

Bagó

en Cardiología y Metabolismo

Es una producción de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Vol. 7 N° 2, Junio 2018

Resúmenes Destacados

Presión Arterial y Enfermedad Cardiovascular en Pacientes Diabéticos e Hipertensos

Third People's Hospital of Huizhou, Huizhou, China. Pág. 6

Emergencia Hipertensiva

University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa, EE.UU. Pág. 9

Combinación con Dosis Fijas de Olmesartán y Rosuvastatina en Pacientes con Dislipidemia e Hipertensión Arterial Leve a Moderada

Ajou University School of Medicine, Suwon; Seoul National University Hospital, Seúl, Corea del Sur. Pág. 12

Importancia Clínica de los Niveles Bajos de YKL-40 en la Insuficiencia Cardíaca Crónica

Oslo University Hospital Rikshospitalet, Oslo, Noruega. Pág. 15

Resumen Especial

Estrategias para la Prevención de la Fibrilación Auricular



La fibrilación auricular es un cuadro clínico que se encuentra en franco aumento en todo el mundo, con numerosos factores de riesgo de diversa naturaleza. La identificación, la prevención y el abordaje de estos factores de riesgo disminuirían la fibrilación auricular.

Capital Medical University, Beijing, China. Pág. 3

Resumen Especial

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Is Atrial Fibrillation a Preventable Disease?**

de
Du X, Dong J, Ma C

integrantes de
Capital Medical University, Beijing, China

El artículo original, compuesto por 15 páginas, fue editado por **Journal of the American College of Cardiology 69(15):1968-1982, Abr 2017**

Estrategias para la Prevención de la Fibrilación Auricular

La fibrilación auricular es un cuadro clínico que se encuentra en franco aumento en todo el mundo, con numerosos factores de riesgo de diversa naturaleza. La identificación, la prevención y el abordaje de estos factores de riesgo disminuirían la fibrilación auricular.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una de las causas de arritmia más comunes, con un impacto sanitario significativo. La carga global de esta afección en 2010 fue estimada en 33.5 millones, y cerca del 33% de los pacientes es asintomático.

La FA está asociada con aumento en el riesgo de la morbilidad por accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y demencia, y un incremento en el riesgo de mortalidad del 40% al 90%. Si bien se han hecho avances en el tratamiento y la detección de esta afección, la prevención tiene un papel principal en la disminución de la carga de la FA, dado que el 80% de los casos de enfermedad coronaria podría evitarse si se controlasen los factores de riesgo.

En este artículo se propuso que la prevención de la FA merece un reconocimiento similar al del tratamiento, y se revisó la bibliografía disponible respecto del impacto de los cambios en el estilo de vida y sobre los riesgos cardiovasculares en la aparición de la FA.

Estilo de vida y prevención de la FA

Existen numerosos factores de riesgo para la FA relacionados con el estilo de vida; el consumo de alcohol es uno de ellos. Se ha demostrado hace ya varias décadas la asociación entre el consumo de alcohol y la FA. Se ha demostrado que 21 tragos semanales aumentan el riesgo de presentar FA en un 35%, en

tanto que más de 35 tragos semanales aumentan el riesgo en un 45%. Este riesgo se acentúa en mujeres, en quienes el consumo bajo o moderado (más de dos tragos diarios) produce un aumento en el riesgo de FA del 60%. Se han informado resultados similares en pacientes con riesgo cardiovascular. Se estima que cada trago diario produce un aumento del 8% en el riesgo relativo de FA. Esta relación sería lineal y no existiría un umbral por debajo del cual el consumo de alcohol sea inocuo.

La actividad física (AF) y la aptitud cardiorrespiratoria (ACR) están también asociadas con la presencia de FA. Los ejercicios como caminatas y andar en bicicleta son considerados actividades de intensidad leve a moderada, en tanto que los ejercicios vinculados con lo recreativo, como los deportes de equipo, la natación y correr, son considerados actividades de intensidad media a alta. Se determinó que el ejercicio recreativo realizado con una periodicidad superior a 5 h/semana estaba asociado con mayor riesgo de FA si se realizaba después de los 30 años, en tanto que la caminata o el ciclismo recreativo no estaban relacionados con dicho riesgo. Otro estudio efectuado con pacientes mujeres no encontró relación entre cualquier tipo de ejercicio y el riesgo de FA a los 30 años, mientras que el ejercicio moderado estaba inversamente asociado con la posibilidad de manifestar FA en sujetos de 40 a 83 años. Las diferencias sexuales y etarias pueden ser explicadas por diferencias en el tono autonómico, la

Tabla 1. Impacto de los factores psicosociales en el riesgo de fibrilación auricular.

Estudio	Tipo de estudio	Seguimiento promedio	Tamaño muestral (casos FA)	Comparación	Riesgo ajustado
<i>Framingham Offspring Study</i>	Estudio de cohorte prospectivo	10 años	3873 (194)	Hombres sin ira, hostilidad o síntomas de ira	1.1 (IC 95%: 1.0-1.4) para la ira; 1.3 (IC 95%: 1.1-1.5) para la hostilidad; 1.2 (IC 95%: 1.0-1.4) para síntomas de ira
<i>Framingham Offspring Study</i>	Estudio de cohorte prospectivo	10 años	3682 (194)	Hombres sin tensión	1.24 (IC 95%: 1.04-1.48)
<i>National Health Insurance Program en Taiwán</i>	Estudio de cohorte prospectivo	7 años	42 788 (406)	Sin ataques de pánico	1.73 (IC 95%: 1.26-2.37)
Registro Nacional de Datos en Suecia	Estudio de cohorte prospectivo	3 años	6035 (436)	Baja carga laboral	1.23 (IC 95%: 0.84-1.82)
<i>Woman Health Study</i>	Estudio clínico aleatorizado	125 meses	30 746 (771)	Mujeres que raramente se sienten infelices	0.69 (IC 95%: 0.49-0.99)

FA, fibrilación auricular

intensidad del ejercicio y el remodelado auricular. Si bien el ejercicio vigoroso estaría asociado con mayor riesgo de FA, los estudios realizados han demostrado resultados dispares; se encontró un aumento del riesgo de 5.5 veces en personas de mediana edad que realizaron ejercicio vigoroso, en tanto que otra investigación verificó que dicho riesgo no se encuentra vinculado con la actividad física vigorosa, después de ajustar por otras variables.

La ACR es un indicador de salud y su asociación con el riesgo de presentar FA no se revierte, inclusive ante niveles elevados de ACR. En un estudio a gran escala con pacientes que se sometieron a una prueba de estrés en cinta caminadora periódicamente durante un promedio de 5.4 años, se encontró que por cada equivalente metabólico logrado el riesgo disminuyó un 7%; otros trabajos han comunicado resultados similares, inclusive en pacientes obesos con FA paroxística o persistente. También se demostró recientemente la asociación entre estrés emocional y aparición de FA (Tabla 1). La ira, la hostilidad y los síntomas de ira incrementan el riesgo de FA en un 10%, 30% y 20%, respectivamente, en hombres. Esta asociación no se pudo comprobar en mujeres, posiblemente por la tasa baja de eventos. La presencia de ataques de pánico también aumentó el riesgo de FA en un 73%. Una encuesta realizada sobre 100 individuos registró que hasta el 54% de los episodios de FA era causado por situaciones de estrés psicológico.

El tabaquismo también es un factor de riesgo para la aparición de FA, con un aumento del 51% en fumadores y ex fumadores. Otras investigaciones han demostrado que los fumadores tienen dos veces más riesgo que los individuos que jamás adquirieron el hábito. Se estima que cerca del 12% de los casos de FA sería evitado si los pacientes dejaran de fumar.

Factores de riesgo cardiovascular y FA

La obesidad, la presión arterial (PA), la diabetes, la dislipidemia y la apnea del sueño son factores de riesgo que deben ser considerados en la prevención de la FA.

La obesidad tiene una alta incidencia a nivel mundial y se demostró que, en la población general, los pacientes obesos tienen un aumento del riesgo de FA del 46%. El índice de masa corporal (IMC) tendría una relación lineal con el riesgo de FA, y cada unidad equivaldría a un aumento del 4% al 8%. El aumento de peso desde la adultez temprana hasta la mediana edad también es un factor de riesgo para FA, independientemente del IMC; con aumentos del 16% al 35% y mayores del 35% el riesgo aumentó 34% y 61%, respectivamente.

Las intervenciones de manejo del peso corporal tienen un impacto en esta afección. Una disminución cercana a los 14 kg reduce significativamente la carga de los síntomas de FA y los puntajes de gravedad de los episodios, con un efecto positivo inclusive sobre la recurrencia después de una terapia de ablación.

