes con IAM-EST, sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP).

Pacientes y métodos

Entre junio de 2013 y abril de 2016 se analizaron pacientes consecutivos con IAMEST internados en el *Zhongda Hospital* (Nanjing, República Popular China) sometidos a ICP.

Los pacientes debían presentar IAMEST en función de las guías chinas de 2010. Se excluyeron sujetos con antecedente de cirugía mayor, traumatismos y sangrado en los 3 meses previos al estudio; con contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante o con agentes que inhiben la agregación plaquetaria; con daño hepático o renal grave, o con tumores malignos, entre otros criterios de exclusión.

La anemia se definió en presencia de niveles séricos de hemoglobina < 120 g/l en los hombres y < 110 g/l en las mujeres; los valores del espectro normal se definieron entre 120 g/l y 160 g/l en hombres, y entre 110 g/l y 150 g/l en mujeres.

Los pacientes se clasificaron en 3 grupos según el primer valor de hemoglobina después de la ICP. En el grupo 1 se incluyeron hombres con hemoglobina < 120 g/l y mujeres con hemoglobina < 110 g/l ($n = 42$); en el grupo 2 se consideraron hombres con hemoglobina de entre 120 g/l y ≤ 160 g/l, y mujeres con valores de entre 110 g/l y ≤ 150 g/l ($n = 278$), mientras que en el grupo 3 se incluyeron varones con ≥ 160 g/l y mujeres con hemoglobina ≥ 150 g/l ($n = 40$). Se tuvieron en cuenta los niveles séricos de glucosa, lípidos y creatinina.

El puntaje CAMI-STEMI está compuesto por 7 variables: sexo femenino (1 punto), frecuencia cardíaca ≥ 100 latidos por minuto (2 puntos), edad ≥ 70 años (2 puntos), presión arterial sistólica ≤ 115 mm Hg (2 puntos), clase Killip > 1 (2 puntos), paro cardíaco (4 puntos) e infarto de la pared anterior (1 punto).

Todos los pacientes fueron tratados con aspirina en dosis de 300 mg, ticagrelor (180 mg) o clopidogrel (300 mg) antes de la ICP, y con aspirina (100 mg por día), ticagrelor (90 mg, dos veces por día) o clopidogrel (75 mg por día) después del procedimiento. Se indicaron otros fármacos de uso estándar en estos enfermos.

Los criterios de valoración fueron los eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares graves (MACE, por su sigla en inglés) durante el período de seguimiento (30 días, 6 meses y 1 año después de la ICP).

Se tuvieron en cuenta las características demográficas, los antecedentes clínicos y las variables bioquímicas, angiográficas y en el electrocardiograma. La supervivencia se estimó con curvas de Kaplan-Meier; las comparaciones se realizaron con pruebas de orden logarítmico. Mediante modelos de Cox de variables únicas y múltiples se estimaron los *hazard ratios* (HR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%); con curvas ROC se conocieron los factores predictivos de la evolución clínica.

Resultados

Fueron analizados 360 pacientes. Se registraron diferencias estadísticas ($p < 0.05$) entre los tres grupos de pacientes en términos de la edad; la proporción de mujeres; el índice de masa corporal (IMC); el antecedente de tabaquismo; el porcentaje de pacientes con clase Killip > 1 ; la concentración sérica de potasio, albúmina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, creatina quinasa (CK), creatinina, colesterol total y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, y el porcentaje de trombos aspirados durante la ICP.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos a los 30 días (0.021), a los 6 meses (0.014) y al año de seguimiento (0.003) (Figura 1).

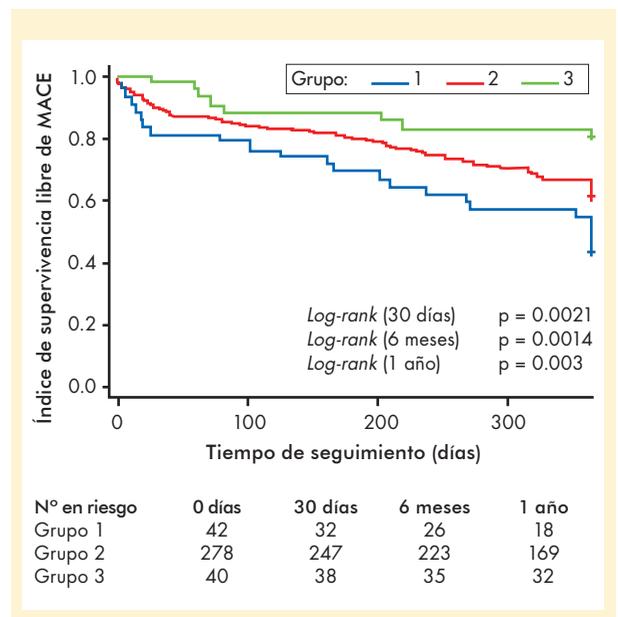


Figura 1. Seguimiento sin MACE; supervivencia libre de MACE en los 3 grupos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos a los 30 días (0.021), a los 6 meses (0.014) y al año (0.003) de seguimiento. La incidencia de MACE (30 días, 6 meses y 1 año) en los 3 grupos aumentó con la disminución de los niveles de hemoglobina.

En los análisis de regresión de variables múltiples, el puntaje CAMI-STEMI fue un factor predictivo independiente de MACE a los 30 días de la ICP (HR: 1.225; IC 95%: 1.067 a 1.406; $p = 0.004$). El modelo de regresión de Cox a los 30 días incluyó el puntaje CAMI-STEMI, los niveles de hemoglobina y albúmina, la aspiración de trombos durante la ICP y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). La anemia fue un factor predictivo independiente de la incidencia de MACE a los 6 meses de la ICP (HR: 2.071; IC 95%: 1.178 a 3.461; $p = 0.011$). La incidencia de MACE en pacientes con diabetes a los 6 meses de la

ICP fue más alta (HR: 1.709; IC 95%: 1.059 a 2.755; $p = 0.028$).

En el modelo de regresión a los 6 meses se incluyeron el puntaje CAMI-STEMI, los niveles de hemoglobina, creatinina y albúmina, y la presencia de diabetes. En los análisis de regresión de variables múltiples, la anemia fue un factor predictivo independiente de la incidencia de MACE al año de la ICP (HR: 1.521; IC 95%: 0.963 a 2.397; $p = 0.071$). Los niveles altos de hemoglobina predijeron, de manera significativa, incidencia reducida de MACE al año de la ICP (HR: 0.456; IC 95%: 0.222 a 0.937; $p = 0.033$). La incidencia de MACE al año de la ICP fue más alta en pacientes con diabetes (HR: 1.420; IC 95%: 0.980 a 2.058; $p = 0.063$).

