

Bagó

en Cardiología y Metabolismo

Es una producción de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Vol. 7 Nº 5, Mayo 2019

Resúmenes Destacados

Nuevos Factores de Riesgo para Calcificación de Arterias Coronarias en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

Tulane University School of Public Health and Tropical Medicine, Nueva Orleans, EE.UU. Pág. 7

Obesidad Abdominal y Riesgo Cardiometabólico

Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos. Pág. 11

Riesgos Asociados con la Atenuación del Índice de Recuperación de la Frecuencia Cardíaca

Southeast University, Nanjing, China; University of Ulm, Ulm, Alemania. Pág. 15

Resumen Especial

Rosuvastatina en Diferentes Dosis en Pacientes Sometidos a Intervención Coronaria Percutánea de Urgencia por Síndromes Coronarios Agudos

Programas	Número de seguimientos	Grupo control (n = 45)	Grupo con dosis convencionales de rosuvastatina (n = 45)	Grupo con dosis alta de rosuvastatina (n = 47)	F	p
Reestenosis después de un año de seguimiento	137	18 (0.40)	16 (0.36)	5 (0.11)	3.21	<0.05
Decechos al final del seguimiento	137	6 (0.13)	2 (0.04)	1 (0.02)	2.25	<0.05
Infarto agudo de miocardio no fatal al final del seguimiento	137	9 (0.20)	6 (0.13)	2 (0.04)	3.78	<0.05
Shock no cardiogénico no fatal al final del seguimiento	137	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	7.82	>0.05
Revascularización del vaso responsable al final del seguimiento	137	11 (0.24)	21 (0.47)	39 (0.83)	0.82	<0.05

En los enfermos con síndromes coronarios agudos sometidos a intervención coronaria de urgencia, la administración de dosis altas de rosuvastatina podría retrasar el proceso aterosclerótico, suprimir el remodelado cardíaco, mejorar la función sistólica del ventrículo izquierdo, reducir el riesgo de eventos adversos y mejorar el pronóstico a largo plazo.

The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, China. Pág. 3

Resumen Especial

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

Study on the Effect of Different Doses of Rosuvastatin on Ventricular Remodeling in Patients with Acute Coronary Syndrome after Emergency Percutaneous Coronary Intervention

de
Guo J, Zhang W, Cai S y colaboradores

integrantes de
The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, China

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

European Review for Medical and Pharmacological Sciences 21(19):4457-4463, Oct 2017

Rosuvastatina en Diferentes Dosis en Pacientes Sometidos a Intervención Coronaria Percutánea de Urgencia por Síndromes Coronarios Agudos

En los enfermos con síndromes coronarios agudos sometidos a intervención coronaria de urgencia, la administración de dosis altas de rosuvastatina podría retrasar el proceso aterosclerótico, suprimir el remodelado cardíaco, mejorar la función sistólica del ventrículo izquierdo, reducir el riesgo de eventos adversos y mejorar el pronóstico a largo plazo.

Introducción

La ruptura completa o incompleta de las placas de ateroma, la obstrucción tromboembólica coronaria completa o incompleta y la isquemia del miocardio o la insuficiencia aguda son las principales características de los síndromes coronarios agudos (SCA), clasificados en infarto agudo de miocardio (IAM) o angina de pecho inestable. A su vez, el IAM puede asociarse o no con elevación del segmento ST (IAMEST e IAMSEST, respectivamente). La angina de pecho inestable y el IAMSEST suelen considerarse globalmente SCA sin elevación del ST.

La terapia trombolítica de urgencia y la intervención coronaria percutánea (ICP) se asocian con reducción significativa de la mortalidad y con mejor pronóstico en los pacientes con IAMEST. Sin embargo, debido a la isquemia y necrosis del miocardio y a la hipoxia secundaria al SCA, los pacientes con IAMEST pueden presentar agrandamiento cardíaco y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, incluso después de la ICP de urgencia. Estas anomalías complican considerablemente la evolución de los enfermos.

En este contexto, el objetivo del presente estudio fue comparar el desenlace clínico de pacientes con IAMEST sometidos a ICP de urgencia, tratados con dosis altas de rosuvastatina, respecto de tratamiento con dosis estándar y con la no indicación de rosuvastatina.

Pacientes y métodos

Entre 2014 y 2015 se evaluaron 137 pacientes de 28 a 87 años (61 años en promedio) con SCA (78 hombres). Los enfermos integraron uno de tres grupos de tratamiento: el grupo de terapia convencional (sin rosuvastatina), el grupo de terapia con dosis estándar de rosuvastatina y el grupo de terapia con rosuvastatina en dosis altas. Los participantes de los tres grupos fueron comparables en términos de la edad, el sexo, la duración de la cirugía, el intervalo que transcurrió entre la internación y la cirugía, la pérdida intraoperatoria de sangre y la duración de la internación.

Se incluyeron pacientes con SCA diagnosticados según los criterios del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association*. Todos los enfermos presentaron dolor cardíaco típico y distinto grado de

malestar en el pecho, y todos tuvieron SCA según el electrocardiograma, la valoración del índice cardíaco y los niveles de troponina. Los enfermos fueron sometidos a ICP de urgencia o a terapia trombolítica intravenosa de urgencia.

Los 45 pacientes del grupo de terapia convencional recibieron aspirina, clopidogrel, nitratos, betabloqueantes y otras drogas típicas, pero no estatinas, mientras que los 45 pacientes del grupo de tratamiento con dosis estándar fueron tratados con 20 mg diarios de rosuvastatina, en combinación con la terapia convencional. Los 47 enfermos que integraron el grupo de tratamiento con dosis altas de rosuvastatina recibieron 40 mg diarios de esta estatina, además de los fármacos estándar.

Durante las 12 semanas de terapia se controlaron estrictamente los marcadores de función hepática y renal y la concentración de creatina quinasa.

Se realizaron controles de la frecuencia cardíaca a la semana y en las semanas 6 y 12 después de la ICP, mediante oximetría de pulso. Para cada registro se contaron los latidos cardíacos durante 1 minuto; se utilizó el valor promedio de tres determinaciones.

Al día siguiente de la cirugía y al final de las semanas 1, 6 y 12 se realizó ecocardiografía y estudio Doppler, con la finalidad de determinar el diámetro de fin de sístole del ventrículo izquierdo, el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo, el volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo, el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

En el día primero y en las semanas 1, 6 y 12 posteriores a la ICP se tomaron muestras de sangre para la determinación de proteína C-reactiva ultrasensible (PCR-us), péptido natriurético cerebral (pro-BNP, por su sigla en inglés) y metaloproteinasa de la matriz (MMP)-9.

Los datos se analizaron con pruebas de *chi* al cuadrado o de Fisher, o con análisis de varianza ANOVA, según el caso. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Comparación de la frecuencia cardíaca, los índices ecocardiográficos y los indicadores bioquímicos

Una semana después de la ICP no se observaron cambios significativos en la frecuencia cardíaca de los enfermos del grupo control, el grupo de dosis estándar de rosuvastatina y el grupo de dosis alta de rosuvastatina. Con excepción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los restantes 4 índices ecocardiográficos fueron más bajos respecto de los valores basales; la fracción de eyección del ventrículo izquierdo aumentó, en comparación con los valores previos al tratamiento, pero no se registraron diferencias importantes entre los grupos.

A la sexta semana de la intervención, los cambios de la frecuencia cardíaca en los dos grupos de tratamiento con rosuvastatina no fueron significativamente diferentes ($p > 0.05$). Los índices ecocardiográficos se redujeron en los tres grupos, respecto de los valores previos al tratamiento, en tanto que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se incrementó, sin diferencias sustanciales entre los grupos.

Los niveles séricos de PCR-us, pro-BNP y MMP-9 disminuyeron considerablemente en los tres grupos, respecto de los valores previos al tratamiento; sin embargo, las modificaciones fueron más pronunciadas en los enfermos que recibieron dosis altas de rosuvastatina ($p < 0.05$; Tabla 1). Doce semanas después de la ICP se observaron las mismas modificaciones.

Comparación de la seguridad

Las variables de función hepática y renal no difirieron entre los enfermos tratados con dosis convencionales o dosis altas de rosuvastatina.

