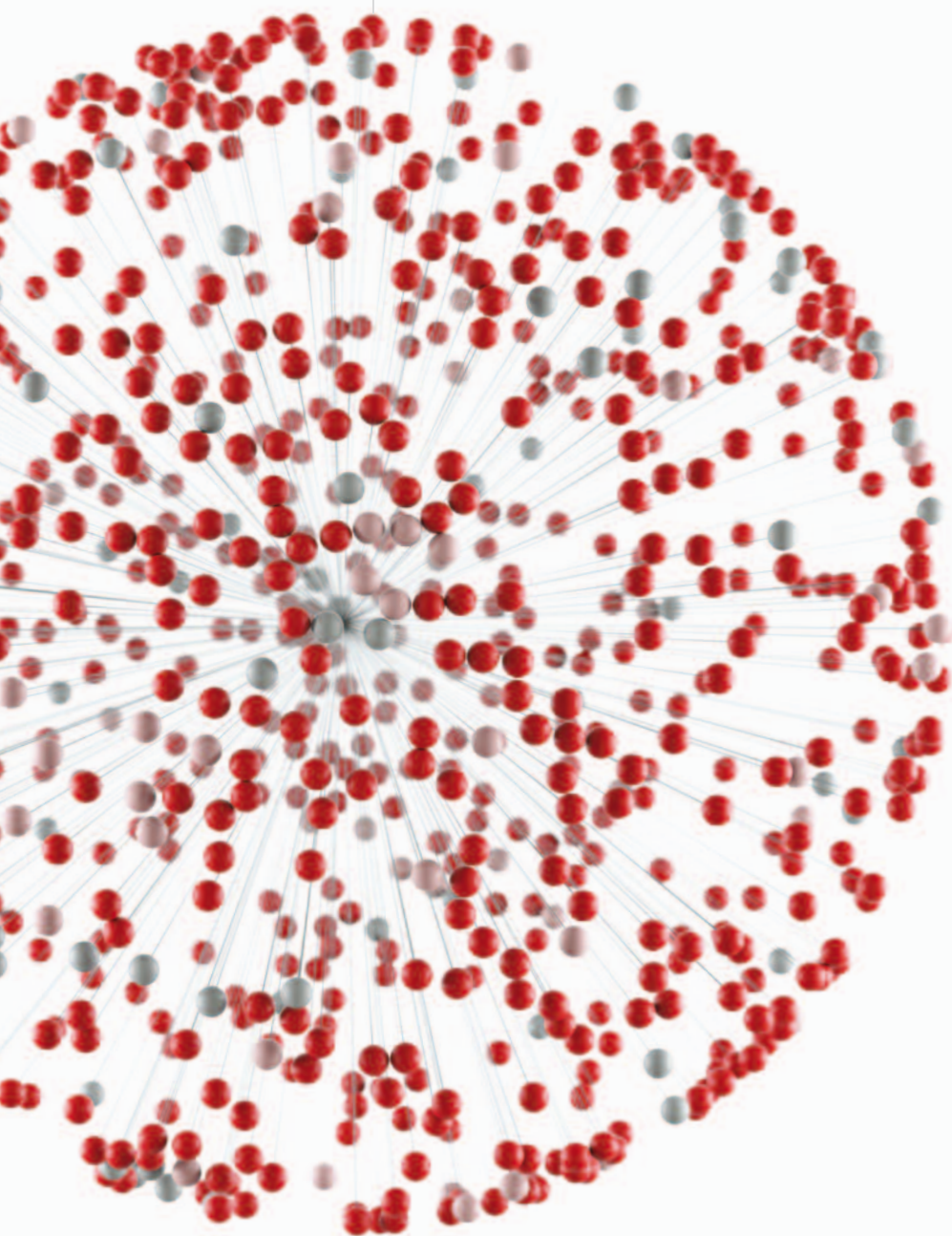


● Destacados del
● **CONGRESO DE LA SOCIEDAD
EUROPEA DE CARDIOLOGÍA**

Múnich, 2018



Prevención
cardiovascular,
hipertensión y
dislipidemias



Destacados del CONGRESO DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA

Múnich, 2018

Prevención cardiovascular, hipertensión y dislipidemias

Contenido

	Pág.
Conceptos relevantes de las presentaciones	
Guías europeas de hipertensión arterial	3
La toma de presión ambulatoria para el diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial	6
Importancia del tratamiento temprano de la hipertensión arterial.....	7
Herramientas en la atención clínica para el tratamiento de las dislipidemias	8
Resultados de los nuevos estudios	
Prevención con aspirina en pacientes diabéticos: estudio ASCEND.....	12
La aspirina en los pacientes con riesgo moderado de enfermedad cardiovascular: estudio ARRIVE.....	13
Calificación de la dieta para predecir eventos cardiovasculares: estudio PURE.....	14
Colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad en pacientes con síndrome coronario agudo y diabetes tipo 2: estudio DYSIS II ACS.....	15
Colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad y aumento del riesgo cardiovascular	15
Profundización de estudios	
Mortalidad a largo plazo en el estudio ASCOT	18

Conceptos relevantes de las presentaciones

Guías europeas de hipertensión arterial

El lanzamiento de la guía ESC/ESH 2018 era uno de los más esperados durante este congreso, ya que la última actualización data de 2013, mientras que las guías del *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)* aparecieron en 2013, con múltiples cambios que instauraron nuevos debates en la comunidad médica.

La hipertensión arterial (HTA) continúa siendo denominada el “asesino silencioso” por ser un cuadro crónico que puede no presentar manifestaciones clínicas y tener dificultades para su tamización y diagnóstico. Además, una vez diagnosticada, el control de las cifras tensionales, en muchos casos, no se hace de manera adecuada.

En 2015, la presión arterial sistólica (PAS) fue la principal causa de muerte prematura prevenible a nivel global. La HTA afecta a 1200 millones de personas a nivel mundial (30%-45% de todos los adultos) y es la responsable de 10 millones de fallecimientos anuales, la mayoría relacionados con enfermedad cardíaca isquémica (4.9 millones), accidente cerebrovascular (ACV) hemorrágico (2 millones) y ACV isquémico (1.5 millones).

Uno de los primeros cambios que muestran las guías ESC/ESH 2018 frente a las de 2013 es la forma de diagnóstico, puesto que hay evidencia que sugiere que se puede realizar un diagnóstico fiable con las mediciones de presión tomadas en el hogar mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) o de la monitorización domiciliaria de la presión arterial (MDPA), lo que disminuiría los casos de HTA de guardapolvo blanco que son tratados de manera innecesaria.

Aunque la clasificación de HTA sigue vigente y sin cambios: óptima, normal, normal alta, HTA grados 1, 2 o 3 e HTA sistólica aislada, las definiciones se siguen basando en las mediciones realizadas en consultorio; sin embargo, actualmente hay dispositivos económicos y fáciles de utilizar que permiten estas mediciones en el hogar por parte del paciente (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la PA según cifras tomadas en consultorio.

Categoría	Sistólica (mm Hg)		Diastólica (mm Hg)
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	o	80-84
Normal alta	130-139	o	85-89
HTA grado 1	140-159	o	90-99
HTA grado 2	160-179	o	100-109
HTA grado 3	≥ 180	o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	o	< 90

Adaptada de www.escardio.org/guidelines (Williams y col. Eur Heart J, 2018; Williams y col. J Hypertens, 2018). HTA, hipertensión arterial.

Los involucrados en las guías plantean que, al tener en cuenta las PA tomadas no solo en consultorio sino a nivel ambulatorio y en el hogar, la definición de HTA queda como se observa en la Tabla 2.

Tabla 2. Definición de hipertensión según los niveles de presión arterial medidos en el consultorio, de forma ambulatoria y en el hogar.

Categoría	PAS (mm Hg)		PAD (mm Hg)
Presión arterial sistólica	≥ 140	o	≥ 90
Presión arterial diastólica			
Media durante el día (despierto)	≥ 135	o	≥ 85
Media durante la noche (dormido)	≥ 120	o	≥ 70
Media de 24 horas	≥ 130	o	≥ 80
PA media en el hogar	≥ 135	o	≥ 85

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica.

El primer objetivo del tratamiento es reducir la presión arterial a < 140/90 mm Hg y –siempre que el tratamiento sea bien tolerado– los valores de PA deben dirigirse a 130/80 mm Hg o menos, en la mayoría de los pacientes. De modo que, otro de los cambios importantes que muestran las guías, es la disminución de los parámetros de PA de menos de 140/90 mm Hg en 2013, a menos de 130/80 mm Hg en 2018.

Recordemos que los resultados del estudio SPRINT demostraron que la disminución de la PAS a cifras menores reduce el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) y la mortalidad (Figura 1). Ahora bien, aunque un mayor número de pacientes van a ser diagnosticados como hipertensos, también va a aumentar el número de individuos que requieren cambios en el estilo de vida, así como tratamiento farmacológico para lograr las metas y el control de la PA. Además, se incrementa el número de pacientes que van a utilizar un determinado fármaco, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos.