La incidencia de MACE en pacientes con hipertensión arterial al año de la ICP también fue más alta (HR: 1.453; IC 95%: 1.007 a 2.096; $p = 0.046$). La incidencia de MACE al año del procedimiento, en pacientes con aspiración de trombos durante la ICP, fue más baja (HR: 0.685; IC 95%: 0.489 a 0.961; $p = 0.028$).

Los modelos de regresión de Cox al año incluyeron el puntaje CAMI-STEMI, los niveles de hemoglobina, la presencia de diabetes e hipertensión arterial, los niveles de albúmina, el antecedente de tabaquismo y la aspiración de trombos durante la ICP.

Conclusión

La anemia y los niveles altos de hemoglobina son trastornos frecuentes en pacientes con IAMEST. Sin

embargo, los efectos de la concentración de hemoglobina sobre el pronóstico de pacientes con IAMEST siguen sin conocerse con precisión. En el presente estudio se analizó el valor pronóstico de la concentración de hemoglobina, en combinación con el puntaje CAMI-STEMI, en pacientes con IAMEST sometidos a ICP. Se analizaron 360 sujetos con estas características, clasificados en 3 grupos según los valores en la primera determinación de la hemoglobina, luego de la ICP.

La incidencia de MACE en los 3 grupos aumentó en relación con la reducción de los niveles de hemoglobina. En los modelos de regresión de variables múltiples, el puntaje CAMI-STEMI fue un factor predictivo independiente de MACE a los 30 días después de la ICP; asimismo, la anemia predijo la incidencia de MACE a los 6 y 12 meses después de la ICP. La concentración elevada de hemoglobina fue un factor predictivo independiente de incidencia reducida de MACE al año de la ICP.

Según el área bajo la curva (ABC) ROC, los niveles de hemoglobina en combinación con el puntaje CAMI-STEMI predijeron la incidencia de MACE a los 30 días de la ICP, con valores de 0.604, 0.614 y 0.639, respectivamente.

En conclusión, el puntaje CAMI-STEMI es un factor predictivo independiente de la incidencia de MACE a los 30 días de la ICP. La concentración de hemoglobina en combinación con el puntaje CAMI-STEMI mejora el valor para la predicción de la incidencia de MACE luego de la ICP, en pacientes con IAMEST.

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Early-Onset Atrial Fibrillation and the Prevalence of Rare Variants in Cardiomyopathy and Arrhythmia Genes

de
Yoneda Z, Anderson K, Shoemaker M y colaboradores

integrantes de
Vanderbilt University Medical Center, Nashville, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por
JAMA Cardiology 6(12):1371-1379, Dic 2021

Diagnóstico Genético de la Fibrilación Auricular de Inicio Temprano

Las pruebas genéticas fueron positivas en el 10% de los pacientes con fibrilación auricular. La tasa fue mayor antes de los 30 años y menor en los diagnosticados después de los 60 años.

Introducción

En la actualidad, no se recomiendan las pruebas genéticas para la fibrilación auricular (FA). Sin embargo, dado el fácil acceso que existe para acceder a estos estudios, ha aumentado su realización. Es importante remarcar que el diagnóstico genético puede cambiar el abordaje clínico, especialmente en los pacientes jóvenes y en aquellos con antecedentes familiares de FA.

Desde hace décadas se sabe que las variantes infrecuentes en los genes asociados con las arritmias y las miocardiopatías hereditarias están vinculados con la FA familiar. Recientemente, se ha descubierto que las variantes de pérdida de función en el gen *TTN* están asociadas con la FA en pacientes diagnosticados antes de los 66 años.

Los autores enfocaron su estudio en los genes incluidos en los principales paneles genéticos comerciales de arritmias y miocardiopatías, para definir los resultados según los estándares clínicos, basados en la clasificación del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*. Del mismo modo, compararon la frecuencia de las variantes vinculadas con la enfermedad según la edad en el momento

del diagnóstico de la FA, los síndromes hereditarios específicos y los genes individuales.

Métodos

Se trató de un estudio de cohorte prospectivo y observacional en el que se incluyeron pacientes con FA de inicio temprano (diagnosticada antes de los 60 años), que forman parte de los Registros de Fibrilación Auricular de Vanderbilt o de Ablación de FA de Vanderbilt, desde noviembre de 1999 hasta junio de 2015. El análisis de los datos se realizó entre octubre de 2020 y marzo de 2021. Los participantes se sometieron a la secuenciación del genoma completo a través del programa *Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed)*. Para acercar el análisis a la práctica clínica habitual, se estudiaron los genes incluidos en paneles disponibles para el análisis de miocardiopatías y arritmias. Con el fin de estudiar la frecuencia en que las pruebas genéticas de la FA de inicio temprano pueden sugerir síndrome hereditario de arritmia o miocardiopatía superpuesta, los genes para los que se detectó una variante asociada con la enfermedad se asignaron a un síndrome específico: miocardiopatía arritmogéni-

ca/miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica (MA/MVDA), síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC), miocardiopatía dilatada (MCD), miocardiopatía hipertrófica (MCH) y el síndrome del QT prolongado (SQTP). Los genes se asignaron a un síndrome en función de su estado en el *Clinical Genome Resource* (ClinGen); los clasificados con evidencia fuerte o definitiva por ClinGen se etiquetaron como genes principales de la enfermedad.

Fueron seleccionados y analizados 145 genes, algunos de los cuales se superponen en los dos grupos de enfermedades (arritmias y miocardiopatías). En primer lugar, se utilizó un proceso automatizado basado en inteligencia artificial. El algoritmo clasificó cada variante según los criterios del ACMG en las categorías: benigna (B), probablemente benigna (PB), variante de significado incierto (VSI), probablemente patógena (PP) y patógena (P). La categoría VSI se subdividió en VSI-posiblemente benigna (VSI-PB), VSI incierta (VSI-I) y VSI-posiblemente patógena (VSI-PP) según los resultados de diversas herramientas de predicción *in silico*. A continuación, todas las variantes P/PP y VSI-PP se verificaron manualmente para reevaluar la patogenicidad. Este proceso fue llevado a cabo por dos revisores con experiencia en cardiogenética clínica, de forma independiente y a ciegas.