Efectos terapéuticos

Con excepción de unos pocos enfermos que presentaron palpitations y mareos, no se registraron efectos adversos o anomalías de la función hepática. A la semana de tratamiento, los niveles de PCR-us y pro-BNP, y los índices ecocardiográficos mostraron diferencias significativas entre los tres grupos ($p < 0.05$). A las 6 semanas de terapia, los niveles de PCR-us y de pro-BNP fueron significativamente más bajos en los pacientes que recibieron dosis altas de rosuvastatina, en comparación con los enfermos tratados con la dosis convencional ($p < 0.05$) y los sujetos del grupo control ($p < 0.05$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los cambios de los índices ecocardiográficos ($p > 0.05$).

A las 12 semanas, la concentración plasmática de PCR-us, pro-BNP y troponina cardíaca I fue significativamente más baja en los pacientes tratados con la dosis alta de rosuvastatina, respecto de aquellos que recibieron dosis convencionales ($p < 0.05$) y de los sujetos del grupo de terapia estándar ($p < 0.05$). También se registraron diferencias significativas en las modificaciones de los índices ecocardiográficos y en la frecuencia de complicaciones cardiovasculares (Tabla 2).

Discusión

Las normativas vigentes establecen que los enfermos sometidos a ICP deben recibir tratamiento hipolipemiante de por vida, con el objetivo de mantener los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) < 2.60 mmol/l (100 mg/dl) o incluso más bajos, < 2.08 mmol/l (80 mg/dl). Asimismo, en los enfermos diabéticos, el objetivo es alcanzar y mantener niveles séricos < 80 mg/dl.

Tabla 1. Comparación de la frecuencia cardíaca y los índices ecocardiográficos y bioquímicos de los pacientes de los tres grupos antes del tratamiento.

Índice	Grupo	Número de casos	Antes de la ICP	Una semana después de la ICP	6 semanas después de la ICP	Doce semanas después de la ICP
FC (latidos por minuto)	Grupo control	45	134.1 ± 6.5	95.6 ± 4.5	78.6 ± 2.4	77.5 ± 3.2
	Grupo de dosis alta de rosuvastatina	47	126.3 ± 10.3	82.4 ± 8.2	75.3 ± 1.8	78.3 ± 2.5
	Grupo de dosis convencional de rosuvastatina	45	131.7 ± 4.6	89.3 ± 3.8	77.2 ± 3.5	76.4 ± 1.3
	F	-	0.62	0.73	0.61	0.57
	p		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
DFDVI (mm)	Grupo control	45	59.3 ± 5.3	58.2 ± 2.0	56.3 ± 5.1	54.7 ± 4.8
	Grupo de dosis alta de rosuvastatina	47	58.7 ± 3.5	59.0 ± 1.8	51.2 ± 2.6	48.6 ± 3.7
	Grupo de dosis convencional de rosuvastatina	45	58.2 ± 2.8	58.6 ± 2.5	54.2 ± 1.5	51.3 ± 5.5
	F	-	0.78	0.52	0.48	3.61
	p		> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05
DFSVI (mm)	Grupo control	45	42.1 ± 4.7	37.0 ± 1.3	37.2 ± 2.6	36.2 ± 4.5
	Grupo de dosis alta de rosuvastatina	47	41.8 ± 6.2	37.6 ± 1.8	35.5 ± 2.8	31.7 ± 2.2
	Grupo de dosis convencional de rosuvastatina	45	41.6 ± 5.7	38.5 ± 2.8	36.4 ± 3.3	35.1 ± 2.8
	F	-	0.72	0.46	0.82	2.7
	p		> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05
VFDVI (ml)	Grupo control	45	108.0 ± 5.9	107.3 ± 5.4	107.3 ± 6.5	108.4 ± 5.6
	Grupo de dosis alta de rosuvastatina	47	109.5 ± 5.2	106.7 ± 5.5	102.4 ± 4.7	89.7 ± 10.2
	Grupo de dosis convencional de rosuvastatina	45	110.5 ± 3.8	105.2 ± 2.3	104.3 ± 3.2	102.1 ± 5.1
	F	-	0.65	0.56	0.76	8.6
	p		> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05
FEVI (%)	Grupo control	45	45.9 ± 4.2	49.2 ± 5.5	52.2 ± 5.8	53.2 ± 3.7
	Grupo de dosis alta de rosuvastatina	47	42.4 ± 4.6	52.3 ± 4.8	58.5 ± 2.6	61.2 ± 3.5
	Grupo de dosis convencional de rosuvastatina	45	46.3 ± 8.5	51.4 ± 4.6	54.3 ± 6.4	56.4 ± 4.3
	F	-	0.63	0.47	0.73	14.5
	p		> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05
PCR-us	Grupo control	45	16.8 ± 6.8	10.8 ± 6.4	9.25 ± 4.3	9.02 ± 2.5
	Grupo de dosis alta de rosuvastatina	47	15.2 ± 7.2	4.7 ± 3.8	3.5 ± 2.3	2.37 ± 3.6
	Grupo de dosis convencional de rosuvastatina	45	13.6 ± 5.3	6.2 ± 3.2	5.8 ± 1.6	4.8 ± 3.2
	F	-	0.37	6.3	8.6	10.7
	p		> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
Pro-BNP	Grupo control	45	487.8 ± 21.8	257.2 ± 16.8	198.7 ± 23.1	117.8 ± 10.2
	Grupo de dosis alta de rosuvastatina	47	597.4 ± 64.5	121.7 ± 31.5	98.2 ± 16.5	65.4 ± 19.2
	Grupo de dosis convencional de rosuvastatina	45	512.6 ± 85.3	209.6 ± 17.8	106.9 ± 10.5	97.6 ± 10.8
	F	-	0.76	7.3	10.6	9.8
	p		> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
MMP-9	Grupo control	45	197.6 ± 37.8	173.8 ± 21.5	172.7 ± 31.2	168.4 ± 12.6
	Grupo de dosis alta de rosuvastatina	47	202.5 ± 16.5	112.7 ± 16.5	98.5 ± 12.2	90.4 ± 21.4
	Grupo de dosis convencional de rosuvastatina	45	211.4 ± 25.6	145.2 ± 18.1	131.7 ± 24.7	112.4 ± 15.6
	F	-	0.82	6.4	9.6	12.8
	p		> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

ICP, intervención coronaria percutánea; FC, frecuencia cardíaca; DFDVI, diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo; DFSVI, diámetro de fin de sístole del ventrículo izquierdo; VFDVI, volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PCR-us, proteína C-reactiva ultrasensible; pro-BNP, propéptido natriurético cerebral; MMP-9, metaloproteínasa de la matriz-9.

Cuando estos propósitos no se cumplen se deberían agregar fármacos hipolipemiantes con otros mecanismos de acción, como inhibidores de la absorción de colesterol. Asimismo, los enfermos que logran los niveles deseados de LDLc, pero que persisten con hipertrigliceridemia (> 2.26 mmol/l) deben ser tratados, también, con fibratos o ácido nicotínico. Cuando los niveles de triglicéridos son superiores a 1.70 mmol/l y permanecen altos después de 3 meses de la implementación de medidas generales (cambio en los hábitos de vida y nutricionales), también se deben agregar fibratos o derivados del ácido nicotínico.

La rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa; esta estatina está particularmente indicada para el tratamiento de los pacientes con dislipidemia primaria o mixta que no se corrige con medidas generales. Inhibe la síntesis de colesterol, aumenta la expresión de receptores de LDLc en el hígado, induce la absorción y el catabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), inhibe la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y reduce el número de partículas de VLDL y LDL.

En el presente estudio, luego de una semana de tratamiento con rosuvastatina, después de la ICP, los ni-

Tabla 2. Comparación del seguimiento posquirúrgico en los tres grupos de enfermos sometidos a ICP (n, %).

Programas	Número de seguimientos	Grupo control (n = 45)	Grupo con dosis convencionales de rosuvastatina (n = 45)	Grupo con dosis alta de rosuvastatina (n = 47)	F	p
Reestenosis después de un año de seguimiento	137	18 (0.40)	16 (0.36)	5 (0.11)	3.21	<0.05
Decesos al final del seguimiento	137	6 (0.13)	2 (0.04)	1 (0.02)	2.25	<0.05
Infarto agudo de miocardio no fatal al final del seguimiento	137	9 (0.20)	6 (0.13)	2 (0.04)	3.78	<0.05
Shock no cardiogénico no fatal al final del seguimiento	137	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	7.82	>0.05
Revascularización del vaso responsable al final del seguimiento	137	11 (0.24)	21 (0.47)	39 (0.83)	0.82	<0.05

veles de PCR-us, pro-BNP y MMP-9, como también los índices ecocardiográficos no difirieron significativamente entre los tres grupos de tratamiento.