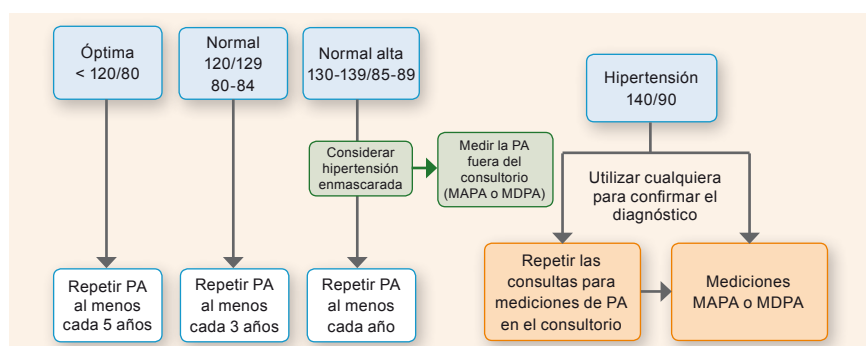


Figura 1. Tamizaje y diagnóstico de HTA.

Adaptada de www.escardio.org/guidelines (Williams y col. Eur Heart J, 2018; Williams y col. J Hypertens, 2018). PA, presión arterial; MAPA, monitorización ambulatoria de la presión arterial; MDPA, monitorización domiciliaria de la presión arterial.

Para el tratamiento, las guías 2018 recomiendan ya no iniciar con monoterapia e ir haciendo escalonamiento farmacológico, sino empezar con una combinación de dos fármacos antihipertensivos en la mayoría de los pacientes (aquellos sin contraindicaciones o intolerancia).

Lo anterior aumentará de manera sustancial la administración de la terapia de combinación a bajas dosis, como las combinaciones de dosis fijas en una única tableta, que reduce el número de píldoras y, por lo tanto, aumenta la adhesión del paciente al tratamiento (Figura 2).

Se recomienda optar por el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) junto con bloqueantes de los canales de calcio (BCC) o diuréticos tiazídicos o similares a tiazidas.

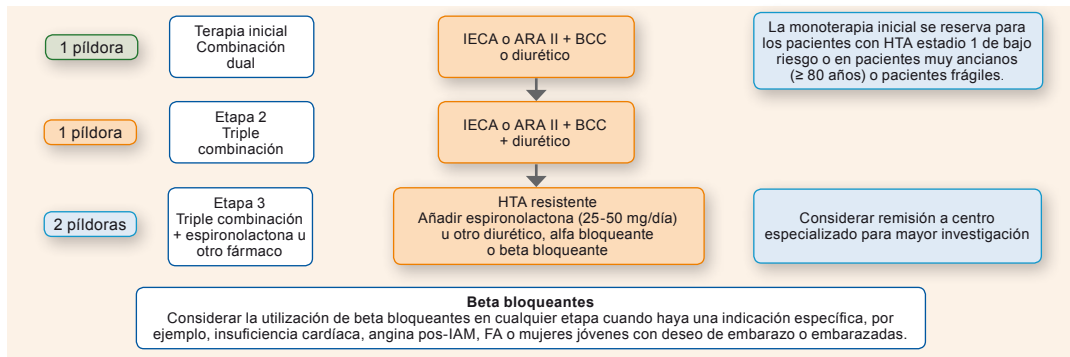


Figura 2. Estrategia de tratamiento para la HTA no complicada (se hace especial énfasis en evaluar la adhesión al tratamiento, ya que es la principal causa del control deficiente de la HTA).

Adaptada de www.escardio.org/guidelines. IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II, antagonistas del receptor de angiotensina; BCC, bloqueantes de los canales de calcio; HTA, hipertensión arterial; IAM, infarto agudo de miocardio; FA, fibrilación auricular.

La Figura 3 y la Tabla 3 muestran los umbrales y metas de la HTA en los pacientes en quienes la PA utilizada para el diagnóstico y seguimiento es la que se toma en el consultorio.

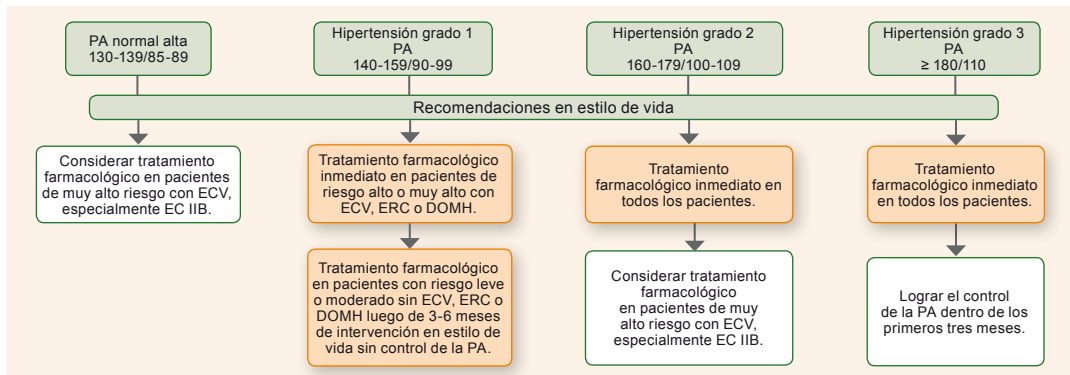


Figura 3. Umbrales de PA de consultorio para el tratamiento.

Adaptada de www.escardio.org/guidelines (Williams y col. Eur Heart J, 2018; Williams y col. J Hypertens, 2018). ECV, enfermedad cardiovascular; EC, enfermedad coronaria; ERC, enfermedad renal crónica; DOMH, daño de órgano mediado por HTA.

Tabla 3. Metas de presión arterial de consultorio.

Rango etario	Rango de objetivos de tratamiento de la PAS de consultorio (mm Hg)					Rango de objetivos de tratamiento de la PAD (mm Hg)
	HTA	+ Diabetes	+ ERC	+ EC	+ ACV/AIT	
18-65 años	Objetivo de 130 o más bajo, si es posible. No < 120	Objetivo de 130 o más bajo, si es posible. No < 120	Objetivo < 140 a 130, si es posible	Objetivo de 130 o más bajo, si es posible. No < 120	Objetivo de 130 o más bajo, si es posible. No < 120	< 80 a 70
65-79 años*	Objetivo < 140 a 130, si es posible	Objetivo < 140 a 130, si es posible	Objetivo < 140 a 130, si es posible	Objetivo < 140 a 130, si es posible	Objetivo < 140 a 130, si es posible	< 80 a 70
≥ 80 años*	Objetivo < 140 a 130, si es posible	Objetivo < 140 a 130, si es posible	Objetivo < 140 a 130, si es posible	Objetivo < 140 a 130, si es posible	Objetivo < 140 a 130, si es posible	< 80 a 70
Rango de objetivos de tratamiento de la PAS (mm Hg)	< 80 a 70	< 80 a 70	< 80 a 70	< 80 a 70	< 80 a 70	

Adaptada de www.escardio.org/guidelines (Williams y col. Eur Heart J, 2018; Williams y col. J Hypertens, 2018). *Se recomienda monitorización estricta de los efectos adversos. Estas metas de PA son recomendadas para pacientes con cualquier nivel de riesgo cardiovascular y en aquellos con o sin ECV establecida. PA, presión arterial; PAS, presión arterial sistólica; HTA, hipertensión arterial; ERC, enfermedad renal crónica; EC, enfermedad coronaria; ACV, accidente cerebrovascular; AIT, accidente isquémico transitorio; PAD, presión arterial diastólica.

En los lineamientos de las guías ESC/ESH se hace énfasis en tener en cuenta el riesgo CV total del paciente y no solamente las cifras de PA. Los expertos recomiendan medir el daño de órgano blanco asociado con la HTA y, si está presente, realizar una intervención mayor. Las actualizaciones a los lineamientos también incluyen poblaciones específicas como las embarazadas, diferentes grupos étnicos y los sujetos con HTA de guardapolvo blanco (Figura 4).

Etapas de la HTA	Otros factores de riesgo, DOMH o enfermedad	Grado de PA			
		Alto-normal PAS 130-139 PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥ 180 PAD ≥ 110
Estadio 1: no complicada	Ningún otro factor de riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo moderado	Alto riesgo
	1 o 2 factores de riesgo	Bajo riesgo	Riesgo moderado	Riesgo moderado-alto	Alto riesgo
	≥ 3 factores de riesgo	Riesgo bajo-moderado	Riesgo moderado-alto	Alto riesgo	Alto riesgo
Estadio 2: enfermedad asintomática	DOMH, ERC grado 3 o diabetes mellitus sin daño de órgano blanco	Riesgo moderado-alto	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto-muy alto riesgo
Estadio 3: enfermedad establecida	ECV establecida, ERC grado 4 o diabetes con daño de órgano blanco	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo

El cálculo de riesgo CV con el sistema SCORE se recomienda para los pacientes con HTA que no tengan riesgo alto o muy alto asociado con ECV establecida, diabetes, enfermedad renal o un factor de riesgo único notablemente elevado (por ej., colesterol) o hipertrofia ventricular izquierda hipertensiva.

Figura 4. El riesgo CV está influenciado por la gravedad de la HTA, otros factores de riesgo (SCORE), el daño de órgano mediado por la HTA (DOMH), y la comorbilidad (diabetes, ERC, ECV).

Adaptada de www.escardio.org/guidelines (Williams y col., Eur Heart J, 2018; Williams y col., J Hypertens, 2018).
ERC, enfermedad renal crónica; ECV, enfermedad cardiovascular.