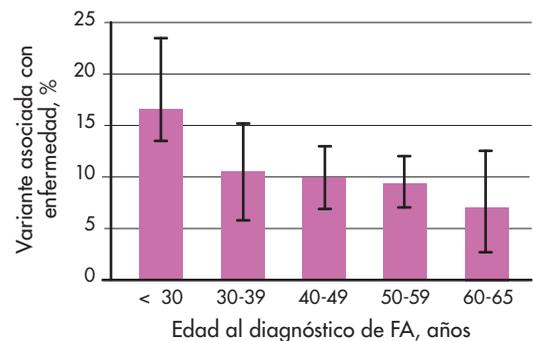
Resultados

El estudio incluyó 1293 participantes, de los cuales 934 (72.2%) eran varones, (mediana [intervalo intercuartílico] de edad en el momento de la inscripción de 56 [48-61] años), con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de FA de 50 años (41-56). La cohorte del estudio incluía 1238 personas de raza blanca (95.7%), 48 personas de raza negra (3.7%) y 7 de otras razas (0.5%), incluidos 1286 no hispanos (99.5%) y 7 hispanos (0.5%).

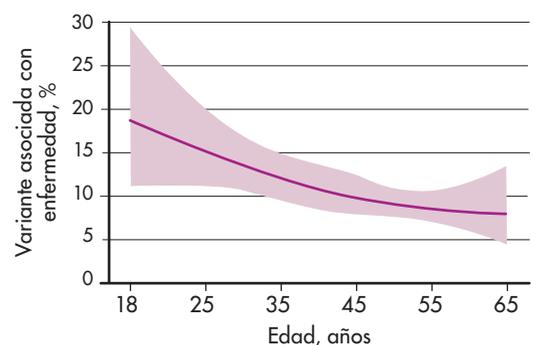
Los participantes fueron distribuidos en grupos mutuamente excluyentes. La asignación de grupos se basó en la variante de mayor relevancia; el grupo 1 fue el de mayor importancia y el grupo 4 el de menor. Los participantes del grupo 1, conformado por 131 personas (10.1%), eran portadores de al menos una variante infrecuente P/PP en un gen asociado con un trastorno autosómico dominante o dominante ligado al cromosoma X.

Los participantes del grupo 2, con 812 personas (62.8%), eran portadores de una VSI y no estaban incluidos en el grupo 1. El grupo 3 estaba conformado por 92 integrantes (7.1%) y eran heterocigotos para una variante P/PP en un gen asociado con un trastorno autosómico recesivo o recesivo ligado al cromosoma X. Los participantes del grupo 4 no eran portadores de variantes P/PP o VSI, e incluían 258 miembros (20.0%) de la cohorte.

A. Prevalencia por edad



B. Prevalencia como variable continua



C. Superposición genética

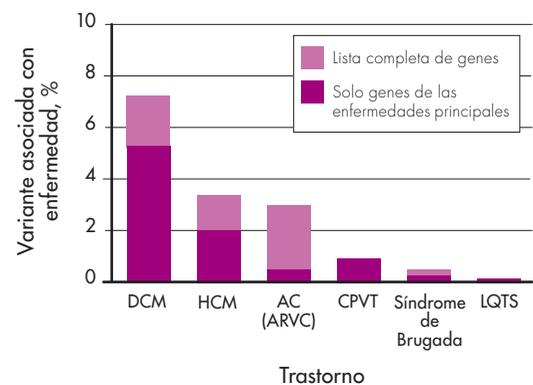


Figura 1. Prevalencia de variantes asociadas con enfermedad y superposición genética con miocardiopatía hereditaria y síndromes de arritmia.

A. Prevalencia de variantes raras asociadas con la enfermedad según la edad al diagnóstico de fibrilación auricular, presentada por grupos de edad. Las barras de error indican IC 95%. B. Prevalencia de variantes raras asociadas con la enfermedad, presentadas como una variable continua ($p = 0.02$ para la asociación entre la edad y la presencia de la variante asociada con la enfermedad según la prueba F). C. Superposición genética entre las variantes asociadas con la enfermedad y los síndromes de arritmia y miocardiopatía hereditarios específicos. El sombreado en púrpura es la proporción de variantes en los principales genes de enfermedades para cada trastorno.

MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MA/MVDA, miocardiopatía arritmogénica/miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; SQTP, síndrome de QT prolongado; síndrome de Brugada; TVPC, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

Quienes tuvieron variantes relacionadas con la enfermedad eran más propensos a tener antecedentes de insuficiencia cardíaca (27.5%), en comparación con los otros grupos ($p = 0.001$). Cuando se examinó por separado, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (15.3% en el grupo 1, $p = 0.002$) también fue significativamente mayor. Estos resultados sugieren que las variantes de miocardiopatía asociadas con la FA confieren una susceptibilidad genética a la disfunción ventricular izquierda. Cuando los participantes del grupo 2 se restringieron a solo aquellos con VSI-PP, las tasas fueron del 13.7% para la insuficiencia cardíaca, del 8% para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y del 5.7% para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, lo cual es comparable a los participantes sin variantes sospechosas.

El número de variantes asociadas con la enfermedad fue mayor entre los participantes diagnosticados con FA antes de los 30 años (16.8%). Las probabilidades aumentaron en 1.25 por década de diagnóstico más temprano (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.06 a 1.47; $p = 0.007$). Los resultados con el ajuste por sexo, raza y etnia fueron similares; la probabilidad aumentó 1.26 por década de diagnóstico más temprano (IC 95%: 1.07 a 1.48; $p = 0.005$). Las variantes infrecuentes asociadas con la enfermedad (grupo 1) fueron más habituales en los genes relacionados con los síndromes de cardiomiopatía hereditaria que con los síndromes de arritmias. El número de participantes con una variante infrecuente asociada con la enfermedad fue de 93 (7.2%) para la MCD, 43 (3.3%) para la MCH y 37 (2.9%) para la MA/MVDA. Estos resultados se compararon con las tasas más bajas de arritmias: 2 (0.2%) para el síndrome de Brugada, 12 (0.9%) para el SQTP y 1 (0.1%) para la TVPC.

Fueron detectadas 141 variantes P/PP AD o dominantes ligados al cromosoma X en 34 genes diferentes. Para los genes con las variantes del grupo 1 más prevalentes, hallaron 38 (27%) en *TTN*, 18 (13%) en *MYH7* (OMIM 160760), 9 (6%) en *LMNA*, 10 (7%) en *MYH6* (OMIM 160710) y 8 (6%) en *KCNQ1* (OMIM 607542). Además, fueron descritas 1979 VSI en 104 genes diferentes, y 812 participantes (62.8%) tenían una sola VSI. Las VSI en *TTN* fueron las más frecuentes. Hubo 520 variantes P/PP AR o recesivas ligadas al cromosoma X en 11 genes. Las variantes en el gen *HFE* (regulador homeostático del hierro), que causa la hemocromatosis, representaron el 87% de las variantes en esta categoría.