La PA es un predictor de riesgo independiente para la aparición de FA y estaría asociado de forma lineal. Un aumento de 10 mm Hg en la PA sistólica aumenta el riesgo en 1.11 veces. El control óptimo de la PA reduce la aparición de episodios de FA de forma significativa, y se demostró en estudios clínicos que el control deficiente de la PA se asocia con aumento del riesgo de FA de siete veces durante al menos dos años de seguimiento. También se verificó que el control intensivo de la PA es más eficaz para reducir este riesgo: los pacientes asignados a un grupo con un objetivo menor o igual a 140 mm Hg tuvieron una disminución del 1.8% del riesgo, en tanto que los pacientes con un objetivo menor de 130 mm Hg tuvieron disminuciones del 3.8%.

La presión de pulso es un marcador de rigidez arterial asociado con FA futura; cada 20 mm Hg adicionales sobre este parámetro aumenta en un 26% el riesgo de FA. Respecto de la farmacoterapia antihipertensiva, se demostró que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y con bloqueantes del inhibidor de los receptores de angiotensina reduce significativamente el riesgo de FA, aunque los resultados son dispares entre fármacos; el valsartán fue más eficaz que la amlodipina y el losartán fue más

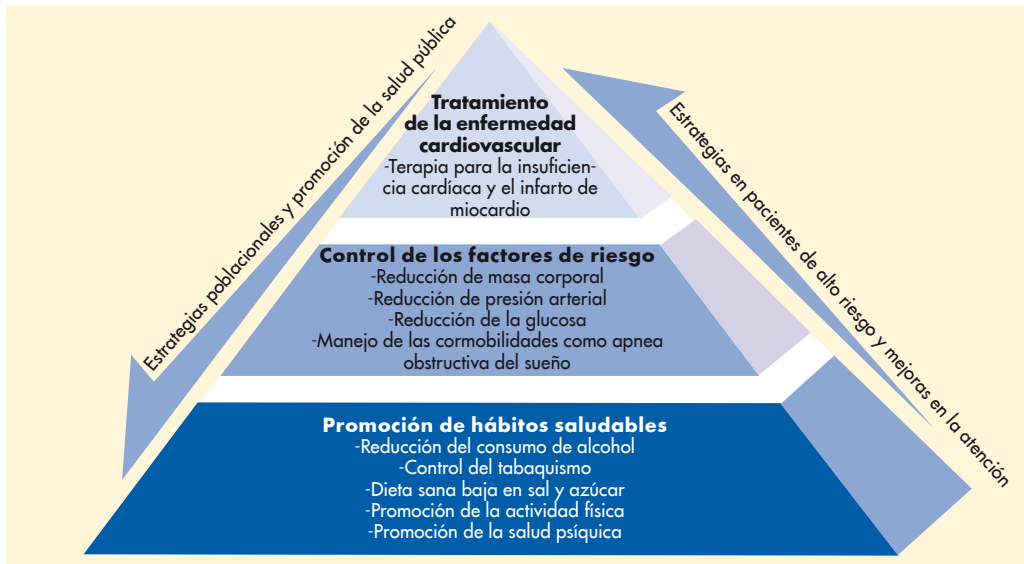


Figura 1. Estrategias de prevención de la fibrilación auricular.

El máximo efecto posible de prevención de la fibrilación auricular (FA) se puede lograr mediante la implementación de intervenciones dirigidas a cada nivel de la pirámide de prevención de la FA. Las intervenciones que se centran en el nivel inferior de la pirámide tienen mayor impacto potencial porque alcanzan a una población más amplia.

eficaz que el atenolol, respectivamente. Respecto de la diabetes, un metanálisis reciente demostró que esta enfermedad se asocia con un aumento del 34% en el riesgo de FA. En un estudio poblacional se demostró también que cada año de duración de la diabetes produce un aumento del 3% en el riesgo de manifestar FA. La hemoglobina glucosilada estaría asociada de forma lineal con el riesgo de FA, aunque esta relación ha sido discutida por la comunidad médica.

La dislipidemia es también un factor de riesgo, y los valores de colesterol total y de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad se vinculan con aumento del riesgo de FA, aunque también existe controversia tanto en cuanto a esta correlación como a los posibles efectos positivos de las estatinas. La apnea obstructiva del sueño (AOS) representa un factor de riesgo para la aparición de FA, y la desaturación de oxígeno nocturna es un factor de riesgo independiente para la FA incidente en individuos menores de 65 años. Inclusive, los trastornos respiratorios pueden generar episodios de FA. El tratamiento de la AOS con presión positiva en las vías aéreas reduce la recurrencia de FA en pacientes con AOS y FA paroxística. Todos los estudios realizados con este objetivo fueron con muestras de pequeño tamaño, por lo que son necesarias más investigaciones para conocer la asociación real entre la AOS y su tratamiento con la FA.

Por otro lado, las enfermedades cardiovasculares *per se*, como infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca, también se asociarían con mayor riesgo de FA. Los factores de riesgo genéticos no son modificables, y se desconoce si un estilo de vida favorable puede disminuir este riesgo, aunque la información reciente demuestra que puede disminuirlo en un 50% en pacientes con predisposición genética para enfermedad coronaria.


Prevención de la FA

Se propone la identificación de los pacientes de alto riesgo para FA para intervenciones preventivas. Sin embargo, es difícil predecir con precisión el riesgo individual de aparición de FA, inclusive en presencia de factores de riesgo. Aun si se pudieran identificar los sujetos en riesgo elevado, la mayoría de los casos se presentarían en la población de bajo riesgo. Por esta razón, es necesario realizar intervenciones preventivas a nivel poblacional, particularmente en los factores que tienen una relación lineal con la aparición de FA, como el consumo de alcohol, el IMC y la PA elevada.

Conclusión

Existen factores de riesgo modificables que aumentan el riesgo de presentar FA; por ello, la identificación, la prevención y el abordaje de estas afecciones y la promoción de un estilo de vida saludable son importantes para evitar tanto la FA como su carga de enfermedad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resic.php/155747

Resumen Destacado

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

Relationship and Associated Mechanisms between Ambulatory Blood Pressure and Clinic Blood Pressure with Prevalent Cardiovascular Disease in Diabetic Hypertensive Patients

de
Hao Z, Li G, Sun Y, Liu Y

integrantes de
Third People's Hospital of Huizhou, Huizhou, China

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por **Medicine (Baltimore) 96(16): 1-5, Abr 2017**

Presión Arterial y Enfermedad Cardiovascular en Pacientes Diabéticos e Hipertensos

En los pacientes diabéticos con hipertensión arterial, la monitorización ambulatoria de la presión arterial es superior a su control clínico en términos de la predicción de enfermedad cardiovascular. La relación entre la presión arterial sistólica, valorada de manera ambulatoria, y la enfermedad cardiovascular parece depender del exceso de aldosterona.

Introducción

La diabetes mellitus, un problema importante de salud pública en todo el mundo, se asocia con diversas enfermedades microvasculares y macrovasculares. Además, diversos estudios longitudinales de cohorte y transversales realizados recientemente mostraron que los pacientes con diabetes tienen hipertensión arterial (HTA) con mayor frecuencia que aquellos sin diabetes. Asimismo, los pacientes con diabetes e HTA tienen mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares, respecto de aquellos con diabetes, sin HTA. Por este motivo, las normas vigentes establecen que, en los sujetos con diabetes e HTA, el objetivo terapéutico para las cifras de presión arterial (PA) consiste en alcanzar valores $< 130/80$ mm Hg. De hecho, numerosos metanálisis de buena calidad revelaron que la PA sistólica (PAS) < 130 mm Hg reduce considerablemente el riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, los investigadores destacaron que en el estudio ACCORD-BP no se observaron diferencias significativas en el criterio de valoración combinado cardiovascular entre los pacientes con control estricto de la PA (PAS < 120 mm Hg) y aquellos con control estándar (PAS < 140 mm Hg).

En este sentido, la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) representa una medición más precisa y confiable que su control clínico, porque aporta datos sobre este parámetro en el transcurso de las 24 horas y acerca de los patrones de PA diurna y nocturna. Numerosos trabajos realizados en la población general mostraron que los valores de PA registrados durante la MAPA se asocian más fuertemente con la enfermedad cardiovascular (ECV), en comparación con el control clínico.

En los pacientes con HTA, el exceso de aldosterona se asocia de manera positiva con el índice de masa corporal (IMC); además, es común que los individuos con diabetes tengan obesidad central e IMC más alto, en comparación con la población general. En opinión de los autores, es razonable suponer que el exceso de aldosterona podría ser uno de los mecanismos involucrados en el aumento del riesgo de ECV en los pacientes diabéticos con HTA.

El objetivo del presente estudio fue comparar la utilidad de la PA ambulatoria (PAA) y la PA clínica (PAC) en relación con la prevalencia de ECV, en pacientes chinos con diabetes e HTA, y determinar si esta asociación depende del exceso de aldosterona.

Pacientes y métodos

Entre 2015 y 2016 se reunieron pacientes en el *Third People's Hospital* de Huizhou, China. Fue requisito que los participantes presentaran diabetes e HTA, en tanto que fueron excluidos los pacientes con diabetes tipo 1, HTA secundaria, disfunción renal grave o índice de filtrado glomerular ≤ 60 ml/min/1.73 m², aquellos tratados con antagonistas de la aldosterona y los que tenían antecedentes de fibrilación auricular.