6

Las principales combinaciones farmacológicas para el tratamiento en condiciones especiales son:

- Diabetes: bloqueante SRA + BCC o D (IA)
- Enfermedad coronaria: BB o BBC + bloqueante SRA (IA)
- Enfermedad renal crónica: bloqueante SRA + BBC o D (diurético de asa)
- Enfermedad cerebrovascular: bloqueante SRA + BBC o D (IA)
- Fibrilación auricular: BB o BBC no dihidropiridínico (IIaB)
- Insuficiencia cardíaca: bloqueante SRA + BB, D + antialdosterona (IA)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: bloqueante SRA + BCC
- Enfermedad arterial periférica: bloqueante SRA + BCC o D (puede considerarse BB)
- Etnia negra: D + BCC (IB)

SRA, sistema renina-angiotensina; BCC, bloqueantes de canales de calcio; D, diuréticos; BB, beta bloqueantes.

La toma de presión arterial ambulatoria para el diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial

Continúa sobre la mesa la pregunta de si es mejor la MAPA o la medición de la PA en el consultorio para el diagnóstico y tratamiento de la HTA. En los lineamientos de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) aún no se establece qué tanto aumenta la precisión en la predicción del riesgo CV con la adición de las mediciones de PA por fuera del consultorio, y tampoco si el tratamiento basado en estas produce mayor reducción en la morbimortalidad que el tratamiento convencional establecido a partir de las cifras de PA obtenidas en el consultorio.

El doctor Banegas, de Madrid, España, comenta que la evidencia sugiere, basada en las relaciones entre los componentes de la PA clínicos y ambulatorios y la morbimortalidad, que las mediciones de la PA ambulatoria son un predictor más fuerte de la mortalidad CV por todas las causas que las mediciones de la PA clínica.

La HTA de guardapolvo blanco no es benigna, según demuestran algunos estudios, y la HTA enmascarada se asocia con mayor riesgo de muerte que la HTA sostenida.

En el estudio realizado por dicho médico durante 4.7 años, las mediciones de la PA clínica y la PA ambulatoria, ajustadas por factores de riesgo CV, se asociaron significativamente con la mortalidad CV y por todas las causas (3808 pacientes fallecieron por cualquier causa, y 1295 de estos murieron por causas CV); la magnitud de las asociaciones, especialmente para el componente sistólico, fue en general similar. Sin embargo, después de un ajuste adicional de 24 horas de la PAS, la PAS clínica perdió poder predictivo (*hazard ratio* [HR]: 1.54 antes del ajuste y 1.02 después del ajuste), mientras que el HR para la PAS ambulatoria no mostró diferencias después del ajuste de la PAS clínica (HR: 1.58 antes del ajuste y después de este). Es decir, que se aumenta el riesgo de mortalidad en un 2% con la PAS clínica.

El diagnóstico de HTA incluye ciertos fenotipos clínicos, como la HTA de guardapolvo blanco y la HTA enmascarada, que tienen diferentes grados de riesgo CV y que pueden identificarse por medio de la MAPA. La HTA enmascarada es la que se asocia con mayor riesgo y tiene una relación más fuerte con la mortalidad por todas las causas (HR: 2.83), en comparación con la HTA sostenida (HR: 1.80) y con la HTA de guardapolvo blanco (HR: 1.79). Para la mortalidad CV los hallazgos son parecidos. Los resultados para los pacientes tratados son similares que para los no tratados, excepto que los resultados para la HTA de guardapolvo blanco no controlada no alcanzan significación estadística. De acá la importancia de diagnosticarlas de forma correcta.

La utilización de MAPA puede evitar el tratamiento de personas que no son realmente hipertensas (HTA de guardapolvo blanco de bajo riesgo) e identificar los casos con HTA enmascarada nocturna.

Para el Dr. Banegas y su equipo, en la definición de HTA de guardapolvo blanco y de HTA enmascarada es inapropiado excluir la PA nocturna y la PA de 24 horas. Un estudio demostró que la prevalencia de la HTA de guardapolvo blanco es mucho menor cuando, en su definición, se tienen en cuenta las PA tomadas en el día, durante la noche y en 24 horas.

Otros cuestionamientos que aún se hacen los expertos son si es mejor la MAPA o la MDPA, si es factible implementar la MAPA en la práctica médica y qué tan amplia es la brecha entre los lineamientos y la aplicabilidad clínica.

Tanto la MAPA como la MDPA proveen diferentes tipos de información, así que ambas, junto con la PA de consultorio, son complementarias para el pronóstico, posiblemente porque reflejan el comportamiento de la PA en diferentes circunstancias y ambientes. Por esta razón, las actuales recomendaciones tienen en cuenta las tres mediciones para el tamizaje y el diagnóstico de la HTA.

La falta de disponibilidad de dispositivos para MAPA (por ejemplo, en España están disponibles en el 50% de los centros médicos) y la falta de entrenamiento de los médicos para implementar MAPA en el diagnóstico de la HTA, hacen que no esté del todo incorporada en la práctica clínica. Además, el conferencista sostiene que la MAPA es más rentable que la MDPA y que la PA clínica.

Importancia del tratamiento temprano de la hipertensión arterial

En la sesión de expertos, la doctora Athena Poppas, médica cardióloga de Providence, EE.UU., enfatiza la importancia del papel del médico de atención primaria en el diagnóstico y el tratamiento temprano de la HTA, ya que, en la mayoría de los casos, es a través de él que el paciente conoce su enfermedad. Abordar tempranamente la HTA disminuye las complicaciones asociadas, como el riesgo de insuficiencia cardíaca.

La HTA es la responsable de más muertes CV que cualquiera de los otros factores de riesgo CV modificables. Esta enfermedad crónica aumenta de forma importante con la edad.

En Europa, en los últimos 35 años se ha producido un descenso en las cifras de PAS, tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, aún hay brechas importantes en la atención en salud que se brinda a los pacientes según el sexo, la raza y el nivel sociocultural, entre otros parámetros. Por ejemplo, los afroamericanos presentan la prevalencia más alta ajustada por edad y el peor control de las cifras tensionales, la mortalidad CV más elevada y una expectativa de vida más corta. Esto demuestra que las desventajas socioeconómicas impactan en el cuidado en salud.

Estudios observacionales han demostrado que el tratamiento de la HTA de forma temprana disminuye la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) entre 15% y 25%, reduce el de ACV entre 35% y 40% y reduce la insuficiencia cardíaca entre 50% y 64%.

Ya se conocía, gracias a los resultados del estudio SPRINT, que disminuir las metas de PA de 140/90 mm Hg a 120/80 mm Hg en prevención primaria reduce de manera importante el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca (HR: 0.62).

El médico de atención primaria debe intervenir en la prevención de la insuficiencia cardíaca (estadio A, riesgo de insuficiencia cardíaca), según las guías del ACC/AHA 2017, sobre todo en el control de la HTA.

El tratamiento temprano de la HTA por el médico de atención primaria mejora los resultados y disminuye el riesgo de complicaciones.

La recomendación para la prevención de insuficiencia cardíaca en los adultos con HTA es, en pacientes con alto riesgo de insuficiencia cardíaca, una meta de HTA < 130/80 mm Hg.

Si hubiera fracción de eyección reducida se recomienda una meta de HTA < 130/80 mm Hg. No deben utilizarse bloqueantes de los canales de calcio (BCC) no dihidropiridínicos. El tratamiento de la HTA en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada reduce las hospitalizaciones y la mortalidad.

El pilar farmacológico son los diuréticos, que mejoran el éxito de los otros fármacos. Después del tratamiento de la sobrecarga hídrica, si hubiera persistencia de HTA, se recomienda la utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II) y betabloqueantes para lograr valores de PAS < 130 mm Hg. En los pacientes > 65 años, la meta también es < 130 mm Hg si no hay comorbilidad importante ni una expectativa de vida limitada; de lo contrario, debe evaluarse el riesgo-beneficio y poner en consideración la preferencia del paciente, según lo expuesto por la Dra. Poppas.

Herramientas en la atención clínica para el tratamiento de las dislipidemias

Durante el simposio de cardiología preventiva, la actual presidente de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS), Dra. Lale Tokgozoglou, expuso que la dislipidemia es uno de los factores de riesgo modificables tratables más importantes de enfermedad aterosclerótica CV. Sabemos que la apolipoproteína B (apoB) contiene lipoproteínas que son aterogénicas y que el 90% es transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL). En 2017 se demostró, con evidencia congruente y fuerte, que el colesterol asociado con LDL (LDLc) es causa de enfermedad CV. Como se observa en la Tabla 4, en los lineamientos europeos de 2016, las cifras de LDLc son el objetivo principal de tratamiento.

Tabla 4. Objetivos terapéuticos.

Recomendaciones	Clase	Nivel
LDLc es un objetivo primario de tratamiento	I	A
CT: se considera como objetivo terapéutico si otros análisis no están disponibles.	IIa	A
C-no HDL: *se debe considerar objetivo de tratamiento secundario.	IIa	B
apoB: **se debe considerar objetivo de tratamiento secundario cuando esté disponible.	IIa	B
HDLc: *** no se recomienda como objetivo terapéutico.	III	A
Las relaciones apoB/apoA1 y C-no HDL/LDLc no se recomiendan como objetivos terapéuticos.	III	B

Adaptada de Guías de Dislipidemias ESC- EAS, 2016.

*Colesterol no HDL (C-no HDL): refleja las concentraciones de colesterol en todas las lipoproteínas aterogénicas. En estadios de insulinorresistencia el LDLc no refleja las verdaderas concentraciones de partículas LDL y por eso es útil el C-no HDL y la apoB.

Metas de C-no HDL y apoB: en pacientes diabéticos o con síndrome metabólico de alto riesgo: <130 mg/dl y < 100 mg/dl, respectivamente, y en muy alto riesgo: < 100 mg/dl y < 80 mg/dl.