En cambio, a las 6 semanas, la concentración de PCR-us y de pro-BNP fue significativamente más baja en los pacientes que recibieron dosis altas de rosuvastatina, en comparación con los enfermos tratados con dosis convencionales y los sujetos del grupo control ($p < 0.05$ en los dos casos). Más aún, a las 12 semanas, los niveles de ambos marcadores bioquímicos y los índices ecocardiográficos fueron sustancialmente más favorables en los sujetos que recibieron dosis altas de rosuvastatina.

Se refirió que la administración de rosuvastatina por vía oral, luego de la ICP de urgencia, ejerce efectos cardioprotectores dependientes de la dosis. Seis semanas después de la cirugía, los niveles de PRC-us, pro-BNP y MMP-9 mejoraron considerablemente, mientras que los índices ecocardiográficos fueron iguales o más desfavorables que los registrados antes de la cirugía, un fenómeno posiblemente atribuible al hecho de que el remodelado cardíaco asociado con los SCA es un proceso crónico durante la fase de recuperación.

Si bien la revascularización que se logra con la ICP mejora la isquemia del miocardio y la hipoxia, la recuperación de las funciones del miocardio y de la morfología del ventrículo se observa luego de un tiempo. Al año de la ICP de urgencia, la frecuencia de nuevas estenosis, decesos, infartos de miocardio no fatales, shock cardiogénico y otros eventos adversos fue significativamente más baja en los enfermos tratados con dosis altas de rosuvastatina, respecto de la observada en los pacientes de los otros dos grupos. Los resultados en conjunto sugieren que la rosuvastatina ejercería efectos favorables en el pronóstico a largo plazo de pacientes sometidos a ICP, al mejorar el perfil de lípidos y la glucemia. Incluso así, se requieren investigaciones más prolongadas para establecer conclusiones definitivas.

Conclusión

En los enfermos con SCA sometidos a ICP de urgencia, la administración de dosis altas de rosuvastatina podría retrasar el proceso aterosclerótico, suprimir el remodelado cardíaco, mejorar la función sistólica del ventrículo izquierdo, reducir el riesgo de eventos adversos y mejorar el pronóstico a largo plazo.

Resumen Destacado

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

Risk Factors for Progression of Coronary Artery Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease: The CRIC Study

de
Bundy J, Chen J, He J y colaboradores

integrantes de
Tulane University School of Public Health and Tropical Medicine, Nueva Orleans, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por
Atherosclerosis 271:53-60, Abr 2018

Nuevos Factores de Riesgo para Calcificación de Arterias Coronarias en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

En el estudio de cohorte CRIC se identificaron nuevos factores de riesgo para la progresión de la calcificación de las arterias coronarias en pacientes con enfermedad renal crónica.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (CV) es la principal causa de mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Estudios prospectivos han demostrado que la presencia y progresión del nivel de calcificación de las arterias coronarias (CAC) predice el riesgo de eventos CV y de mortalidad por cualquier causa en la población general, independientemente de los factores de riesgo (FR) CV habituales.

En pacientes con ERC, la CAC es más grave y más frecuente que en la población general, y se asocia fuertemente con el riesgo de enfermedad CV y muerte. Existe una relación dosis-respuesta entre el deterioro de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y un aumento en el índice de CAC.

Los FRCV tradicionales explican parcialmente los niveles de CAC en pacientes con ERC. No se han estudiado cuáles son los factores que podrían asociarse con la progresión de CAC en estos individuos, ni el efecto de nuevos FR sobre la CAC.

El estudio *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC) provee una oportunidad única de examinar nuevos FR para la progresión de ERC y enfermedad CV en pacientes con ERC en estadio de prediálisis. Este análisis investigó la asociación entre nuevos FR y la progresión de CAC en pacientes con ERC.

Materiales y métodos

El estudio CRIC incluyó hombres y mujeres de diversos grupos étnicos, de 21 a 74 años, con ERC leve a moderada, utilizando como criterio una TFG estimada de entre 20 y 70 ml/min/1.73 m². Un total de 3939 participantes fueron incluidos en 7 centros de los Estados Unidos entre mayo de 2003 y agosto de 2008. Se excluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca grave, cirrosis, infección por VIH, enfermedad renal poliquística, carcinoma renal, pacientes en diálisis o trasplantados y aquellos en tratamiento con inmunosupresores.

De la cohorte total se seleccionaron en forma aleatoria, estratificada por edad, sexo, raza/etnia, diabetes y TFG a 1142 pacientes, a los cuales se les realizó tomografía computarizada (TC) con haz de electrones o TC multidetector para medir la CAC basal, excepto en sujetos con antecedente de revascularización coronaria. Se realizaron nuevas mediciones de CAC en 1123 participantes, un promedio de 3.3 años después de la primera medición.

La recolección de datos y variables antropométricas se efectuó con procedimientos estandarizados en todos los centros.

La estimación de la TFG se llevó a cabo utilizando la ecuación derivada del estudio CRIC. Todas las medi-

Tabla 1. Cambio anual en la raíz cuadrada transformada de unidades Agatston de calcificación de la arteria coronaria (CAC) asociada con nuevos factores de riesgo, en 1123 participantes del estudio CRIC.

Variables (1)	Modelo multivariado 1 (2)		Modelo multivariado 2 (3)	
	Cambio en la raíz cuadrada transformada de unidades Agatston por año (IC 95%)	Valor de p	raíz cuadrada transformada de unidades Agatston por año (IC 95%)	Valor de p
Tasa de filtrado glomerular (17.4 ml/min/1.73 m ²)	-0.26 (-0.36, -0.16)	< 0.001	-0.20 (-0.31, -0.10)	< 0.001
Log (albúmina en orina de 24 horas, 0.53 g/24 horas)	0.23 (0.12, 0.33)	< 0.001	0.14 (0.02, 0.25)	0.02
Cistatina C (0.66 mg/l)	0.29 (0.19, 0.39)	< 0.001	0.25 (0.15, 0.34)	< 0.001
Calcio (0.52 mg/dl)	-0.20 (-0.30, -0.10)	< 0.001	-0.17 (-0.27, -0.07)	< 0.001
Fosfato (0.68 mg/dl)	0.21 (0.11, 0.31)	< 0.001	0.14 (0.03, 0.24)	0.009
Log (FGF 23, 0.82 RU/ml)	0.28 (0.19, 0.38)	< 0.001	0.24 (0.14, 0.33)	< 0.001
Log (PTH total, 0.67 pg/ml)	0.18 (0.08, 0.27)	< 0.001	0.13 (0.04, 0.23)	0.007
Fosfatasa alcalina (31.2 U/L)	-0.02 (-0.12, 0.07)	0.63	-0.07 (-0.17, 0.02)	0.14
Hemoglobina glucosilada (1.37%)	0.20 (0.11, 0.30)	< 0.001	0.10 (-0.03, 0.22)	0.12
Log (HOMA-IR, 0.62)	0.13 (0.03, 0.23)	0.01	0.03 (-0.08, 0.14)	0.59
Ácido úrico (1.84 mg/dl)	0.07 (-0.03, 0.17)	0.19	0.03 (-0.07, 0.14)	0.51
Homocisteína (4.93 μmol/l)	0.08 (-0.02, 0.19)	0.13	0.02 (-0.08, 0.13)	0.66
Fibrinógeno (1.10 mg/dl)	0.15 (0.05, 0.25)	0.002	0.08 (-0.02, 0.18)	0.10
Log (PCR alta sensibilidad, 0.8 mg/l)	0.02 (-0.08, 0.12)	0.66	0.04 (-0.06, 0.13)	0.45
Log (IL 6, 0.57 pg/ml)	0.18 (0.08, 0.28)	< 0.001	0.17 (0.07, 0.27)	< 0.001
Log (iTNF alfa, 0.52 mg/dl)	0.15 (0.05, 0.25)	0.004	0.12 (0.02, 0.22)	0.02

(1) Aumento de una desviación estándar.

(2) Ajustado por edad, sexo, raza, sitio y valor basal de CAC.

(3) Ajustado por edad, sexo, raza, sitio, valor basal de CAC, colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), presión arterial sistólica, uso de fármacos antihipertensivos, diabetes, tabaquista actual, antecedentes de enfermedad cardiovascular, uso de estatinas y actividad física.

ciones de laboratorio se realizaron en un laboratorio centralizado de la Universidad de Pensilvania.