Discusión y conclusiones

En este estudio de cohorte, se analizaron los datos de secuenciación genómica completa de 1293 pacientes con FA de inicio precoz para los genes incluidos en los paneles genéticos de arritmias y miocardiopatías que actualmente están disponibles, y se utilizaron los métodos para la clasificación y notificación de variantes que simulan los empleados en la práctica clínica. Si bien muchos genes incluidos en los paneles comerciales tienen diferentes niveles de evidencia en su asociación con fenotipos cardíacos específicos, y aún no se han desarrollado paneles de genes específicos para la FA, la evidencia reciente ha llevado a considerar la realización de pruebas genéticas clínicas para pacientes seleccionados con FA de inicio temprano. El análisis llevado a cabo informó un rendimiento global de resultados positivos para las variantes asociadas con la enfermedad del 10.1% para los pacientes diagnosticados antes de los 66 años y de hasta el 16.8% en aquellos diagnosticados antes de los 30 años. Por lo antedicho, las pruebas genéticas podrían considerarse en pacientes menores de 60 años, con mayor recomendación para los individuos diagnosticados antes de los 30 años. La incorporación de los estudios genéticos en los algoritmos de diagnóstico y tratamiento de las miocardiopatías y las arritmias de origen genético podría cambiar el tratamiento clínico. Es importante saber si los pacientes con FA de aparición temprana atribuible a una variante relacionada con una miocardiopatía, presentarán insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares e ictus, y si la identificación precoz puede ofrecer la oportunidad de modificar la progresión de la enfermedad e indicar la necesidad de un control más intensivo de los factores de riesgo clínicos tradicionales.

Los resultados sugieren un alto grado de solapamiento genético entre la FA de inicio temprano y las miocardiopatías genéticas y, en menor medida, las arritmias hereditarias. Las variantes relacionadas con la FA fueron más frecuentes en los genes asociados con la MCD, seguidos de la MA/MVDA y la MCH. Estos pacientes pueden representar un subtipo genético de FA caracterizado por la aparición temprana de miopatía auricular. Las variantes asociadas con la enfermedad fueron más comunes en los genes vinculados con las miocardiopatías que con las canalopatías; los genes más afectados fueron *TTN*, *MYH7*, *MYH6*, *LMNA* y *KCNQ1*. Los resultados de este estudio ayudan a informar sobre las decisiones relacionadas con las pruebas genéticas en pacientes que presentan FA de inicio temprano.

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Ticagrelor vs. Clopidogrel in Older Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights from a Real-World Registry

de
Zhang Y, Peng W, Lin Y y colaboradores

integrantes de
Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por
Frontiers in Cardiovascular Medicine
9(859962):1-10, Mar 2022

Ticagrelor frente a Clopidogrel en Adultos Mayores con Síndrome Coronario Agudo

El clopidogrel y el ticagrelor tienen beneficios clínicos similares en pacientes mayores de 65 años con síndrome coronario agudo. El clopidogrel se asocia con menor riesgo de hemorragia significativa.

Introducción y objetivos

El tratamiento antiagregante plaquetario dual (TAPD; aspirina + inhibidor P2Y₁₂) es la estrategia estándar para pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP). Estudios realizados más de una década atrás confirmaron que el prasugrel y el ticagrelor eran superiores al clopidogrel para reducir eventos isquémicos. Si bien los pacientes de edad avanzada tienen mayor riesgo de eventos isquémicos después de un SCA, también tienen mayor riesgo de hemorragia relacionada con los antiagregantes plaquetarios.

Varias investigaciones previas han informado que el ticagrelor era superior al clopidogrel en la reducción del riesgo de eventos primarios combinados (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV]), independientemente de la edad (≥ 75 años frente a < 75 años; $p = 0.56$). Sin embargo, un estudio reciente de no inferioridad (POPular AGE) demostró que el clopidogrel es una alternativa terapéutica válida en los adultos mayores de 70 años con SCA, ya que reduce el riesgo de hemorragia sin aumentar el de eventos isquémicos. La mayoría de las investigaciones fueron hechas sobre

poblaciones de origen mayoritariamente caucásico, y no sobre pacientes asiáticos. Otro potencial factor de confusión es la diferente definición de "adulto mayor" en distintos estudios, lo que podría llevar a conclusiones incongruentes.

Los autores llevaron a cabo este estudio de observación en una cohorte retrospectiva para comparar los resultados clínicos del ticagrelor y del clopidogrel en pacientes ≥ 65 años, con SCA, y sometidos a una ICP.

Pacientes y métodos

Los pacientes incorporados a este protocolo estaban incluidos en el registro PHARM-ACS, un registro bidireccional de centro único, llevado a cabo en un hospital de Beijing, China, con el objetivo de investigar los resultados a largo plazo de la farmacoterapia en pacientes con SCA. Para el registro PHARM-ACS, los pacientes fueron analizados retrospectivamente desde abril de 2008 hasta noviembre de 2019, y prospectivamente a partir de diciembre de 2019, si cumplían los siguientes criterios de inclusión: 1) edad ≥ 18 años; 2) SCA con elevación del segmento ST, IAM con elevación del segmento ST (IAMEST), IAM

sin elevación del segmento ST o angina inestable; 3) expectativa de vida ≥ 12 meses; 4) consentimiento informado firmado. Fueron excluidos los pacientes con datos faltantes, las embarazadas o en período de lactancia, y los pacientes con trastornos mentales graves. Todos los participantes del registro PHARM-ACS fueron considerados elegibles para el presente estudio si cumplían los siguientes criterios: 1) edad ≥ 65 años; 2) ICP exitosa; 3) medicado al alta con aspirina/clopidogrel o con aspirina/ticagrelor (a criterio del cardiólogo de cabecera); 4) al menos un año de seguimiento. Se excluyeron los pacientes que hubieran recibido un antiagregante plaquetario diferente de los mencionados, los individuos en tratamiento crónico con anticoagulantes orales, aquellos que discontinuaran el tratamiento antes del año, y los fallecidos antes del alta hospitalaria por una causa diferente a la trombosis del *stent*. El protocolo fue aprobado por el comité institucional de ética y los pacientes firmaron un consentimiento informado.