**apoB100: se encuentra en VLDL, LDL, Lp(a) y quilomicrones.

***HDLc: es un fuerte predictor de no presentar enfermedad cardiovascular.

LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; CT, colesterol total; apoB, apolipoproteína A1; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; Lp(a), lipoproteína a.

Antes de iniciar tratamiento es recomendable determinar los niveles de LDLc del paciente y el riesgo CV y, de acuerdo con estos, intensificarlo. En las guías de 2016 –que están siendo actualizadas por los europeos– se describen las categorías de riesgo, como se ve en la Tabla 5, así como las metas de tratamiento para LDLc, que se muestran en la Tabla 6.

Tabla 5. Categorías de riesgo.

Riesgo muy alto	Enfermedad vascular aterosclerótica Diabetes con daño de órgano blanco Enfermedad renal crónica grave SCORE \geq 10%
Riesgo alto	Factores de riesgo únicos con elevaciones graves (colesterol > 310 mg/dl o PA \geq 180/110 mm Hg) Diabetes sin daño de órgano blanco Enfermedad renal crónica moderada SCORE \geq 5% y < 10%
Riesgo moderado	SCORE \geq 1% y < 5%
Riesgo bajo	SCORE < 1%

Tabla 6. Metas de tratamiento para el LDLc.

Recomendaciones	Clase	Nivel
En pacientes de riesgo muy alto LDLc < 70 mg/dl o una reducción de al menos 50% si el LDLc inicial está entre 70 y 135 mg/dl	I	B
En pacientes de riesgo alto LDLc < 100 mg/dl o una reducción de al menos 50% si el LDLc inicial está entre 100 y 200 mg/dl	I	B
En pacientes de riesgo bajo o moderado LDLc < 115 mg/dl	Ila	C

Adaptada de Guías de Dislipidemias ESC-EAS, 2016.

Durante el congreso quedó claro que continúan considerándose prioritarios los cambios en el estilo de vida para la prevención y el tratamiento de los niveles elevados de LDLc (Tabla 7).

Tabla 7. Impacto de los cambios en el estilo de vida sobre el LDLc.

Intervenciones sobre el estilo de vida para reducir CT y LDLc	Magnitud del efecto	Nivel de evidencia
Reducir las grasas <i>trans</i> *	+++	A
Reducir las grasas saturadas*	+++	A
Aumentar la fibra en la dieta	++	A
Utilizar alimentos funcionales enriquecidos con fitoesteroles	++	A
Utilizar suplementos de arroz de levadura roja	++	A
Disminuir el exceso de peso	++	A
Disminuir el colesterol de la dieta	+	B
Aumentar la actividad física	+	B
Utilizar proteína de soja	+/-	B

*Intervenciones más importantes.

Si no se logran las metas con los cambios en el estilo de vida, se deben utilizar fármacos. Actualmente están disponibles tres grupos de fármacos para disminuir los niveles de LDLc:

- los que aumentan la remoción de LDL: estatinas, ezetimibe, secuestradores de ácidos biliares e inhibidores de PCSK9;
- los que disminuyen la producción de LDL: inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP) y oligonucleótidos apoC3 anticodificantes;

- los que inhiben el intercambio de colesterol entre LDL y HDL: inhibidores de CETP (proteína de transferencia de éster de colesterol). Este grupo de medicamentos no disminuye los eventos CV, a excepción del anacetrapib (estudio REVEAL).

Sin duda, los fármacos más importantes para disminuir los niveles de LDLc son las estatinas.

Las estatinas reducen la mortalidad en un 10%, y un 20% los eventos CV. Si pudiéramos poner en una balanza los beneficios frente a los riesgos de las estatinas, esta se inclinaría de forma importante hacia los beneficios. Los riesgos de las estatinas son los síntomas musculares, el riesgo moderado de diabetes de *novo*, el daño hepático (aunque es muy raro que se presente) y el hecho de que, posiblemente, aumente el riesgo de eventos cerebrovasculares hemorrágicos en pacientes con un evento previo (este riesgo no se ha confirmado). Entre los beneficios de las estatinas se encuentran la reducción de los niveles de LDLc, la regresión del ateroma coronario y la disminución de los eventos ateroscleróticos CV.

Los beneficios cardiovasculares de las estatinas están basados en la evidencia y superan, ampliamente, cualquier riesgo de efecto adverso.

En la Figura 5 se puede observar la equivalencia terapéutica de las diferentes estatinas. Las recomendaciones farmacológicas para el tratamiento de la hipercolesterolemia se encuentran detalladas en la Tabla 8.

Los nuevos fármacos inhibidores de la PCSK9 disminuyen los valores de LDLc alrededor de un 60%. La reducción de los eventos CV se evaluó en los estudios FOURIER y ODYSSEY, que incluyeron diferentes tipos de población, pero con individuos de alto riesgo; ambos ensayos demostraron una reducción del riesgo de eventos combinados CV.

En 2017, la EAS y la ESC publicaron lineamientos para la utilización de los inhibidores PCSK9 y determinaron qué pacientes se beneficiaban más y en cuáles es una terapia rentable. Se

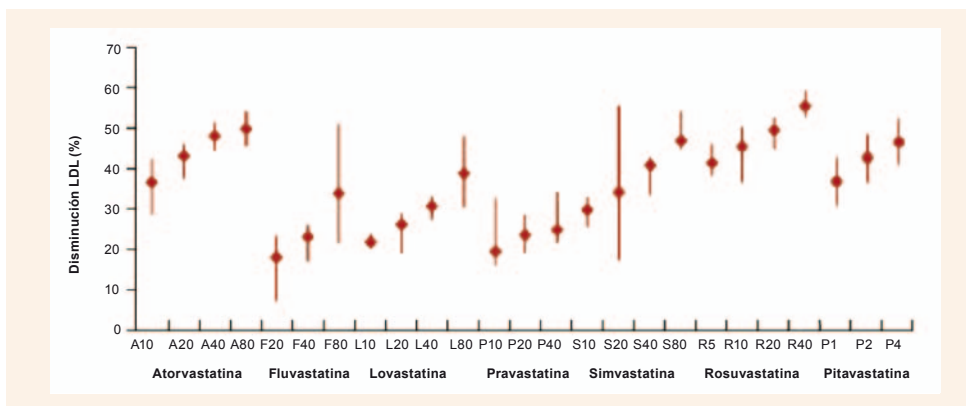


Figura 5. Equivalencia terapéutica de las estatinas.

Tabla 8. Recomendaciones farmacológicas para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

	Clase	Nivel
Prescribir estatinas hasta la máxima dosis recomendada o hasta la dosis tolerable para alcanzar la meta.	I	A
Si hay intolerancia a las estatinas utilizar ezetimibe o un secuestrador de ácidos biliares o la combinación de ambos.	IIa	C
Si no se alcanza la meta combinar la estatina con un inhibidor de absorción del colesterol.	IIa	B
Si no se alcanza la meta combinar la estatina con un secuestrador de ácidos biliares.	IIb	C
En pacientes con riesgo muy alto con persistencia de niveles elevados de LDLc y con máxima dosis de estatina tolerada en combinación con ezetimibe o en pacientes con intolerancia a estatinas, considerar el uso de un inhibidor PCSK9.	IIb	C

considera la administración de inhibidores PCSK9 en: pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) clínica en quienes, con máximas dosis toleradas de terapia hipolipemiante, el LDL continúa > 140 mg/dl o > 100 mg/dl con índices de gravedad de riesgo adicionales; individuos con hipercolesterolemia familiar sin EVA, en quienes, con máximas dosis toleradas de terapia hipolipemiante, el LDL continúa > 180 mg/dl o > 140 mg/dl con índices de gravedad de riesgo adicionales. Por otro lado, los pacientes que más se benefician de las terapias intensivas para la disminución del LDL son aquellos con: > 2 IAM; enfermedad multivasculares; enfermedad arterial periférica; IAM reciente (< 2 años); LDL > 100 mg/dl; lipoproteína a (Lp[a]) elevada; cirugía de *bypass* o calificación de riesgo TIMI para la prevención secundaria elevada.

Para la hipercolesterolemia familiar homocigótica en la que se presentan niveles muy elevados de LDL, las estatinas y el ezetimibe no son suficientes, por lo que se recomienda la aféresis de LDL tan pronto como sea posible (a los 5 años, no después de los 8 años), aunque este tratamiento no está siempre disponible. La Dra. Tokgozogñu hace mención de dos nuevas opciones de tratamiento aprobadas por la *Food and Drug Administration* de EE.UU. (FDA): el lomitapide (aprobado para mayores de 18 años) y el mipomersen (aprobado para mayores de 12 años). El lomitapide puede producir síntomas gastrointestinales graves, hígado graso y malabsorción de vitaminas, mientras que el mipomersen puede provocar elevación de enzimas, reacción en el sitio de aplicación subcutánea y síntomas similares a la influenza.

Al final de la conferencia se hace mención a los triglicéridos (TG). La hipertrigliceridemia se asocia con partículas remanentes similares al colesterol elevadas y con los TG en las LDL. Tanto la apoB como el colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no-HDLc) son buenos marcadores de los TG y objetivos secundarios de tratamiento. Los cambios en el estilo de vida son extremadamente importantes para el tratamiento de los niveles elevados de TG (Tabla 9). Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de los TG, aún en controversia, figuran en la Tabla 10.