Los pacientes fueron escaneados dos veces y un cardiólogo evaluó todas las tomografías en un único centro de evaluación de TC. El valor de Agatston se calculó de acuerdo con métodos estandarizados y se utilizó el promedio de las dos mediciones. Se evaluaron los cambios en la CAC de acuerdo con el método de la raíz cuadrada transformada, que toma en cuenta la variabilidad intermediciones. En los pacientes que no presentaban CAC en el estudio basal se definió incidencia como cualquier aumento de la CAC durante el seguimiento. Entre los que tenían valores basales aumentados se definió progresión como un aumento en el valor de CAC igual o mayor de 100 unidades Agatston.

Las características basales se resumieron como media y desviación estándar para las variables continuas, y porcentajes para las variables categóricas. La significación estadística se estableció con análisis de varianza para las variables continuas, y con la prueba de *chi* al cuadrado para las variables categóricas. Para determinar la correlación entre los factores de riesgo se utilizó la prueba de Pearson. Los cambios en la CAC se llevaron a cabo con análisis multivariados. Todos los análisis se realizaron con el programa de computadora SAS versión 9.4 y se definió la significación estadística como un valor de *p* a dos colas < 0.05.

Resultados

De los 1123 participantes, el 61.4% presentaba CAC basal y, en comparación con aquellos sin CAC basal, fueron mayores; hombres; de raza blanca; con antecedente conocido de enfermedad CV, hipertensión arterial o diabetes; poca actividad física o en tratamiento con estatinas o drogas antihipertensivas.

Además, los pacientes con CAC basal tenían, en promedio, menor TFG y niveles más altos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), resistencia a la insulina, ácido úrico, homocisteinemia, fibrinógeno, interleuquina (IL) 6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa).

El promedio anual de cambio en el valor de CAC entre todos los participantes fue de 0.96. El nivel de deterioro de la función renal y los valores altos de cistatina C fueron las variables que se asociaron con mayor aumento de la CAC.

Se observó una relación dependiente de la dosis entre la CAC y los valores ascendentes de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), y una relación en forma de J entre los valores de parathormona (PTH) y CAC, y entre TNF-alfa y CAC.

Luego de ajustar por edad, sexo, raza, centro y valor basal de CAC, se observó que los valores de TFG menores y mayores de albúmina en orina de 24 h y cistatina C se asociaron con mayores aumentos en los valores de CAC. El fosfato sérico, el FGF23, la PTH, la HbA_{1c}, el índice de insulinoresistencia (HOMA-IR), el

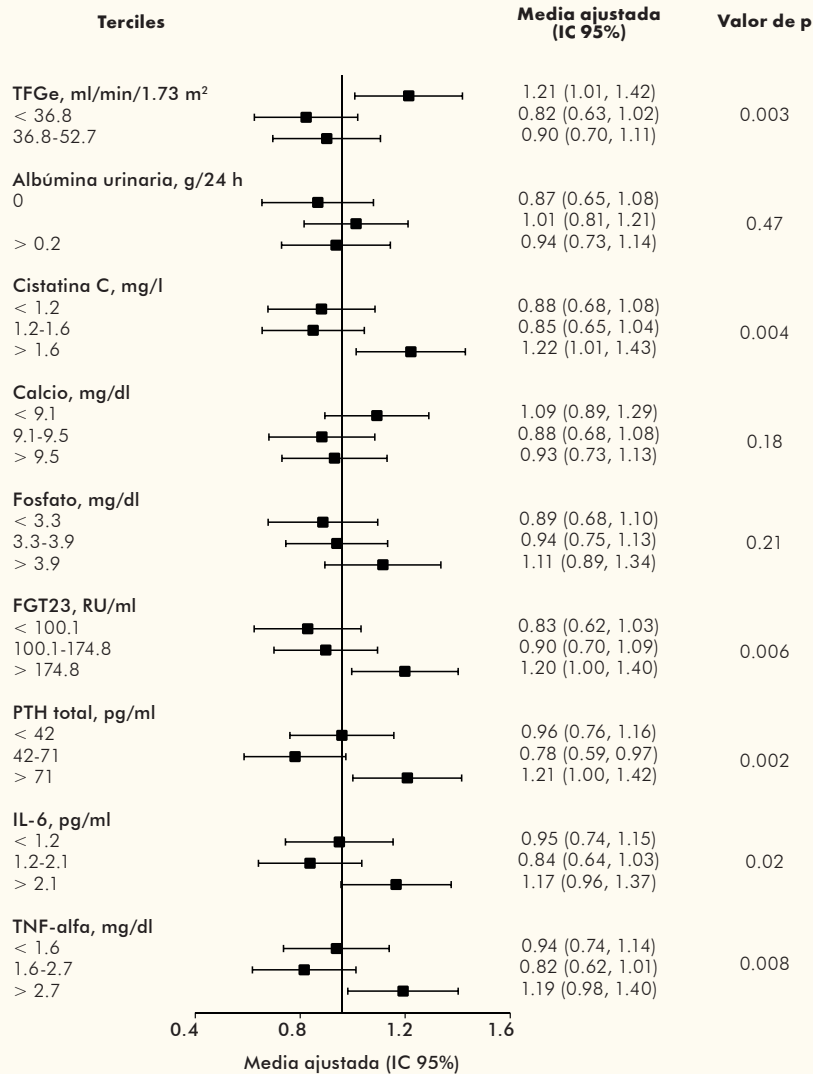


Figura 1. Cambio anual promedio en la raíz cuadrada transformada del valor de la calcificación de la arteria coronaria (CAC), ajustada por terciles, de nuevos factores de riesgo. La línea vertical indica el cambio anual promedio entre todos los participantes, que fue de 0.96. Todos los análisis fueron ajustados por edad, sexo, raza, sitio, valor de CAC basal, colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), presión arterial sistólica, uso de fármacos antihipertensivos, diabetes, tabaquista actual, antecedentes de enfermedad cardiovascular, uso de estatinas y actividad física.

TFGe, tasa de filtrado glomerular estimado; FGF 23, factor de crecimiento fibroblástico 23; PTH, parathormona; IL-6, interleuquina 6; TNF-alfa, factor de necrosis tumoral alfa.

fibrinógeno, la IL-6 y el TN- alfa se relacionaron con niveles mayores de CAC.

Luego de ajustar por los FR CV habituales, se mantuvo la significación estadística de la asociación de estas variables y la CAC, excepto para el fibrinógeno, la HbA_{1c} y el HOMA-IR.

El valor de calcio sérico se correlacionó con menor valor de CAC y esta asociación también mantuvo su significación luego del ajuste.

De los 434 participantes que no presentaban CAC al inicio, el 25.1% la manifestó durante el seguimiento. Los valores de TFG y calcio sérico menores, así como los mayores niveles de albúmina en orina de 24 h, y de cistatina C, fosfato sérico, FGF23, PTH, HbA_{1c}, fibrinógeno, IL-6 y el TNF-alfa se asociaron con mayor

probabilidad de presentar CAC durante la evolución, antes de ajustar por edad, sexo, raza, sitio de inclusión y tiempo entre las TC, y después de ello. Cuando se ajustó por FRCV habituales, la HbA_{1c} y el TNF-alfa perdieron su significación estadística.

De los 689 participantes que al inicio tenían un valor de CAC > 0, el 18% presentó progresión durante el seguimiento.

Luego de ajustar por edad, sexo, raza, centro y valor basal de CAC, se observó que menores valores de TFG y mayores valores de albúmina en orina de 24 h, cistatina C, fosfato sérico, FGF23, PTH, HbA_{1c}, HOMA-IR y TNF-alfa se asociaron con mayor chance de progresión de los valores de CAC. Luego de ajustar por FR CV conocidos, la HbA_{1c}, el HOMA-IR y la

PTH total perdieron su significación estadística en la asociación con CAC. Existieron varias correlaciones significativas con nuevos FR.

Se realizó un análisis de sensibilidad en el que se definió progresión de CAC como un aumento en la raíz cuadrada transformada del valor de CAC $> 2.5 \text{ mm}^3$ durante el seguimiento, con lo que se puso de manifiesto que hubo progresión en el 65.7% de los pacientes que presentaban CAC al inicio. El análisis multivariado mostró que la cistatina C y la PTH total se asociaban con la progresión de CAC. En otro análisis de sensibilidad que definió la progresión de CAC como el aumento mayor o igual a 300 unidades Agatston durante el seguimiento, el 19.9% de los sujetos que tuvieron CAC basal presentaron progresión. El análisis multivariado en este caso estableció que menores valores de TFG y de calcio sérico, así como mayores niveles de albumina en orina de 24 h, cistatina C, fosfato sérico, FGF23 y TNF-alfa se vinculaban significativamente con progresión de la CAC.

