



Volumen 21, Número 1, Julio 2018

	Página
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas	4

Artículos distinguidos

A - Cómo tratar la insuficiencia cardíaca en ancianos <i>Francisco José Ruiz Ruiz, SIIC</i>	5
---	---

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Tratamiento a Largo Plazo con Teneigliptina: Análisis Preliminar de una Investigación Poscomercialización Realizada en más de 10 000 Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 <i>Kadowaki T, Haneda M, Iijima H y col.</i> Expert Opinion on Pharmacotherapy 19(2):83-91, Ene 2018	10
2 - Metanálisis sobre la Seguridad y la Eficacia de los Anticoagulantes Orales (Apixabán, Rivaroxabán, Dabigatrán) en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo <i>Khan S, Arshad A, Kaluski E y col.</i> American Journal of Cardiology 121(3):301-307, Feb 2018	12
3 - El Aumento del Grosor del Tejido Adiposo Epicárdico es un Predictor de Aparición de Diabetes Mellitus en Pacientes con Enfermedad Coronaria Tratados con Estatinas de Alta Intensidad <i>Kang J, Kim Y, Choi D y col.</i> Cardiovascular Diabetology 17(1):1-9, Ene 2018	14
4 - Efecto del Tratamiento Médico Óptimo al Alta en Pacientes con Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST Reperfundido sobre la Mortalidad a 1 Año (del Registro Regional RESCue) <i>Tomasevic D, El Khoury C, Mewton N y col.</i> American Journal of Cardiology 121(4):403-409, Feb 2018	16
5 - Características Clínicas y Prognosis de Pacientes con Estenosis Aórtica Grave Aislada y Área Valvular Menor de 1.0 cm² <i>Mehrotra P, Jansen K, Hung J y col.</i> Heart 104(3):222-229, Feb 2018	18

Novedades seleccionadas

6 - Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Enfermedades Inflamatorias Mediadas por la Inmunidad <i>Baena-Díez J, García-Gil M, Grau M y col.</i> Heart 104(2):119-126, Ene 2018	20
7 - Hipercolesterolemia y Respuesta al Cambio de Estatinas <i>Lewis S, Olufade T, Johnston S y col.</i> Current Medical Research and Opinion 1-17, Feb 2018	21
8 - Efectos de la Presión Arterial Diastólica sobre los Eventos Cardiovasculares con el Control Intensivo de la Presión Arterial <i>Beddhu S, Chertow G, Whelton P y col.</i> Circulation 137(2):134-143, Ene 2018	23
9 - Asociación entre el Nivel de Actividad Física y la Mortalidad <i>Ku P, Chen L, Lin C y colaboradores</i> American Journal of Cardiology 121(2):177-181, Ene 2018	24

Más novedades seleccionadas	26
Contacto directo	28
Autoevaluaciones de lectura y respuestas correctas	29-30

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Cardiología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	A, 8, 9
Cirugía	5
Cuidados Intensivos	A, 4
Diabetología	1, 3
Diagnóstico por Imágenes	3, 5, 10
Educación Médica	6
Endocrinología y Metabolismo	3, 7
Epidemiología	4, 6
Farmacología	A, 1, 2, 4, 6-8, 10
Gastroenterología	6
Geriatría	A, 8
Medicina Familiar	A, 8-10
Medicina Farmacéutica	A, 1, 2, 8
Medicina Interna	A, 1-3, 8-10
Neurología	6
Salud Pública	4



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elias N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián A. Avano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Levi, Antonio Lorusso, Javier Lotersberger, Olindo Martino¹, Jorge Máspero, Marcelo Melero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Anias 2624 (C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
www.siic.org.ar

SIIC Brasil: Oficina Central,
Director: Dr. Nelson Bressan
Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP
Oficina Científica San Pablo,
Directora: Dra. Vera Koch Rua das Mangabeiras 91/81,
CEP 01233-010

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,
Directora: Dra. Perla David Galvéz
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)
Director: Marcos Gastón Duffau Toro
Facultad de Medicina, Universidad de Chile,
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

SIIC Cuba: Oficina Científica La Habana,
Directora: Dra. Maritza Puppo
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

SIIC EE.UU.: Oficina Científica Washington DC,
Director: Dr. Itzhak Brook
4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintró
Pi i Margall 19, 08024

SIIC Francia: Oficina Científica París,
Director: Dr. Juan Carlos Chachques
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital
Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.
Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos
que en esta publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que han redactado
los artículos originales. En virtud de que este material
ha sido intelectualmente compuesto por sus autores
exclusivamente, los editores y patrocinantes no son
responsables por la exactitud, precisión y vigencia científica
de la información, opiniones y conclusiones expresadas en
su contenido. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados
y Temas Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la
reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC).

Información adicional en
www.siic.org.ar

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

Juan Gagliardi

Comité de expertos

Harry Acquatella, Carlos Akel, Ricardo Ananía, Juan Aranda, Ramón Arcas Meca, Rafael Arcos, Enrique Asín Cardiel, José Azpitarte Almagro, Héctor Balbarrey, Aristóbulo Balestrini, Michel Batlouni, Oscar Bazzini, Gustavo Berri, Daniel Bracco, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Maranhao Alain Carpentier, Rodolfo Castro, Juan Carlos Chachques, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosín Aguilar, Julio d'Oliveira, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Gilberto Estrada Espinosa, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Farre, Luis de la Fuente, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Modesto García Moll, Enrique Garcilazo, Alberto Lorenzatti, Jean-Lion Guernonprez, Armenio Guimaraes, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithuralde, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lazzari, Eduardo Lecannelier, Rafael Leite Luna, José Luis López Sendón, Félix Malpartida Torres, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Rodolfo Neirotti, Fernando Otero, Ricardo Pérez de la Hoz, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel Pileggi, Daniel Piskorz, Juan Plastino, Adolfo Poliche, Radi Macruz, Daniel Rigou, Gregorio Róbago Pardo, Miguel Oscar Payaslian, Alberto Rodríguez Coronel, Eduardo Alberto Sampó, Ricardo Sarmiento, Edgardo Schapachnik, Fernando de la Serna, César Serra, Kazunitsu Shinji, Jorge Soni Cassani, Bernardo Tovar Gómez, Ernesto Weinschelbaum, Ezequiel José Zaidel.

Fuentes científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review
Acta Cardiologica Sinica
Agencia Sistema de Noticias
Científicas (aSNC-SIIC)
American Heart Association (AHA)
American Heart Journal
American Journal of Cardiology
American Journal of Cardiology
of Cardiovascular Drugs
American Journal
of Hypertension
American Journal of Medicine
American Journal of Respiratory
and Critical Care Medicine
American Journal of the Medical
Sciences
American Society of Nuclear
Cardiology Newsletter
Annals of Internal Medicine
Annals of Pharmacotherapy
Annals of Surgery
Annals of Thoracic Surgery
Archives des Maladies du Coeur
et des Vaisseaux
Archives of Internal Medicine
Archives of Medical Research
Archivos de Cardiología
de México
Arquivos Brasileiros
de Cardiologia
Arquivos Brasileiros de
Endocrinologia e Metabologia
Arteriosclerosis, Thrombosis
and Vascular Biology
Arteriosclerosis, Thrombosis,
and Vascular Biology
Atherosclerosis
Atherosclerosis Supplements
BMC Cardiovascular Disorders
British Heart Journal
British Journal of Clinical
Pharmacology
British Journal of Hospital Medicine
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Cardiology
Canadian Journal of Physiology
and Pharmacology

Canadian Medical Association
Journal (CMAJ)
Cardiology in Review
Cardiovascular Drug Reviews
Current Journal Review
Circulation
Circulation Research
Clinical Cardiology
Clinical Cardiology
of Cardiovascular Medicine
Coronary Artery Disease
Critical Care Medicine
Current Journal Review
Diabetes Research and Clinical
Practice
Drugs
European Heart Journal
European Journal
of Cardio-Thoracic Surgery
European Journal of Heart Failure
European Journal of Vascular
and Endovascular Surgery
Gaceta Médica de México
Heart
Heart and Lung
Hypertension
Hypertension Research
Indian Heart Journal
Interactive Cardiovascular
and Thoracic Surgery
International Journal of Cardiology
International Journal of Clinical
Practice
Italian Heart Journal
Japanese Heart Journal
Jornal Vasculiar Brasileiro
Journal of Cardiac Surgery
Journal of Cardiovascular Magnetic
Resonance
Journal of Cardiovascular
Pharmacology and Therapeutics
Journal of Clinical Hypertension
Journal of Clinical Investigation
Journal of Endovascular Therapy
Journal of Human Hypertension
Journal of Hypertension
Journal of Internal Medicine

Journal of Invasive Cardiology
Journal of Nuclear Cardiology
Journal of Thoracic
and Cardiovascular Surgery
Journal of Vascular Surgery
Journal of the American College
of Cardiology (JACC)
Journal of the American Medical
Association (JAMA)
Journal of the American Society
of Echocardiography
Journal of the Hong Kong College
of Cardiology
Journal of the Royal Society
of Medicine (JRSM)
Lipids
Mayo Clinical Proceedings
Medicina (Buenos Aires)
Medicina Clínica
Mediterranean Journal of Pacing
and Electrophysiology
New England Journal of Medicine
(NEJM)
Polish Heart Journal
Postgraduate Medical Journal
Progress in Cardiovascular
Diseases
QJM: An International Journal
of Medicine
Revista Argentina de Cardiología
Revista Chilena de Cardiología
Revista de la Federación Argentina
de Cardiología
Revista Española de Cardiología
Salud(i)Ciencia
Stroke
The Lancet
Thorax
Thrombosis Journal
Thrombosis Research
Tohoku Journal of Experimental
Medicine
Trabajos Distinguidos Cirugía
Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Trabajos Distinguidos Factores
de Riesgo
Trabajos Distinguidos Pediatría

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - **Cómo tratar la insuficiencia cardíaca en ancianos** *The treatment of heart failure in the elderly patients*

Francisco José Ruiz Ruiz

Facultativo Especialista de Área, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza, España

Beatriz Sierra-Bergua, Licenciada en Medicina y Cirugía, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza, España

Daniel Saenz-Abad, Licenciado en Medicina y Cirugía, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/experto.php/100155

Enviar correspondencia a: Francisco José Ruiz Ruiz, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", 50009, Zaragoza, España
ruizruizfj@gmail.com



+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Heart failure (HF) is a leading cause of mortality and hospitalization among the elderly worldwide. Comorbidities, which are common among HF patients and especially among the elderly, worsen prognosis and make its management more difficult and complicated. In addition, age, by itself, is a predictive variable of bad prognosis in HF. Nearly half of patients with HF are found to have a normal left ventricular ejection fraction. Clinical and therapeutic trials in HF with preserved ejection fraction are scant and their results have been disappointing. Furthermore, most of them did not include cohorts of elderly people large enough to draw clear conclusions that may guide therapy. The aim of the present article is to review the most important trials that focused on heart failure, in people over 65 years, during the last 10 years and to analyze the results and to draw some conclusions that would enable physicians to guide their day-to-day practice. Hence, beta-blockers, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, aldosterone antagonists, nitrates with hidralazine, digoxin, statins, implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization are reviewed.

Key words: heart failure, aged, elderly patients, therapy

Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) es una importante causa de mortalidad en todo el mundo y el principal motivo de hospitalización de origen no quirúrgico en muchos países. Existe un gran número de variables predictivas acerca del pronóstico de pacientes con IC, una de ellas es la edad. Además, la comorbilidad por causa no cardíaca dificulta el tratamiento en un importante grupo de pacientes ancianos con IC y casi la mitad de los individuos con síntomas de IC presenta fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada. Sin embargo, los ensayos clínicos en IC no se han centrado ni en el grupo de pacientes ancianos ni en aquellos con fracción de eyección conservada. Por esta razón no se han establecido recomendaciones específicas para este grupo. Este artículo revisará los estudios más importantes sobre IC realizados en los últimos años y analizará los resultados en pacientes de edad igual o superior a 65 años. Esta revisión incluye los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas del receptor de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de la aldosterona, los nitratos más hidralazina, la digoxina, las estatinas, el desfibrilador automático implantable y la resincronización cardíaca.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, ancianos, tratamiento

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es la causa más frecuente de hospitalización en mayores de 65 años y es responsable de aproximadamente el 5% de todos los ingresos hospitalarios que se producen en este grupo etario, por lo que constituye la tercera causa de muerte por enfermedad cardiovascular. Además, es la enfermedad crónica más costosa, desde el punto de vista económico, en los países desarrollados. De todos los recursos consumidos por estos pacientes, el 75% lo son por ancianos, pues representan el 80% del total de hospitalizaciones y el 90% de las muertes relacionadas con la IC.¹ En el momento actual, la IC es una enfermedad con una incidencia y prevalencia en constante aumento y las previsiones para los próximos años indican que esta tendencia no variará.²

Esto se debe fundamentalmente a tres razones. La primera de ellas es el envejecimiento progresivo de la población, que ha hecho de esta enfermedad un verdadero problema de salud pública debido al importante consumo de recursos sanitarios que conlleva;³ la segunda causa es la mejora en su tratamiento, que hace que los pacientes vivan más tiempo, y la tercera es la disminución en el número de muertes por cardiopatía isquémica desde la instauración del tratamiento trombolítico, que hace que un mayor número de pacientes evolucione a IC.²

Con el objetivo de poder determinar el pronóstico de estos pacientes se han realizado diferentes estudios. Por su sencillez y aplicabilidad destacamos el de Huynh y col., en el que, atendiendo a 7 variables clínicas (Tabla 1), la suma de los factores de riesgo determina una puntuación, y a

partir de ahí se puede predecir la mortalidad a 6 meses, 1 año y 5 años. Así, considerando el pronóstico a mediano plazo, 1 año, la mortalidad de los pacientes con 0 o 1 factor de riesgo es del 9%, con 2 o 3 factores de riesgo es del 22% y con 4 o más alcanza el 73%.⁴

Tabla 1. Factores de riesgo asociados con mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.⁴