Tabla 9. Impacto de los cambios de estilo de vida sobre los triglicéridos.

Intervenciones	Magnitud del efecto	Nivel de evidencia
Reducir el peso excesivo	+++	A
Disminuir el consumo de alcohol	+++	A
Aumentar la actividad física	++	A
Disminuir el consumo de carbohidratos	++	A
Utilizar suplementos de grasas poliinsaturadas n-3	++	A
Disminuir la ingesta de monosacáridos y disacáridos	++	B
Reemplazar las grasas saturadas con grasas monoinsaturadas o poliinsaturadas	+	B

Tabla 10. Recomendaciones para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.*

Recomendaciones	Clase	Nivel
Se recomienda tratamiento farmacológico si TG > 200 mg/dl.	IIa	B
Las estatinas son la primera opción para disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes de riesgo alto con hipertrigliceridemia.	IIb	B
En pacientes con riesgo alto y TG > 200 mg/dl, se puede considerar la combinación de estatinas con fibratos.	IIb	C

* Los ácidos grasos omega 3 disminuyen el nivel de triglicéridos (TG) sobre todo al administrarlos en dosis altas, pero no han demostrado ser útiles en la prevención primaria ni secundaria de enfermedad cardiovascular.

Los nuevos fármacos para la disminución de los valores de lípidos que están siendo evaluados actualmente son: el ácido bempedoico oral, que disminuye el LDLc un 30%; el inclisiran (ARN pequeño de interferencia) que, con una sola inyección, reduce el LDL 50%; la apoC3 (anticodificante), que reduce los TG entre 56% y 86% y la Lp(a) anticodificante, que disminuye la Lp(a) hasta un 70% a 80%. Seguimos atentos a los resultados de los estudios.

Resultados de los nuevos estudios

Prevención con aspirina en pacientes diabéticos: estudio ASCEND

Como sabemos, la diabetes se asocia con el aumento del riesgo CV; sin embargo, la evidencia no es clara frente a si se debe administrar aspirina de forma rutinaria a este grupo de pacientes para prevenir un primer evento CV.

En el estudio ASCEND se incluyeron 15 480 pacientes con diabetes, de más de 40 años y sin enfermedad CV previa, para evaluar la utilidad de la aspirina en la prevención primaria. La edad promedio de la población evaluada fue de 63 años, con una evolución de la diabetes de 7 años, HTA en el 62% de los individuos y uso elevado de estatinas (75%). Los pacientes se aleatorizaron para recibir aspirina 100 mg/día o placebo.

Los resultados presentados por la Dra. Jane Armitage demuestran que, durante el seguimiento de 7.4 años, se obtuvo un descenso del 12% del criterio de valoración primario definido por el número de eventos vasculares serios (IAM, ACV, accidente isquémico transitorio [AIT] y muerte por cualquier causa vascular); sin embargo, se presentó un aumento del 29% en el criterio de seguridad primario establecido por un primer evento de sangrado grave (hemorragia intracra- neal, hemorragia ocular grave, sangrado gastrointestinal u otros sangrados serios; 4.1% en el grupo aspirina vs. 3.2% en el grupo placebo; *rate ratio*: 1.29; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.09 a 1.52; $p = 0.003$) (Figuras 1 y 2).

El uso de aspirina no se asoció con reducción de la incidencia de cáncer gastrointestinal ni de otros tipos de cáncer. La adhesión al tratamiento con aspirina fue del 69%.

Tendrían que ser tratados 91 pacientes para evitar un evento vascular serio durante un período de 7.4 años, y 112 individuos para causar un sangrado grave.

En conclusión, para la Dra. Armitage, aunque el estudio demostró que la aspirina reduce de manera significativa el riesgo de eventos vasculares graves en la población con diabetes, este beneficio se ve superado por el aumento en el riesgo de hemorragia.

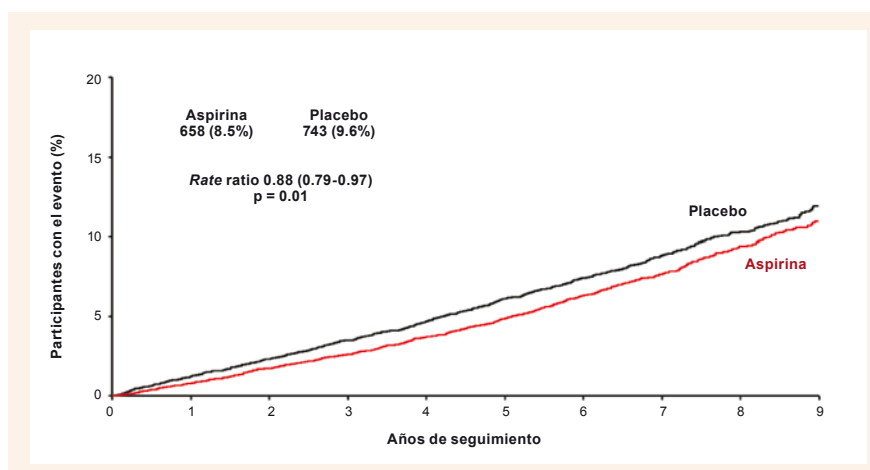


Figura 1. Efectos de la aspirina sobre los eventos vasculares serios.

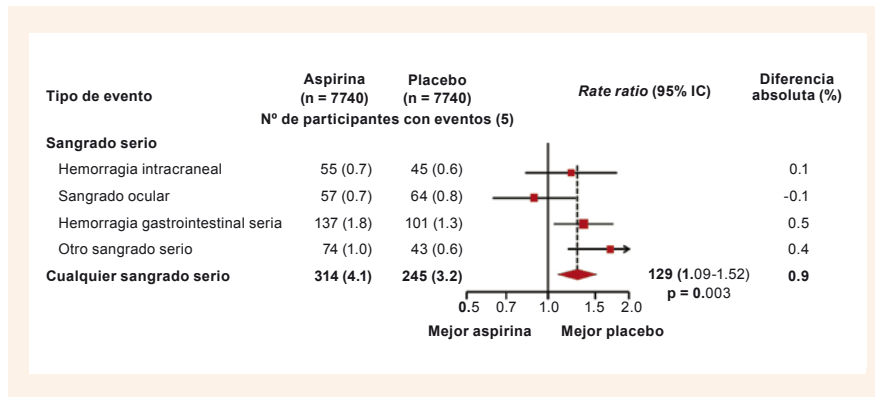


Figura 2. Efectos de la aspirina en la hemorragia grave.

La aspirina en los pacientes con riesgo moderado de enfermedad cardiovascular: estudio ARRIVE

El interrogante de si la aspirina sirve o no en prevención primaria continúa en debate, y el ARRIVE es el primer estudio que analiza la eficacia y seguridad de la aspirina en pacientes con riesgo CV moderado, confirma el Dr. J. Michael Gaziano, investigador del ARRIVE, durante su ponencia.

En 2006 se inició el ARRIVE, un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado, que incluyó 12 546 participantes, en su mayoría hombres, de edad promedio de 63 años, con riesgo estimado de 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) del 20% al 30%, sin antecedente de ECV o diabetes y sin riesgo alto de hemorragia gastrointestinal. Los participantes recibieron 100 mg de aspirina con cubierta entérica una vez al día (n = 6280) o placebo (n = 6276) y fueron seguidos por una mediana de 60 meses. El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta la primera aparición de un compuesto de muerte por ECV, IAM, ACV, angina inestable y AIT. El criterio de valoración de seguridad fue la aparición de sangrado o eventos adversos.

En el análisis por intención de tratar, el criterio de valoración primario fue de 4.29% en el grupo de aspirina frente al 4.48% en el grupo que recibió placebo (HR: 0.96; IC 95%: 0.81 a 1.13; p = 0.6038) (Figura 1).

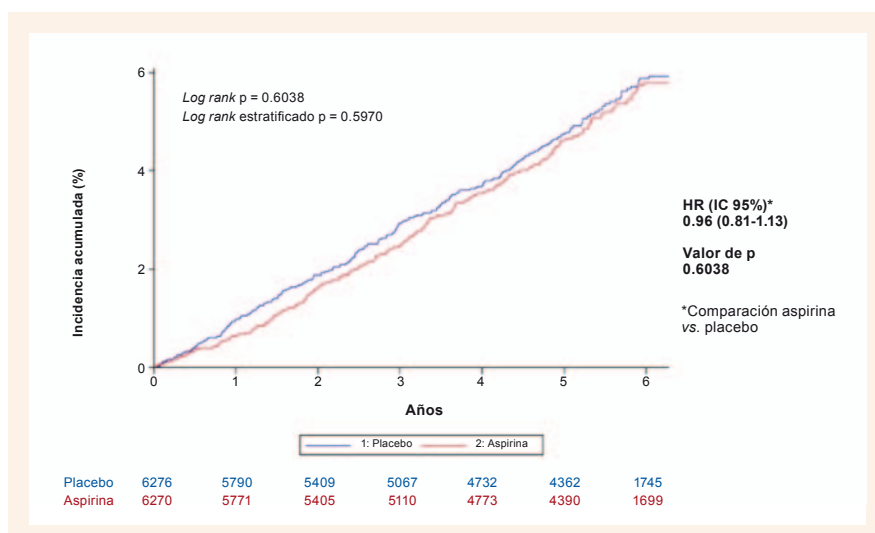


Figura 1. Tiempo hasta la primera aparición de un compuesto de muerte por ECV, IAM, ACV, angina inestable y AIT (población por intención por tratar).