Discusión

En este estudio prospectivo de 1123 pacientes con ERC se documentó la asociación de varios nuevos FR con la progresión de la CAC. Las bajas TFG estimado, las bajas concentraciones séricas de calcio y altas concentraciones de albúmina en orina de 24 h, cistatina C, fosfato sérico, FGF23, PTH total, IL-6 y TNF-alfa se correlacionan de forma estadísticamente significativa con aumentos de la CAC. Estos resultados proveen nuevos fundamentos al porqué de la progresión de la CAC en pacientes con ERC.

La enfermedad CV y la mortalidad están íntimamente relacionadas a la ERC. La presencia y progresión de CAC predice el riesgo de presentar eventos CV y mortalidad. Pocos estudios longitudinales evaluaron los FR para CAC en pacientes con ERC. A diferencia de estudios previos, en este ensayo se encontraron asociaciones entre una CAC aumentada y marcadores de función renal como la TFG estimada, así como incrementos en la albúmina en orina de 24 y la cistatina C. Estos hallazgos fueron significativos, aun después de ajustar por FRCV establecidos, lo que sugiere una asociación independiente entre la disminución de la función renal y la progresión de la CAC en pacientes con ERC.

Este estudio también encontró asociaciones significativas entre la progresión de la CAC y otros FR novedosos de importancia en pacientes con ERC. Las alteraciones en la excreción de fosfatos en pacientes con ERC causan hiperfosfatemia, hipocalcemia, calcificación vascular y riesgo aumentado de mortalidad. Los fosfatos séricos elevados se relacionaron con aumen-

tos en el valor de la CAC. También se observó que los incrementos del FGF23 y de la PTH total, ambos reguladores del metabolismo fosfocálcico, se vinculaban con valores aumentados de CAC.

Los valores elevados de FGF23 se asocian significativamente con la progresión de la CAC, tanto en pacientes con CAC basal como en aquellos sin esta alteración. Los niveles bajos de calcio en sangre se correlacionan con la progresión de la CAC. En estudios realizados en pacientes en diálisis se observó que niveles elevados de calcemia provocan progresión de la CAC, lo cual podría estar explicado por la presencia de hiperparatiroidismo secundario avanzado y el uso habitual de suplementos de calcio en estos pacientes. Esta investigación apoya la evidencia que sugiere que la relación entre ERC y CAC se explicaría, en parte, por un metabolismo fosfocálcico anormal.

Luego de realizar ajustes por FRCV establecidos y características de la población en estudio, los FR nuevos tales como el FGF23, la PTH total e, incluso, la IL-6 y el TNF-alfa (componentes de la respuesta inflamatoria) mantuvieron significación estadística en su asociación con la progresión de la CAC.

Entre las fortalezas del estudio los autores destacaron que es el primer análisis de FR novedosos para la progresión de la CAC realizado en pacientes con ERC. Destacaron el hecho de que algunos de estos nuevos FR son de singular importancia en individuos con ERC. Sin embargo, consideraron como limitaciones del estudio que solo se llevó a cabo una segunda evaluación de la CAC durante el seguimiento, lo que impide establecer tendencias en el cambio. Una limitación importante es la falta de una definición única de progresión de la CAC. Por otro lado, las investigaciones realizadas no permiten diferenciar entre calcificación de la íntima y la capa media de los vasos; el aumento de la CAC en pacientes con ERC podría deberse, en parte, al aumento de la calcificación de la capa media de las arterias coronarias, el cual se considera un proceso diferente al aterosclerótico. Por último, los pacientes incluidos en la cohorte CRIC tenían todos como cuadro clínico preexistente ERC. Por ello, deberían efectuarse más estudios para determinar la presencia de nuevos FR para progresión de la CAC sin ERC.

El presente trabajo demostró que la reducción de la función renal, las alteraciones del metabolismo fosfocálcico y la inflamación pueden tener un papel en la progresión de la CAC en pacientes con ERC, independientemente de los FRCV habituales. Se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos y elaborar nuevos tratamientos para disminuir la progresión de la CAC en pacientes con ERC.

Resumen Destacado

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

Body Fat Distribution, in Particular Visceral Fat, is Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Obese Women

de Elffers T, de Mutsert R, Trompet S y colaboradores

integrantes de Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por Plos One 12(9):1-10, Sep 2017

Obesidad Abdominal y Riesgo Cardiometabólico

La adiposidad abdominal es un importante determinante de la salud cardiometabólica. En las mujeres obesas, y en menor medida en los hombres obesos, el tejido adiposo visceral fue la medición de grasa corporal más sólidamente asociada con los factores de riesgo cardiometabólicos.

Introducción

La prevalencia de obesidad continúa en ascenso en todo el mundo y fue responsable de 3.4 millones de muertes en 2010. La obesidad es un importante factor de riesgo para la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV) debido a las alteraciones cardiometabólicas que genera, como resistencia a la insulina e hipertensión arterial. La distribución de la grasa corporal, especialmente la obesidad abdominal, cobra crucial importancia como factor de riesgo emergente de diabetes tipo 2 y ECV, así como de hipertensión arterial y aterosclerosis subclínica en la población general. Este tejido adiposo visceral (TAV), presente en grandes cantidades en la obesidad abdominal, tiene alta actividad metabólica. Hay diferencias entre los sexos en la distribución de la grasa corporal, y las hormonas sexuales pueden cumplir un papel en los efectos adversos del TAV y sus asociaciones con los factores de riesgo cardiometabólico pueden diferir entre los hombres y las mujeres. No se ha dilucidado por completo si las vinculaciones de la adiposidad abdominal y los factores de riesgo cardiometabólico también están presentes en los obesos, dado que, si bien la obesidad se relacionó con efectos cardiometabólicos adversos

y ECV, no todos los obesos los presentan. De hecho, entre el 10% y el 30% de los obesos no tienen trastornos metabólicos relacionados con la obesidad, lo que se denomina fenotipo obeso saludable. El fenotipo obeso saludable se correlacionó con menor cantidad de grasa ectópica y visceral con respecto a la grasa abdominal. Los autores se propusieron evaluar las asociaciones entre las medidas de adiposidad abdominal y diversos factores de riesgo cardiometabólico en hombres y mujeres obesos.

Métodos

Se realizó el estudio *Netherlands Epidemiology of Obesity* (NEO), de tipo prospectivo, basado en la población, de cohortes, que se diseñó para investigar las enfermedades relacionadas con la obesidad en 6671 hombres y mujeres de entre 45 y 65 años, con un índice de masa corporal (IMC) de 27 kg/m² o más, residentes en Leiden (Países Bajos). El grupo de referencia lo constituyeron los habitantes de entre 45 y 65 años, independientemente del IMC, habitantes de la municipalidad de Leiderdorp. Al momento de la inclusión, los participantes completaron un cuestionario sobre las características demográficas, el estilo de vida y la

Tabla 1. Odds ratios de presentar, por lo menos, un factor de riesgo cardiometabólico por desviación estándar (DE) de las mediciones de distribución de la grasa corporal.

Medición de la grasa (DE)	Todos		Hombres		Mujeres		Valor de p para la interacción ²
	Cruda	Ajustada ¹	Cruda	Ajustada ¹	Cruda	Ajustada ¹	
	n = 2,981		n = 1,284		n = 1,697		
ICC (0.1)	1.79 (1.56, 2.06)	1.40 (1.15, 1.70)	1.76 (1.16, 2.66)	1.21 (0.75, 1.95)	1.58 (1.28, 1.95)	1.45 (1.17, 1.80)	0.380
CC (11 cm)	1.66 (1.43, 1.92)	1.29 (1.05, 1.59)	1.39 (0.96, 2.00)	1.15 (0.71, 1.86)	1.43 (1.20, 1.70)	1.29 (1.03, 1.63)	0.397
	n = 1,071		n = 536		n = 535		
TASA (105 cm ²)	0.69 (0.56, 0.85)	0.79 (0.60, 1.04)	0.69 (0.45, 1.07)	0.73 (0.46, 1.16)	0.84 (0.63, 1.12)	0.76 (0.53, 1.10)	0.565
TAV (64 cm ²)	3.25 (2.30, 4.58)	2.91 (1.94, 4.36)	1.81 (1.12, 2.94)	1.42 (0.84, 2.41)	5.00 (2.91, 8.60)	5.77 (3.02, 11.01)	0.002

Los datos se presentan como odds ratio (intervalo de confianza del 95%) por desviación estándar de la medición de la distribución de grasa corporal.