Mediante cuestionarios especiales se recogió información sobre la edad, el sexo, el tabaquismo, la duración de la diabetes y la HTA, la presencia de ECV y los tratamientos utilizados. La ECV prevalente consistió en la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, en tanto que fueron excluidos los pacientes con ataque isquémico transitorio. Se calculó el IMC. En las muestras de sangre se determinaron los niveles de glucemia en ayunas, hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), colesterol total, triglicéridos, alanina aminotransferasa, creatinina, sodio, potasio y aldosterona. Las valoraciones de la PAC se efectuaron según las recomendaciones del séptimo informe del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC-7); se realizaron tres determinaciones con un minuto de intervalo entre ellas y se utilizaron los valores promedio de los dos últimos registros. La PAA se determinó con dispositivos especiales que realizan registros cada 20 minutos durante el día y cada 30 minutos a la noche. El patrón de PA *dipping* se definió en presencia de un cociente de PAS entre la noche y el día < 0.9 , en tanto que el patrón *non-dipping* se estableció en los pacientes con cociente ≥ 0.9 .

Las variables continuas se presentaron como medias \pm desviaciones estándares (DE) y se compararon con pruebas de la *t* para muestras independientes, mientras que las variables categóricas se expresaron como números y porcentajes y se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado. La relación entre el IMC y los ni-

veles séricos de aldosterona y sodio se analizó con correlaciones de Pearson. Mediante modelos de regresión logística se calcularon los *odds ratios* (OR) de ECV prevalente por cada incremento estandarizado de una DE en cada componente de la PA. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Fueron evaluados 568 pacientes, con una edad de 60.8 años en promedio, con diabetes e HTA. El 67.8% de la cohorte ($n = 385$) era de sexo masculino y el 36.3% fumaba ($n = 206$). La diabetes y la HTA tenían una duración promedio de 6.1 ± 2.7 y 5.4 ± 3.3 años, respectivamente. El IMC promedio fue de 25.4 ± 4.7 kg/m². El 20.6% de los pacientes ($n = 117$) tenía ECV: 48, 57 y 12 sujetos presentaban antecedentes de IAM, ACV isquémico y enfermedad arterial periférica, respectivamente.

Se compararon los pacientes con ECV y sin ella. En comparación con estos últimos, los sujetos con ECV tuvieron IMC significativamente más altos (26.6 ± 4.3 kg/m², respecto de 25.0 ± 4.2 kg/m²). Asimismo, los niveles séricos de aldosterona y sodio fueron superiores en los pacientes con ECV (6.1 ± 2.3 ng/dl, respecto de 4.3 ± 1.8 ng/dl, y 145.3 ± 3.7 mmol/l, respecto de 141.5 ± 3.0 mmol/l, en el mismo orden). No se registraron diferencias entre los grupos en los fármacos antihipertensivos y antidiabéticos.

No se observaron diferencias importantes entre los grupos en la PAS y la PA diastólica (PAD) clínica. Sin embargo, en la MAPA, la PAS de 24 horas, la PAS diurna y la PAS nocturna fueron sustancialmente más altas en los pacientes con ECV, en comparación con aquellos sin esta enfermedad ($p < 0.05$ para todas las comparaciones). Por el contrario, no se encontraron diferencias entre los grupos en la PAD ambulatoria. El cociente de la PAS diurna/nocturna también fue considerablemente más alto en los pacientes con ECV (0.95 ± 0.06), en comparación con aquellos sin esta en-

Tabla 1. Análisis de regresión logística (*odds ratio* e intervalos de confianza del 95%).

PA	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5
Categoría de PAS					
Clínica	2.04 (1.78-2.86)	1.95 (1.47-2.58)	1.26 (0.96-1.64)	NS	NS
24 horas	2.27 (1.99-2.96)	2.06 (1.62-2.78)	1.84 (1.57-2.12)	1.32 (1.20-1.93)	1.19 (0.97-1.46)
Diurna	2.20 (1.86-2.83)	2.00 (1.60-2.59)	1.76 (1.46-2.03)	1.29 (1.18-1.80)	1.10 (0.95-1.29)
Nocturna	2.22 (1.96-2.96)	2.02 (1.71-2.65)	1.81 (1.50-2.08)	1.30 (1.19-1.82)	1.12 (0.96-1.30)
Categoría de PAD					
Clínica	1.87 (1.37-2.11)	1.81 (1.20-1.93)	1.14 (0.96-1.33)	NS	NS
24 horas	1.99 (1.56-2.18)	1.90 (1.36-2.00)	1.38 (1.09-1.72)	1.12 (0.99-1.34)	NS
Diurna	1.90 (1.49-2.13)	1.86 (1.42-2.02)	1.27 (1.10-1.65)	1.09 (0.95-1.28)	NS
Nocturna	1.92 (1.53-2.10)	1.84 (1.54-2.01)	1.30 (1.11-1.70)	1.11 (0.97-1.28)	NS

Modelo 1, sin ajuste; modelo 2, con ajuste por edad y sexo masculino; modelo 3, con ajuste adicional según el tabaquismo, el colesterol total, la hemoglobina glucosilada y el índice de masa corporal; modelo 4, con ajuste adicional según la PAS clínica o la PAD clínica en la categoría de PAS o PAD; modelo 5, con ajuste adicional según la concentración sérica de aldosterona.

PA, presión arterial; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; NS, no significativa.

fermedad (0.91 ± 0.04 ; $p < 0.05$). Se comprobó un patrón *non-dipping* de PA en el 73.5% de los sujetos con ECV, respecto del 63.6% en los participantes sin ECV. En el análisis de correlación de Pearson, el IMC se asoció de manera positiva con los niveles séricos de aldosterona y sodio, con coeficientes de correlación de 0.65 y 0.57, respectivamente ($p < 0.05$).

En los modelos de regresión logística (Tabla 1), la PAS clínica y la PAD clínica no se asociaron sustancialmente con la ECV prevalente, después de considerar el sexo, la edad, el tabaquismo, el colesterol total, la HbA_{1c} y el IMC. La PAS y la PAD controladas en forma ambulatoria se relacionaron de manera independiente con la ECV. Al considerar la PAS de 24 horas, la PAS diurna y la PAS nocturna, luego del ajuste adicional según los niveles de aldosterona, no se observaron correlaciones significativas con la ECV prevalente; los componentes de la PAD ambulatoria, y con ajuste según la PAD clínica, tampoco se asociaron con la ECV prevalente.

Discusión y conclusión

Los resultados del presente trabajo coincidieron con los de estudios previos e indicaron que, en los pacientes diabéticos e hipertensos, la PAA es superior a la PAC en términos de la prevalencia de la ECV. Sin embargo, por primera vez se aportaron datos que sugieren que el exceso de aldosterona podría ser el mecanismo subyacente en la asociación entre la PAS ambulatoria y la ECV en los pacientes con diabetes e HTA. De confirmarse estos hallazgos, el tratamiento con espironolactona podría ser particularmente útil en esta población.

Los pacientes diabéticos con HTA presentan riesgo extremadamente alto de eventos cardiovasculares; si bien en la mayoría de los estudios previos se prestó especial atención a las cifras óptimas de PA, los resultados no fueron categóricos, posiblemente como consecuencia de la variabilidad entre las visitas en la PAC y del fenómeno de HTA de guardapolvo blanco, entre otros. En los últimos años, diversos estudios revelaron la superioridad de la PAA sobre la PAC, en relación con la ECV, mientras que, en el presente trabajo, los pacientes con ECV tuvieron valores de PAS significativamente más altos que los sujetos sin ECV. Los motivos para la falta de diferencias en la PAD todavía no se conocen, pero es sabido que la PAS aumenta –en tanto que la PAD se reduce– con el

envejecimiento, y la edad promedio de la población estudiada fue de 60.8 años.

Respecto de los pacientes sin ECV, aquellos con esta enfermedad presentaron niveles séricos sustancialmente más altos de aldosterona; en un trabajo previo en pacientes con HTA resistente, la concentración de aldosterona se correlacionó de manera positiva con el IMC, de modo que la aldosterona derivada del tejido adiposo parece desempeñar un papel importante en el aumento de la PA. En el presente estudio también se observó una correlación positiva entre la concentración de aldosterona y el IMC; más aún, al incluir los niveles de aldosterona en los modelos finales con ajuste, la asociación entre la PAS ambulatoria y la ECV dejó de ser significativa.

Debido al diseño transversal no fue posible establecer relaciones causales; el estudio se llevó a cabo en un único centro, de modo que los hallazgos podrían no ser aplicables a otras poblaciones. Además, debido a que todos los pacientes recibían tratamiento antihipertensivo, los OR de la PAA y la PAC para la ECV pudieron haber sido subestimados.