Las hemorragias gastrointestinales, en su mayoría leves, se produjeron el doble de veces en el grupo de aspirina que en el grupo placebo (0.97% frente a 0.46%, respectivamente, HR: 2.11, IC 95%: 1.36 a 3.28, $p = 0.0007$). La incidencia de hemorragia digestiva grave fue extremadamente baja y no hubo diferencia en la incidencia de eventos fatales. En ambos grupos, la incidencia de efectos adversos fue similar (Figura 2).

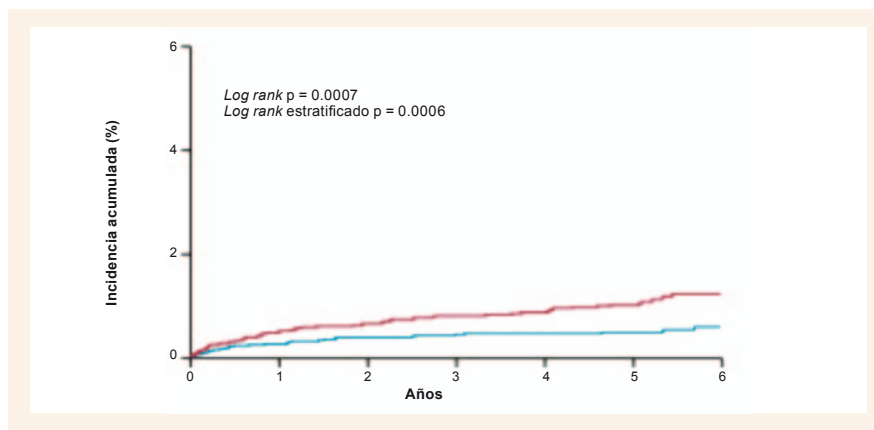


Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de la incidencia de hemorragia gastrointestinal en los grupos de estudio.

Según el Dr. Gaziano, el estudio ARRIVE intentó abordar el papel de la aspirina en la prevención primaria de la ECV en pacientes con riesgo CV moderado; sin embargo, la tasa real de eventos fue mucho más baja de lo esperado, lo que hace que el estudio sea más representativo de una población de bajo riesgo. Por lo tanto, el papel de la aspirina en la prevención primaria en los pacientes con riesgo moderado no pudo abordarse.

En conclusión, no hubo una reducción general en los principales eventos de ECV en la población con intención de tratar. Sin embargo, el riesgo de primer IAM fue menor entre los que recibieron aspirina, pero las tasas de hemorragia gastrointestinal fueron más altas –aunque no más de lo esperado–. No hubo reducción en el riesgo de cáncer entre los pacientes que recibieron aspirina. Los resultados del estudio ARRIVE son coincidentes con los observados en las investigaciones de prevención primaria de bajo riesgo previamente publicadas.

Para el Dr. Gaziano, el uso de aspirina sigue siendo una decisión que debe incluir una discusión entre médico y paciente para determinar los beneficios de la prevención CV y de cáncer frente a los riesgos de hemorragia, las preferencias del paciente, el costo y otros factores.

Calificación de la dieta para predecir eventos cardiovasculares: estudio PURE

Los investigadores buscaron desarrollar y validar, a partir de los datos de los patrones de alimentación obtenidos en el registro internacional PURE, una herramienta que permitiera evaluar la calidad de la dieta de los individuos y su relación con la supervivencia y los eventos CV, y que pudiera ser utilizada globalmente. Para esta, inicialmente derivaron una calificación de la población del PURE y, posteriormente, buscaron su validación en otros registros (ONTARGET, en pacientes con enfermedad cardíaca; INTERHEART e INTERSTROKE, en individuos sanos). El análisis multivariado, con ajuste por distintos confundidores (edad, sexo, educación, tabaquismo, diabetes, uso de estatinas, entre otros), incluyó el número de porciones diarias de frutas y vegetales, nueces y legumbres y carnes rojas y pescados, así como el porcentaje de la dieta que ocupaban los carbohidratos, las grasas y las proteínas. Cada alimento recibió un puntaje de 1 (el más bajo) a 5 (el más alto), basado en los quintiles de consumo. La calificación (mínimo puntaje 7 y máximo puntaje 35) permitía estratificar la dieta de las personas en cinco categorías, de menos saludable a más saludable. En el estudio, la calificación mostró que mayores consumos de frutas, vegetales, nueces, pescado y carnes no procesadas se asocian con

menor mortalidad y menos incidencia de ECV global. La validación en el registro ONTARGET encontró el mismo patrón. En el INTERHEART se observó buen comportamiento, al igual que en el registro INTERSTROKE, que evaluó la aparición de ACV, y demostró una buena relación entre estos eventos y la calidad de la dieta.

La conclusión de los autores fue que la calificación PURE mostró buena congruencia a lo largo de múltiples registros, que incluyó a 218 000 personas de 50 países distintos. La crítica del comité de discusión es que algunos de los resultados obtenidos en el PURE, como el efecto protector de cierta dosis de grasas saturadas (lácteos y carnes rojas) y la ausencia de beneficio de las grasas insaturadas, pueden no estar reflejando la verdadera relación de estos nutrientes con los eventos CV. En este mismo sentido es llamativo que la calificación predice supervivencia global, pero no es tan preciso para los eventos CV específicos.

Colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad en pacientes con síndrome coronario agudo y diabetes tipo 2: estudio DYSIS II ACS

El doctor Anselm Kai Gitt, principal investigador del estudio *Dyslipidemia International Study* (DYSIS II), realizado en Viena, Austria, comenta que, en la práctica diaria, y en comparación con los pacientes sin diabetes, los enfermos con síndrome coronario agudo (SCA) y diabetes tipo 2 tienen 33% más probabilidades de ser tratados para lograr niveles séricos de LDLc inferiores a 70 mg/dl. No obstante, solo el 41.4% de los enfermos diabéticos logra los valores deseados de LDLc.

El objetivo del DYSIS II fue evaluar el uso de las terapias hipolipemiantes y el logro de los valores deseados de LDLc (< 70 mg/dl), en el momento del evento agudo y a los 4 meses del SCA índice. La cohorte de SCA del DYSIS II incluyó pacientes de 18 países (8 de Asia, 5 de Europa y 5 de Medio Oriente); los enfermos fueron estudiados en el momento de la internación y del alta y a los 120 ± 15 días de la internación (valoración del seguimiento). Se determinó el efecto de la diabetes tipo 2 sobre el logro de los valores deseados de LDLc en el contexto de la prevención secundaria, luego de un SCA.

Fueron analizados 1344 pacientes (34.9%) diabéticos internados por SCA; estos enfermos eran de más edad y presentaban más comorbilidades. Además, más pacientes diabéticos tuvieron IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) que IAM con elevación del segmento ST, respecto de los individuos sin diabetes. Los enfermos diabéticos recibieron, con mayor frecuencia, atorvastatina, pero la dosis diaria equivalente de este fármaco fue similar en los sujetos con diabetes y los pacientes no diabéticos. A los 4 meses del SCA, los pacientes con diabetes tuvieron más probabilidad de recibir tratamiento con el propósito de lograr niveles séricos de LDLc < 70 mg/dl, en comparación con los sujetos no diabéticos (*odds ratio* [OR] = 1.33; IC 95%: 1.02 a 1.72).

Concluye el experto que, si bien los pacientes con SCA y diabetes tipo 2 presentaron 33% más probabilidades de ser tratados con el objetivo de lograr niveles séricos de LDLc inferiores a 70 mg/dl, en comparación con los sujetos sin diabetes, solo el 41.4% de los diabéticos logró los valores deseados.

Colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad y aumento del riesgo cardiovascular

Uno de los temas más controvertidos acerca de los lípidos es el posible riesgo que tienen los niveles muy altos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). El doctor Marc Allard-Ratick, en su presentación, expone los resultados del estudio que llevo a cabo en la *Emory University* de Atlanta, EE.UU., realizado en pacientes de alto riesgo en el que observó que, paradójicamente, los niveles altos de HDLc se asocian con riesgo incrementado de eventos CV. Estos hallazgos sugieren disfuncionalidad de las lipoproteínas de alta densidad y, por lo tanto, menor protección contra la aparición de eventos aterotrombóticos.

En numerosos estudios previos se observó un riesgo CV reducido en relación con los niveles altos de HDLc. Sin embargo, en presencia de niveles superiores a 60 mg/dl, las funciones vasculares protectoras, entre ellas el eflujo de colesterol y la capacidad antioxidante, podrían comprometerse. No obstante, hasta ahora la asociación entre la concentración alta de HDLc y el riesgo de eventos CV no se conocía con precisión.

En el estudio se evaluaron 5965 pacientes de 63.3 años en promedio (35% de sexo femenino, 23% afroamericanos), incorporados en el registro CV. Mediante la técnica de curvas cúbicas restringidas se analizaron las posibles asociaciones no lineales entre el HDLc y la evolución CV: mortalidad CV/IAM no fatal y mortalidad por cualquier causa; el valor de referencia del HDLc fue de 50 mg/dl. Los pacientes se clasificaron en categorías, según los niveles de HDLc: < 30, 31 a 40, 41 a 50, 51 a 60 y 60 o más mg/dl. Se aplicaron modelos proporcionales de Cox para conocer las vinculaciones entre los niveles de HDLc y los eventos CV, tomando como referencia los niveles de HDLc de entre 51 y 60 mg/dl. En todos los modelos se realizó ajuste según la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la presencia de HTA o diabetes, el tabaquismo, los niveles de TG y de LDLc, el antecedente de insuficiencia cardíaca o IAM, el tratamiento con IECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina II, betabloqueantes, estatinas o aspirina, el índice estimado de filtrado glomerular y la presencia de enfermedad coronaria obstructiva.