Edad: 75 años o más
Concentración de sodio en sangre inferior a 135 mEq/l
Antecedente de enfermedad coronaria
Coexistencia de demencia
Enfermedad arterial periférica
Presión arterial sistólica inferior a 120 mm Hg
Concentración de nitrógeno en urea de 30 mg/dl o mayor

Entre los factores relacionados con el pronóstico de los pacientes con IC, la edad ha sido considerada como uno de los principales.⁵⁻⁷ A pesar de que en algunos estudios la edad no se ha catalogado como factor pronóstico, en otros ha demostrado ser un marcador independiente de riesgo para mortalidad y reingreso. Diferentes hipótesis se han dado para explicar este hecho que puede parecer obvio. Así, se habla de alteraciones estructurales, funcionales y neurohormonales según aumenta la edad, o del tratamiento subóptimo de los pacientes ancianos. Sin embargo, ninguna de estas teorías ha demostrado suficiente solidez para explicar el fenómeno.^{8,9}

La diferencia entre los pacientes que son incluidos en ensayos clínicos y los vistos en la práctica clínica diaria es notable y así lo han apuntado diversos ensayos.¹⁰ En un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo se constató cómo la edad se relaciona con peor pronóstico y menor seguimiento de las guías de práctica clínica en IC. En nuestro estudio, la valoración diagnóstica de la IC mediante ecocardiografía se vio influida por la edad. No se realizó ecocardiograma en el 21.7% de los pacientes sin diagnóstico previo de IC. Al analizar el grupo de pacientes en quienes no se realizó ecocardiografía se observa que estos eran de más edad y había un mayor número de mujeres.¹¹ Estos resultados han sido corroborados en otras series realizadas por diferentes grupos de trabajo.¹²⁻¹⁴

Fisiología del envejecimiento cardíaco

A lo largo de nuestra vida presentamos un proceso continuo de envejecimiento. Se trata de un proceso genéticamente programado y modificable por el ambiente. Estos cambios conducen a una serie de modificaciones en el sistema cardiovascular que alteran su fisiología. De todos los cambios que se producen podríamos citar, por su importancia: el aumento en la rigidez de los vasos, el aumento en la rigidez miocárdica, el descenso en la respuesta beta adrenérgica, la alteración en la producción de ATP mitocondrial, la disminución en la respuesta de los barorreceptores, las alteraciones en el funcionamiento del nodo sinusal, las alteraciones en la función endotelial y la reducción en la reserva funcional cardíaca.¹⁵ Todos estos cambios predisponen a la aparición de alteraciones del sistema cardiovascular propias del anciano, como la hipertensión sistólica aislada, la IC con fracción de eyección conservada y las alteraciones del sistema de conducción eléctrico cardíaco.

Comorbilidad en ancianos con IC

El hecho de que la IC afecte sobre todo a pacientes ancianos trae aparejada una elevada comorbilidad. Esta puede deberse a la coincidencia con síndromes geriátricos, dada la mayor prevalencia de IC en la edad avanza-

da, o bien a la coincidencia con otras enfermedades, sean o no factores de riesgo de la IC.¹⁶

Hasta casi dos terceras partes de los pacientes presentan, entre otras, alguna de estas enfermedades: insuficiencia renal (creatinina mayor de 2 mg/dl), neoplasias malignas, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular u otras neuropatías (principalmente procesos neurodegenerativos).¹⁷ Otros trastornos frecuentemente asociados con la IC son la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DBT), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la anemia.¹⁸ La incidencia y prevalencia de la HTA aumenta con la edad. Como quedó demostrado en el estudio Framingham, la relación entre HTA e IC es estrecha, y la primera predispone a la aparición de la segunda. Así, se observó que la probabilidad de presentar IC era diez veces mayor en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular.¹⁹ Los mecanismos que conducen a esta asociación son varios y exceden el propósito de esta revisión. Diferentes estudios epidemiológicos han constatado que hasta el 50% de los pacientes con HTA evolucionarán a IC.²⁰

El riesgo de IC está también aumentado en pacientes con DBT. Esto ha sido atribuido a la mayor frecuencia de HTA y enfermedad coronaria asociada en estos pacientes, así como a la existencia de una miocardiopatía diabética, en la que la alteración en el metabolismo de la glucosa conduciría a alteraciones en la funcionalidad miocárdica.²¹ Diversos estudios han constatado que la DBT en pacientes con IC es un factor independiente de mortalidad y morbilidad, tanto en ancianos como en los de menos edad.²² La prevalencia de EPOC entre los ancianos con IC varía del 10% al 20% según los estudios consultados.^{23,24} Esta asociación puede hacer, en ocasiones, difícil identificar si las manifestaciones clínicas se deben a una u otra entidad, y, además, dificulta, como se ha reseñado tradicionalmente, el tratamiento de estos pacientes con betabloqueantes (BB). Sin embargo, estudios en pacientes con EPOC tratados con BB selectivos del receptor beta1 (bisoprolol) y BB no selectivos, pero con efecto vasodilatador mediado por sus efectos sobre receptores alfa (carvedilol) no han demostrado empeoramiento de las manifestaciones clínicas, a diferencia de los pacientes asmáticos tratados con carvedilol.^{25,26}

Por todo lo expuesto y debido a todas las peculiaridades presentes en este tipo de pacientes, realizamos una revisión de la literatura médica reciente, con el objetivo de obtener la mayor información disponible acerca del tratamiento óptimo de la IC en los ancianos.

Tratamiento farmacológico de la IC en ancianos

A pesar del aumento en el número de ensayos clínicos y de la introducción de nuevos fármacos, aportados por tal evidencia científica, en el tratamiento de la IC las tasas de mortalidad y reingreso no han disminuido en la forma esperada, principalmente en los ancianos. Además, si se considera el conjunto de ensayos clínicos, son pocos los que han incluido ancianos entre sus participantes, debido, como ya se comentó, a sus comorbilidades asociadas y al uso concomitante de otros fármacos. A continuación, analizaremos los diferentes tratamientos y estudios en los que se hayan considerado ancianos y los resultados obtenidos.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

La efectividad de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en la IC está avalada por el metanálisis de Garg y col., en el que quedó demostrada la

reducción en la mortalidad y morbilidad de los pacientes con IC tratados con IECA.²⁷ De todos ellos, es el estudio CONSENSUS el que demostró con mayor peso, dada la edad de los participantes en él encuadrados, cómo en pacientes con media de edad de 85 años se observaba una reducción en la mortalidad del 10%, en comparación con los sujetos de la misma edad que recibían digoxina, observándose también un enlentecimiento en el deterioro de la funcionalidad cardíaca en estos pacientes.²⁸ Otros estudios con IECA en ancianos con IC se han centrado en la etiología posinfarto. Los ensayos que demuestran el beneficio en ancianos son AIRE, GISSI-3, TRACE e ISIS-4.²⁹

Aunque se ha extendido el beneficio de los IECA en la IC a todos los principios activos pertenecientes a dicha familia, estudios recientes apuntan la posibilidad de que podría tratarse de un efecto individual de cada uno de los principios activos y no de un efecto de clase. Así, Pilo-te y col. observaron un aumento de mortalidad del 10% al 15% entre ancianos con IC tratados con captopril y enalapril, en dosis convencionales, frente a los tratados con ramipril.³⁰ En 2006 se publicaron los resultados del estudio PEP-CHF, realizado en pacientes con IC con fracción de eyección conservada y mayores de 70 años. En dicho estudio se analizó el efecto de la administración de perindopril, observándose una tendencia a la disminución de la mortalidad y el reingreso en estos pacientes, si bien estos resultados deben tomarse con cautela pues la tasa de eventos obtenida fue inferior a la esperada.³¹

Betabloqueantes

La mayoría de los ensayos clínicos en los que se han utilizado BB excluyeron a los pacientes ancianos. En muchos de ellos el límite de edad para participar era de 80 años. Los ensayos clínicos más representativos que han incluido pacientes mayores de 65 años son CIBIS I, CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS, BEST y SENIORS, pero solo en estos dos últimos se incluyeron enfermos por encima de los 80 años.²⁹ En todos ellos, excepto en el BEST, se observó una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad o reingresos por IC, sin verificarse un aumento alarmante de los efectos secundarios atribuibles a dichos fármacos.³²⁻³⁷ De todos ellos es el SENIORS el que mayor información ha aportado acerca del beneficio de los BB en los ancianos, ya que entre sus participantes se incluyeron sujetos de hasta 95 años. Queda por saber si su beneficio es aplicable a los pacientes con IC con fracción de eyección conservada y al individuo con comorbilidad, pues la existencia de enfermedades asociadas es otro de los factores de exclusión en la totalidad de estos estudios citados.

Antagonistas de los receptores de angiotensina II

Dentro de este grupo de fármacos, consideraremos el candesartán, al ser el único cuya población incluida en el estudio podría considerarse anciana, si bien con las reservas pertinentes, pues la media de edad en el estudio CHARM preservado, que será el que consideraremos, fue de 67 años. En dicho ensayo, el candesartán, administrado a pacientes con IC con fracción de eyección conservada, demostró un descenso en el número de hospitalizaciones y una tendencia en la reducción de la mortalidad, en comparación con el placebo.³⁸

Inhibidores de los receptores de la aldosterona

Dos fármacos, la espironolactona y la eplerenona, han demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con IC con disfunción sistólica. El mayor efecto de la eplerenona aparece en pacientes con disfunción sistólica asociada

con infarto agudo de miocardio reciente. En ambos estudios, la media de edad de los pacientes estuvo en torno de los 65 ± 11 años, por lo que los datos referentes al individuo anciano son limitados.³⁹

Estatinas

Recientemente, dos estudios evaluaron el papel de las estatinas en pacientes con IC, uno de ellos centrado en individuos de edad avanzada. Kjekshus y col. estudiaron el efecto de la rosuvastatina en ancianos con IC por disfunción sistólica. La media de edad de estos pacientes era de 73 ± 7 años. El objetivo primario era valorar una reducción de los fallecimientos de causa cardiovascular en el grupo de tratamiento, sobre el grupo al que se administró placebo. Al comparar ambos grupos no se hallaron diferencias significativas en lo referente a mortalidad, pero se observó una disminución en el número de ingresos por reagudización de la IC.⁴⁰ Similares resultados se obtuvieron en otro estudio, si bien los sujetos incluidos en este eran más jóvenes (60 ± 9 años) y se comparó atorvastatina en dosis de 10 mg frente a 80 mg.⁴¹ Se ha propuesto como explicación para estos resultados los efectos antiinflamatorio, antioxidante y pleiotrópico que estos fármacos podrían ejercer sobre la célula miocárdica, pero hasta que su mecanismo no esté aclarado y los resultados obtenidos sean validados por nuevos estudios no se recomienda su uso fuera de las indicaciones establecidas para el tratamiento con estatinas.⁴²

Otros fármacos

Digoxina. El estudio DIG mostró una reducción en la tasa de hospitalización y mejora en la calidad de vida de pacientes con IC por disfunción sistólica y fibrilación auricular. En un análisis de dicho estudio se clasificó a los pacientes según la edad en cinco grupos [menores de 50 años (n = 841), 50 a 59 (n = 1 545), 60 a 69 (n = 2 885), 70 a 79 (n = 2 092) y 80 o más años (n = 425)], sin que se observaran diferencias en los resultados en función de la edad.⁴³

Hidralazina y nitrato de isosorbide. Tras la aparición de los IECA y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) y los beneficios demostrados por estos fármacos, el uso de la asociación hidralazina más dinitrato de isosorbide tiene escasas indicaciones, su uso queda relegado a situaciones de intolerancia a los primeros. Además, su empleo en ancianos debe ser prudente debido a la mayor susceptibilidad de estos pacientes a los efectos vasodilatadores tanto de la hidralazina como de los nitratos.⁴⁴

Nuevos principios activos para el tratamiento de la IC

Los resultados obtenidos con el empleo de nuevos fármacos como la nesetirida, levosimendán, bosentán, tezosentán, infliximab, pentoxifilina o los antagonistas orales de la vasopresina no han tenido el efecto que se esperaba sobre la supervivencia, demostrando, solo algunos de ellos, una mejoría sintomática sin impacto en el pronóstico final. Además, sus efectos en los ancianos no han sido evaluados y estamos a la espera de nuevos resultados que aporten nuevas pruebas en este tema.⁴⁵

Otros tratamientos

Desfibrilador automático implantable

Los estudios realizados en prevención secundaria han mostrado una reducción del 30% en la mortalidad por cualquier causa en pacientes que han sobrevivido a taquicardia o fibrilación ventricular. La media de edad de los

sujetos incluidos en estos estudios fue de 60 a 65 años. Al analizar los estudios por subgrupos de edad, el estudio AVID no encontró diferencias entre la aplicación del procedimiento a menores de 60 años frente a mayores de 70 años. En cambio, el estudio CIDS encontró que se relacionaban con un mejor pronóstico la edad superior a 70 años, una fracción de eyección menor o igual a 35% y clase basal funcional III o IV de la NYHA.⁴⁶⁻⁴⁹ Healy y col. realizaron un metanálisis sobre los resultados a 7 años de los ensayos clínicos realizados para valorar el efecto del desfibrilador automático implantable (DAI) en la prevención secundaria de la muerte súbita. El metanálisis observaba un exceso de muertes no relacionadas con arritmias, por lo que el beneficio del DAI era menor que en pacientes menores de 75 años. Sin embargo, la potencia estadística del metanálisis no es suficiente para poder aseverar esta conclusión, por lo que en el momento actual se recomienda no utilizar la edad como factor excluyente para la implantación del DAI, y considerar, además, otras circunstancias del paciente. En la misma línea, pero referente a la prevención primaria, los análisis de subgrupos por edad de los estudios MADIT-II y SCD-HeFT, recomiendan la selección de pacientes añosos, entendiendo como tales aquellos mayores de 75 años, atendiendo a otras circunstancias como las enfermedades asociadas y las expectativas y calidad de vida que se les puede aportar.⁵⁰⁻⁵²

Resultados en la resincronización cardíaca

Un 25% de los pacientes con IC presenta disincronía cardíaca valorable mediante ecocardiografía. Los estudios COMPANION y CARE-HF mostraron una reducción en la mortalidad por cualquier causa y en las hospitalizaciones debidas a IC.^{53,54} A diferencia de lo que sucedía en el caso de los estudios sobre DAI, al día de hoy no se han publicado resultados referidos a los subgrupos de edad avanzada incluidos en estos trabajos. Por ello, hasta no conocer los datos no puede formularse una recomendación a este respecto.