En conclusión, los resultados del presente estudio indicaron que, en los pacientes diabéticos e hipertensos, la PAA es superior a la PAC en términos de la prevalencia de ECV. El exceso de aldosterona parece explicar, en parte, dicha asociación. En los estudios futuros se deberá determinar si la detección de niveles elevados de aldosterona podría ser un marcador confiable para predecir el riesgo de ECV y si el uso de antagonistas de la aldosterona es beneficioso para mejorar la evolución clínica cardiovascular en estos pacientes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155745

Resumen Destacado

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

de **Suneja M, Sanders M**

integrantes de **University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa, EE.UU.**

El artículo original, compuesto por 14 páginas, fue editado por **Medical Clinics of North America 101(3):465-478, May 2017**

Emergencia Hipertensiva

Las crisis hipertensivas, tanto las urgencias como las emergencias, deben ser evaluadas y diagnosticadas rápidamente para iniciar la estrategia terapéutica correcta y evitar el daño orgánico específico.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es el motivo de consulta más frecuente en la atención primaria, por lo que es imprescindible, para el médico clínico generalista, conocer su tratamiento. Se estima que al menos el 30% de la población adulta de los EE.UU. presenta HTA, definida por un valor de presión arterial sistólica (PAS) > 140 mm Hg, de presión arterial diastólica (PAD) > 90 mm Hg o por recibir antihipertensivos. En general, las consultas de urgencia por HTA se dividen en urgencias hipertensivas y emergencias hipertensivas, lo que tiene consecuencias terapéuticas precisas.

Los autores de esta revisión propusieron la terminología siguiente: la crisis hipertensiva se define por el aumento agudo, ≥ 180 mm Hg de la PAS o ≥ 120 mm Hg de la PAD, que puede suceder en el contexto de una emergencia o de una urgencia hipertensiva.

La emergencia hipertensiva se establece ante el aumento de la PAS, la PAD o ambas y se asocia con daño previamente ausente o progresivo de un órgano específico, que requiere el control inmediato de la presión arterial (PA), en minutos o en horas.

La urgencia hipertensiva se diagnostica por el aumento de la PA, que no se asocia con daño orgánico específico, aunque pueden observarse algunos síntomas, como ansiedad, cefaleas, epistaxis, palpitaciones o disnea leve. La PA puede ser normalizada en el curso de horas o de días. Por último, la emergencia hipertensiva en el embar-

zo se define por HTA grave, de comienzo agudo, con valores $\geq 160/110$ mm Hg, que persiste por más de 15 minutos. El daño orgánico específico incluye preeclampsia, síndrome HELLP (hemólisis, aumento del nivel de las enzimas hepáticas, plaquetopenia) y eclampsia. Los autores del presente estudio enfatizaron en que la evaluación clínica de la crisis hipertensiva determine, además de los valores de la PA, la presencia de daño orgánico específico. Asimismo, aclaran que la emergencia hipertensiva puede presentarse tanto en pacientes con antecedentes de HTA como en aquellos sin estos (Tabla 1).

Determinantes hemodinámicos de la PA

La PA media (PAM) sucede por la contracción cardíaca y la resistencia de los vasos de sangre. El volumen minuto cardíaco (VMC) es el resultante del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca. La resistencia vascular sistémica (RVS) se calcula mediante la PAM, la presión venosa media (estimada mediante la presión auricular derecha) y el VMC.

La HTA sistémica requiere del incremento del VMC, la RVS o ambos. Habitualmente, la HTA se relaciona con el aumento sostenido de la RVS, ya que el incremento del VMC tiende a compensarse en el tiempo.

La volemia es un factor importante para determinar la PA. Los vasos venosos de capacitancia contienen entre el 60% y 75% del volumen total de sangre, en

Tabla 1. Indicios clínicos que demuestran HTA mal controlada.

Indicios	
Retinopatía	Estrechamiento arteriolar, signo de Gunn Estrechamiento arteriolar focal y general, arteriolas en hilo de plata Hemorragias, exudados, lesiones algodonzas, edema de papila, microaneurismas
Examen cardiológico	Punto de máximo impulso desplazado o agrandado 4° ruido, ritmo de galope Signos de insuficiencia cardíaca (ingurgitación yugular, edemas, rales)
Electrocardiograma	Criterios electrocardiográficos para hipertrofia ventricular izquierda Onda P bifásica o invertida en V
Hipervolemia	Hipervolemia cardíaca o renal (ingurgitación yugular, edemas, rales pulmonares) Aumento de creatinina plasmática y proteinuria

tanto que el volumen restante está dentro del sistema arterial. La diferencia entre el VMC y el relleno de los vasos de capacitancia distales determinan el volumen de sangre arterial. Cuando el VMC y el relleno distal están equilibrados, el volumen de sangre y la PA permanecen constantes. Si el VMC aumenta, pero el ritmo de relleno periférico no lo hace, se incrementa el volumen de sangre y la PA.

La elasticidad y la distensibilidad arterial son determinantes importantes de la RVS y la PA. En el primer caso, la elasticidad arterial se relaciona de manera inversa con la edad, en tanto que la distensibilidad arterial se asocia con la elasticidad de las arterias grandes y se expresa por los cambios en la presión que suceden con un cambio determinado del volumen de sangre: a mayor distensibilidad, menor aumento de PA ante el incremento del volumen de sangre.

La autorregulación es un mecanismo importante para mantener la estabilidad del flujo de sangre a los órganos durante los cambios de la PA. En el caso del cerebro, el flujo de sangre cerebral (FSC) es de aproximadamente 50 ml/100 g/min. En individuos normotensos, la autorregulación mantiene el FSC constante, con rangos de PAM entre 60 mm Hg y 120 mm Hg. En la HTA grave, especialmente en la HTA crónica, la capacidad de autorregulación aumenta para evitar la exposición de los órganos a la PA excesiva, pero esta adaptación reduce la capacidad de mantener el FSC en condiciones de hipotensión arterial. En esta observación se fundamenta la recomendación clínica del tratamiento de la HTA de limitar la reducción de la PA a no más de un 20% a 25% del valor inicial, para evitar el descenso inapropiado del flujo de sangre, que puede provocar isquemia e infarto.

Fisiopatología de la crisis hipertensiva

Por el momento, no se conocen por completo los factores que llevan al ascenso brusco de la PA y a la aparición de la crisis hipertensiva; tampoco los eventos que desencadenan el daño orgánico específico en

la emergencia hipertensiva. Se estima que el aumento rápido de la PA se debe al incremento brusco de la RVS, como consecuencia de la acción conjunta de sustancias humores vasoconstrictoras y de la pérdida de la autorregulación. A su vez, el aumento de la RVS incrementa el estrés mecánico en la pared vascular, lo que produce lesión endotelial, aumento de la permeabilidad vascular, activación de las plaquetas y de la cascada de la coagulación, depósito de fibrina, inducción de estrés oxidativo y aumento de las citoquinas inflamatorias. Estos eventos conducen a isquemia tisular y a lesiones vasculares características, como la necrosis fibrinoide de las arterias pequeñas. Estos eventos se repiten, con más isquemia tisular, mayor liberación de sustancias vasoactivas, empeoramiento de la HTA y mayor deterioro clínico.

Según destacan los autores, la velocidad de los cambios en la PA influencia el daño orgánico específico y los síntomas clínicos. En cierta medida, la HTA crónica protege a los órganos del aumento brusco de la PA mediante la hipertrofia arteriolar inducida por ella. En el contexto de la HTA de aparición reciente, como en la preeclampsia o la intoxicación aguda por fármacos o drogas de abuso, esta protección no existe y el riesgo de lesiones orgánicas específicas es mayor. En la práctica diaria, muchas veces el médico se enfrenta con un paciente con HTA sin conocer el tiempo de evolución.

Diagnóstico de la crisis hipertensiva

Los investigadores señalan que, para el diagnóstico de la HTA, es de especial importancia el examen físico y la medición adecuada de la PA. La técnica de medición es tan importante para la HTA crónica como para la emergencia hipertensiva. Se recomienda que los médicos clínicos presten atención especial al estado del equipo, a su calibración, a la elección del tamaño adecuado del manguito inflable y a la adecuada preparación del paciente: evitar el consumo reciente de nicotina o café, ubicarse en posición sentada, reposo durante cinco minutos, posición adecuada de los brazos y de las piernas, etcétera.

La búsqueda de lesiones orgánicas específicas debe ser exhaustiva, mediante el examen clínico y las pruebas complementarias y diagnósticas correspondientes. Las áreas de interés principal son la neurológica, la cardiovascular y la renal. También, se registra el antecedente del uso de fármacos o de sustancias que producen el estado hiperadrenérgico (cocaína, amfetaminas, fenciclidina, etc.), la suspensión de agentes que causen HTA "de rebote" (clonidina, minoxidil), el cumplimiento del tratamiento antihipertensivo, la abstinencia de alcohol y la presencia de embarazo. Además, se consideran las causas de fracaso del tratamiento hipertensivo.