Durante una mediana de seguimiento de 3.9 años (rango intercuartílico de 1.6 a 6.6 años) se registraron 769 eventos CV fatales o episodios de IAM no fatal. Los modelos de regresión de curvas cúbicas restringidas mostraron una asociación en forma de "U" entre los niveles de HDLc y la mortalidad por eventos CV o el IAM no fatal, y la mortalidad por cualquier causa. Los pacientes con concentraciones de HDLc < 30 mg/dl (n = 825) y aquellos con niveles \geq 60 mg/dl (n = 570) presentaron riesgo aumentado de mortalidad por causas CV/IAM no fatal y de mortalidad por cualquier causa (HR = 1.62; IC 95%: 1.16 a 2.26; p = 0.005; y HR = 1.44; IC 95%: 1.01 a 2.06; p = 0.04, respectivamente), en los modelos finales con ajuste.

Paradójicamente, afirman los especialistas de Atlanta, en presencia de niveles altos de HDLc se perdería la capacidad protectora de las HDL.

Los niveles altos de HDLc se asocian con aumento de la mortalidad por cualquier causa y de eventos CV adversos. La correlación es probable en presencia de niveles superiores a 80 mg/dl, tal vez más alta en las mujeres.

En el futuro se deberá valorar los mecanismos de la función de HDL (por ejemplo, capacidad de eflujo de colesterol, índice inflamatorio HDL) en pacientes con niveles muy altos de HDLc, aunque estos hallazgos deben ser confirmados en otras cohortes de alto riesgo.

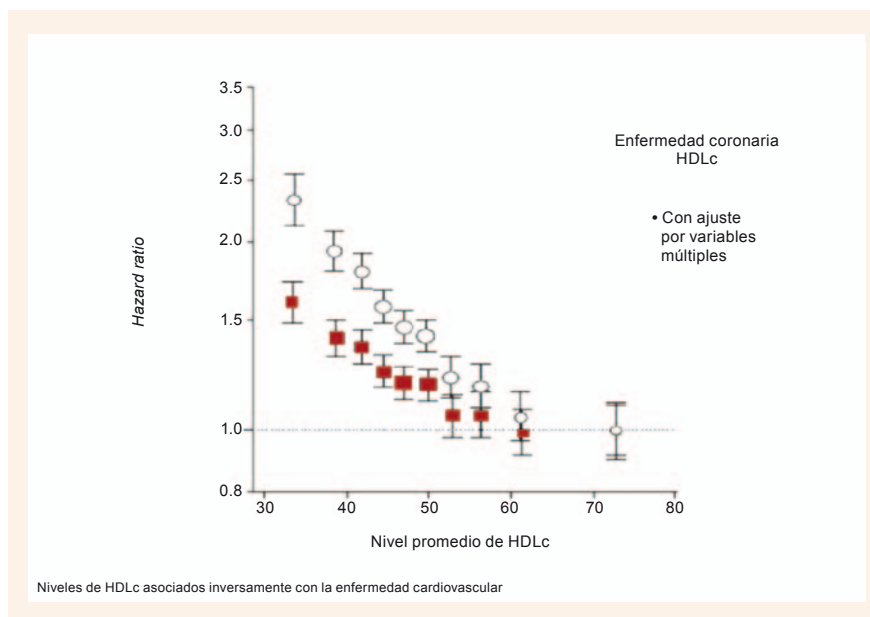


Figura 1. Niveles elevados de HDLc se correlacionan con menor riesgo cardiovascular.

Adaptada de www.escardio.org/guidelines (Castelli y col., JAMA, 1986; Emerging Risk Factors Collaboration, JAMA, 2009).

HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad.

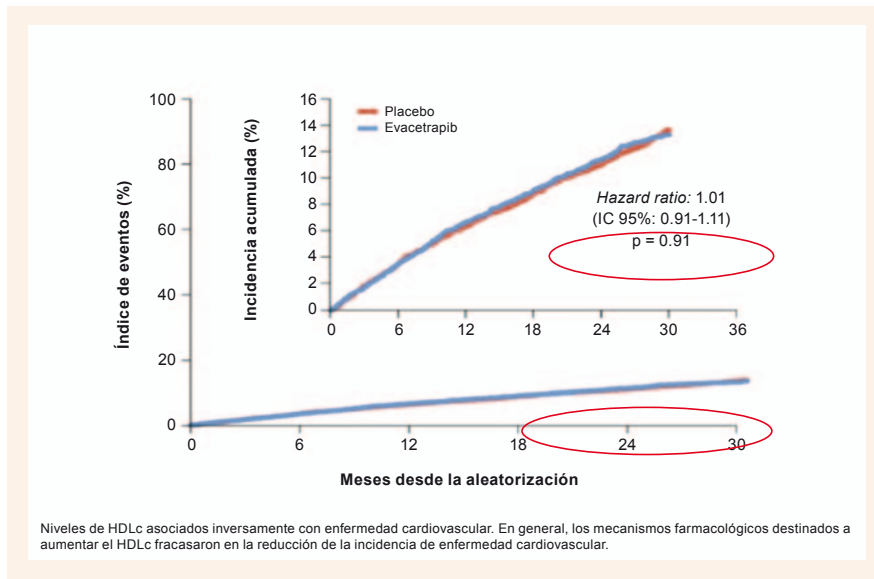


Figura 2. Resultados de la elevación del HDLc con evacetrapib. Adaptada de www.escardio.org/guidelines (AIM-HIGH Investigators, N Eng J Med, 2011; HPS2-THRIVE Collaborative Group, Eur Heart J, 2013; ACCELERATE Investigators, N Eng J Med, 2017; REVEAL Collaborative Group, N Eng J Med, 2017). HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad.

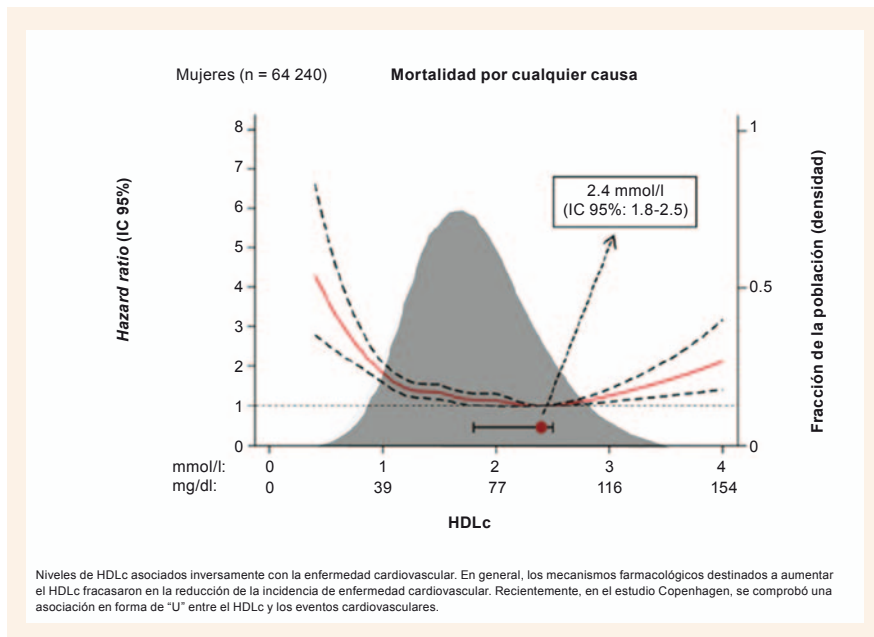


Figura 3. Efectos adversos con altos niveles de HDLc en el estudio Copenhagen. Adaptada de www.escardio.org/guidelines (Madsen y col., Eur Heart J, 2017). HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

Profundización de estudios

Mortalidad a largo plazo en el estudio ASCOT

Son escasos los estudios que han analizado los beneficios a largo plazo del tratamiento con antihipertensivos o con hipolipemiantes. Están bien establecidos los beneficios persistentes, hasta 20 años después del estudio original, para el caso de las estatinas, y se especula que la estabilización de la placa aterosclerótica que producen confiere beneficios a largo plazo.

Por otro lado, el beneficio a largo plazo del tratamiento con bloqueantes cálcicos parece ser independiente de los valores de presión arterial (PA), lo que sugiere la existencia de mecanismos adicionales asociados con la protección remanente, como el efecto sobre la variabilidad de la PA.

En el presente estudio, los autores analizaron los datos de mortalidad en la cohorte de pacientes originalmente incorporados al estudio ASCOT en Gran Bretaña, aproximadamente 16 años después del ingreso al estudio y 10 años después de su finalización. El estudio ASCOT tuvo un diseño factorial, con un objetivo doble: 1) comparar 2 estrategias terapéuticas antihipertensivas (rama ETA: grupo amlodipina, con el agregado eventual de perindopril, y grupo atenolol, con el agregado eventual de bendroflumetiazida), y 2) comparar una estrategia terapéutica hipolipemiente (rama ETH), mediante la evaluación del efecto de la atorvastatina frente a un placebo, en pacientes con valores de colesterol total < 6.5 mmol/l, para determinar los beneficios a largo plazo con respecto a la mortalidad, tanto por causas cardiovasculares específicas como por todas las causas.