Conclusión

El paciente anciano presenta una serie de características diferenciales que no han sido evaluadas en la mayoría de ensayos clínicos realizados sobre IC. Al tratarse del grupo más numeroso que padece la enfermedad, estar en constante aumento su incidencia y prevalencia, y presentar una elevada tasa de mortalidad e ingreso hospitalario se hace necesaria la realización de estudios clínicos específicos en este grupo para optimizar su tratamiento. Esto sería aplicable tanto a los casos de IC con disfunción sistólica, como a los casos de IC con fracción de eyección conservada, donde los datos existentes y las pautas clínicas a seguir son menos concluyentes que en la disfunción sistólica.

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

Lista de abreviaturas y siglas

IC, insuficiencia cardíaca; HTA, hipertensión arterial; DBT, diabetes mellitus; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BB, betabloqueantes; ARA II, antagonistas del receptor de la angiotensina; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; DAI, desfibrilador automático implantable.

Cómo citar este artículo

Ruiz Ruiz FJ, Saenz-Abad D, Sierra-Bergua B. Cómo tratar la insuficiencia cardíaca en ancianos. Trabajos Distinguidos Cardiología 21(1):5-9, Jul 2018.

How to cite this article

Ruiz Ruiz FJ, Saenz-Abad D, Sierra-Bergua B. *The treatment of heart failure in the elderly patients.* Trabajos Distinguidos Cardiología 21(1):5-9, Jul 2018.

Autoevaluación del artículo

La insuficiencia cardíaca representa una comorbilidad de gran importancia en los ancianos.

¿Cuál de estas afirmaciones relacionadas con la insuficiencia cardíaca en los ancianos es correcta?

A, Es la causa más común de internación en los mayores de 65 años; B, Es la tercera causa de mortalidad por enfermedad cardiovascular; C, Representa cerca del 5% de las internaciones en los ancianos; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/100155

Bibliografía

1. Liao L, Allen LA, Whellan DJ. Economic burden of heart failure in the elderly. *Pharmacoeconomics* 26:447-462, 2008.
2. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA y col. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 18:208-225, 1997.
3. Ferreira Montero JJ. Insuficiencia cardíaca: mayor morbilidad, menor mortalidad. ¿Vamos por el buen camino? *Rev Esp Cardiol* 53:767-769, 2000.
4. Huynh BC, Rovner A, Rich MW. Long term survival in elderly patients hospitalized for heart failure. 14-year follow-up from a prospective randomized trial. *Arch Intern Med* 166:1892-1898, 2006.
5. McDermott MM, Feinglass J, Lee PI y col. Systolic function, readmission rates, and survival among consecutively hospitalized patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 134:728-736, 1997.
6. Mosterd A, Cost B, Hoes AW y col. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 22:1318-1327, 2001.
7. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Sebaek M, Burchardt H, Kober L for the Diamond study group. Effect of age on short and long-term mortality in patients admitted to hospital with congestive heart failure. *Eur Heart J* 25:1711-1717, 2004.
8. Van Veldhuisen DJ, Boomsma F, De Kam PJ y col. Influence of age on neurohormonal activation and prognosis in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 19:753-760, 1998.
9. Dutka DP, Olivetto I, Ward S y col. Plasma neuroendocrine activity in very elderly subjects and patients with and without heart failure. *Eur Heart J* 16:1223-1230, 1995.
10. Konstam MA. Progress in heart failure management? Lessons from the real world. *Circulation* 102:1076-1078, 2000.
11. Ruiz Ruiz FJ, Samperiz Legarre P, Ruiz Laiglesia FJ y col. Influencia de la edad en la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca. *An Med Intern* 22:424-428, 2005.
12. Senni M, Rodeheffer RJ, Tribouilloy CM y col. Use of echocardiography in the management of congestive heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 33:164-170, 1999.
13. Bellotti P, Badano LP, Acquareone N y col. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure. The Oscur study. *Eur Heart J* 22:596-604, 2001.
14. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L y col. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 143:45-55, 2002.
15. Gómez Sánchez MA, Bañuelos de Lucas C, Ribera Casado JM, Pérez Casal F. Avances en cardiología geriátrica. *Rev Esp Cardiol* 59(Supl.1):105-109, 2006.
16. Forteza-Rey Borralleras J. Comorbilidad e insuficiencia cardíaca. *Rev Clin Esp* 201(Supl.1):16-21, 2001.
17. Permanyer Miralda G, Soriano N, Brotons C, y col. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol* 55:571-578, 2002.
18. Dahlström U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 7:309-316, 2005.
19. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 322:1561-1566, 1990.
20. Himmelmann A. Hypertension an important precursor of heart failure. *Blood Press* 8:253-260, 1999.
21. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylated products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 318:1315-1321, 1988.
22. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 27:699-703, 2004.
23. Ni H, Nauman DJ, Hershberger RE. Managed care and outcomes of hospitalisation among elderly patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 158:1231-1236, 1998.
24. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM y col. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 10:198-204, 2003.
25. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 137:715-725, 2002.
26. Kotlyar E, Keogh AM, MacDonald PS, Arnold RH, McCaffrey DJ, Glanville AR. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant* 21:1290-1295, 2002.
27. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE inhibitor Trials. *JAMA* 1195; 273:1450-1456.
28. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (Consensus). *N Engl J Med* 316:1429-1435, 1987.
29. Mangoni AA, Jackson SHD. The implications of a growing evidence base for drug use in elderly patients. Part 2. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in heart failure and high cardiovascular risk patients. *Br J Clin Pharmacol* 61:502-512, 2006.
30. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 178:1303-1311, 2008.
31. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J on behalf of PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 27:2338-2345, 2006.
32. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). A randomized trial of beta-blockade in heart failure. *Circulation* 90:1765-1773, 1994.
33. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II). A randomized trial. *Lancet* 353:9-13, 1999.
34. Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 353:2001-2007, 1999.
35. Packer M, Cotas AJ, Fowler MB y col. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344:1651-1658, 2001.
36. The BEST study. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 344:1659-1667, 2001.
37. Flather MD, Shibata MC, Cotas AJ y col. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (Seniors). *Eur Heart J* 26:215-225, 2005.
38. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB y col. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 362:759-766, 2003.
39. Galve E. Fármacos antialdosterónicos: su papel en la insuficiencia cardíaca. *Med Clin* 130:30-34, 2008.
40. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V y col; the CO-RONA group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 357:2248-2261, 2007.
41. Khush KK, Waters DD, Bittner V y col. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 115:576-583, 2007.
42. DeSelvey DL. Statins and heart failure. *Am J Geriatr Cardiol* 17:130-131, 2008.
43. Rich MW, McSherry F, Williford WO, Yusuf S on behalf Digitalis Investigation Group. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study. *J Am Coll Cardiol* 38:806-813, 2001.
44. Aronow WS. Epidemiology, pathophysiology, prognosis, and treatment of systolic and diastolic heart failure in elderly patients. *Heart Dis* 5:279-294, 2003.
45. Antorrena Miranda MI, Conthe P. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el anciano. *Inf Ter Sist Nac Salud* 31:75-87, 2007.
46. Grimm W. Outcomes of elderly heart failure recipients of ICD and CRT. *Int J Cardiol* 125:154-160, 2008.
47. The antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 337:1576-1583, 1997.
48. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS y col. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 101:1297-1302, 2000.
49. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 102:748-754, 2000.
50. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ y col. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346:877-883, 2002.
51. Bardy GH, Lee KL, Mark DB y col, for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 352:225-237, 2005.
52. Healey JS, Hallstrom AP, Kuck KH y col. Role of implantable defibrillator among elderly patients with a history of life threatening ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 28:1746-1749, 2007.
53. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer y col, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (Companion) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 350:2140-2150, 2004.
54. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E y col, for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352:1539-1549, 2005.

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Tratamiento a Largo Plazo con Tenueligiptina: Análisis Preliminar de una Investigación Poscomercialización Realizada en más de 10 000 Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Kadowaki T, Haneda M, Iijima H y colaboradores

Tokyo Medical University, Tokio, Japón

[Safety and Efficacy of Long-Term Treatment with Tenueligiptin: Interim Analysis of a Post-Marketing Surveillance of more than 10,000 Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus]

Expert Opinion on Pharmacotherapy 19(2):83-91, Ene 2018

La tenueligiptina es un fármaco cuya administración es eficaz y bien tolerada y permite reducir la hiperglucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Sus efectos no difieren en forma significativa según la edad.

La diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) es una enfermedad cada vez más frecuente. Entre los agentes hipoglucemiantes más empleados para el tratamiento de los pacientes con DBT2 se incluyen los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4). El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en la estimulación de la secreción de insulina y la inhibición de la secreción de glucagón. Dicho efecto tiene lugar gracias a la inhibición de la DPP-4, enzima implicada en la degradación de las incretinas. Con frecuencia, el uso de inhibidores de la DPP-4 es una opción terapéutica de primera línea. Según lo informado, los individuos asiáticos presentan un nivel mayor de respuesta a los inhibidores de la DPP-4 en comparación con los no asiáticos, lo que podría vincularse con las características fisiopatológicas, genéticas y nutricionales de esa población. El riesgo de hipoglucemia asociado con el uso de inhibidores de la DPP-4 es bajo, un hecho importante a la hora de tratar a los pacientes ancianos.

Dado que los inhibidores de la DPP-4 se emplean con una frecuencia elevada en los pacientes ancianos residentes en Japón, es necesario contar con información sobre su seguridad y eficacia. Si bien en la actualidad se han publicado diferentes estudios al respecto, los realizados en Japón incorporaron una cantidad limitada de participantes.

Entre los inhibidores de la DPP-4 administrados por vía oral se incluye la tenueligiptina, aprobada para el tratamiento de los pacientes con DBT2, cuya eficacia y seguridad se evaluaron al emplearla sola

o en combinación con otros fármacos, incluso la insulina. En la actualidad está en curso el estudio de seguimiento poscomercialización *ExploRing the longterm efficacy and safety included cardiovascular events in patients with type 2 diabetes treated by tenueligiptin in the real-world* (RUBY). El objetivo de este trabajo fue evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento a largo plazo con tenueligiptina en una población de más de 10 000 individuos.

En el presente estudio se informaron los resultados preliminares del estudio RUBY correspondientes a más de 10 000 pacientes con DBT2. Se realizó un análisis de subgrupos para conocer los efectos de la tenueligiptina según la edad de los pacientes.

Pacientes y métodos

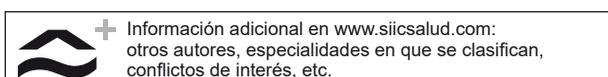
El presente estudio de poscomercialización se llevó a cabo mediante la recolección de datos anónimos correspondientes al tratamiento clínico de pacientes adultos con DBT2 sin antecedente de tratamiento con tenueligiptina. El fármaco se administró por vía oral, en dosis de 20 a 40 mg/día, según la respuesta observada. Las decisiones terapéuticas se tomaron de acuerdo con el criterio de cada profesional y la evaluación del curso clínico.

La información correspondiente a los pacientes se incluyó en una base de datos electrónica. Se consideraron datos demográficos, terapéuticos y clínicos, reunidos en forma periódica durante el tiempo de seguimiento. En cuanto al tratamiento con tenueligiptina, se prestó especial atención a la dosis diaria, el uso simultáneo de otros hipoglucemiantes, la aparición de efectos adversos, el peso corporal y los parámetros de laboratorio vinculados con el control glucémico. La hipoglucemia se clasificó como leve, moderada o grave. En este último caso, se consideró una glucemia menor de 50 mg/dl.

Para el análisis estadístico de los datos se aplicó el programa SAS. La información de todos los centros de atención se analizó en conjunto. Además, se incluyó el análisis de los subgrupos de pacientes según la edad menor de 65, de 65 a 74 o de 75 años en adelante. Las variables categóricas y continuas se evaluaron en términos de frecuencias o de manera descriptiva, respectivamente. La modificación del nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) a medida que transcurrió el tiempo se valoró mediante un análisis de covarianza.

Resultados

El análisis de seguridad y eficacia incluyó la información correspondiente a 10 532 y 10 062



pacientes con DBT2, respectivamente, atendidos en 1755 centros del Japón. De acuerdo con los datos obtenidos en el análisis de seguridad de la intervención terapéutica, los pacientes recibieron tratamiento durante un período medio total de 731 días. En este caso, se incluyeron 6338 hombres y 4194 mujeres. La proporción de mujeres aumentó a medida que lo hizo la edad, cuya media en el momento del estudio fue de 65.4 ± 12.4 años. El índice de masa corporal (IMC) fue de 25.26 ± 4.40 kg/m², en tanto que la DMBT2 tuvo una duración de 7.38 ± 7.86 años. El 57% de los pacientes tenía una edad menor o igual a 65 años y el 25.5%, 75 o más años.

El IMC fue mayor entre los individuos menores de 65 años, quienes, además, presentaron diabetes de evolución relativamente breve, en comparación con el resto de los grupos etarios. Los niveles de HbA_{1c} y de glucemia en ayunas fueron más elevados en los pacientes menores de 65 años. En cambio, el aumento de la edad se asoció con un incremento de las complicaciones de la diabetes. El índice de filtración glomerular al inicio del tratamiento fue menor en los pacientes de mayor edad, es decir, en el grupo de 75 años en adelante. La hipertensión arterial y la dislipidemia se observaron en más del 60% de los casos, aunque solo la hipertensión arterial aumentó a medida que lo hizo la edad.