La HTA grave con signos neurológicos de aparición aguda es un escenario clínico más complicado. En

estos casos, el diagnóstico diferencial incluye el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, el ACV hemorrágico y la encefalopatía hipertensiva, en las que se aplican estrategias terapéuticas diferentes. Se inquiere acerca de la presencia de cefaleas, náuseas, vómitos, disfagia, agitación, delirio, estupor, convulsiones, trastornos visuales, parestias o parestesias. La parálisis facial, la desviación o la debilidad del brazo y la disartria son los hallazgos neurológicos que mejor predicen la presencia de un ACV agudo durante una crisis hipertensiva. Otros signos neurológicos graves son la alteración del fondo de ojo (hemorragias, exudados, edema de papila) y la disfunción autonómica. Las lesiones cardiovasculares específicas, presentes en las crisis hipertensivas, incluyen la insuficiencia cardíaca aguda, el síndrome coronario agudo y la disección aórtica. También se investiga la presencia de síntomas como disnea, fatiga o debilidad con el esfuerzo, palpitaciones, hemoptisis, tos y dolor (torácico, epigástrico, mandibular, auricular, braquial).

El daño renal por crisis hipertensiva se manifiesta como oliguria aguda o por síntomas característicos de la insuficiencia renal, como náuseas, vómitos, anorexia, alteraciones de la conciencia, pericarditis urémica o edema. En presencia de comorbilidades o de causas crónicas de insuficiencia renal, como aterosclerosis (en pacientes ancianos) o displasia arterial fibromuscular (en pacientes jóvenes), la determinación cronológica del momento de la lesión puede ser difícil de determinar.

El exceso patológico de determinadas hormonas también puede ser causa de una crisis hipertensiva. El médico clínico debe buscar signos de algunos tumores, como el feocromocitoma (cefaleas, diaforesis, palpitaciones, taquicardia, ansiedad), productores de aldosterona (debilidad muscular, calambres, hipopotasemia) y productores de renina.

Estrategias terapéuticas y conclusiones

En principio, los autores destacan la importancia de la diferenciación inicial entre urgencia y emergencia hipertensiva, dado que esta determina la estrategia terapéutica. En estudios recientes se mostró que la tasa de eventos cardiovasculares graves es baja en los pacientes con urgencias hipertensivas y que la PA puede descender en el transcurso de horas o de días sin el incremento del riesgo. La derivación de estos pacientes a los servicios de urgencia aumenta la tasa de internación, pero no modifica la morbimortalidad. Es probable que la normalización intensiva de la PA en la urgencia hipertensiva no sea beneficiosa para el paciente, dado que la hipotensión resultante puede causar complicaciones isquémicas. Después de excluir el daño orgánico específico, la meta terapéutica es reducir gradualmente la PA en las 24 a 48 horas sucesivas, hasta alcanzar valores seguros, $\leq 160/95$ mm Hg. En general, se recomienda la administración de fármacos por vía oral.

Entre las drogas de acción rápida se incluye la clonidina, el captopril, el labetalol y la nicardipina. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes del receptor de angiotensina generan riesgos en pacientes con disfunción renal. Se considera la internación en los pacientes que continúan sintomáticos, sin mejoría de la PA, con valores tensionales extremos o que no pueden cumplir los controles ambulatorios. La emergencia hipertensiva se establece en pacientes con sospecha de daño orgánico específico o con signos de él, que deben ser derivados para internación y tratamiento inmediato. Inicialmente, se recomienda reducir la PA en no más del 25% en una hora, hasta alcanzar un valor de 160/110 mm Hg entre las 2 y las 6 horas. No obstante, hay dos excepciones para esta recomendación debido a su alta mortalidad: la disección aórtica y el ACV isquémico. En el primer caso, la meta consiste en lograr rápidamente un valor de PAS < 120 mm Hg y de frecuencia cardíaca < 60 latidos/minuto, en tanto que en el ACV isquémico debe determinarse inicialmente si el paciente es candidato a recibir un activador del plasminógeno tisular (tPA), ya que esto condiciona el tratamiento de la PA (los pacientes con tPA requieren la reducción inmediata de la PA).

Se dispone de varios antihipertensivos de administración intravenosa de acción rápida, aunque existen pocos estudios de eficacia comparativa. Las emergencias hipertensivas con exceso de catecolaminas (feocromocitoma, simpaticomiméticos, cocaína) requieren el uso combinado de un beta bloqueante y un bloqueante ganglionar (fentolamina, fenoxibenzamina). El labetalol, un bloqueante alfa y beta adrenérgico, es una alternativa. El labetalol, el esmolol y la nicardipina son los fármacos de elección en la emergencia hipertensiva con compromiso neurológico. La nitroglicerina y el nitroprusiato se utilizan en las complicaciones cardiovasculares y renales. Los diuréticos de asa, como furosemida, bumetanida y torsemida, se consideran en caso de hipervolemia. La morfina tiene propiedades vasodilatadoras y es útil para aliviar la disnea. También, deben iniciarse maniobras de apoyo respiratorio, incluidas la administración de oxígeno y la ventilación no invasiva, entre otras.

En conclusión, las crisis hipertensivas, tanto las urgencias como las emergencias, deben ser evaluadas y diagnosticadas rápidamente para iniciar la estrategia terapéutica correcta y evitar el daño orgánico específico.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155749

Resumen Destacado

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

Efficacy and Safety of Fixed-Dose Combination Therapy with Olmesartan Medoxomil and Rosuvastatin in Korean Patients with Mild to Moderate Hypertension and Dyslipidemia: An 8-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Factorial-Design Study (OLSTA-D RCTOL mesartan RosuvaSTAtin from Daewoong)

de
Park J, Shin J, Kim H y colaboradores

integrantes de
Ajou University School of Medicine, Suwon; Seoul National University Hospital, Seúl, Corea del Sur

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por

Drug Design, Development and Therapy
16(10):2599-2609, Ago 2016

Combinación con Dosis Fijas de Olmesartán y Rosuvastatina en Pacientes con Dislipidemia e Hipertensión Arterial Leve a Moderada

El tratamiento combinado con dosis fijas de olmesartán medoxomil (40 mg/día) y de rosuvastatina (20 mg/día) en pacientes con dislipidemia e hipertensión arterial se asocia con mejor cumplimiento terapéutico a largo plazo, y es eficaz para disminuir la morbimortalidad cardiovascular.

Introducción y objetivos

La hipertensión arterial (HTA) y la presencia de dislipidemia, constituyen factores de riesgo en la patogénesis de la cardiopatía coronaria. El control integral de la presión arterial (PA) y de los valores plasmáticos de colesterol es eficaz para reducir el riesgo de futuros eventos cardiovasculares. El número diario de comprimidos que el paciente debe ingerir se transforma en una carga que lleva a una mala observancia del tratamiento y frecuentes abandonos. Una combinación en dosis fija (CDF) de un antihipertensivo y de un hipolipemiante (estatina) podría mejorar la aceptación del tratamiento y su observancia por tiempo prolongado en pacientes con múltiples factores de riesgo, lo que daría como resultado la reducción de futuros eventos cardiovasculares. En un estudio previo, la administración conjunta de olmesartán medoxomil (40 mg/día) y de rosuvastatina (20 mg/día) no presentó una influencia recíproca de los fármacos sobre sus perfiles farmacocinéticos, ni tampoco se registraron eventos adversos. En el presente estudio de diseño factorial, mul-

ticéntrico, aleatorizado y con doble enmascaramiento, se evaluó la eficacia y la seguridad de la administración de una CDF de olmesartán medoxomil (40 mg/día) y de rosuvastatina (20 mg/día).

Pacientes y métodos

El estudio se realizó en 25 centros médicos de Corea del Sur entre 2012 y 2013 tuvo un diseño factorial, aleatorizado y con doble enmascaramiento. Se incluyeron pacientes > 20 años, con dislipidemia y con HTA esencial leve o moderada. Se excluyeron los individuos con HTA secundaria; hipersensibilidad al olmesartán o a la rosuvastatina; diabetes mellitus sin control adecuado; infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angioplastia coronaria percutánea o angina inestable en los seis meses previos; insuficiencia cardíaca grave; hipotiroidismo; insuficiencia renal; compromiso hepático; hipertrigliceridemia (≥ 400 mg/dl) u otra enfermedad concurrente que pudiera influenciar los resultados del estudio. Los participantes que cumplieron los criterios de inclusión iniciaron

un período de cuatro semanas de cambios terapéuticos del estilo de vida, durante el cual no se administraron hipolipemiantes. En las últimas dos semanas de ese período se suspendieron también los antihipertensivos. Al terminar dicho período se realizó la evaluación clínica y bioquímica final para definir la inclusión en el estudio.