El criterio de valoración principal fue la aparición de eventos adversos clínicos y cerebrales netos (NACCE, *net adverse clinical and cerebral events*), definidos como el resultado combinado de muerte por todas las causas, IAM, ACV, trombosis del *stent*, revascularización coronaria de urgencia o hemorragia clínicamente significativa (clase ≥ 2 de la clasificación *Bleeding Academic Research Consortium* [BARC]). El IAM fue definido como presencia de biomarcadores de necrosis miocárdica elevados (creatina quinasa-MB o troponina), con al menos uno de los siguientes indicadores: síntomas de isquemia miocárdica o cambios en el electrocardiograma (ECG) (ST, onda T, bloqueo de rama izquierda, onda Q anormal). El ACV fue definido como déficit neurológico agudo de causa vascular, y la trombosis del *stent* como oclusión trombótica parcial o completa alrededor de la endoprótesis, con signos acompañantes de isquemia miocárdica.

Los criterios de valoración secundarios de resultado fueron la hemorragia clínicamente significativa y la aparición de eventos adversos cerebrales y clínicos graves (MACCE, *major adverse clinical and cerebral events*), según los informes diagnósticos del registro. Las visitas de seguimiento fueron realizadas cada 6 meses por medio de entrevistas presenciales, telefónicas o a través de las redes informáticas.

Las variables continuas se informaron como medias \pm desviación estándar o como medianas con rango intercuartílico (RIC), y fueron comparadas con la prueba de la *t* de Student o con pruebas no paramétricas. Las variables categóricas se informaron como frecuencias y porcentajes, y fueron comparadas con la prueba de χ^2 al cuadrado. Se utilizó un modelo de regresión de riesgos instantáneos proporcionales de Cox para calcular los *hazard ratios* instantáneos (HR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%), en la comparación de los criterios de valoración en los 2 grupos. Se utilizaron 2 tipos de modelos de regresión de Cox para

obtener los HR ajustados: 1) modelo de regresión multivariada de Cox, y 2) modelo de regresión de Cox ajustado por tratamiento ponderado por probabilidad inversa (IPTW, *inverse probability treatment weighting*). Las ponderaciones estabilizadas fueron utilizadas para disminuir la alta variabilidad. Las tasas acumuladas de eventos de los criterios de valoración en el período de 12 meses fueron ponderadas y luego graficadas en curvas de Kaplan-Meier. Se hicieron análisis estratificados (edad, sexo, índice de masa corporal [IMC], presencia de diabetes). Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

Resultados

En el registro PHARM-ACS fueron identificados 2713 pacientes ≥ 65 años con SCA e ICP. Después de aplicados los criterios de exclusión, 2611 pacientes fueron incorporados en el protocolo. La edad promedio fue 70.3 ± 4.5 años (rango: 65-90); el 63.3% eran hombres, y el 30.3% de los pacientes habían recibido previamente una ICP con colocación de *stent*. Un total de 1636 pacientes (62.7%) recibieron clopidogrel, y 975 (30.3%) recibieron ticagrelor. La mediana de seguimiento fue de 538 días (RIC: 449 a 6479).

Se encontraron varias diferencias basales entre los grupos. Los pacientes del grupo de ticagrelor tuvieron menor promedio de edad, mayor proporción de hombres y se encontraron diferencias en la aparición de IAMEST, de ICP previa, de enfermedad de múltiples vasos y de hipertensión. Estas diferencias fueron no significativas después del ajuste por IPTW.

Se detectó un NACCE en 138 pacientes (8.4%) con clopidogrel y en 95 sujetos (9.7%) con ticagrelor (HR ajustado por IPTW = 0.86, IC 95%: 0.66 a 1.12). Ocurrió un MACCE en 116 pacientes (7.1%) con clopidogrel y en 68 pacientes (7%) con ticagrelor (HR ajustado por IPTW = 1.13, IC 95%: 0.83 a 1.55). La variable "hemorragia BARC ≥ 2 " ocurrió con frecuencia significativamente menor en el grupo de clopidogrel (1.7% frente a 3.2%, HR ajustado por IPTW = 0.42, IC 95%: 0.25 a 0.69). En los análisis estratificados no fueron detectadas interacciones entre los tratamientos, la edad, el sexo, el IMC o la presencia de diabetes.

Discusión y conclusiones

El incremento gradual de la expectativa de vida en el mundo ha llevado al aumento de la proporción de personas de edad avanzada. Se calcula que la población de mayores de 60 años será de 2 000 000 000 en 2050. Varias investigaciones han mostrado que la morbimortalidad por SCA es mayor en pacientes de edad avanzada que en aquellos más jóvenes, lo que resalta el desafío de los sistemas de salud y la necesidad de una estrategia óptima de TAPD para mejorar el pronóstico en los adultos mayores. No existen crite-

Tabla 1. Riesgo de aparición de los criterios de valoración principales y secundarios 12 meses después de la ICP.

Eventos	Clopidogrel (n = 1636)	Ticagrelor (n = 975)	Modelo sin ajuste	Modelo de regresión de Cox ajustado por IPTW	Modelo de regresión multivariado de Cox
NACCE: Muerte por todas las causas, IAM, ACV, trombosis del <i>stent</i> , revascularización coronaria de urgencia, hemorragia significativa (BARC \geq 2)	138 (8.4%)	95 (9.7%)	0.86 (0.66 a 1.11)	0.86 (0.66 a 1.12)	0.85 (0.64 a 1.11)
MACCE: Muerte por todas las causas, IAM, ACV, trombosis del <i>stent</i> , revascularización coronaria de urgencia	116 (7.1%)	68 (7.0%)	1.02 (0.75 a 1.37)	1.13 (0.83 a 1.55)	1.05 (0.77 a 1.44)
Muerte por todas las causas	22 (1.3%)	10 (1.0%)	1.31 (0.62 a 2.78)	1.52 (0.68 a 3.42)	1.25 (0.57 a 2.72)
IAM	11 (0.7%)	4 (0.4%)	1.64 (0.52 a 5.16)	1.69 (0.52 a 5.52)	1.65 (0.50 a 5.45)
ACV	26 (1.6%)	9 (0.9%)	1.73 (0.81 a 3.70)	1.57 (0.75 a 3.32)	1.67 (0.75 a 3.69)
Trombosis del <i>stent</i>	20 (1.2%)	9 (0.9%)	1.33 (0.61 a 2.92)	1.42 (0.62 a 3.22)	1.30 (0.58 a 2.92)
Revascularización coronaria de urgencia	63 (3.9%)	45 (4.6%)	0.83 (0.57 a 1.22)	0.95 (0.64 a 1.42)	0.94 (0.63 a 1.40)
Hemorragia significativa (BARC \geq 2)	27 (1.7%)	31 (3.2%)	0.51 (0.31 a 0.86)	0.42 (0.25 a 0.69)	0.45 (0.26 a 0.80)

IPTW; *Inverse Probability Treatment Weighting* (Tratamiento Ponderado por Probabilidad Inversa); NACCE, *net adverse clinical and cerebral events* (eventos adversos netos clínicos y cerebrales); MACCE, *major adverse clinical and cerebral events* (eventos adversos clínicos y cerebrales graves); IAM, infarto agudo de miocardio; ACV, accidente cerebrovascular; ICP, intervención coronaria percutánea; BARC, *Bleeding Academic Research Consortium*.