De acuerdo con lo observado al inicio del estudio, cerca de la mitad de los pacientes recibieron monoterapia con teneligliptina, en general en dosis iniciales de 20 mg/día. La dosis media administrada durante el estudio fue de 20.38 ± 2.69 mg y no difirió según la edad. La administración de al menos una dosis de teneligliptina de 40 mg/día se efectuó en 293 individuos. En los pacientes tratados con otros hipoglucemiantes, los fármacos más utilizados fueron las sulfonilureas, principalmente la glimepirida. No obstante, los pacientes mayores de 65 años recibieron en mayor medida tratamiento concomitante con biguanidas e inhibidores de los cotransportadores de sodio y glucosa de tipo 2.

Se registraron efectos adversos en el 3.46% de los participantes, con cuadros graves en el 0.86% de los casos. No hubo diferencias significativas al evaluar la incidencia de efectos adversos según la edad. Los cuadros más frecuentes fueron la hipoglucemia, el estreñimiento, la disfunción hepática y los mareos. La hipoglucemia tuvo una incidencia superior en los pacientes mayores de 65 años, en comparación con los de menor edad. El uso de insulina fue un factor asociado con la aparición de hipoglucemia, mientras que las sulfonilureas no tuvieron el mismo efecto. Los efectos adversos graves fueron más frecuentes en los pacientes de 65 años en adelante. Estos cuadros se vincularon con la aparición de hipoglucemia y, en su gran mayoría, se observaron en los pacientes que recibían insulina, sulfonilureas o ambas. Se desconoce la asociación entre la administración de teneligliptina y el fallecimiento de los pacientes. La administración de 40 mg/día coincidió con la aparición

de efectos adversos en el 3.41% de los pacientes y de efectos adversos graves en el 1.02% de los casos. No se observó un cambio significativo del peso corporal en la población evaluada.

Después de 3 meses de tratamiento pudo apreciarse la disminución del nivel de HbA_{1c}. Esta reducción se mantuvo durante 2 años, tuvo un valor medio de $-0.75\% \pm 1.36\%$ y fue mayor ante la obtención de niveles de HbA_{1c} más elevados al inicio del estudio. Tras 2 años de seguimiento, la proporción de pacientes que alcanzaron niveles de HbA_{1c} menores del 7% fue del 48.3%. La reducción del nivel de HbA_{1c} no difirió en forma significativa según la edad de los pacientes.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la teneligliptina es un fármaco eficaz y bien tolerado que permite reducir la hiperglucemia en los pacientes con DBT2. Sus efectos no difirieron significativamente según la edad de los pacientes. En coincidencia con lo informado por otros autores, los cuadros observados con mayor asiduidad incluyeron la hipoglucemia y el estreñimiento. No obstante, en el presente estudio también se registró disfunción hepática leve, al igual que en otros trabajos de poscomercialización. Esto suscitó la consideración de la inclusión de la disfunción hepática entre los efectos adversos de los inhibidores de la DPP-4 por parte de la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* de Japón.

La incidencia de hipoglucemia se asoció con el tratamiento combinado con teneligliptina e insulina. En cambio, la combinación de teneligliptina y una sulfonilurea no produjo el mismo efecto, lo que podría deberse al cumplimiento de las recomendaciones del *Committee for Appropriate Use of Incretin-Related Drugs*. En coincidencia, las sulfonilureas se prescribieron en dosis bajas.

Debe considerarse que el riesgo de hipoglucemia en los ancianos se incrementa por la presencia de enfermedades crónicas, disfunción cognitiva o física, polifarmacia, disfunción renal o demencia, entre otras características. De todos modos, no se observaron diferencias significativas según la edad al evaluar la seguridad de la teneligliptina, aunque la incidencia de hipoglucemia fue mayor en los pacientes de 65 a 74 años en comparación con los menores de 65 años. Es necesario contar con más estudios sobre la asociación entre la hipoglucemia y la edad de los pacientes diabéticos.

Entre las limitaciones de la presente investigación, los autores indicaron que los resultados informados fueron preliminares. Además, el estudio no contó con un grupo control y esto impide la valoración de los resultados frente a la ausencia de tratamiento. Por último, dado que la población fue solo de origen japonés, no es posible generalizar los resultados.

Conclusión

El tratamiento con teneligliptina en pacientes con DBT2 tuvo un perfil de seguridad esperable y similar

al de otros inhibidores de la DPP-4. Este resultado se observó en pacientes ancianos y también en individuos más jóvenes.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/157330

2 - Metanálisis sobre la Seguridad y la Eficacia de los Anticoagulantes Orales (Apixabán, Rivaroxabán, Dabigatrán) en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo

Khan S, Arshad A, Kaluski E y colaboradores

Robert Packer Hospital, Sayre; Rochester Regional Health System, Rochester, EE.UU.

[Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of the Oral Anticoagulant Agents (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) in Patients with Acute Coronary Syndrome]

American Journal of Cardiology 121(3):301-307, Feb 2018

Los nuevos anticoagulantes orales brindan beneficios a ciertos pacientes que presentaron un síndrome coronario agudo en forma reciente. No obstante, dichos beneficios dependen de factores diversos.

Los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) presentan aumento del riesgo de isquemia recurrente, especialmente durante los primeros meses posteriores al evento agudo, a pesar de recibir terapia antiagregante plaquetaria dual. De hecho, se estima que el 10% de los pacientes presentan eventos cardiovasculares graves en dicho período, lo cual indica la necesidad de optimizar el tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Si bien el uso de warfarina permite disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares graves en pacientes con antecedente de SCA, su empleo se asocia con un incremento de la incidencia de hemorragias.

Los nuevos anticoagulantes orales reemplazaron parcialmente el tratamiento con warfarina en pacientes con antecedente de SCA. Entre sus ventajas se destaca el perfil farmacodinámico más predecible y la ausencia de necesidad de efectuar una monitorización con análisis de laboratorio. Además, los nuevos anticoagulantes orales no poseen interacciones significativas con otras drogas o con los alimentos y tienen una ventana terapéutica amplia. Los estudios de comparación entre los nuevos anticoagulantes orales y la warfarina arrojaron resultados promisorios, aunque no se cuenta con información suficiente acerca de su utilidad en pacientes con antecedente de SCA.

El presente metanálisis se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la seguridad y la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales al ser utilizados en pacientes con

antecedente de SCA reciente que reciben monoterapia con antiagregantes plaquetarios o terapia antiagregante plaquetaria dual.

Métodos

Los autores llevaron a cabo un metanálisis en concordancia con las recomendaciones vigentes. Los estudios incluidos fueron aleatorizados y controlados y se realizaron con el fin de evaluar el uso de los nuevos anticoagulantes orales apixabán, rivaroxabán y dabigatrán en pacientes con antecedente de SCA. Solo se incluyeron estudios clínicos, realizados en pacientes adultos. La búsqueda se llevó a cabo mediante el uso de las bases de datos PubMed o Medline, *Scopus* y *Cochrane library*.

La búsqueda arrojó un total de 591 artículos en primera instancia, en tanto que la aplicación de los criterios de selección resultó en la inclusión final de 7 estudios en el presente metanálisis. La información extraída de los trabajos incluyó las características de los participantes, los criterios de selección aplicados en cada caso, la magnitud de la población evaluada, la duración del período de seguimiento y los parámetros de evaluación utilizados. La calidad de los artículos incluidos se analizó mediante la aplicación de la *Cochrane Bias Risk Assessment Tool*.

Dos estudios incluidos fueron abiertos, en tanto que el resto de los ensayos fueron prospectivos, aleatorizados y controlados. El riesgo de sesgos fue bajo. El parámetro principal de evaluación de la eficacia fue la aparición de hemorragias clínicamente significativas. En segundo lugar, se analizó la aparición de eventos cardiovasculares graves, como infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular.

En la mayoría de los estudios sobre el uso de apixabán y dabigatrán las hemorragias fueron definidas de acuerdo con los criterios de la *International Society of Thrombosis and Hemostasis* (ISTH). En cambio, en las investigaciones sobre el uso de rivaroxabán, las hemorragias fueron evaluadas según la definición de riesgo *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI).

La evaluación de la heterogeneidad entre los estudios incluidos tuvo lugar mediante el estadístico Q. Los resultados obtenidos indicaron un nivel elevado de heterogeneidad. En consecuencia, los resultados fueron expresados mediante un modelo de efectos aleatorios. Los efectos de los nuevos anticoagulantes orales también se evaluaron mediante un análisis de subgrupos. Los sesgos de publicación fueron evaluados con la prueba de Egger. Dicha prueba incluyó los tratamientos administrados y los parámetros de evaluación principales y secundarios.

Resultados

En los estudios seleccionados se analizó el efecto terapéutico de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con antecedente reciente de SCA. El 94%, 41%, 1.2% y 0.3% de los pacientes recibían tratamiento con aspirina, clopidogrel, ticagrelor

 Información adicional en www.siic.salud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

y prasugrel, respectivamente. De acuerdo con lo observado en 31 574 casos, el agregado de un nuevo anticoagulante oral al tratamiento con un antiagregante plaquetario no se asoció con aumento del riesgo de hemorragias clínicamente significativas. No obstante, tampoco resultó beneficioso al evaluar la aparición de eventos cardiovasculares graves.

En cambio, la combinación de un nuevo anticoagulante oral con la terapia antiagregante plaquetaria dual se asoció con una disminución moderada de la frecuencia de eventos cardiovasculares graves, aunque también incrementó significativamente el riesgo de hemorragias.

No se halló un sesgo de publicación al evaluar la frecuencia de hemorragias o eventos adversos cardiovasculares. La realización de un análisis de subgrupos indicó que la combinación de un antiagregante plaquetario y dabigatrán fue relativamente segura, en tanto que la combinación de rivaroxabán y terapia antiagregante plaquetaria dual disminuyó el riesgo de eventos adversos cardiovasculares graves en forma significativa. No obstante, en general los nuevos anticoagulantes orales incrementaron el riesgo de hemorragias en forma significativa en pacientes que recibían terapia antiagregante plaquetaria dual. En dichos casos no se observó beneficio al evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares graves.

Discusión

En la actualidad, existe interés acerca del uso de los nuevos anticoagulantes orales para la terapia de mantenimiento de los pacientes que presentaron un SCA. Los resultados obtenidos en el presente metanálisis permiten indicar que el agregado de una droga perteneciente al grupo de los nuevos anticoagulantes orales al tratamiento con un antiagregante plaquetario no se asocia con disminución significativa del riesgo de eventos cardiovasculares graves. La combinación de un nuevo anticoagulante oral con la terapia antiagregante plaquetaria dual produjo una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares graves del 14%. Al considerar el riesgo de hemorragias clínicamente significativas, la administración de los nuevos anticoagulantes orales fue más segura en pacientes que recibían un único antiagregante plaquetario, en comparación con los individuos que recibían terapia antiagregante plaquetaria dual.

A diferencia de lo informado por otros autores, los resultados obtenidos no permiten indicar que la administración de nuevos anticoagulantes orales en combinación con un antiagregante plaquetario tiene un nivel elevado de eficacia.

La diferencia mencionada puede deberse a cuestiones metodológicas. De acuerdo con los criterios de la *European Society of Cardiology*, el rivaroxabán puede administrarse a los pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST que reciben

aspirina y clopidogrel y presentan riesgo elevado de isquemia y riesgo bajo de hemorragias. Mientras que la *European Medicinal Agency* aprobó el tratamiento con rivaroxabán en pacientes con SCA, la *Food and Drug Administration* anuló dicha aprobación debido a que las limitaciones metodológicas de los estudios disponibles impedían obtener resultados concluyentes.

Según lo hallado en la presente investigación, los pacientes tratados con rivaroxabán manifiestan disminución del riesgo de eventos cardiovasculares graves, pero dicha reducción se asocia con aumento significativo del riesgo de hemorragias. Estos resultados coinciden con lo informado por otros autores, como el *Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*. En dicho estudio se halló que la combinación de rivaroxabán y aspirina disminuye el riesgo de trombosis, pero aumenta el riesgo de hemorragias.

Entre las limitaciones del presente metanálisis, los autores mencionaron la imposibilidad de valorar la importancia clínica de determinados parámetros, como el riesgo de mortalidad o de trombosis del *stent*, debido a que la cantidad de casos fue baja. Además, en los estudios incluidos se aplicaron definiciones heterogéneas para valorar las hemorragias clínicamente significativas.

Asimismo, las dosis de las drogas utilizadas en los estudios fueron variables. A esto se suma la disponibilidad de escasos estudios. No fue posible realizar un análisis de subgrupos según las características del SCA. Por último, la mayoría de los estudios no tuvo un diseño adecuado para evaluar la aparición de eventos cardiovasculares graves.

Conclusión

Los pacientes que presentaron un SCA en forma reciente y reciben un antiagregante plaquetario no obtienen beneficios significativos ante la administración de una droga perteneciente al grupo de los nuevos anticoagulantes orales en términos de disminución del riesgo de eventos cardiovasculares graves. No obstante, tampoco se observa un aumento del riesgo de hemorragias.

En cambio, la adición de un nuevo anticoagulante oral a la terapia antiagregante plaquetaria dual se asoció con disminución moderada de los eventos cardiovasculares graves y con aumento del riesgo de hemorragias.

El rivaroxabán fue el único fármaco incluido entre los nuevos anticoagulantes orales cuya combinación con la terapia antiagregante plaquetaria dual disminuyó el riesgo de eventos cardiovasculares graves. En cambio, el dabigatrán fue el fármaco cuya combinación con un antiagregante plaquetario resultó más segura. Se recomienda evaluar en forma exhaustiva el riesgo de trombosis y hemorragias a la hora de escoger un esquema antiagregante plaquetario.



3 - El Aumento del Grosor del Tejido Adiposo Epicárdico es un Predictor de Aparición de Diabetes Mellitus en Pacientes con Enfermedad Coronaria Tratados con Estatinas de Alta Intensidad

Kang J, Kim Y, Choi D y colaboradores

Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Corea del Sur

[Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness is a Predictor of New-Onset Diabetes Mellitus in Patients with Coronary Artery Disease Treated with High-Intensity Statins]

Cardiovascular Diabetology 17(1):1-9, Ene 2018

El grosor del tejido adiposo epicárdico puede predecir la aparición de diabetes mellitus en pacientes con enfermedad coronaria que reciben tratamiento con estatinas de alta intensidad.