Pacientes y métodos

La población de estudio estuvo compuesta por pacientes hipertensos de ambos sexos, de entre 40 y 79 años, que tenían al menos 3 factores de riesgo para enfermedad cardiovascular

(ECV), pero que no tenían antecedentes de eventos coronarios, de angina o de eventos cerebrovasculares en los 3 meses previos a la aleatorización. Los criterios de valoración primaria fueron el infarto de miocardio (IM) no fatal y la cardiopatía coronaria (CC) con desenlace fatal.

Un total de 19 257 pacientes fueron aleatorizados en la rama ETA, de los cuales 10 240 sujetos se aleatorizaron en la rama ETH. El seguimiento de la rama ETH fue suspendido con una mediana de seguimiento de 3.3 años debido a que el análisis de los datos indicó el beneficio de la atorvastatina sobre el placebo. Luego de la suspensión, a estos pacientes se les ofreció la posibilidad de incorporar atorvastatina a sus tratamientos antihipertensivos. El estudio de la rama ETA también fue suspendido prematuramente porque los datos del análisis intermedio indicaron mayor mortalidad en el grupo atenolol que en el grupo amlodipina. El seguimiento (mediana) de los pacientes de la rama ETA fue de 5.5 años.

Para el presente estudio, una cohorte residual de 8580 participantes del estudio ASCOT fueron incorporados para el seguimiento posterior a la finalización del estudio original. Se analizaron los registros de mortalidad hasta 2015. Las causas de muerte incluyeron causas cardiovasculares (CC o accidente cerebrovascular [ACV]) y todas las causas (incluido el cáncer).

Los análisis estadísticos fueron hechos de acuerdo con el principio de intención de tratar. Se aplicó un modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox para estimar los *hazard ratios* (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se especificaron las pruebas de interacciones para las comparaciones de tratamientos. Se informaron las medias con sus desviaciones estándar (DE) y las medianas con sus rangos intercuartílicos (RIC). Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y los valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos.

Resultados

La cohorte de seguimiento a largo plazo del estudio ASCOT estuvo compuesta por 8580 pacientes provenientes de Gran Bretaña. La media de edad fue de 64.1 ± 8.0 años, la mayoría eran hombres (81.1%), un 23.8% eran fumadores y un 10% era de etnia no blanca.

En la rama ETA, 4305 pacientes fueron asignados al grupo amlodipina y 4275 enfermos, al grupo atenolol. Un grupo de 4605 individuos fueron también asignados a la rama ETH (2317 pacientes en el grupo atorvastatina y 2288 sujetos en el grupo placebo).

Durante el período de seguimiento (mediana: 15.7 años, RIC: 9.7 a 16.4 años), un total de 3282 pacientes (38.3%) murieron (grupo atenolol: 38.4%; grupo amlodipina: 38.1%). El 53.9% de todas las defunciones ocurrió en pacientes en la rama ETH (37.3% en el grupo atorvastatina; 39.5% en el grupo placebo). Un 36.9% de las muertes fueron de causa cardiovascular.

Durante el período del estudio (mediana de seguimiento: 5.5 años) hubo mayor cantidad de fallecimientos en el grupo atenolol que en el grupo amlodipina (causa cardiovascular y todas las causas). Sin embargo, en el período de seguimiento prolongado posterior al estudio (mediana de seguimiento: 10.7 años), solamente la mortalidad por ACV mostró tasas diferentes.

Un número significativamente menor de fallecimientos en el grupo atorvastatina fue de causa cardíaca, en comparación con el grupo placebo (HR = 0.85; IC 95%: 0.72 a 0.99, $p = 0.0395$), aunque no se encontró diferencia significativa en la mortalidad global.

Discusión y conclusiones

El estudio halló que los pacientes hipertensos y sin CC previa mostraron beneficios a largo plazo con el tratamiento con un bloqueante cálcico y una estatina como hipolipemiante, especialmente disminución de la tasa de mortalidad por ACV, en un seguimiento de 16 años. Los resultados también indican la reducción del riesgo de muerte por causas cardiovasculares con el tratamiento con estatinas. Los autores manifiestan que este es el primer estudio que informa que el tratamiento conjunto de un antihipertensivo con un hipolipemiante confiere beneficios a largo plazo.

En el estudio ASCOT, los beneficios a largo plazo asociados con el tratamiento con amlodipina no pudieron ser atribuidos a las diferencias tempranas en los valores de PA. Los autores señalan la hipótesis de que estas diferencias pueden deberse al perfil metabólico de la amlodipina (sobre la glucemia, los lípidos y los electrolitos), aunque los efectos específicamente cardiovasculares (mayor reducción de la presión aórtica central y menor variabilidad de la PA) pueden jugar un papel central.

La variabilidad de la PA ha sido también asociada con el riesgo de ACV. En el presente estudio, si bien se observó la atenuación del efecto protector de la amlodipina sobre la mortalidad cardiovascular con el seguimiento a largo plazo, el efecto protector sobre la mortalidad por ACV persistió, aun 10 años después de la finalización del estudio ASCOT. Este "efecto dilucional" podría deberse a la homogeneización del tratamiento antihipertensivo posterior al estudio, pero el efecto

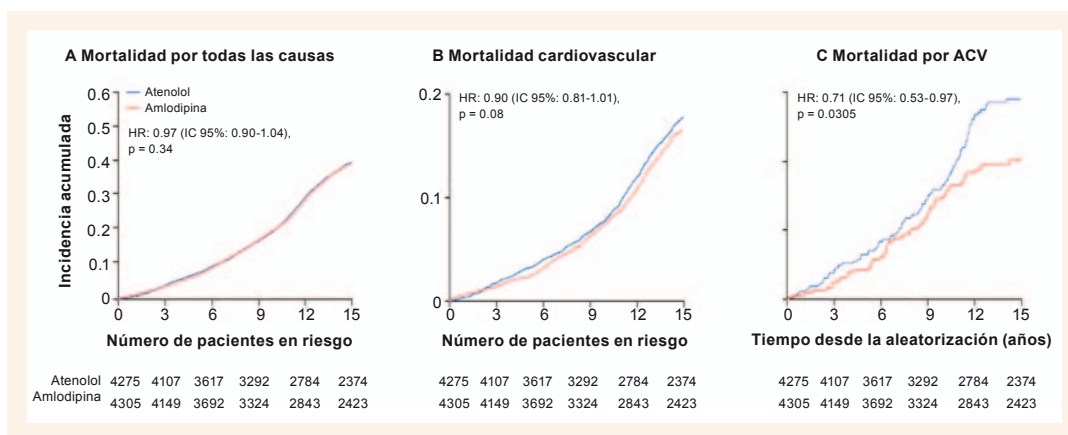
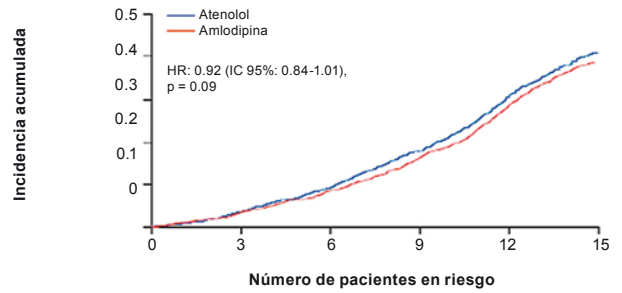


Figura 1. Incidencia acumulada de mortalidad por todas las causas y causa específica en el grupo ETA de la cohorte del estudio ASCOT. Globalmente, en la rama ETA no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos para la mortalidad por todas las causas, aunque la diferencia en la mortalidad específica por ACV persistió al final del seguimiento.

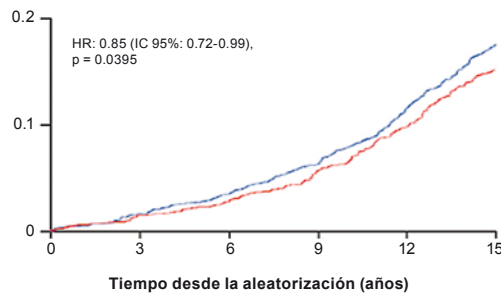
ACV, accidente cerebrovascular.

A Mortalidad por todas las causas



	Atenolol	2288	2206	1949	1746	1472	1251
Amlodipina	2317	2236	1975	1793	1529	1306	

B Mortalidad cardiovascular



	Atenolol	2288	2206	1949	1746	1472	1251
Amlodipina	2317	2236	1975	1793	1529	1306	

Figura 2. Incidencia acumulada de mortalidad por todas las causas y causa específica en el grupo ETH de la cohorte del estudio ASCOT.

protector persistente sobre la mortalidad por ACV podría reflejar un efecto inicial sobre la PA que hubiera persistido en el tiempo. La relación entre el uso de estatinas y la reducción de la mortalidad cardiovascular a largo plazo ha sido comunicada en otros estudios. Se postula que estos efectos residuales persistentes pueden deberse a la estabilización

inicial de la placa aterosclerótica producida por las estatinas.

En conclusión, el tratamiento antihipertensivo con un bloqueante cálcico, asociado con el tratamiento hipolipemiante con una estatina, reduce el riesgo de mortalidad cardiovascular y el riesgo de mortalidad por ACV en un seguimiento a 16 años.



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

Los textos de **Destacados del Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología - ESC Múnich, 2018** fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de i+d.
 Impreso en la República Argentina, octubre de 2018.
 Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.