Después de una preparación inicial de una semana, los pacientes seleccionados fueron asignados aleatoriamente a uno de los cuatro grupos siguientes: grupo CDF (olmesartán medoxomil 40 mg/día y rosuvastatina 20 mg/día); grupo olmesartán (olmesartán medoxomil 40 mg/día); grupo rosuvastatina (rosuvastatina 20 mg/día), y grupo placebo.

Los participantes fueron aleatorizados mediante un método de bloques estratificados, de acuerdo con los valores de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) (100 a 130 mg/dl, 131 a 160 mg/dl y > 160 mg/dl) y de acuerdo con la PA diastólica (PAD) (90 a 99 mm Hg y \geq 100 mm Hg).

Los pacientes realizaron cinco visitas programadas durante el período del estudio: de tamizaje, inicial, de aleatorización, a las cuatro semanas y a las ocho semanas. En cada una se llevó a cabo examen clínico, registro de signos vitales (PA, temperatura, pulso), análisis de laboratorio, evaluación del cumplimiento terapéutico y registro de eventos adversos. Se constató la presencia de los cuadros clínicos prefijados para discontinuar la permanencia del paciente en el estudio por razones de seguridad: hipotensión (PA sistólica [PAS] < 90 mm Hg, PAD < 60 mm Hg), HTA (PAS \geq 180 mm Hg, PAD \geq 110 mm Hg) o resultados anormales de las pruebas de función hepática (transaminasas más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad).

Los criterios principales de valoración a las ocho semanas fueron: determinar la superioridad del tratamiento CDF sobre el tratamiento con olmesartán medoxomil (40 mg/día) para el descenso de los valores de LDLc (Tabla 1), y establecer la superioridad del tratamiento CDF sobre la terapia con rosuvastatina (20 mg/día) para el descenso de la PAD.

Los criterios secundarios de valoración a las ocho semanas fueron: comparar el tratamiento CDF con el tratamiento con olmesartán medoxomil (40 mg/día) para el descenso de la PAD; comparar el tratamiento CDF con el tratamiento con rosuvastatina (20 mg/día) para el descenso (en porcentaje) de los valores de LDLc; comparar el tratamiento CDF con el tratamiento con olmesartán medoxomil (40 mg/día) y rosuvastatina (20 mg/día) para el descenso (en porcentaje) del colesterol total, de los triglicéridos y de los valores de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc); evaluar el cambio en la PAD en la cuarta semana y en la octava semana; determinar el porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos predefinidos (LDLc < 160 mg/dl, < 130 mg/dl o < 100 mg/dl, según la categoría de riesgo; PA < 140/90 mm Hg o < 130/80 mm Hg para pacientes con diabetes o con enfermedad renal crónica,

respectivamente). Para el cálculo del tamaño muestral se consideró la hipótesis de que el tratamiento CDF era superior al olmesartán medoxomil para reducir los niveles de LDLc, y que era superior a la rosuvastatina para reducir la PAD. Se estimó la magnitud de la diferencia en las variables de interés y se tomó el mayor tamaño muestral calculado. Se fijó una relación de aleatorización de 2:1:1:1 (CDF:olmesartán:rosuvastatina:placebo) y una tasa de abandono del 20%. Con estas premisas, se calcularon 60 pacientes para el grupo CDF y 30 pacientes para cada uno de los otros grupos. Se fijó un nivel de significación de 5% y una potencia estadística del 80% para cada hipótesis individual.

Los datos de las variables continuas se informan con estadísticas descriptivas. Los grupos de tratamiento se compararon con análisis de covarianza (ANCOVA). Los datos categóricos se analizaron con un modelo de regresión logística. Se informan los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Todos los análisis fueron bilaterales y el nivel de significación se fijó en $p < 0.05$.

Resultados

Se realizó la evaluación inicial a 423 individuos; se seleccionaron 183 pacientes, de los cuales 162 completaron el tratamiento. La edad de los participantes (media \pm desviación estándar [DE]) fue de 61.4 ± 7.8 años y el índice de masa corporal (IMC) fue de 25.4 ± 2.7 kg/m². La PAS fue de 150.5 ± 13.5 mm Hg, la PAD fue de 92.6 ± 6.6 mm Hg, el LDLc fue de 154.5 ± 31.7 mg/dl, el HDLc fue de 50.0 ± 11.4 mg/dl, el colesterol total fue de 230.2 ± 36.3 mg/dl y los triglicéridos totales fueron de 147.7 ± 67.2 mg/dl. Los antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura fueron más frecuentes en los grupos de tratamiento que en el grupo placebo ($p = 0.0118$). No hubo otra diferencia significativa en las características demográficas.

Los cambios porcentuales en el LDLc a las ocho semanas de tratamiento (media \pm error estándar [EE]; método de los mínimos cuadrados) fueron $-52.3\% \pm 2.8\%$ en el grupo de CDF, $-0.6\% \pm 3.5\%$ en el grupo de olmesartán medoxomil y $-46.9\% \pm 3.5\%$ en el grupo de rosuvastatina. La diferencia entre el grupo de CDF y el grupo de olmesartán medoxomil fue estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). La diferencia entre el grupo de CDF y el grupo de rosuvastatina no fue estadísticamente significativa.

La meta de tratamiento con respecto al valor del LDLc a las ocho semanas fue alcanzada por el 90.2% (55/61) de los pacientes del grupo de CDF, por el 16.7% (6/36) de los sujetos del grupo de olmesartán medoxomil, por el 86.1% (31/36) de los pacientes del grupo de rosuvastatina y por el 17.2% (5/29) de los individuos del grupo placebo. El porcentaje del grupo de CDF fue significativamente superior que el de los grupos de olmesartán medoxomil y placebo, mientras que no se encontró diferencia significativa con el grupo de rosuvastatina. Los

Tabla 1. Cambios en los valores de LDLc a las cuatro semanas y a las ocho semanas.

	Grupo CDF (n = 61)	Grupo olmesartán medoxomil (n = 36)	Grupo rosuvastatina (n = 36)	Grupo placebo (n = 29)
Semana 4				
Media (DE), mg/dl	74.6 (32.0)	153.3 (40.3)	80.2 (27.2)	140.0 (45.9)
Porcentaje de cambio del valor basal (media; EE) *	-51.2 (2.8)	-1.2 (3.4)	-47.8 (3.5)	-7.8 (3.8)
Diferencia de porcentaje (media; EE; IC 95%) *	-	-50.0 (4.1) IC 95%: -58.0 a 42.0	-3.4 (4.1) IC 95%: -11.4 a 4.6	-43.4 (4.4) IC 95%: -52.0 a 43.8
Valor de p frente a grupo CDF **	-	< 0.0001	0.4034	< 0.0001
Semana 8				
Media (DE), mg/dl	72.4 (27.2)	153.5 (40.6)	80.7 (34.5)	146.7 (48.6)
Porcentaje de cambio del valor basal (media; EE) *	-52.3 (2.8)	-0.6 (3.5)	-46.9 (3.5)	-3.2 (3.9)
Diferencia de porcentaje (media; EE; IC 95%) *	-	-51.7 (4.1) IC 95%: -59.8 a -43.6	-5.4 (4.1) IC 95%: -13.5 a 2.7	-49.1 (4.4) IC 95%: -57.8 a -40.4
Valor de p frente a grupo CDF **	-	< 0.0001	0.1864	< 0.0001

* Método de los mínimos cuadrados.

** ANCOVA.

CDF, combinación a dosis fijas; DE, desviación estándar; EE, error estándar; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; LDLc, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

cambios en la PAD a las ocho semanas de tratamiento fueron -10.4 ± 1.2 mm Hg en el grupo de CDF, -8.1 ± 1.5 mm Hg en el grupo de olmesartán medoxomil, 0.1 ± 1.6 mm Hg en el grupo de rosuvastatina y 0.2 ± 1.7 mm Hg en el grupo placebo. El descenso de la PAD en el grupo de CDF fue significativamente mayor con respecto a los grupos de rosuvastatina y placebo, pero no con respecto al grupo de olmesartán medoxomil. Los cambios en la PAD a las cuatro semanas y los cambios en la PAS a las cuatro y a las ocho semanas fueron similares a los cambios en la PAD a las ocho semanas.

La meta de tratamiento con respecto al valor de PAD a las ocho semanas fue alcanzada por el 57.4% (35/61) de los pacientes del grupo de CDF, por el 41.7% (15/36) de los sujetos del grupo de olmesartán medoxomil, por el 11.1% (4/36) de los pacientes del grupo de rosuvastatina y por el 20.7% (6/29) de los integrantes del grupo placebo. La diferencia del grupo de CDF fue significativa con respecto a los grupos de rosuvastatina y placebo, pero no con respecto al grupo de olmesartán medoxomil.

Un total de 181 pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad. El 22.7% (41 pacientes) presentaron eventos adversos. No hubo diferencias significativas en su incidencia entre los diferentes grupos y fueron leves.