De acuerdo con la información disponible, existe una asociación entre el tejido adiposo epicárdico y la aparición de diversos cuadros como el síndrome metabólico, la aterosclerosis y la resistencia a la insulina. En presencia de enfermedad coronaria, el tejido adiposo epicárdico libera ácidos grasos libres que pueden afectar la homeostasis y la función vascular coronaria. De hecho, el tejido adiposo epicárdico puede ser un indicador de riesgo cardiometabólico.

El empleo de estatinas con el fin de mejorar el perfil lipídico es una práctica generalizada en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, que se asocia con disminución de la frecuencia de eventos cardiovasculares y mortalidad.

Sin embargo, se informó una asociación entre el uso de estatinas y el aumento de la frecuencia de diabetes mellitus (DBT). A pesar de la importancia de la DBT de inicio reciente en pacientes con enfermedad cardiovascular, la información sobre la relación entre dicho cuadro y el uso de estatinas es heterogénea.

Los autores del presente estudio propusieron que el tejido adiposo epicárdico es un indicador metabólico sensible que puede asociarse con la aparición de intolerancia a la glucosa en pacientes con enfermedad coronaria que reciben estatinas de alta intensidad. Dicha hipótesis fue evaluada en el presente trabajo, al igual que el papel del grosor del tejido adiposo epicárdico como predictor de DBT de inicio reciente.

Pacientes y métodos

El presente estudio fue retrospectivo y se llevó a cabo en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea que habían recibido tratamiento con estatinas de alta intensidad durante un período mínimo de 6 meses. Solo se incluyeron pacientes que habían sido evaluados mediante ecocardiograma durante los 3 meses posteriores a la intervención coronaria

percutánea. Esta última fue efectuada mediante un procedimiento estandarizado y seguida por la evaluación periódica de control, en concordancia con el tratamiento con estatinas administrado.

La terapia con estatinas de alta intensidad consistió en la administración de atorvastatina en dosis de 40 u 80 mg o de rosuvastatina en dosis de 20 o 40 mg, en concordancia con las recomendaciones del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association*. Los pacientes fueron evaluados con el fin de diagnosticar la presencia de DBT o prediabetes, según los criterios vigentes. El grosor del tejido adiposo epicárdico fue evaluado mediante ecocardiografía transtorácica. El procedimiento fue estándar y validado e incluyó la estimación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. El espesor del tejido adiposo epicárdico fue calculado al final de la sístole y de la diástole, a nivel de la pared ventricular izquierda libre.

La información correspondiente a las variables categóricas fue analizada en términos de números y frecuencias, en tanto que las variables continuas se evaluaron en términos de medianas y rangos intercuartílicos. La comparación de los datos tuvo lugar mediante las pruebas de la *t* de Student y de la *U* de Mann-Whitney.

Para comparar las variables categóricas entre los grupos se aplicaron las pruebas de *chi* al cuadrado o exacta de Fisher, en tanto que las variables continuas fueron comparadas mediante la prueba de la *t* de Student o un análisis de varianza. El análisis multivariado llevado a cabo tuvo el objetivo de identificar variables asociadas con la aparición de DBT. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS versión 20.

Resultados

Participaron 321 pacientes de una media de 59.9 años, en su mayoría de sexo masculino, quienes fueron evaluados durante un período medio de 930 días. El 64% presentaban síndrome coronario agudo. El tratamiento con estatinas de alta intensidad tuvo una duración media de 930 días y consistió en el uso de atorvastatina en dosis de 40 y 80 mg en el 63.6% y 17.8% de los pacientes, respectivamente. El 18.7% de los sujetos recibió rosuvastatina en dosis de 20 mg. El 12.5% de los pacientes presentó DBT de inicio reciente. La incidencia de dicho cuadro aumentó en forma gradual durante el período de seguimiento.

Los pacientes con DBT de inicio reciente presentaron una frecuencia elevada de prediabetes al inicio del estudio. Asimismo, dicho cuadro coincidió con un aumento del nivel de glucemia en ayunas y de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).

El grosor del tejido adiposo epicárdico fue significativamente mayor entre los pacientes con DBT de inicio reciente, en comparación con los individuos sin DBT. No se observaron diferencias significativas



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

entre ambos grupos al considerar las demás variables evaluadas. Los autores observaron una correlación positiva y moderada entre el grosor del tejido adiposo y el nivel de HbA_{1c}.

El análisis de regresión univariada llevado a cabo permitió observar que tanto el grosor del tejido adiposo epicárdico como la prediabetes predijeron en forma significativa la aparición posterior de DBT. Dicha asociación fue significativa.

La presencia de un grosor del tejido adiposo epicárdico mayor o igual a 5 mm se asoció con un nivel de sensibilidad y especificidad del 52.5% y del 80.8% para la predicción de la aparición de DBT, respectivamente. Puede indicarse que el grosor del tejido adiposo epicárdico fue un predictor independiente de DBT de inicio reciente.

La clasificación de los pacientes de acuerdo con el espesor del tejido adiposo epicárdico y la presencia de prediabetes indicó una incidencia máxima de DBT de inicio reciente ante un grosor del tejido adiposo epicárdico ≥ 5 mm y la observación de prediabetes al inicio del estudio. En este caso, la incidencia de DBT fue 12 veces mayor en comparación con lo observado entre los pacientes con un grosor del tejido adiposo epicárdico < 5 mm que no presentaban prediabetes al inicio del estudio. También se verificó que la presencia de ambos factores de riesgo se correlacionó con un riesgo significativamente superior de DBT de inicio reciente. En cambio, los pacientes con un grosor del tejido adiposo epicárdico ≥ 5 mm o con prediabetes tuvieron un riesgo similar de DBT de inicio reciente.

La progresión de la intolerancia a la glucosa tuvo lugar aproximadamente en el 40% de la población evaluada. De ellos, el 25.2% presentaba un nivel normal de tolerancia a la glucosa al inicio del estudio. Dicha progresión coincidió con un nivel mayor de glucemia en ayunas y con un tratamiento con estatinas de mayor duración. Los resultados de la evaluación ecocardiográfica indicaron que la progresión hacia la DBT se asoció con un grosor mayor del tejido adiposo epicárdico. Este último fue un predictor independiente de progresión hacia la afectación de la tolerancia a la glucosa, al igual que la prediabetes.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el grosor del tejido adiposo epicárdico y la prediabetes constituyen predictores independientes de DBT. Estos factores deben ser tenidos en cuenta en pacientes con enfermedad coronaria que requieren tratamiento con estatinas de alta intensidad.

Si bien las estatinas son drogas eficaces, su administración puede asociarse con un aumento del riesgo de DBT. Es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

El tejido adiposo epicárdico se encuentra próximo a los vasos coronarios y afecta su funcionamiento, así como el funcionamiento del miocardio. Dicha

afectación tiene lugar mediante la secreción de citoquinas. Según lo observado, existe una asociación entre el tejido adiposo epicárdico y el riesgo cardiovascular, así como la aparición de complicaciones cardiovasculares. También se registró una asociación entre el espesor del tejido adiposo epicárdico y el perfil metabólico de los pacientes. Por ejemplo, dicho espesor fue significativamente mayor entre los sujetos con síndrome metabólico. Tanto la edad como el índice de masa corporal fueron predictores independientes del grosor del tejido adiposo epicárdico.

Es posible que el efecto metabólico vinculado con el grosor del tejido adiposo epicárdico se asocie con su acción endocrina. Esto coincide con la alteración de la sensibilidad a la insulina. También se informó que dicho tejido posee acciones favorables para la función cardíaca. En un estudio genético se hallaron diversos genes incluidos en el transcriptoma del tejido adiposo epicárdico implicados en la coagulación, en la función endotelial y en la señalización inmunológica, entre otros efectos.

Hasta el momento se desconocen los mecanismos implicados en el equilibrio entre los efectos positivos y negativos del tejido adiposo epicárdico. De todos modos, la grasa epicárdica puede constituir un blanco de acción para diferentes drogas.

Los resultados obtenidos en diferentes estudios indicaron una asociación independiente entre el aumento del espesor del tejido adiposo epicárdico y la prevalencia de DBT, resistencia a la insulina y disfunción cardíaca.

En la presente investigación se halló una relación entre el espesor del tejido adiposo epicárdico y la DBT de inicio reciente. Dicho grosor fue un predictor significativo al evaluar la aparición de DBT vinculada con el uso de estatinas. Más allá de la asociación entre la administración de estatinas y la aparición de DBT, los efectos positivos del tratamiento con dichas drogas son considerables. Es necesario conocer los factores que permiten estimar el riesgo de diabetes relacionado con la administración de estatinas.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron la inclusión de una cantidad reducida de participantes. Además, no se tuvieron en cuenta pacientes tratados con estatinas de alta intensidad durante un período menor de 6 meses, en tanto que las características del tratamiento con estatinas fueron heterogéneas. También se destaca la existencia de métodos de mayor precisión para la evaluación del espesor del tejido adiposo epicárdico. Es necesario contar con más investigación sobre el tema.

Conclusión

El espesor del tejido adiposo epicárdico es un predictor independiente de DBT de inicio reciente en pacientes con enfermedad coronaria que reciben estatinas de alta intensidad.

4 - Efecto del Tratamiento Médico Óptimo al Alta en Pacientes con Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST Reperfundido sobre la Mortalidad a 1 Año (del Registro Regional RESCue)

Tomasevic D, El Khoury C, Mewton N y colaboradores

Hospices Civils de Lyon, Lyon; Lucien Hussel Hospital, Vienne, Francia

[Effect of Optimal Medical Therapy at Discharge in Patients with Reperfused ST-Segment Elevation Myocardial Infarction on 1-Year Mortality (from the Regional RESCUE Registry)]

American Journal of Cardiology 121(4):403-409, Feb 2018

El tratamiento médico óptimo al alta en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST se asocia con una reducción en 8 veces del riesgo de mortalidad al año.

Existen datos limitados sobre los efectos individuales de los betabloqueantes (BB), los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) en los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST); tampoco está claro el efecto de la combinación de estas drogas. En los primeros años del siglo XXI, algunos estudios pusieron de manifiesto beneficios individuales de cada una en los SCACEST, así como potenciales efectos sinérgicos.

El objetivo de este trabajo fue evaluar los efectos de la adhesión estricta a las recomendaciones de la *European Society of Cardiology* (ESC) para estos medicamentos sobre la mortalidad a un año del SCACEST. Los objetivos secundarios fueron comparar la mortalidad entre los grupos con tratamiento óptimo estricto (TOE), sobretratamiento (ST) e infratratamiento (IT), así como analizar el efecto individual de los IECA y BB.

Métodos

Los datos para este estudio se obtuvieron del registro prospectivo RESCUE. Este se trata de un seguimiento en una población de 3 millones de habitantes de 5 condados, que incluyen territorios tanto urbanos como rurales en la zona del este y centro de Francia. En esta área existen 10 centros de intervención cardiológica con servicio de intervención coronaria percutánea (ICP) las 24 horas. Dos son hospitales universitarios públicos, cuatro son hospitales públicos generales, y otros cuatro son clínicas privadas.

La red RESCUE se encuentra financiada por la *Agence Régionale de Santé*. Todas las unidades de atención de emergencia móviles, los departamentos de emergencia y los centros de ICP comparten un protocolo para el tratamiento del SCACEST, cuyas recomendaciones se basan en las de la ESC.

La adhesión al protocolo se evaluó mediante el registro prospectivo y observacional RESCUE, el cual recoge datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos para todos los pacientes con SCACEST. Todos los proveedores de salud del territorio cubierto son afectados por la red del RESCUE.

Se consideraron para el estudio a todos los pacientes con dolor de pecho y elevación del segmento ST de más de 2 mm en dos o más derivaciones contiguas, sin exclusión por edad o demora en el tratamiento, siempre y cuando se encontraran vivos al final de la hospitalización inicial.

Se separaron a los pacientes en 4 grupos de acuerdo con la adhesión a las recomendaciones actualizadas de la ESC para el SCACEST. En el grupo de TOE se incluyeron los que recibieron, al alta, tratamiento antiagregante plaquetario dual junto con estatinas, BB si presentaron insuficiencia cardíaca o infarto de la arteria descendente anterior (DA), más IECA si tenían insuficiencia cardíaca, diabetes o infarto de la DA, y ARM si presentaron insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor que el 40%, diabetes o infarto anterior. En el grupo de ST ingresaron los pacientes con indicación clase II para recibir BB, IECA o ARM, pero sin indicación de clase I. En el grupo de tratamiento óptimo (TO) se incluyeron los pacientes de los dos grupos previos. Finalmente, en el grupo de IT se incluyeron los que no recibieron al menos una droga con indicación de clase I.

Fueron incluidos todos los datos recolectados entre enero de 2010 y enero de 2015. Se registraron para todos los pacientes con SCACEST los datos demográficos, los factores de riesgo cardiovascular (diabetes, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial), los antecedentes médicos (accidente cerebrovascular o enfermedad coronaria), los fármacos administrados al ingreso, la evolución clínica hospitalaria, el tratamiento de revascularización inicial, el tiempo desde el ingreso hasta la implementación de la terapia y los medicamentos indicados al alta. Se clasificó como insuficiencia renal la presencia de una tasa de filtración glomerular estimada menor que 60 ml/min/1.73 m². Los pacientes fueron contactados telefónicamente a los 1, 6 y 12 meses para evaluar su mortalidad.

Para el análisis estadístico, los datos continuos se expresaron como medianas con intervalo intercuartílico, y se compararon con la prueba de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes, y se compararon con la prueba de *chi* al cuadrado. Las curvas de supervivencia se evaluaron con la prueba de orden logarítmico.