Tabla 2. Riesgo de aparición de los criterios de valoración principales y secundarios en subgrupos seleccionados de los pacientes estudiados.

Variables	NACCE		MACCE		Hemorragia clínicamente significativa	
	HR ajustado (IC 95%)	p para la interacción	HR ajustado (IC 95%)	p para la interacción	HR ajustado (IC 95%)	p para interacción
Edad:						
\geq 75 años	0.77 (0.35 a 1.69)	0.807	1.93 (0.63 a 5.95)	0.321	0.22 (0.06 a 0.88)	0.451
< 75 años	0.88 (0.66 a 1.19)		1.02 (0.73 a 1.41)		0.53 (0.29 a 0.98)	
Sexo:						
Hombres	0.72 (0.52 a 1.01)	0.146	0.91 (0.62 a 1.33)	0.205	0.40 (0.19 a 0.83)	0.224
Mujeres	1.28 (0.77 a 2.12)		1.76 (0.97 a 3.19)		0.55 (0.21 a 1.39)	
IMC:						
> 30 kg/m ²	0.58 (0.19 a 1.82)	0.631	1.71 (0.39 a 7.48)	0.375	0.33 (0.05 a 2.12)	0.363
\leq 30 kg/m ²	0.88 (0.66 a 1.17)		1.03 (0.74 a 1.42)		0.49 (0.27 a 0.88)	
Diabetes mellitus:						
Sí	0.76 (0.48 a 1.18)	0.648	0.82 (0.50 a 1.35)	0.287	0.54 (0.21 a 1.37)	0.558
No	0.89 (0.63 a 1.27)		1.21 (0.80 a 1.83)		0.40 (0.20 a 0.82)	

NACCE, *net adverse clinical and cerebral events* (eventos adversos netos clínicos y cerebrales); MACCE, *major adverse clinical and cerebral events* (eventos adversos clínicos y cerebrales graves); HR, *hazard ratio*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; IMC, índice de masa corporal.

rios específicos únicos para definir "adultos mayores", categoría etaria que, por otro lado, está subrepresentada en los estudios de investigación; en este caso, los autores de la presente investigación en la vida real seleccionaron una población asiática, y utilizaron la edad de corte de 65 años.

El hallazgo principal de este trabajo fue que el clopidogrel y el ticagrelor tienen beneficios similares en pacientes mayores de 65 años con SCA y que son sometidos a una ICP. El clopidogrel, por otra parte, se asoció con menor riesgo de hemorragia clínicamente significativa, sin aumento en el riesgo de eventos isquémicos. Los hallazgos son similares a los de otros estudios con inhibidores P2Y12 más potentes que el

clopidogrel (ticagrelor, prasugrel), que no ofrecieron ventajas clínicas netas en mayores de 75 años, en comparación con el clopidogrel, dado que, si bien el ticagrelor y el prasugrel son antiagregantes plaquetarios más potentes, el mayor riesgo de hemorragia equilibra su efectividad clínica.

El envejecimiento incrementa los riesgos tanto de eventos isquémicos como hemorrágicos. El envejecimiento vascular está asociado con aterosclerosis y con aumento de fibrinógeno, lo que incrementa el riesgo de trombosis y hace necesario el uso de antiagregantes plaquetarios; por otro lado, los pacientes ancianos que reciben inhibidores P2Y12 potentes tienen riesgo aumentado de hemorragias graves, incluso de hemo-

rragias intracraneanas fatales. La aparición de eventos hemorrágicos leves lleva a suspender la antiagregación plaquetaria, lo que vuelve a aumentar el riesgo de isquemia.

Este estudio mostró que el clopidogrel y el ticagrelor tuvieron un riesgo comparable de eventos isquémicos, en términos de la variable compuesta MACCE, así como de sus componentes individuales (muerte por todas las causas, IAM, ACV, trombosis del *stent* y revascularización coronaria de emergencia).

En China, a pesar de las recomendaciones de que los inhibidores P2Y12 potentes son superiores al clopidogrel en pacientes con SCA e ICP, la utilización efectiva del ticagrelor es baja (en este estudio retrospectivo, los investigadores informan que solo el 37.3% de los pacientes recibió ticagrelor).

Los autores señalan que existen varias hipótesis para explicar esta situación: i) la "paradoja asiática" que sugiere que los pacientes de este origen tienen mayor tendencia a la hemorragia y menor tendencia a la isquemia, lo que explica la preferencia por el clopidogrel; ii) el clopidogrel tiene menor prevalencia de efectos adversos que el ticagrelor (p. ej., disnea, hipotensión ortostática); iii) el clopidogrel es econó-

micamente más accesible y está instalado en China desde hace más tiempo. Los autores mencionan algunas limitaciones del estudio: 1) diseño metodológico retrospectivo de observación; 2) pacientes provenientes de un único centro, lo que puede generar un sesgo de selección de los participantes (de hecho, los investigadores llaman la atención sobre la alta prevalencia de angina inestable -82.4%, lo que es interpretado como selección de un grupo particular de pacientes); 3) adjudicación del tratamiento a criterio del cardiólogo y no en forma aleatorizada (probable sesgo de selección); 4) no fue evaluado el cumplimiento terapéutico; 5) no pudieron evaluarse otros inhibidores P2Y12 por no tener licencia en China; 6) no fueron evaluados genotipos específicos de los pacientes que pueden afectar el metabolismo de los antiagregantes plaquetarios o la función de las plaquetas.

En conclusión, este estudio retrospectivo de observación mostró que, en pacientes ≥ 65 años con SCA sometidos a una ICP, el clopidogrel y el ticagrelor tienen beneficios clínicos netos similares. El clopidogrel se asoció con menor riesgo de hemorragia significativa, sin incremento del riesgo de eventos isquémicos, por lo que se sugiere su utilización en adultos mayores.