Discusión y conclusión

El presente estudio mostró que el tratamiento combinado con olmesartán medoxomil (40 mg/día) y rosuvastatina (20 mg/día) fue eficaz para lograr la reducción de la PA y de los valores de LDLc. Para la reducción del LDLc, la efectividad del tratamiento CDF no fue diferente a la efectividad de la rosuvastatina sola, mientras que, para la reducción de la PA, la efectividad del tratamiento CDF fue similar a la del olmesartán medoxomil solo. El tratamiento CDF fue, además, seguro y bien tolerado.

El olmesartán medoxomil es un bloqueante selectivo de los receptores de angiotensina II tipo 1 (BRA), con una eficacia antihipertensiva comprobada y un perfil superior de tolerabilidad. Tiene un comienzo de acción más rápido que el de otros BRA, lo que incrementa su eficacia. Las estatinas son usualmente utilizadas para tratar la dislipidemia, especialmente en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. La rosuvastatina es más eficaz que otras estatinas para descender los valores de LDLc y para producir cambios favorables en el perfil lipídico aterogénico. Las estatinas han demostrado reducir significativamente la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con riesgo cardiovascular aumentado.

El tratamiento combinado con dosis fijas de olmesartán medoxomil y de rosuvastatina presenta efectos beneficiosos globales sobre la morbimortalidad cardiovascular, más allá de los efectos individuales de cada fármaco. Los autores creen, además, que el tratamiento CDF mejora la tolerabilidad y el cumplimiento terapéutico a largo plazo.

En conclusión, el tratamiento CDF con olmesartán medoxomil (40 mg/día) y rosuvastatina (20 mg/día) es una buena opción terapéutica para los pacientes con dislipidemia e HTA, es eficaz para disminuir la morbimortalidad cardiovascular y se asocia con mejor cumplimiento terapéutico a largo plazo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resic.php/155757

Resumen Destacado

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

Low YKL-40 in Chronic Heart Failure May Predict Beneficial Effects of Statins: Analysis from the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA)

de
Arain F, Gullestad L, Ueland T y colaboradores

integrantes de
Oslo University Hospital Rikshospitalet, Oslo, Noruega

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por
Biomarkers 22(3-4):261-267, May 2017

Importancia Clínica de los Niveles Bajos de YKL-40 en la Insuficiencia Cardíaca Crónica

Aunque en el presente subestudio del CORONA, los niveles de YKL-40 no se asociaron con los criterios de valoración en los modelos con ajuste, se comprobaron modificaciones favorables en la evolución clínica, en respuesta al tratamiento con estatinas, en los pacientes con niveles séricos bajos de este marcador.

Introducción

El pronóstico de la insuficiencia cardíaca (IC) sigue siendo desfavorable a pesar de los avances terapéuticos que se produjeron en las últimas tres décadas. La identificación de nuevos marcadores predictivos parece particularmente útil para la optimización de la terapia en los pacientes con riesgo más elevado y para conocer los mecanismos fisiopatogénicos específicos involucrados en la progresión de la enfermedad.

El YKL-40 es una glucoproteína plasmática sintetizada por los macrófagos activados, los neutrófilos, las células de músculo liso vascular y los condrocitos, en respuesta a estados de inflamación.

Las funciones del YKL-40 no se conocen con precisión, pero la molécula parece desempeñar un papel en la inflamación, la fibrosis y el remodelado de la matriz extracelular. Diversos estudios mostraron niveles sistémicos altos de YKL-40 en los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, en tanto que en los sujetos con infarto agudo de miocardio (IAM) se observaron niveles particularmente altos del marcador, que se asociaron con la progresión y la gravedad

de la enfermedad. En un estudio transversal se informaron niveles séricos reducidos de YKL-40 en los sujetos con enfermedad coronaria (EC) tratados con estatinas, no así en los pacientes no tratados con estos fármacos. Recientemente, se observó que, en los pacientes con IC de etiología mixta, los niveles séricos elevados de YKL-40 se asocian con la mortalidad por cualquier causa. Entonces, es posible que la concentración de YKL-40 represente un factor predictivo de evolución desfavorable en los pacientes con IC de etiología isquémica.

El presente estudio se realizó en el contexto del *Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure* (CORONA), efectuado en una cohorte contemporánea de pacientes de edad avanzada, con IC sistólica crónica isquémica, asignados al tratamiento con rosuvastatina o placebo.

Los objetivos del presente trabajo fueron determinar el valor predictivo pronóstico de los niveles de YKL-40 en esta población, conocer los efectos de las estatinas sobre este marcador y establecer si la concentración de YKL-40 podría ser útil para identificar los pacientes que podrían beneficiarse con el tratamiento con estatinas.

Pacientes y métodos

En el CORONA se incluyeron pacientes de 60 años o más, con IC crónica atribuible a miocardiopatía isquémica, en función de la presencia de antecedentes clínicos o signos electrocardiográficos de IAM y otros datos que sugerían IC de etiología isquémica; por ejemplo, alteraciones de la motilidad de la pared en la ecocardiografía o antecedentes de enfermedad aterosclerótica oclusiva, como accidente cerebrovascular o claudicación intermitente, y antecedente de intervención coronaria percutánea (ICP). Los pacientes incluidos debían presentar clase funcional II a IV de la *New York Heart Association* (NYHA) y fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) $\leq 40\%$ ($\leq 35\%$ en los pacientes con clase II de la NYHA).

Los participantes fueron asignados aleatoriamente a 10 mg diarios de rosuvastatina o placebo, una vez por día. El criterio principal de valoración fue el parámetro integrado por la mortalidad por causas cardiovasculares, el IAM no fatal y el ACV no fatal, para los cuales se determinó el intervalo hasta la aparición del primer evento.

Los criterios secundarios de valoración incluyeron, en primer lugar, la mortalidad por cualquier causa; segundo, la mortalidad por eventos cardiovasculares; tercero, el criterio coronario de valoración, definido por la muerte súbita, el IAM fatal o no fatal, el antecedente de ICP o derivación coronaria con injerto, la colocación de un desfibrilador cardioversor implantable, la resucitación por paro cardíaco y la internación por angina de pecho inestable; cuarto, el número de internaciones por eventos cardiovasculares y, por último, la internación por agravamiento de la IC. Los parámetros bioquímicos considerados fueron los niveles de proteína C-reactiva (PCR), segmento N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y YKL-40. Los niveles de este último marcador se conocieron mediante ensayo inmunoensayo y con un equipo comercial.

Las comparaciones entre los grupos se efectuaron con pruebas de la *U* de Mann-Whitney, mientras que las diferencias en la supervivencia se analizaron con

curvas de Kaplan-Meier. Los niveles de YKL-40 se analizaron en terciles. Se aplicaron análisis de franjas cúbicas restringidas (RCS [*restricted cubic spline*]) y modelos proporcionales de Cox para estimar los *hazard ratios* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), para los niveles de YKL-40 transformados en logaritmos. En los modelos de regresión se consideraron diversas variables de confusión; en el primer paso, se incluyeron la FEVI, la clase de la NYHA, la edad, el índice de masa corporal (IMC), la presencia de diabetes o de claudicación intermitente, el sexo y la frecuencia cardíaca; en el segundo modelo se incorporaron la tasa de filtrado glomerular y el cociente entre apolipoproteína (Apo) B/ApoA-I, mientras que en el último paso se agregaron los valores transformados en logaritmos del NT-proBNP y la PCR. Se calculó el estadístico C de Harrel, con la inclusión o la exclusión del YKL-40, y se estimó la mejoría neta de reclasificación (NRI [*net reclassification improvement*]), una variable que se utiliza cada vez más para analizar la utilidad pronóstica de un biomarcador determinado. Los intervalos de confianza y los valores de *p* para la NRI se determinaron con el método del remuestreo con 2000 repeticiones. Los valores de *p* < 0.05 se consideraron estadísticamente significativos; la excepción fueron los términos de interacción, para los cuales se aceptaron valores de *p* < 0.10.

Resultados

Se dispuso de determinaciones de YKL-40 para el 27% de los participantes del CORONA (1344 de 5011). En comparación con la totalidad de la cohorte de este estudio, los participantes del presente trabajo fueron algo más jóvenes, con mayor frecuencia presentaron clase III de la NYHA, antecedente de IAM e hipertensión arterial, y tuvieron valores promedio más altos de FEVI, presión arterial diastólica y colesterol. En cambio, el porcentaje de pacientes con diabetes y marcapasos fue más bajo.