Para estimar los *hazard ratio* (HR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se construyeron modelos de regresión logística, eligiendo las covariables de acuerdo con su relevancia clínica y fisiológica. También se llevó a cabo un análisis por índice de propensión para ajustar por confundidores potenciales. Se consideró

como estadísticamente significativo un valor de p menor que 0.05.

Resultados

En el registro se incluyeron en total 5587 pacientes, de los cuales 5204 (93.1%) sobrevivieron a la internación inicial. Además, en 43 pacientes no se contaron con datos sobre el tratamiento al alta, por lo cual permanecieron 5161 para el análisis. El 57.4% perteneció al grupo de TO, de los cuales el 21.1% tenía TOE y el 36.9% ST. Finalmente, el 42.1% perteneció al grupo de IT.

Se encontraron algunas diferencias significativas en cuanto a las características basales entre el grupo de TOE e IT: los primeros fueron más jóvenes, con menor prevalencia de diabetes, hipertensión arterial y antecedentes de enfermedad coronaria.

No se encontraron diferencias basales entre los grupos de TOE y ST. En cuanto a la revascularización, en el grupo con TOE se lograron mayores tasas de ICP en comparación con el de IT (94.4% contra 75.5%), con un tiempo de isquemia menor y mejores resultados angiográficos.

En total, el 3% de los pacientes falleció al año de seguimiento. En el grupo de IT la mortalidad al año fue del 6.3%, en comparación con el 0.9% con TOE y 0.5% con ST. Se encontró una diferencia significativa al comparar la mortalidad de los pacientes con TO (0.7%) con la de los de IT; por el otro lado, la diferencia entre TOE y ST no fue significativa. El IT fue un factor de riesgo importante al compararlo con el TO en el análisis univariado (HR = 0.07; IC 95% = 0.05 a 0.12).

Al ajustar por un índice de propensión teniendo en cuenta edad, sexo, tabaquismo, diabetes, filtración glomerular, clase de Killip y revascularización, esta asociación continuó siendo significativa (HR = 0.13; IC 95%: 0.07 a 0.23; $p < 0.001$).

En el modelo multivariado que incluyó también al índice de propensión, la asociación del TO con la mortalidad continuó siendo significativa (HR = 0.12, IC 95%: 0.07 a 0.22; $p < 0.001$). En este modelo, los factores asociados de manera significativa con la mortalidad a un año fueron la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal al ingreso. Al analizar a cada clase de fármaco por separado (BB, IECA y ARM), todos se asociaron con reducción significativa de la mortalidad al año.

Discusión

En este análisis de un registro actual de pacientes con SCACEST, se encontró que solo el 21% recibió TOE de acuerdo con recomendaciones de clase I, el 36.9% estaba sobretratado y el 40%, infratratado. El TO se asoció con reducción en 8 veces del riesgo de mortalidad al año. A pesar de que los pacientes del grupo IT presentaron más comorbilidades, esta relación se mantuvo después de ajustar por índice de propensión. Esto sugiere que los pacientes de riesgo elevado por SCACEST se benefician de la

adhesión a las recomendaciones, y que su aplicación debería ser reforzada.

En trabajos previos se describieron resultados concordantes con los de este estudio. En el año 2000 se informó que solo el 52% de los pacientes con síndrome coronario agudo recibió tratamiento completo al alta, y esto se asoció con reducción del riesgo de eventos posteriores.

En otro estudio de 1358 pacientes los hallazgos fueron similares. En estas dos investigaciones se incluyeron tanto a pacientes con elevación del segmento ST como sin elevación del segmento ST, y se llevaron a cabo en una época en la cual el acceso a la ICP no era universal. En el presente trabajo, más del 90% de los pacientes accedió a la ICP, y aun así se demostró la importancia del tratamiento óptimo al alta.

El tratamiento antiagregante plaquetario dual presenta una indicación de clase IA según las recomendaciones de la ESC. Los BB tienen una indicación clase IIA actualmente, excepto en pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de la DA. Los IECA se indican con clase IA en presencia de insuficiencia cardíaca, diabetes o disfunción sistólica, y con clase II en el resto de los pacientes. Finalmente, los ARM presentan una indicación de clase IB en caso de fracción de eyección menor que 40%, insuficiencia cardíaca o diabetes.

El beneficio de los BB y los IECA está menos claro como indicación universal a todos los pacientes con SCACEST, y la mayoría de los estudios que apoyan su indicación son previos a la era de la reperusión universal. En un metanálisis reciente, se concluyó que el inicio temprano de BB es beneficioso en pacientes sometidos a ICP, aunque sus efectos a largo plazo con menos claros, por lo cual se indican con clase I solo en poblaciones especiales.

En este trabajo no se encontró una diferencia significativa entre los pacientes con TOE y ST.

Un punto notorio es la mortalidad elevada de los pacientes infratratados, del 6.3%, en comparación con menos del 1% en el resto. Esto puede deberse a su mayor edad y a la prevalencia de comorbilidades, aunque con el análisis ajustado la mortalidad continuó siendo significativamente mayor. Es posible que los pacientes con más comorbilidades se traten menos debido a los efectos adversos de los fármacos. Deberían llevarse a cabo más investigaciones para determinar el beneficio del tratamiento de este grupo de pacientes.

Algunas limitaciones de este estudio están dadas por la mortalidad relativamente baja, lo cual indica que quizás no todos los fallecimientos fueron registrados, y a que por ser observacional no puede ajustarse por confundidores no medidos. Otra limitación es la falta de datos sobre las dosis de fármacos, así como la respuesta a la medicación.

5 - Características Clínicas y Prognosis de Pacientes con Estenosis Aórtica Grave Aislada y Área Valvular Menor de 1.0 cm²

Mehrotra P, Jansen K, Hung J y colaboradores

Thomas Jefferson University Hospital, Pennsylvania; Massachusetts General Hospital, Massachusetts, EE.UU.

[Clinical Features and Prognosis of Patients with Isolated Severe Aortic Stenosis and Valve Area Less than 1.0 cm²]

Heart 104(3):222-229, Feb 2018

Los pacientes con estenosis aórtica y un área valvular de 0.8 a 0.99 cm² suelen tener gradientes bajos a pesar de que su clasificación terapéutica es grave. Por este motivo, algunos especialistas proponen bajar el umbral de 1 cm² a 0.8 cm².

La estenosis aórtica grave (EAG) es una afección cardiovascular caracterizada por una velocidad máxima (Vm) mayor de 4 m/s o un gradiente promedio (GP) mayor de 40 mm Hg y un área valvular aórtica (AVA) menor de 1 cm². En particular, el valor de Vm es un factor predictivo de pronóstico desfavorable. Sin embargo, muchos pacientes con estenosis aórtica (EA) y función sistólica preservada tienen parámetros de AVA menores que el valor mencionado, pero Vm menores de 4 m/s o GP menor de 40 mm Hg.

Si bien estos parámetros se usan para definir la gravedad de la EA, la asociación entre AVA y pronóstico desfavorable no está bien definida; el tratamiento de los pacientes con AVA < 1 cm² y Vm > 4 m/s provoca incertidumbre en la comunidad médica.

Algunos autores han sugerido que el valor mínimo de AVA debe disminuir a 0.8 cm², aunque no está claro si estos pacientes quedarían en una zona gris al evaluar la gravedad.

El objetivo de este trabajo fue comparar –mediante el empleo de una base de datos hospitalaria– las características clínicas, hemodinámicas y de la función ventricular izquierda de pacientes con EA y AVA de 0.8 a 0.99 cm² con las de los pacientes con AVA < 1 cm², determinar la prevalencia de los subtipos de gradiente de flujo descritos recientemente y describir los resultados en estos subgrupos.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de una base de datos de ecocardiografía entre enero y diciembre de 2008 para pacientes con EA, con AVA menor de 1 cm² y función sistólica del ventrículo izquierdo normal. Se identificaron 260 pacientes que fueron divididos en grupos según su AVA (< 0.8 cm² y entre 0.8 y 0.99 cm²). También se identificó a un grupo de pacientes con EA moderada (AVA entre 1 y 1.3 cm²) que se empleó como referencia y con función ventricular izquierda normal.

Se midieron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el acortamiento de la pared del endocardio,

el grosor relativo de la pared y la masa del ventrículo izquierdo. También se registraron la función sistólica longitudinal y el índice de volumen sistólico (IVS).

El punto final principal fue un resultado combinado de muerte por cualquier causa o ritmo ventricular acelerado (RVA) hasta los 3 años de realizado el estudio. Se estableció la significación estadística en $p < 0.05$.

Resultados

Los pacientes con un AVA menor de 0.8 cm² tuvieron más probabilidades de presentar enfermedad cardíaca congestiva sintomática, en comparación con el grupo con AVA mayor; en este último grupo, la frecuencia de aparición de síntomas fue similar a la de los pacientes que tenían EA moderada.

Los pacientes con AVA de 0.8 a 0.99 cm² tuvieron un GP y una Vm menores que los de los pacientes con AVA mayor de 1 cm², pero superior a los de los pacientes con AVA menor de 0.8 cm²; el 63% de estos pacientes tuvo, además, una velocidad menor de 4 m/s, y el 71%, un GP menor de 40 mm Hg. Se encontró una correlación significativa entre IVS y AVA.

Se observó un 76% de pacientes con EAG y gradiente alto (GA), un 19% de sujetos con EAG y bajo flujo-bajo gradiente (BFBG) y un 6% con EAG y flujo normal-bajo gradiente (FNBG) en el grupo con AVA menor de 0.8 cm².

Dentro del grupo de pacientes con AVA superior a 0.8 cm² y menor de 0.99 cm², el 63% de los individuos tenía EAG y FNBG, seguidas de EAG de GA (29%) y BFBG (9%). En todos los casos las diferencias fueron significativas.

Respecto de la geometría ventricular, los pacientes con AVA intermedia tuvieron características clínicamente más favorables que los pacientes con AVA < 0.8 cm², pero peores que las de aquellos con AVA > 1 cm². La fracción de eyección, los parámetros de función sistólica y diastólica y los estimados de presión de llenado fueron similares entre los pacientes con AVA de 0.8 a 0.99 cm² y EA moderada.

El punto final principal se alcanzó en 64% de los pacientes con EAS y 20% de los pacientes con EA moderada. Al subdividir la incidencia del evento principal por AVA se obtuvo una incidencia de 71% para los pacientes con AVA menor de 0.8 cm², 52% para los pacientes con AVA entre 0.8 y 0.99 cm² y 20% para los pacientes con AVA entre 1 y 1.3 cm². Se obtuvieron resultados similares al categorizar por GP y Vm.

Al realizar un análisis de riesgos proporcionales de Cox sobre los pacientes con AVA entre 0.8 cm² y 0.99 cm², se encontró que la presencia de síntomas, el índice de masa del ventrículo izquierdo y GP > 40 mm Hg fueron factores predictivos independientes significativos del objetivo a los 3 años (*Hazard ratio* [HR] = 2.1; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.2 a 3.7; $p = 0.008$; HR = 1.017; IC 95%:

1.004 a 1.03; $p = 0.001$, y $HR = 2.5$; IC 95%: 1.5 a 4.4; $p = 0.001$, respectivamente).

Se realizaron curvas de tiempo hasta el evento en los pacientes con AVA intermedia y EAG dividido por el subtipo de gradiente de flujo. Se observaron resultados similares para los individuos con AVA entre 0.8 y 0.99 cm^2 con GA o BFBG y AVA < 0.8 cm^2 (69% contra 71%; $p = 0.83$).

Los pacientes con AVA entre 0.8 y 0.99 cm^2 y FNBG tuvieron resultados a los 3 años mejores que aquellos con GA o bajo flujo y que los pacientes con AVA < 0.8 cm^2 (41% contra 69%; $p < 0.001$ y 41% contra 71%; $p < 0.001$).

Los sujetos con AVA intermedia y GBNF tuvieron resultados peores a los 3 años que los pacientes con EA moderada.

Discusión

El resultado principal de este trabajo es que los pacientes con EA y un AVA de 0.8 cm^2 a 0.99 cm^2 , considerada grave por las guías clínicas vigentes, tienen una remodelación cardíaca concéntrica y parámetros hemodinámicos intermedios entre los sujetos con EA moderada y aquellos con AVA < 0.8 cm^2 . Estos pacientes, además, tenían, en su mayoría, EAG con FNBG; los gradientes normales o moderados se debían a la presencia de un flujo bajo.

Los resultados de los pacientes con AVA entre 0.8 cm^2 y 0.99 cm^2 fueron también intermedios entre los que tenían AVA < 0.8 cm^2 y EA moderada.

Esta situación intermedia de este subgrupo sugiere que el umbral de 1 cm^2 para el AVA es el adecuado y que las propuestas para disminuir este valor a 0.8 cm^2 dejarían afuera a esta población de individuos con características muy heterogéneas y que requieren una evaluación y toma de decisiones ajustada para cada caso.

La discordancia entre AVA y GP ocurre en pacientes tanto con un fenómeno de bajo flujo primario como en condiciones de flujo normal; en los primeros, las características hemodinámicas son distintas, con una remodelación concéntrica notoria, trastornos en la función sistólica longitudinal y pronóstico desfavorable que requiere un reemplazo valvular, en tanto que en los segundos el pronóstico es mucho más favorable, con remodelación menos pronunciada, función sistólica mejor preservada y supervivencia similar a la de la EA moderada.

En el análisis de riesgo, los pacientes con FNBG y un AVA entre 0.8 cm^2 y 0.99 cm^2 tuvieron un riesgo menor para el objetivo combinado a los 3 años; la presencia de gradientes elevados, bajo flujo y síntomas empeoró significativamente este riesgo. La tasa de mortalidad en este subgrupo fue similar a la de los pacientes con EA moderada.

Conclusiones

Este trabajo, como se mencionó, contribuye a la caracterización de los pacientes con AVA entre

0.8 cm^2 y 0.99 cm^2 . Dado que los síntomas no son frecuentes en los individuos con FNBG y su pronóstico es favorable, el seguimiento no es estricto; sin embargo, requieren un reemplazo valvular mientras su enfermedad empeora. En los pacientes con GA o BFBG y este rango de AVA el pronóstico es similar al de los sujetos con AVA < 0.8 cm^2 .