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Impact of Age at Type 2 Diabetes Mellitus Diagnosis on Mortality and Vascular Complications: Systematic Review and Meta-analyses

de
Nanayakkara N, Curtis A, Zoungas S y colaboradores

integrantes de
Monash University, Melbourne, Australia

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por
Diabetologia 64(2):275-287, Feb 2021

Edad en el Momento del Diagnóstico de la Diabetes Tipo 2, Mortalidad y Complicaciones Vasculares

El diagnóstico de diabetes tipo 2 a menor edad se asocia con riesgo aumentado de mortalidad y enfermedad vascular. Por lo tanto, se deben implementar estrategias para retrasar el inicio de la enfermedad y para mejorar los controles.

Introducción

Según estimaciones de la *International Diabetes Federation*, la prevalencia de diabetes tipo 2 (DBT2) aumentará de 425 millones en todo el mundo en 2017 a 629 millones en 2045. A su vez, la DBT2 es cada vez más frecuente en pacientes jóvenes. La DBT2 se asocia con complicaciones importantes que explican el 8.4% de los decesos en todo el mundo; la enfermedad ocasiona costos importantes para los sistemas de salud.

Si bien se han producido avances diagnósticos y terapéuticos importantes, y a pesar de las mejoras en la monitorización del control metabólico, la DBT2 sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, en comparación con la población general. Los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en las complicaciones vasculares de la diabetes a largo plazo, en pacientes con enfermedad de inicio temprano o tardío, no han sido bien caracterizados; incluso así, recientemente se sugirió un curso acelerado en las personas con diagnóstico de DBT2 a edades tempranas, posiblemente como consecuencia del mayor tiempo de exposición al entorno diabético desfavorable

o como reflejo de un fenotipo metabólico más agresivo, con insuficiencia precoz de las células beta y con resistencia a la insulina, en comparación con las formas que aparecen tardíamente en la vida. Los estudios más recientes sugieren la existencia de hasta 5 subgrupos de enfermedad, con diferencias en términos de la edad de inicio, las características genéticas, los mecanismos involucrados en la progresión de la enfermedad y el riesgo de complicaciones diabéticas. De hecho, varios grupos refirieron asociaciones entre la edad en el momento del diagnóstico y las complicaciones a largo plazo, en pacientes con DBT2. Sin embargo, estos trabajos difieren considerablemente en las características de las poblaciones evaluadas y el diseño metodológico, de modo que la interpretación de los hallazgos se torna compleja. Algunos grupos sugirieron que la diabetes de duración más prolongada y el perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable serían factores de riesgo de aparición de complicaciones de la diabetes; otros grupos sugirieron que las consecuencias de la edad en el momento del diagnóstico variarían en función de la etnia. En este contexto, el objetivo de la presente revisión sistemática

con metanálisis fue conocer los efectos de la edad en el momento de diagnóstico de la DBT2 sobre el riesgo de complicaciones, especialmente la mortalidad por cualquier causa, los eventos macrovasculares y los eventos microvasculares.

Métodos

Para la presente revisión sistemática se identificaron los artículos realizados con seres humanos y publicados en inglés, hasta julio de 2018, mediante búsquedas en Medline, la *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *ACP Journal Club Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Methodology Register* y *Health Technology Assessment and NHS Economic Evaluation Database*. Se siguieron las pautas *Metaanalyses Of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) y *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis* (PRISMA).

Se incluyeron estudios realizados con adultos con DBT2 en los cuales se analizaron los efectos de la edad en el momento del diagnóstico sobre la incidencia de complicaciones macrovasculares y microvasculares. En los estudios se debía aportar información sobre una o más variables de valoración, como la mortalidad por cualquier causa, la enfermedad macrovascular, la enfermedad microvascular, la retinopatía, la nefropatía, la neuropatía, la enfermedad cerebrovascular y cardiovascular y la enfermedad arterial periférica; la mortalidad debía referirse como criterio principal o secundario de valoración especificado de antemano.

Debido a cuestiones metodológicas no fue posible realizar metanálisis; se solicitó a los autores de los estudios datos para la estimación de los *odds ratios* (OR) mínimamente ajustados con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), por cada año de aumento en la edad en el momento del diagnóstico de la diabetes, con ajuste según la edad en el momento del estudio, o la duración de la enfermedad. Se evaluó el riesgo de sesgo (escala de Newcastle Ottawa) y la calidad metodológica de los estudios.

Los criterios principales de valoración fueron la mortalidad por cualquier causa, la enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, enfermedad

cerebrovascular y enfermedad vascular periférica) y la enfermedad microvascular (parámetro integrado por la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía). Los OR globales se calcularon con metanálisis de efectos aleatorios con ponderación por inversa de la varianza.

Resultados

Características de los estudios incluidos

Se identificaron 2219 artículos, 26 de los cuales con 1 325 493 enfermos de 30 países fueron aptos para la presente revisión (13 estudios transversales y 13 trabajos de cohorte). La edad promedio de los enfermos fue de 21.6 a 67.4 años, en tanto que el porcentaje de mujeres fue de 42.5% a 68.6%.

Criterios principales de valoración: efectos de la edad en el momento del diagnóstico con ajuste por edad actual sobre la mortalidad por cualquier causa, la enfermedad macrovascular y la enfermedad microvascular

Para la mortalidad por cualquier causa con los datos de 5 estudios con 1 325 493 pacientes, cada año de aumento en la edad en el momento del diagnóstico se asoció con 4% menos riesgo de mortalidad por