DE, desviación estándar; ICC, índice cintura-cadera; CC, circunferencia de cintura; TASA, tejido adiposo subcutáneo abdominal; TAV, tejido adiposo visceral.

¹Ajustada por la edad, sexo (en todos), raza, educación, hábito de fumar, consumo de alcohol y actividad física. Las asociaciones de ICC, CC y TAV se ajustaron, además, por la grasa corporal total, mientras que las asociaciones de TASA por TAV.

²La interacción se evaluó para el modelo ajustado.

información clínica. A partir de los cuestionarios se recabó información sobre la etnia, el nivel de educación, el hábito de fumar, el consumo de alcohol, la actividad física, los medicamentos consumidos y los antecedentes de diabetes o ECV. A todos los participantes se les realizó un examen físico completo, con medición de la presión arterial en posición sentada en el brazo derecho, con un dispositivo automático; se tomaron, además, las mediciones antropométricas y muestras de sangre después de 10 horas de ayuno para la determinación de las concentraciones de glucemia, triglicéridos y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). El peso y la talla se midieron sin zapatos y se restó 1 kg del peso para corregir por la ropa puesta. Se calculó el IMC y la obesidad se definió como un IMC de 30 kg/m² o más. Se midieron la circunferencia de cintura, la circunferencia de cadera y se calculó el índice cintura-cadera. La grasa corporal total se determinó mediante un dispositivo de bioimpedancia. El tejido adiposo subcutáneo abdominal (TASA) y el TAV se evaluaron por resonancia magnética nuclear.

Para definir los factores de riesgo cardiometabólico, se utilizaron 4 componentes de la definición del síndrome metabólico propuesta por el *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATPIII)*, con modificaciones mínimas de la *American Heart Association (AHA)* y el *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)*. Al respecto, se utilizaron: 1) el aumento en las concentraciones séricas de triglicéridos (81.7 mmol/l o más) o el uso de fármacos para reducir los niveles de triglicéridos; 2) la disminución en las concentraciones de HDLc (< 1.03 mmol/l en los hombres y < 1.3 mmol/l en las mujeres) o el uso de medicamentos para aumentar sus niveles; el aumento de la presión arterial (presión arterial sistólica de 130 mm Hg o más y diastólica de 85 mm Hg o más) o estar bajo tratamiento antihipertensivo; 4) el incremento de la glucemia en ayunas (5.56 mmol/l o más) o el uso de terapia hipoglucemiante.

Las características basales se presentaron como media con sus desviaciones estándar, mediana con rangos intercuartílicos o porcentajes. Se realizó un análisis de regresión logística para calcular los odds ratio (OR), con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de tener, por lo menos, un factor de riesgo cardiometabólico por desviación estándar (DE) de las medidas de grasa corporal, en hombres y mujeres sin otros factores de riesgo cardiometabólico, además de la obesidad. Las asociaciones crudas se ajustaron por el sexo, la edad, la etnia, el hábito de fumar, el consumo de alcohol, el nivel de educación, la actividad física y la utilización de estatinas. Las asociaciones del índice cintura-cadera, la circunferencia de cintura y el TAV se ajustaron, además, por la grasa corporal total, mientras que las asociaciones del TASA se ajustaron por el TAV.

Resultados

Luego de diversas exclusiones, se incluyeron en la investigación 2983 personas, de las cuales en 1071 se contó con mediciones del TASA y del TAV. Un total de 241 participantes no tuvieron factores de riesgo cardiometabólico y 2742 presentaron por lo menos uno, aunque el 3% de los individuos sin factores de riesgo cardiometabólico utilizaban hipolipemiantes. Un 8% de los participantes no tuvo factores de riesgo cardiometabólico; el 26%, solo un factor de riesgo; el 34%, 2 factores de riesgo; el 21%, 3 y el 11%, 4. Las personas con por lo menos un factor de riesgo cardiometabólico tuvieron mayor edad, fueron con mayor frecuencia de sexo masculino, fumadores actuales o exfumadores y tuvieron mayor consumo de alcohol, en comparación con aquellas sin factores de riesgo. No hubo diferencias en los niveles de actividad física entre los grupos.

En la Tabla 1 y la Figura 1 se muestran los OR, con los IC 95%, de tener por lo menos un factor de riesgo cardiometabólico por DE de la distribución de grasa corporal en la población total, y en hombres y mu-

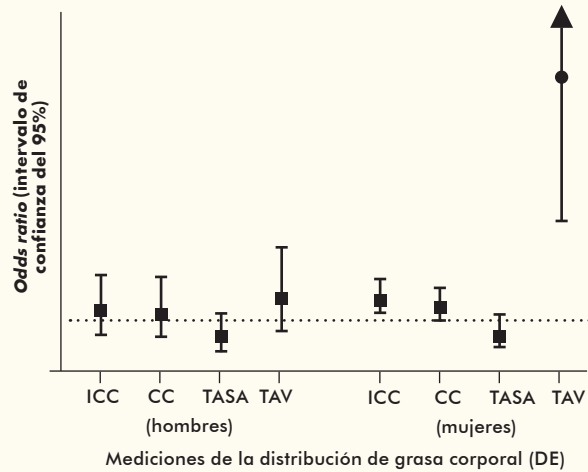


Figura 1. Asociación de las mediciones de la distribución de la grasa corporal con la presencia de por lo menos, un factor de riesgo cardiometabólico. Los datos se presentan como *odds ratio* (intervalo de confianza del 95%) por desviación estándar de las mediciones de la distribución de la grasa corporal en hombres y mujeres.

Datos ajustados por edad, etnia, educación, hábito de fumar, consumo de alcohol y actividad física. Las asociaciones del ICC, CC, TAV se ajustaron, además, por la grasa corporal total, mientras que las asociaciones de TASA se ajustaron por el TAV.

DE, desviación estándar; ICC, índice cintura-cadera; CC, circunferencia de cintura; TASA, tejido adiposo subcutáneo abdominal; TAV, tejido adiposo visceral.

jes de forma separada. En la población total, por cada una DE superior del índice cintura-cadera, hubo un OR de 1.40 (IC 95%: 1.15 a 1.70) de tener, por lo menos, un factor de riesgo cardiometabólico, en comparación con las personas sin factores de riesgo; un OR de 1.29 de presentarlo (IC 95%: 1.05 a 1.59) por cada DE superior en la circunferencia de cintura, y un OR de 2.91 de presentarlo (IC 95%: 1.94 a 4.36) por cada DE superior de TAV (64 cm²). No se encontraron asociaciones entre el TASA y la presencia de por lo menos un factor de riesgo cardiometabólico (OR 0.79; IC 95%: 0.60 a 1.04). Hubo una clara relación dosis-respuesta entre el número de factores de riesgo cardiometabólico y las mediciones de distribución de grasa corporal, con una mayor medida de índice de cintura-cadera, de circunferencia de cintura y de TAV asociados con mayor número de factores de riesgo; esta asociación no se observó con el TASA.

En las mujeres, una DE superior del índice cintura-cadera se relacionó con un OR de 1.45 de tener, por lo menos, un factor de riesgo cardiometabólico, en comparación con aquellas sin factores de riesgo (IC 95%: 1.17 a 1.80); una DE superior de circunferencia de cintura, con un OR de 1.29 (IC 95%: 1.03 a 1.63) y una DE superior de TAV, con un OR de 5.77 (IC 95%: 3.02 a 11.01). No se encontraron asociaciones entre el TASA y la presencia de por lo menos un factor de riesgo cardiometabólico (OR de 0.76, IC 95%: 0.53 a 1.10).

En los hombres, las correlaciones entre las mediciones de distribución de grasa corporal y los factores de riesgo cardiometabólico fueron mucho más débiles que en las mujeres o, inclusive, no las hubo. Una DE superior de TAV se asoció con un OR de 1.42 de tener, por lo menos, un factor de riesgo cardiometabólico (IC 95%: 0.84 a 2.41). En los hombres, el índice cintura-cadera (OR 1.21, IC 95%: 0.75 a 1.95), la circunferencia de cintura (OR 1.15, IC 95%: 0.71 a 1.86) y el TASA (OR 0.73, IC 95%: 0.46 a 1.16) no se asociaron con un incremento en el riesgo cardiometabólico.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio, de tipo transversal, indicaron que, en las mujeres obesas, el índice de cintura cadera, la circunferencia de cintura y el TAV se asociaron con un incremento en el riesgo cardiometabólico, mientras que no se encontró una relación con el TASA. De todas las mediciones de distribución de grasa corporal, el TAV fue el más significativamente asociado con el riesgo cardiometabólico aumentado en las mujeres obesas. Por su parte, en los hombres las asociaciones entre las mediciones de grasa corporal y el riesgo cardiometabólico fueron mucho más débiles e, incluso, ausentes. De hecho, en ellos solo se encontró un incremento en el riesgo cardiometabólico con el aumento del TAV. Las diferencias pronunciadas entre hombres y mujeres en las

asociaciones entre la distribución de grasa corporal y los factores de riesgo cardiometabólico también se documentaron en investigaciones previas.