Estos hallazgos están en concordancia con las guías clínicas más recientes que proponen un valor umbral de AVA para la EA de 1 cm^2 .

La limitación principal de este estudio reside en su carácter retrospectivo.

Existe una variabilidad significativa en la frecuencia de aparición de los síntomas, la geometría ventricular izquierda y el pronóstico en los pacientes con AVA menor de 1 cm^2 . Sin embargo, los individuos con AVA entre 0.8 cm^2 y 0.99 cm^2 son un grupo heterogéneo con diversos resultados. El GP y la Vm, junto con los síntomas, son parámetros de valor pronóstico en este subgrupo. Los resultados brindan un sustento al umbral de 1 cm^2 para la EAG.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157334



+ Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

6 - Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Enfermedades Inflammatorias Mediadas por la Inmunidad

Baena-Díez J, García-Gil M, Grau M y colaboradores

Heart 104(2):119-126, Ene 2018

En los pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad (EIMI), la acción combinada de diversas alteraciones metabólicas, producidas por el cuadro clínico o por el tratamiento, determina un aumento en la propensión a presentar afecciones cardiovasculares. Es fundamental controlar esas alteraciones para evitar el agravamiento del cuadro inflamatorio y la aparición de enfermedades cardiovasculares (ECV) en los pacientes con diferentes EIMI, como espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoidea (AR). Para ello, en una instancia previa, es necesario estudiar la relación entre las EIMI y las ECV en el contexto de la incidencia creciente de estas últimas, ya que conllevan una mortalidad elevada. Cabe recordar que las afecciones cardiovasculares son provocadas por la aterosclerosis, un proceso inflamatorio degenerativo que evoluciona de manera gradual.

El objetivo del presente trabajo fue determinar si la presencia de las diferentes clases de EIMI: espondilopatías, EII, trastornos sistémicos del tejido conjuntivo, poliartropatías inflamatorias, LES o AR, aumentaba la tasa de mortalidad y la propensión a presentar enfermedad coronaria (EC), ECV o accidente cerebrovascular (ACV).

La población en estudio comprendió a pacientes de 35 a 85 años que presentaban LES, AR o una EIMI perteneciente a las siguientes clases: espondilopatías, poliartropatías inflamatorias, trastornos sistémicos del tejido conjuntivo o EII, diagnosticados de acuerdo con el criterio de la *International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10)*. Las historias clínicas de estos pacientes se obtuvieron de la base de registros médicos *The System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP)*. Asimismo, se evaluaron individuos en tratamiento contra AR, LES o EII que no se encontraban en el registro. En el presente análisis no participaron los individuos sometidos a intervenciones de revascularización coronaria, o con antecedentes de ACV, ataque isquémico transitorio, angina de pecho, claudicación intermitente o infarto de miocardio (IM). Se procedió a evaluar la mortalidad por todas las causas y la incidencia de ACV, ECV (episodios de ACV o EC) y EC (episodios de IM o angina de pecho)

en un período de 6 años. Asimismo, se registraron las condiciones que aumentaban la propensión a presentar afecciones cardiovasculares (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad, diabetes mellitus y consumo de cigarrillos) y a experimentar EC por medio de la función de Framingham-REGICOR adaptada a la población española (individuos de 35 a 74 años). Se establecieron las características demográficas (sexo y edad), físicas (peso y altura) y clínicas (glucemia, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad [LDLc] y con lipoproteínas de alta densidad [HDLc], triglicéridos, presión arterial diastólica y sistólica). Los pacientes evaluados recibían antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides, antihipertensivos, reductores de lípidos o medicamentos biológicos. Así, se registró la utilización de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) o la aplicación de otros tratamientos.

En el análisis estadístico se utilizaron los métodos de Kaplan-Meier y de Bonferroni ($p < 0.002$ [significación estadística]) y el modelo de regresión de Cox (*hazard ratio* [HR] e intervalo de confianza [IC] del 95%).

De acuerdo con los pacientes evaluados ($n = 991\ 546$), los que presentaban trastornos sistémicos del tejido conjuntivo (0.5%) registraron mayor incidencia de EC (15.6%), que fue superior a la determinada para la ECV (13.4%) y el ACV (9.1%). Mediante la aplicación de análisis multivariados se determinó que dichos trastornos aumentaban la propensión a experimentar afecciones cardiovasculares y coronarias (HR de EC = 1.37; IC 95%: 1.15 a 1.65), a excepción del LES (afectó al 0.07% de los individuos), cuadro comprendido en estos trastornos. Si bien la AR (prevalencia del 0.6%) se asoció con aumento en la incidencia de ACV (16.5%), EC (14.4%) y ECV (15.7%), al igual que los trastornos sistémicos del tejido conjuntivo, la presencia de esa enfermedad incrementaba significativamente la propensión a presentar un ACV (HR = 1.33 [IC 95%: 1.11 a 1.60]). Se registró una incidencia significativa de ACV (18.7%) y ECV (10.7%) en los pacientes con EII (1%) y, en particular, la presencia de este cuadro se relacionó con aumento pronunciado en la propensión a presentar un ACV (HR = 1.23 [IC 95%: 1.06 a 1.43]). Los diferentes grupos de pacientes con EIMI, a excepción de aquellos con espondilopatías (0.2%), presentaron mayor mortalidad por todas las causas, lo que se puso de manifiesto en la correlación de la incidencia de EII o LES con un incremento de la mortalidad, en forma respectiva: HR = 1.64 (IC 95%: 1.51 a 1.76) y HR = 1.50 (IC 95%: 1.03 a 2.18). En el caso particular de los pacientes con poliartropatías inflamatorias (2.3%), se registró un aumento en la propensión a presentar un ACV (HR = 1.09 [IC 95%: 0.99 a 1.19]), pero el riesgo fue de menor significación respecto del observado en las demás EIMI consideradas. Los pacientes con espondilopatías y LES

tuvieron un período de mayor duración en ausencia de enfermedades cerebrovasculares, EC y ECV, en comparación con el registrado en los individuos con otras EIMI, en los cuales se determinó la incidencia de estas afecciones, en intervalos de aparición de la enfermedad inflamatoria de menor extensión (control: población sin EIMI). En concordancia, se registró una menor supervivencia en estos pacientes.

De la población analizada (edad promedio 53 años), el 47.1% fueron varones. Los factores de riesgo cardiovascular presentes en los pacientes con EIMI incluyeron dislipidemia, diabetes, hipertensión arterial y edad (los individuos con EIMI se encontraban en franjas de mayor edad). Asimismo, en el tratamiento farmacológico de dichos pacientes se determinó el predominio de la utilización de aspirina, estatinas y FARME.

De acuerdo con los resultados, los individuos con EIMI fueron más propensos a experimentar ECV y a presentar mayor mortalidad por todas las causas. El incremento de la mortalidad fue independiente del tratamiento farmacológico utilizado, la edad o la probabilidad de presentar una afección cardiovascular (es posible que otros factores no considerados incidan en este aumento). Por otra parte, los individuos con EII o AR fueron más proclives a presentar un ACV y los pacientes con trastornos sistémicos del tejido conjuntivo tuvieron un aumento de la propensión a experimentar EC. Coincidiendo con las observaciones efectuadas en este trabajo, los estudios previos determinaron que, en los pacientes con diversas EIMI, como trastornos sistémicos del tejido conjuntivo, EII o poliartropatías inflamatorias, se registraba mayor frecuencia de EC o ACV. En el caso particular de la AR, Lanzzeri y colaboradores postularon que el aumento en la propensión a presentar taquiarritmias determina una mayor probabilidad de experimentar afecciones cardiovasculares, y esto incide en el incremento de la mortalidad. En cambio, la presencia de espondilopatía o LES no se relacionó con un aumento de EC, ECV o ACV. Sin embargo, la incidencia de LES aumentó el riesgo de mortalidad por todas las causas. Si bien en el presente estudio las diferentes variables susceptibles de introducir sesgo en los resultados fueron controladas (uso de estatinas, antihipertensivos o FARME), es necesario considerar los factores que afectan de manera particular a cada EIMI, su gravedad y el período de aparición de las afecciones cardiovasculares después de la detección de la enfermedad inflamatoria. Esta información permitirá evitar, de manera eficaz, la manifestación de cuadros cardiovasculares en los pacientes con EIMI.

En un período de 6 años, los pacientes con EIMI, a excepción de aquellos con espondilopatías, presentaron mayor mortalidad por todas las causas, junto con un aumento en la propensión a experimentar ECV, EC y ACV (más significativo en los trastornos sistémicos del tejido conjuntivo y AR). Además, la presencia de EII incrementó la propensión a presentar un ACV.

7 - Hipercolesterolemia y Respuesta al Cambio de Estatinas

Lewis S, Olufade T, Johnston S y colaboradores

Current Medical Research and Opinion 1-17, Feb 2018

Las concentraciones elevadas del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) aumentan el riesgo de presentar eventos cardiovasculares adversos. Las recomendaciones terapéuticas actuales indican que las estatinas son los fármacos más efectivos para reducir las concentraciones de LDLc.

Las asociaciones internacionales de referencia recomiendan que el objetivo del tratamiento con estatinas esté centrado en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y en la prevención de los eventos cardiovasculares en los pacientes con ECVA, más que en un valor de referencia para el descenso de los valores de LDLc, como era la recomendación tradicional.

El tratamiento intensivo con estatinas (atorvastatina entre 10 mg/día y 80 mg/día o rosuvastatina entre 10 mg/día y 20 mg/día) ha mostrado beneficios en ciertos grupos de individuos: pacientes con ECVA instalada; pacientes con niveles de LDLc \geq 190 mg/dl; sujetos de entre 40 y 75 años con diabetes y niveles de LDLc de entre 70 mg/dl y 189 mg/dl, y pacientes sin ECVA clínica ni diabetes, con niveles de LDLc de entre 70 mg/dl y 189 mg/dl y con riesgo a los 10 años de ECVA $>$ 7.5%.

Cuando se considera que el tratamiento no cumple con los objetivos fijados, hay diversas estrategias de modificación: aumento de la dosis de la estatina indicada, agregado de otro fármaco coadyuvante o cambio a una estatina diferente. Según los datos provenientes de los estudios clínicos, el cambio de estatina es el método más eficaz para lograr los objetivos terapéuticos cuando un tratamiento determinado es subóptimo.

El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia del cambio de estatina en pacientes con alto riesgo de ECVA, específicamente, el cambio de un tratamiento con atorvastatina (40 mg u 80 mg) a una dosis equivalente de rosuvastatina (20 mg o 40 mg).

Se trató de un estudio de observación realizado en los Estados Unidos, sobre una cohorte retrospectiva, que analizó la información contenida en una base de datos comercial (MarketScan®) y en la base de datos del sistema de seguridad social Medicare. Estas bases de datos proveen información detallada para los servicios de salud. En conjunto, contienen información sobre más de 50 000 000 de vidas cubiertas/año. El estudio utilizó para el análisis datos anonimizados, por lo que no se requirió el consentimiento informado.

Se incluyeron pacientes adultos con ECVA o con alto riesgo de ECVA que hubieran cambiado de tratamiento hipocolesterolemiante (de atorvastatina a rosuvastatina), entre 2004 y 2014. Se registró la aparición de eventos cardiovasculares (síndrome coronario agudo, revascularización coronaria, infarto

de miocardio, angina de pecho, arteriopatía periférica, revascularización arterial periférica, accidente cerebrovascular isquémico, accidente isquémico transitorio). El alto riesgo de ECVA se definió como un nivel de LDLc ≥ 190 mg/dl o como la presencia de diabetes y LDLc entre 70 mg/dl y 189 mg/dl en pacientes de entre 40 y 75 años.

Los pacientes fueron divididos en 3 subgrupos, según el patrón de cambios en la medicación: grupo A40-R20 (de atorvastatina 40 mg/día a rosuvastatina 20 mg/día), grupo A40-R40 (de atorvastatina 40 mg/día a rosuvastatina 40 mg/día) y grupo A80-R40 (de atorvastatina 80 mg/día a rosuvastatina 40 mg/día). Los valores de LDLc se obtuvieron antes del cambio de medicación y durante el seguimiento (a los 30 días y a los 6 meses).

La variable principal de resultado fue el cambio en los valores de LDLc. Los valores se informan como medias y desviaciones estándar (DE), o como medianas. Los cambios se expresan como diferencias en valores absolutos y como diferencias porcentuales entre los valores previos al cambio y posteriores a él. Los cambios fueron comparados con la prueba de la *t* (para las medias) y con la prueba de los rangos con signos de Wilcoxon (para las medianas). Un valor de $p < 0.05$ se fijó como significación estadística.

La muestra del estudio estuvo compuesta por 136 pacientes que presentaron uno de los patrones de cambio de medicación descritos: grupo A40-R20 ($n = 60$), grupo A40-R40 ($n = 20$) y grupo A80-R40 ($n = 56$). La edad promedio de la cohorte fue de 59.2 años, el 58.1% eran varones y el 81% de los pacientes tenía cobertura de un seguro de salud. El 54.5% de los pacientes tenía ECVA clínica, el 19.1% tenía antecedentes de infarto agudo de miocardio y el 17.6% había tenido una intervención para revascularización coronaria.

El grupo A40-R40 tuvo mayor proporción basal de pacientes con ECVA (65%) que el grupo A40-R20 (51.7%) y que el grupo A80-R40 (53.6%), como también mayor carga de comorbilidad (según el índice de comorbilidad de Deyo-Charlson). El valor de LDLc de toda la cohorte de pacientes (media \pm DE) fue de 113.7 ± 48 mg/dl. Antes del cambio de tratamiento, el LDLc fue más alto en el grupo A40-R20 (117.7 ± 56.1 mg/dl); el menor valor se registró en el grupo A40-R40 (106.2 ± 32.5 mg/dl). Después del cambio de tratamiento, la concentración más baja de LDLc se observó en el grupo A40-R40 (74.8 ± 27.4 mg/dl), y la más alta, en el grupo A80-R40 (89 ± 37.6 mg/dl). Todos los pacientes de los 3 grupos mostraron un descenso significativo de las concentraciones de colesterol después del cambio de tratamiento.