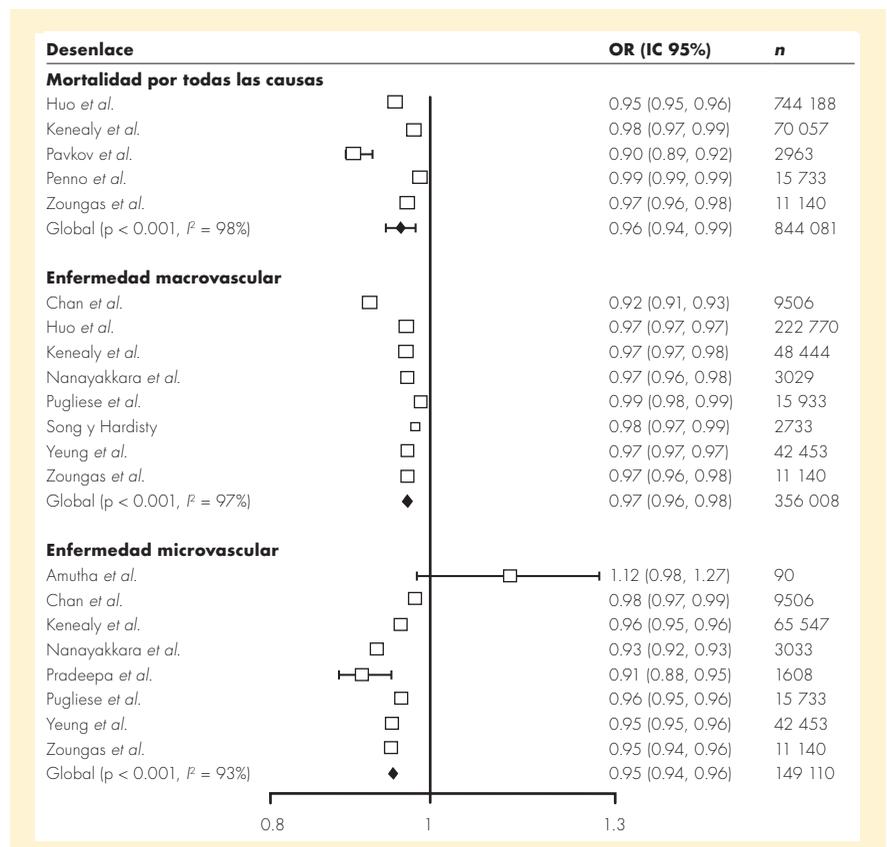


Figura 1. Efecto de la edad en el momento del diagnóstico (por aumento de 1 año), ajustada para la edad actual sobre el riesgo de mortalidad por todas las causas, enfermedad macrovascular y enfermedad microvascular.

El tamaño de los símbolos es proporcional al peso del estudio; las líneas horizontales representan el intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

OR, *odds ratio*.

cualquier causa (OR de 0.96; IC 95%: 0.94 a 0.99, $p < 0.001$), luego de considerar la edad en el momento del estudio.

Para la enfermedad macrovascular con los datos de 8 estudios con 566 011 enfermos, cada año de aumento en la edad en el momento del diagnóstico se asoció con 3% menos riesgo de enfermedad macrovascular (OR de 0.97; IC 95%: 0.96 a 0.98, $p < 0.001$), luego del ajuste por la edad en el momento del estudio.

Para la enfermedad microvascular con los datos de 8 estudios y 149 110 enfermos, cada año de incremento en la edad en el momento del diagnóstico de la diabetes se asoció con 5% menos riesgo de enfermedad microvascular (OR de 0.95; IC 95%: 0.94 a 0.96, $p < 0.001$), luego del ajuste por edad actual. Se comprobó heterogeneidad significativa en la magnitud de los efectos para estas variables de valoración (chi al cuadrado $p < 0.001$, $I^2 \geq 93\%$ en todos los casos).

Crterios secundarios de valoración

Se dispuso de datos para las complicaciones vasculares individuales en 13 estudios, con 566 011 enfermos y con ajuste por edad actual. Cada año de aumento en la edad en el momento del diagnóstico de la diabetes se asoció con 2% menos riesgo de enfermedad coronaria (OR de 0.98; IC 95%: 0.97 a 0.98, $p < 0.001$), 2% menos riesgo de enfermedad cerebrovascular (OR de 0.98; IC 95%: 0.97 a 0.99, $p < 0.001$) y riesgo 3% más bajo de enfermedad vascular periférica (OR de 0.97; IC 95%: 0.96 a 0.99, $p < 0.001$). Asimismo, cada año de aumento en la edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad se vinculó con una reducción del 8% del riesgo de retinopatía (OR de 0.92; IC 95%: 0.90 a 0.95, $p < 0.001$), 6% menos riesgo de nefropatía (OR de 0.94; IC 95%: 0.92 a 0.96, $p < 0.001$) y con 5% menos riesgo de neuropatía (OR de 0.95; IC 95%: 0.94 a 0.96, $p < 0.001$). Se comprobó heterogeneidad importante en la magnitud de los efectos entre los estudios para estos criterios de valoración (chi al cuadrado $p < 0.001$; $I^2 \geq 48\%$ en todos los casos).

Análisis de sensibilidad

Los análisis de los efectos de la edad en el momento del diagnóstico de la diabetes según la duración de la

enfermedad, sobre la mortalidad por cualquier causa, la enfermedad macrovascular y la enfermedad microvascular se realizaron con los datos de 10 estudios con 390 139 pacientes. Cada año de aumento en la edad en el momento del diagnóstico de la diabetes se asoció con 6% más riesgo de mortalidad por cualquier causa (OR de 1.06; IC 95%: 1.03 a 1.09, $p < 0.001$), 6% más riesgo de enfermedad macrovascular (OR de 1.06; IC 95%: 1.04 a 1.07, $p < 0.001$) y con 5% más riesgo de enfermedad microvascular (OR de 1.05; IC 95%: 1.02 a 1.08, $p < 0.001$).

Conclusión

Los resultados de la presente revisión sistemática con metanálisis de 26 estudios con 1 325 493 pacientes con DBT2 de diversas poblaciones de Asia, Europa y Norteamérica, indican una relación inversa entre la edad en el momento del diagnóstico de la DBT2 y el riesgo de complicaciones graves de la enfermedad, luego de considerar la edad en el momento del estudio.

Cada año de aumento en la edad en el momento del diagnóstico se asoció con disminuciones del 4%, 3% y 5% del riesgo de mortalidad por cualquier causa, de enfermedad macrovascular y de enfermedad microvascular, respectivamente. Los efectos fueron coincidentes para los componentes individuales de los criterios de valoración, es decir la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica, la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía. Las asociaciones revirtieron cuando en los modelos se consideró la duración de la diabetes y no la edad en el momento del estudio.

Los hallazgos obtenidos con más de 1 000 000 de pacientes indican que, luego del ajuste por la edad actual, la menor edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad se asocia con riesgo aumentado de mortalidad, complicaciones macrovasculares y complicaciones microvasculares. La identificación y la cuantificación del aumento del riesgo de mortalidad y de enfermedad vascular que confiere la menor edad en el momento del diagnóstico, permitirían una mejor estratificación de los pacientes y la implementación oportuna de estrategias preventivas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicsalud.com



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

SIIC, Consejo de Dirección:
www.siicsalud.com

Los textos de este fascículo fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorios Bagó. Los Resúmenes SIIC fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. "Bagó en Cardiología y Metabolismo" es una publicación de Laboratorios Bagó S.A. para distribución gratuita entre los profesionales médicos. Los conceptos expresados en los artículos aquí publicados corresponden y son exclusiva responsabilidad de sus autores, no implicando en modo alguno que coincidan con la opinión del Laboratorio, el cual declina toda responsabilidad por las conclusiones que se pudieran derivar de su lectura. Colección Bagó en Cardiología y Metabolismo, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley 11723.