En diversos ensayos se informaron las asociaciones en la población general de la adiposidad abdominal, especialmente la adiposidad visceral, con los factores de riesgo cardiometabólico. En el estudio *Framingham Heart Study*, estas relaciones se documentaron también en los obesos, en los cuales el TAV se asoció con hipertensión arterial, intolerancia oral a la glucosa y síndrome metabólico. El TAV puede vincularse con el incremento en el riesgo cardiometabólico por diversos mecanismos. Entre ellos, el TAV se caracteriza por una alta tasa de lipólisis, que resulta en una producción excesiva de ácidos grasos libres que se liberan a la circulación portal para llegar al hígado, con el consiguiente aumento en la grasa intrahepática, un factor de riesgo de enfermedad cardiometabólica. El TAV también se caracteriza por mayor tasa de secreción de

factores de crecimiento, citoquinas y hormonas involucradas en la patogénesis de las enfermedades cardiometabólicas. Por último, a medida que los adipocitos se agrandan con el incremento en el TAV, se vuelven más disfuncionales, con mayor liberación de ácidos grasos libres y citoquinas por la hipoxia.

La principal fortaleza de este ensayo radica en el gran número de participantes, mientras que la principal limitación es que no pueden extraerse relaciones causales debido a su diseño de tipo transversal y observacional, además de la amplia mayoría de participantes de raza blanca.

En conclusión, la adiposidad abdominal es un importante determinante de la salud cardiometabólica, en concordancia con investigaciones previas. En las mujeres obesas, y en menor medida en los hombres obesos, el TAV fue la medición de grasa corporal más sólidamente asociada con los factores de riesgo cardiometabólico.

Resumen Destacado

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

Heart Rate Recovery and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies

de
Qiu S, Cai X, Schumann U y colaboradores

integrantes de
Southeast University, Nanjing, China; University of Ulm, Ulm, Alemania

El artículo original, compuesto por 17 páginas, fue editado por

Journal of the American Heart Association 6(5):1-17, May 2017

Riesgos Asociados con la Atenuación del Índice de Recuperación de la Frecuencia Cardíaca

Los resultados del presente metanálisis aportaron pruebas acerca de que la atenuación del índice de recuperación de la frecuencia cardíaca se asoció con un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas en la población general.

Introducción

El índice de recuperación de la frecuencia cardíaca (RFC) se define como el índice de disminución de la frecuencia cardíaca en los minutos siguientes al cese de la actividad física. Refleja el equilibrio dinámico y la interacción coordinada entre la reactivación parasimpática y la desaparición del estímulo simpático. Es una evaluación no invasiva y simple de la función del sistema nervioso autónomo e indica la capacidad del individuo para poder adaptarse al estímulo del ejercicio. La RFC se utiliza para monitorizar los cambios en el rendimiento físico y en el entrenamiento, mientras que existen datos epidemiológicos que indican que puede ser un marcador pronóstico útil para predecir enfermedad cardiovascular. En ese sentido, la atenuación del índice de RFC, que refleja la disfunción autonómica, se considera un precursor de hiperglucemia, un indicador de disfunción cardiovascular y podría ser un precursor de la mortalidad por todas las causas. No obstante, hay una amplia variación entre los estudios existentes en el poder pronóstico del índice de RFC. Los autores realizaron un metanálisis de los ensayos de cohorte y prospectivos, con un análisis de la relación dosis-respuesta, para determinar la relación entre la

atenuación del índice de RFC y el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas en la población general. También, se identificaron los potenciales factores modificadores.

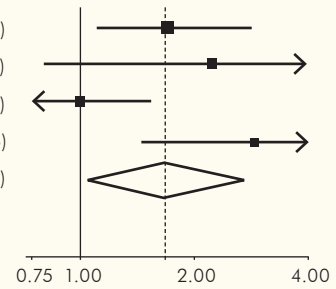
Métodos

Este metanálisis se realizó según la norma MOOSE (*Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology*). Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, *Cochrane Library* y *Web of Science* de los estudios publicados en idioma inglés hasta agosto de 2016. Se incluyeron los estudios de cohorte prospectivos, realizados en la población general de 18 años o más, que hubiesen evaluado el índice de RFC. Los criterios de valoración fueron los eventos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) o la mortalidad por todas las causas. Las investigaciones incluidas informaron los *hazard ratio* (HR), con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El índice de RFC se evaluó mediante una prueba de esfuerzo y se expresó en 1 o 2 minutos para minimizar la heterogeneidad entre los estudios. Para evitar la inclusión de estudios duplicados, se dio prioridad a los ensayos

Fuente

Eventos cardiovasculares

	N° de sujetos/eventos	HR (IC 95%)
Ho <i>et al.</i> 2010	25 642/94	1.70 (1.10, 2.80)
Mora <i>et al.</i> 2003	2994/147	2.23 (0.81, 6.11)
Morshedi-Meibodi <i>et al.</i> 2002	2967/312	1.17 (0.90, 1.52)
Park <i>et al.</i> 2015*	897/200	2.87 (1.45, 5.68)
Global ($I^2 = 60.9\%$, p para heterogeneidad = 0.05)		1.69 (1.05, 2.71)



Mortalidad por todas las causas

	N° de sujetos/eventos	HR (IC 95%)
Ho <i>et al.</i> 2010	25 642/392	1.90 (1.40, 2.40)
Mora <i>et al.</i> 2003	2994/427	2.07 (1.06, 4.05)
Morshedi-Meibodi <i>et al.</i> 2002	2967/167	1.22 (0.71, 2.09)
Aktas <i>et al.</i> 2004	3554/114	1.59 (1.04, 2.41)
Johnsons <i>et al.</i> 2012	2082/196	1.75 (1.52, 2.08)
Savonen <i>et al.</i> 2011	1102/238	1.37 (1.04, 1.79)
Wandell <i>et al.</i> 2010 - hombres	463/119	2.09 (1.06, 4.11)
Wandell <i>et al.</i> 2010 - mujeres	472/78	1.72 (0.98, 3.00)
Global ($I^2 < 1\%$, p para heterogeneidad = 0.61)		1.68 (1.51, 1.88)

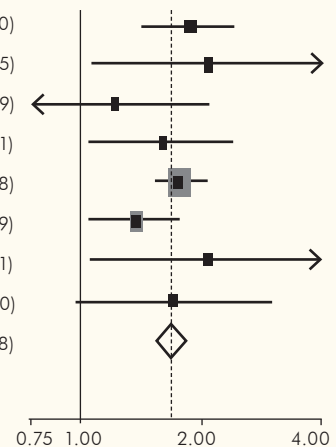


Figura 1. Metanálisis de los eventos cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas para la atenuación, en comparación con el aumento en el índice de recuperación de la frecuencia cardíaca.

HR, *hazard ratio*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

*El estudio de Park y colaboradores informó datos separados para la isquemia y la isquemia miocárdica silente, que se combinaron en un modelo de efectos fijos.

con mayor duración, seguidos por los que aportaron un análisis más completo de los criterios de valoración o abarcaron mayor número de participantes. Se excluyeron los ensayos que se limitaron a determinadas poblaciones con enfermedades preexistentes, como la diabetes, o que hubiesen incorporado pacientes referidos para la realización de la prueba de esfuerzo por razones clínicas, como el dolor torácico o síntomas presuntivos de enfermedad coronaria.

La extracción de los datos fue realizada por dos autores en forma independiente y las discrepancias se resolvieron mediante el consenso. La información recolectada comprendió el nombre del primer autor, el año de publicación, el país de origen, la edad promedio de los participantes, el porcentaje de hombres, los resultados de los casos, la duración del seguimiento, el número de personas por año (para el análisis de dosis-respuesta), la evaluación del índice de RFC ajustado por las covariables y los HR con los IC 95%. La calidad de los estudios se evaluó mediante la escala de 9 estrellas de Newcastle-Ottawa. Se calcularon los HR globales mediante un modelo de efectos aleato-

rios. La heterogeneidad estadística se determinó mediante el estadístico I^2 , mientras que para evaluar la solidez de los resultados se llevaron adelante análisis de sensibilidad. El sesgo de publicación se determinó mediante la prueba de Egger. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p de 2 colas inferior a 0.05.