Por lo general, los pacientes con niveles de YKL-40 en el tercil superior fueron mayores y tuvieron valores

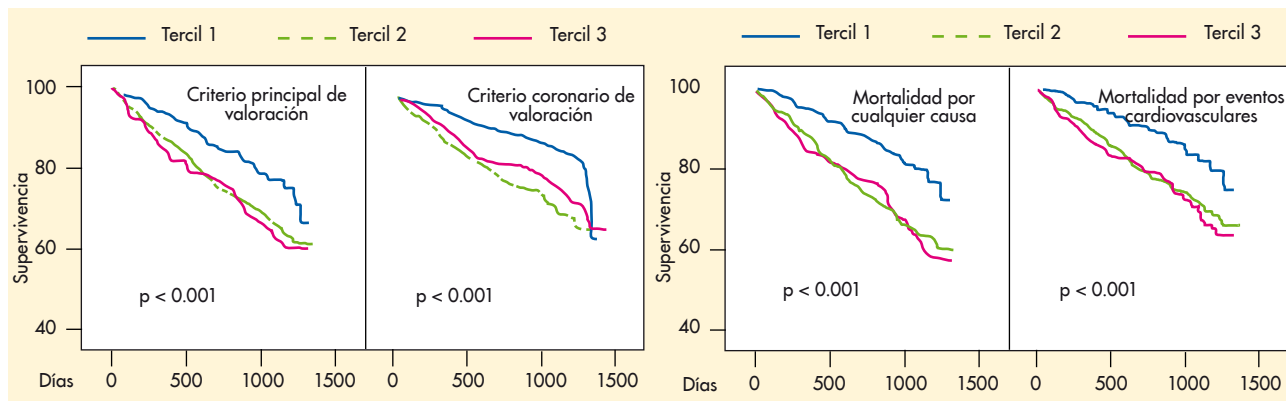


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para el criterio principal de valoración, el criterio coronario de valoración, la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad por eventos cardiovasculares, en relación con el tercil de los niveles de YKL-40.

más bajos de IMC, presión arterial diastólica y niveles menores de colesterol total y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). La fibrilación auricular y la insuficiencia renal fueron más comunes en este grupo, en tanto que los niveles de NT pro-BNP y PCR fueron significativamente más altos en los pacientes con concentración alta de YKL-40. La edad avanzada ($\beta \pm$ desviación estándar por década, 28.5 ± 6.1 , $p < 0.001$), los niveles de NT pro-BNP ($\log 19.6 \pm 3.3$, $p < 0.001$) y PCR ($\log 26.3 \pm 3.4$, $p < 0.001$) y la concentración más baja de colesterol total (-8.4 ± 3.9 , $p = 0.029$) fueron los principales factores predictivos de la concentración de YKL-40.

Durante la mediana de seguimiento de 955 días (817 a 1103), 396 pacientes fallecieron. Las curvas de Kaplan-Meier mostraron un desenlace más desfavorable en los pacientes de los dos terciles superiores de YKL-40, en comparación con los sujetos del tercil restante (Figura 1). Los modelos proporcionales de Cox sin ajuste mostraron asociaciones significativas entre los niveles basales de YKL-40 (transformados en logaritmos y estandarizados [\log/SD]) y todos los criterios de valoración. Las asociaciones se atenuaron de manera moderada, pero significativa, luego del ajuste según las características basales y demográficas (paso 1) y los marcadores tradicionales de riesgo (paso 2), con excepción de la muerte súbita. En cambio, en el tercer modelo, que también consideró los niveles de NT-proBNP y PCR, las asociaciones entre el YKL-40 y las variables de valoración se redujeron de manera pronunciada y dejaron de ser significativas. El criterio principal de valoración en los análisis con ajuste, sin considerar el NT-proBNP y la PCR, pero con la incorporación del YKL-40, tuvo un estadístico C de 0.68, en tanto que al agregar los dos primeros parámetros, pero no el YKL-40, el valor fue de 0.72 ($p < 0.001$). La utilización de diuréticos y digitálicos no afectó el criterio principal de valoración.

En el grupo placebo se comprobó un incremento leve de los niveles de YKL-40 a los 3 meses ($p = 0.017$), en tanto que en el grupo de terapia con rosuvastatina se observó una disminución leve ($p = 0.053$), de modo que se produjo una diferencia moderada, pero significativa, en el cambio de los niveles de YKL-40 desde el inicio, entre los dos grupos (placebo: +4, respecto de rosuvastatina: -3; $p = 0.002$). Sin embargo, las modificaciones en el YKL-40 no se relacionaron con la evolución. Tampoco se comprobaron diferencias en el descenso del LDLc entre los terciles de YKL-40 en ninguno de los dos grupos.

Con respecto a las interacciones entre el tratamiento, los niveles séricos de YKL-40 y los criterios de valoración, la interacción por el tratamiento para el YKL-40 fue significativa para el criterio principal de valoración, la mortalidad por eventos cardiovasculares, la mortalidad por agravamiento de la IC y la mortalidad general (los valores de $p < 0.1$ se consideraron significativos

para la interacción). Si bien el uso de rosuvastatina no se asoció con el criterio principal de valoración o la mortalidad por eventos cardiovasculares en los sujetos con niveles intermedios de YKL-40, la incidencia de estas variables de valoración se redujo significativamente con la rosuvastatina en los pacientes con YKL-40 en el tercil 1.

Por lo tanto, el beneficio del tratamiento para el criterio principal de valoración en el tercil 1 de BNP (*Wald* 7.1; HR: 0.45; IC 95%: 0.25 a 0.81; $p = 0.008$) y en el tercil 1 de YKL-40 (*Wald* 7.2; HR: 0.50; IC 95%: 0.30 a 0.83; $p = 0.006$) fue similar.

Cuando en los análisis completos con ajuste se incluyeron los niveles basales de colesterol, los efectos del tratamiento sobre el criterio principal de valoración y la mortalidad por eventos cardiovasculares se atenuaron levemente. El efecto beneficioso de la rosuvastatina sobre los niveles de YKL-40 en el tercil 1 se acompañó de una disminución significativamente más importante del colesterol total, en comparación con la concentración del tercil 3.

El análisis RCS de la concentración basal de YKL-40 y la mortalidad por cualquier causa confirmaron la ausencia de una relación lineal: aumento lineal en el tercil 1 y aplanamiento de la curva en los terciles 2 y 3. De manera aleatoria se analizaron 40 muestras de suero con los dos ensayos de YKL-40; se comprobó una correlación fuerte entre los dos procedimientos de valoración ($r = 0.92$; $p < 0.001$).

Discusión y conclusión

En el presente subestudio retrospectivo del CORONA se comprobó que los niveles basales de YKL-40 no se asocian con la evolución clínica en los pacientes con IC sistólica avanzada de etiología isquémica. Sin embargo, la rosuvastatina parece ejercer efectos beneficiosos en los pacientes con niveles circulantes más bajos de YKL-40, es decir, en el tercil más bajo. Por lo tanto, si bien los niveles basales de YKL-40 parecen tener poca utilidad pronóstica en los pacientes con IC, este marcador podría ser útil para identificar a aquellos con más posibilidades de obtener beneficios con la terapia con estatinas; sin embargo, esta posibilidad debe ser confirmada en estudios futuros.

El YKL-40 es un marcador inespecífico de inflamación y remodelado tisular; en un estudio, se refirió una asociación fuerte entre los niveles mayores de YKL-40 y el riesgo de mortalidad precoz por enfermedad cardiovascular, cáncer y otras afecciones inflamatorias crónicas. En tres investigaciones anteriores se analizó la asociación entre los niveles de YKL-40 y la evolución en pacientes con IC. En dos de ellas no se encontraron asociaciones entre el YKL-40 y la mortalidad por cualquier causa o la aparición de enfermedad cardiovascular, en tanto que, en el tercer estudio, el YKL-40 fue un factor predictivo indepen-

diente de eventos cardíacos. En otro trabajo, con 717 pacientes, el YKL-40 se asoció con la mortalidad por cualquier causa en los modelos con ajuste. En el presente ensayo, el YKL-40 se relacionó con diversos criterios de valoración, incluso después de considerar factores predictivos clínicos y bioquímicos. Sin embargo, la asociación se atenuó sustancialmente y dejó de ser significativa cuando se incluyeron en los modelos los niveles de PCR y NT-proBNP. Las características de los pacientes evaluados podrían explicar, en parte, las diferencias en los resultados en las distintas investigaciones.

Si bien se observó un efecto leve del tratamiento con estatinas sobre los niveles de YKL-40, los hallazgos del presente trabajo sugirieron que la selección de los pacientes con IC y niveles bajos de YKL-40 para el uso de estos fármacos podría mejorar ciertos criterios de valoración. Previamente, se refirió que el YKL-40 podría reflejar la activación de los macrófagos, el remodelado tisular y la fibrosis, procesos caracterís-

ticos de la miocardiopatía isquémica. En conclusión, los niveles séricos de YKL-40 tienen escaso valor predictivo en los pacientes con IC crónica de etiología isquémica. Si bien el tratamiento con rosuvastatina se asoció con efectos mínimos sobre la concentración de YKL-40, los resultados sugirieron que la terapia con estatinas podría mejorar la evolución clínica en los pacientes con IC y niveles bajos de YKL-40.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155758



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

SIIC, Consejo de Dirección:
 Añas 2624 (C1429DXT)
 Buenos Aires, Argentina
 Tel.: +54 11 4702 1011
comunicaciones@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.

Colección Bagó en Cardiología y Metabolismo, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.