Resultados

Cumplieron los criterios de inclusión y se incorporaron en el análisis un total de 9 estudios. Entre ellos, 5 aportaron datos sobre los eventos cardiovasculares, mientras que 9 se refirieron a la mortalidad por todas las causas. La mayoría de las investigaciones incluidas provinieron de los Estados Unidos e incorporaron a poblaciones de mediana edad. Se identificaron 1061 eventos cardiovasculares en 34 267 participantes durante un período de seguimiento promedio de 16.5 años. Hubo 2082 casos de mortalidad por todas las causas en 41 600 participantes durante un período promedio de seguimiento de 15 años. Casi todos los

Fuente

Eventos cardiovasculares	N° de sujetos/eventos	HR (IC 95%)
Mora <i>et al.</i> 2003	2994/147	1.20 (1.04, 1.33)
Morshedi-Meibodi <i>et al.</i> 2002	2967/312	1.06 (0.95, 1.19)
Newman <i>et al.</i> 2006	1767/308	1.16 (1.01, 1.31)
Global ($I^2 = 4\%$, p para heterogeneidad = 0.35)		1.13 (1.05, 1.21)

Mortalidad por todas las causas	N° de sujetos/eventos	HR (IC 95%)
Mora <i>et al.</i> 2003	2994/427	1.16 (1.07, 1.26)
Morshedi-Meibodi <i>et al.</i> 2002	2967/167	0.93 (0.80, 1.08)
Newman <i>et al.</i> 2006	2324/351	1.08 (0.91, 1.27)
Johnsaon <i>et al.</i> 2012	2082/196	1.20 (1.00, 1.45)
Savonen <i>et al.</i> 2011	1102/238	1.10 (0.96, 1.27)
Global ($I^2 = 45\%$, p para heterogeneidad = 0.12)		1.09 (1.01, 1.19)

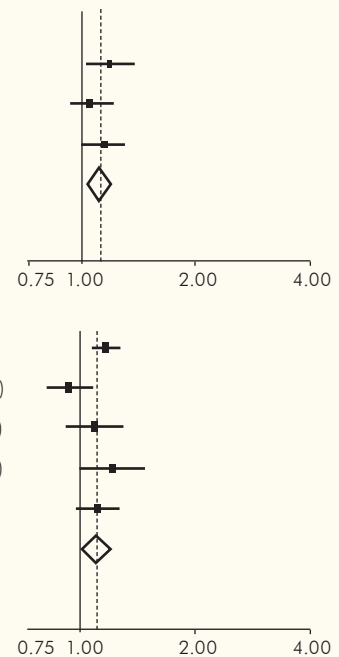


Figura 2. Metanálisis de los eventos cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas por cada disminución en 10 latidos por minuto en el índice de recuperación de la frecuencia cardíaca.

HR, *hazard ratio*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

estudios utilizaron el protocolo de Bruce o de Balke modificado para la evaluación del índice de RFC. Ninguno de los ensayos especificó la posición (supina o de pie) para el conteo de frecuencia cardíaca durante los períodos de recuperación luego de interrumpido el ejercicio. Hubo variación entre las investigaciones en las categorías del índice de RFC y el número de factores de confusión ajustado. La mayoría de los estudios incluyó la edad, el hábito de fumar, el consumo máximo de oxígeno y los factores metabólicos convencionales –como la obesidad, la diabetes mellitus o la dislipidemia– en los modelos ajustados multivariados. Todos los ensayos incluidos fueron de alta calidad.

El metanálisis de efectos aleatorios demostró que el HR agrupado de eventos cardiovasculares relacionados con la atenuación del índice de RFC fue de 1.69 (IC 95%: 1.05 a 2.71, $I^2 = 60.9\%$, p para heterogeneidad 0.05) en comparación con el de referencia (Figura 1). El HR fue de 1.13 (IC 95%: 1.05 a 1.21, $I^2 = 4\%$, p para heterogeneidad 0.35) por cada 10 latidos por minuto de disminución en el índice de RFC. Los resultados del análisis de metarregresión o de subgrupos fueron generalmente congruentes entre los análisis categóricos y de dosis-respuesta. Si bien los HR globales se atenuaron luego del ajuste por los factores metabólicos, el riesgo de eventos cardiovasculares fatales por la atenuación del índice de RFC permaneció

significativo (1.78, IC 95%: 1.17 a 2.72 para el análisis categórico y HR 1.20, IC 95%: 1.04 a 1.38 para el análisis de dosis-respuesta).

Los resultados del metanálisis con un modelo de efectos aleatorios indicaron que el HR global para la mortalidad por todas las causas asociada con la atenuación del índice de RFC fue de 1.68 (IC 95%: 1.51 a 1.88; $I^2 < 1\%$, p para heterogeneidad = 0.61) (Figura 1), en comparación con el de referencia. El HR agrupado fue de 1.09 (IC 95%: 1.01 a 1.19; $I^2 = 44.8\%$, p para heterogeneidad = 0.12) (Figura 2) por cada disminución en 10 latidos por minuto en el índice de RFC. Las asociaciones permanecieron significativas luego del ajuste por los potenciales factores de confusión, como el hábito de fumar y los factores metabólicos, en el análisis categórico. Los análisis de sensibilidad también confirmaron los resultados en los análisis categóricos y de dosis-respuesta. No se detectó sesgo de publicación significativo para la mortalidad por todas las causas en el análisis categórico ($p = 0.85$) y en el de dosis-respuesta ($p = 0.49$), excepto para los eventos cardiovasculares ($p = 0.29$ para el análisis categórico y $p = 0.08$ para el de dosis-respuesta).

En la predicción del riesgo de mortalidad por todas las causas no hubo diferencias significativas en el índice de RFC de 2 minutos, en comparación con el de 1 minuto, pero el índice de RFC de 2 minutos fue

más sensible en la predicción del riesgo de eventos cardiovasculares.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su metanálisis de estudios prospectivos de cohorte indicaron que la atenuación del índice de RFC se asoció con un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas, en comparación con el de referencia en la población general. Por cada 10 latidos por minuto de disminución en el índice de RFC, hubo un incremento en el riesgo del 13% para los eventos cardiovasculares y del 9% para la mortalidad por todas las causas. Las asociaciones inversas entre la atenuación del índice de RFC y el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y de mortalidad por todas las causas fueron independientes de los factores de riesgo metabólicos tradicionales de enfermedad cardiovascular.

Se desconocen los mecanismos subyacentes exactos de los desenlaces desfavorables asociados con la atenuación del índice de RFC. Los datos existentes indican una asociación directa y sólida entre el índice de RFC y el rendimiento cardiorrespiratorio que, a su vez, se relaciona con el riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad por todas las causas. Por otro lado, la disfunción del sistema nervioso autónomo, puesta de manifiesto por la atenuación del índice de RFC, se asoció con disminución en la secreción de insulina y aumento de los niveles de glucemia, con la aparición de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular por

mecanismos vinculados con la toxicidad de la glucosa, la inflamación y la disfunción endotelial. La inflamación crónica y la resistencia a la insulina se relacionaron inversamente con el índice de RFC. Por último, el índice de RFC puede ser reflejo de la función del sistema nervioso parasimpático, y el incremento del tono parasimpático tiene efectos arritmógenos que pueden ser la causa del aumento del riesgo de mortalidad de la atenuación del índice de RFC.

En reseñas narrativas previas también se documentaron los efectos adversos de la atenuación del índice de RFC en la predicción de los eventos cardíacos y la mortalidad por todas las causas, en concordancia con los resultados del presente metanálisis.

En conclusión, los resultados del presente metanálisis aportaron pruebas de que la atenuación del índice de RFC se asoció con un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas en la población general. Estos hallazgos avalan la recomendación de la inclusión del índice de RFC para la evaluación del riesgo en la práctica clínica de rutina, con el fin de implementar intervenciones preventivas oportunas. Es necesaria la realización de más investigaciones para determinar los valores de referencia normales del índice de RFC para poblaciones de etnias distintas, evaluar la rentabilidad de la prueba de esfuerzo para la determinación del índice de RFC con respecto a la prevención primaria de la morbilidad y la mortalidad de las enfermedades crónicas, y valorar si el uso de este índice puede tener consecuencias terapéuticas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siicsalud.com



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Investigación+Documentación S.A.
Arias 2624 (C1429DXT) Buenos Aires,
Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

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. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.