La media (DE) y la mediana de los valores absolutos de disminución del LDLc, después del cambio de

atorvastatina a rosuvastatina, fueron -29 ± 41.7 y -21 , respectivamente. La disminución promedio del LDLc fue menor en el grupo A80-R40 que en los otros 2 grupos.

El porcentaje de disminución del LDLc después del cambio de atorvastatina a rosuvastatina, en la cohorte completa, fue de (media \pm DE) $21\% \pm 29.5\%$, con una mediana de 20.1%. Los porcentajes de disminución fueron significativos para todos los pacientes en los 3 grupos. Los pacientes en el grupo A40-R40 mostraron el mayor porcentaje de disminución en los valores de LDLc.

El 82% del total de pacientes (112/136) registró un valor adecuado de LDLc en el período posterior al cambio de tratamiento, siempre que no hubieran suspendido la ingesta de rosuvastatina.

Este estudio brinda un análisis del impacto sobre los valores de LDLc en una población con alto riesgo de eventos cardiovasculares luego de cambiar de un tratamiento con atorvastatina a un tratamiento con rosuvastatina, en una dosis equivalente o en una dosis más potente. Los pacientes con ECVA, o aquellos con alto riesgo de ECVA, constituyen un grupo en el que la disminución del LDLc elevado disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares.

Este estudio retrospectivo halló que los pacientes con ECVA y LDLc elevado que cambiaban el tratamiento hipocolesterolemiante de atorvastatina a rosuvastatina mostraban una reducción significativa del LDLc después del cambio. La reducción fue mayor del 20% en todos los pacientes de los 3 grupos de patrones de cambio terapéutico analizados. Los pacientes del grupo A40-R40 mostraron el mayor porcentaje de disminución del LDLc (media: 29.3%, DE: 19%; mediana: 25.8%). Los resultados se mantuvieron después de un análisis de sensibilidad.

El cambio de medicación hipocolesterolemiante de atorvastatina a rosuvastatina es una alternativa viable para los pacientes con alto riesgo de ECVA que no logran el control óptimo del LDLc con el tratamiento inicial con estatinas. El cambio de estatinas puede dar resultado, antes de realizar otras modificaciones del tratamiento.

Los autores reconocen varias limitaciones del estudio que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. En primer lugar, el sistema de selección de los participantes no permite identificar el grado de cumplimiento de la indicación terapéutica. Los estudios previos informaron que un porcentaje elevado de pacientes tratados con estatinas no tienen un cumplimiento terapéutico óptimo. En segundo lugar, los pacientes a los que se prescribió ezetimibe o con una estatina diferente de la atorvastatina y de la rosuvastatina fueron excluidos del estudio, por lo que no se pudo valorar la efectividad de estos fármacos para disminuir el LDLc, ya que el objetivo del trabajo fue analizar específicamente el cambio de atorvastatina a rosuvastatina. El estudio tampoco analizó el efecto de otros tratamientos hipolipemiantes, como los fibratos, la niacina y los sequestrantes de ácidos biliares. Por último,

la población de referencia de donde se incorporaron los pacientes puede no representar a la población general, por lo que los resultados no son fácilmente generalizables.

En conclusión, los pacientes con ECVA o con alto riesgo de presentarla que cambiaron el tratamiento hipocolesterolemiante de atorvastatina (40 mg u 80 mg) a rosuvastatina (20 mg o 40 mg) tuvieron reducciones significativas de los valores de LDLc después del cambio.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157328

8 - Efectos de la Presión Arterial Diastólica sobre los Eventos Cardiovasculares con el Control Intensivo de la Presión Arterial

Beddhu S, Chertow G, Whelton P y colaboradores

Circulation 137(2):134-143, Ene 2018

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal en estadio terminal (ERET) y mortalidad por todas las causas, y ya desde la década de 1960 se demostró la importancia del tratamiento de la HTA diastólica y sistólica. En el estudio *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT), publicado en 2016, se demostró que el control intensivo de la presión arterial sistólica (PAS) a menos de 120 mm Hg, en comparación con el descenso tradicional a menos de 140 mm Hg, mejoró los desenlaces cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas en adultos con alto riesgo de eventos cardiovasculares, aun en las personas de 75 años o más. Sin embargo, hay controversias en cuanto al tratamiento intensivo de la presión arterial diastólica (PAD). De hecho, hace 30 años se demostró una relación en forma de J entre el tratamiento de la PAD y la muerte por infarto de miocardio, con un riesgo inferior para los valores entre 85 y 90 mm Hg y superiores. Los autores se propusieron evaluar si el descenso de la PAD basal modifica de manera adversa el efecto del control intensivo de la PAS sobre la enfermedad cardiovascular y renal y la mortalidad por todas las causas en el estudio SPRINT. Además, se evaluaron los efectos de la presión de pulso (PP) basal o la presión arterial media (PAM).

El estudio SPRINT fue de aleatorizado, controlado y de tipo abierto y comparó los efectos del control intensivo (PAS < 120 mm Hg) con el control estándar (PAS < 140 mm Hg) en 9361 pacientes de los EE.UU. y Puerto Rico. Los participantes tenían 50 años o más y una PAS entre 130 y 180 mm Hg y riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular. Los enfermos se dividieron al azar para recibir el control de la presión arterial (PA) intensivo o estándar, estratificados según el centro clínico. Los participantes se evaluaron mensualmente durante los primeros 3 meses y luego, trimestralmente. En cada consulta clínica se tomó la PA

mediante un sistema de medición automatizado luego de 5 minutos de reposo en sedestación. Para estimar la PA se utilizó el promedio de 3 lecturas realizadas con un minuto entre sí. Los fármacos se ajustaron para el logro de un nivel objetivo de PAS < 120 mm Hg en el grupo de control intensivo y entre 135 y 139 mm Hg en el grupo de control estándar. Se recolectaron muestras de sangre para la medición de los niveles séricos de creatinina y se utilizó la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) para estimar la tasa de filtración glomerular (TFG). Se procedió a realizar las evaluaciones de seguridad por protocolo.

El criterio principal de valoración de eventos cardiovasculares fue la combinación de infarto de miocardio no mortal, síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca aguda descompensada o muerte por causa cardiovascular. La muerte por cualquier causa fue un criterio de valoración secundario predefinido en el ensayo SPRINT. En este análisis también se evaluó un criterio combinado que excluyó al ACV. El criterio secundario fue el desenlace renal, que comprendió como criterio principal la combinación de un descenso de un 50% o más en la TFG estimada o en la aparición de ERET en las personas con enfermedad renal crónica (ERC) basal, y como criterio secundario, a la aparición de ERC definida como un descenso superior al 30% en la TFG estimada en pacientes sin ERC basal. En este análisis *post hoc* se evaluó si los efectos de la intervención intensiva de la PAS sobre los desenlaces cardiovasculares o renales difirieron según los niveles basales de PAD mediante modelos de regresión de riesgo proporcional de Cox.

La edad promedio de la población estudiada fue de 67.9 ± 9.4 años, con un 35.6% de mujeres y un 31.5% de personas de raza negra. Los valores basales de PAS fueron de 139.7 ± 15.6 mm Hg y los de PAD de 78.1 ± 11.9 mm Hg. Los enfermos con niveles inferiores de PAD tendieron a tener mayor edad, mayor prevalencia basal de enfermedad cardiovascular y ERC, de recibir más medicación hipotensora, niveles basales inferiores de PAS y PAM y superiores de PP y valores inferiores de TFG. El control intensivo de la PAS produjo descensos sustanciales en la PAD y la PAM, en comparación con el tratamiento estándar.

En toda la cohorte se produjeron 562 eventos incluidos en el criterio principal de valoración compuesto de eventos cardiovasculares sobre 29 278 personas/año de seguimiento y 365 muertes por todas las causas sobre 30 158 personas/años de seguimiento. Se registraron 467 eventos cardiovasculares que no fueron ACV sobre 29 434 personas/año de seguimiento. En el subgrupo con ERC basal, hubo 29 eventos renales incluidos en el criterio combinado sobre 8490 personas/año de seguimiento, mientras que en el subgrupo de pacientes sin ERC al inicio se produjeron 164 casos de ERC sobre 21 155 personas/año de seguimiento.

Luego del ajuste por la edad, el sexo, la raza y el grupo de intervención, hubo una asociación en forma

de U entre la PAD basal y el criterio principal de valoración de eventos cardiovasculares, la mortalidad por todas las causas y la aparición de ERC. Sin embargo, los efectos del tratamiento intensivo de la PAS sobre el criterio principal de valoración de los eventos cardiovasculares no se vieron influidos por el nivel basal de la PAD (p para la interacción: 0.83) y tampoco hubo interacción cuando se excluyó el ACV del criterio principal de valoración. El *hazard ratio* del criterio principal de valoración de eventos cardiovasculares para el tratamiento intensivo, con respecto al estándar, fue de 0.78 (intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.57 a 1.07) en el quintil inferior de PAD (PAD basal promedio 61 ± 5 mm Hg) y 0.74 (IC 95%: 0.61 a 0.90) en el quintil superior de PAD (PAD promedio basal 82 ± 9 mm Hg), con un valor de p para la interacción de 0.78. Los resultados fueron similares para la mortalidad por todas las causas y los eventos renales.

Comentan los autores que los resultados de su investigación indican que los niveles bajos de PAD a nivel basal se asociaron con un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares incluidos en el criterio principal de valoración. No obstante, las intervenciones intensivas que disminuyen la PAS redujeron los eventos cardiovasculares en todos los quintiles de PAD. A cierto nivel de baja PA, la perfusión de los órganos se torna inadecuada. Debido a que la mayor parte de la perfusión miocárdica ventricular se produce durante la diástole, un nivel disminuido de PAD podría producir hipoperfusión miocárdica y daño asociado, especialmente en las personas con hipertrofia ventricular izquierda o enfermedad coronaria, que aumentan la demanda de oxígeno. En coincidencia con las investigaciones previas, en este análisis se identificó una relación en forma de U entre la PAD basal y el criterio combinado de valoración de eventos cardiovasculares. El análisis del estudio SPRINT indicó que el control intensivo de la PAS, que también disminuyó la PAD, fue beneficioso, aun en el quintil inferior de PAD basal (< 68 mm Hg). Según los autores, estos datos señalan que la asociación de mayores eventos cardiovasculares con los niveles inferiores de PAD probablemente sea consecuencia de las características clínicas asociadas con la PAD más baja, como la edad y las comorbilidades, más que de una respuesta al descenso de la PAD *per se*.

Las principales fortalezas de este análisis radican en la comparación aleatorizada, el gran tamaño de la muestra, la población diversa con relativamente bajos niveles iniciales de PAD y un alto riesgo cardiovascular. La principal debilidad consiste en la naturaleza *post hoc* del análisis y la falta de biomarcadores intermediarios de daño tisular, como la troponina cardíaca.

En conclusión, el control intensivo de la PAS en los participantes del estudio SPRINT produjo descensos

sustanciales en la PAD y la PAM. Si bien las personas con niveles basales disminuidos de PAD presentaron tasas más elevadas de eventos cardiovasculares, el descenso de la PAS parece ser beneficioso en una amplia gama de valores basales de PAD, aun en aquellas en el quintil inferior de PAD basal. Los niveles disminuidos de PAD, por lo menos en los rangos analizados en este estudio, no parecen ser un impedimento para el tratamiento intensivo de la HTA.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157329

9 - Asociación entre el Nivel de Actividad Física y la Mortalidad

Ku P, Chen L, Lin C y colaboradores

American Journal of Cardiology 121(2):177-181, Ene 2018

Es sabido que existe una asociación prospectiva entre la actividad física y la enfermedad cardiovascular en individuos sanos. En cambio, no se cuenta con información suficiente sobre el efecto de la actividad física en pacientes con enfermedades preexistentes. Tampoco se conocen con precisión las características que debería tener la actividad física para lograr los máximos beneficios posibles. En un estudio realizado en hombres con enfermedad cardiovascular (ECV) se evaluaron los efectos de la actividad física asociada con el tiempo libre, en comparación con la actividad física realizada durante las tareas domésticas o laborales. Luego de 30 años de seguimiento, no se observó una correlación entre la actividad física y la mortalidad.

El presente estudio prospectivo se llevó a cabo en una cohorte numerosa de pacientes adultos con ECV, con el objetivo de evaluar la asociación entre la mortalidad general y la actividad física total, la actividad física vinculada con el tiempo libre y la actividad física relacionada con el trabajo. Los autores se propusieron recabar información de utilidad para la creación de políticas de salud.

El estudio fue llevado a cabo mediante el uso de la información obtenida en el *National Health Interview Survey* (NHIS), realizado en Taiwán en 2005. La muestra evaluada fue representativa de la población general. Esto se logró al seleccionar a los pacientes mediante un procedimiento sistemático estratificado que incluyó diferentes etapas. La información obtenida en el NHIS fue combinada con los datos incluidos en la *National Health Insurance Research Database*, correspondientes al período comprendido entre 2003 y 2012. En esta base de datos se registra la utilización de los servicios de salud, que alcanzan una cobertura del 99.9% de la población.

Los 6476 participantes del NHIS tenían una edad mayor o igual a 50 años. En el presente análisis se incluyeron los 2370 participantes que presentaban ECV al inicio del estudio. Dicho cuadro fue diagnosticado

según la solicitud de atención relacionada con un cuadro cardiovascular incluido en la novena revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades, Modificación Clínica (CIE-9-MC). La supervivencia correspondiente al período comprendido entre 2005 y 2012 fue analizada según los datos aportados por el Ministerio de Salud y Bienestar Social de Taiwán.

La realización de actividad física vinculada con el tiempo libre fue evaluada según lo referido por los participantes con relación a las últimas 2 semanas. Ante una respuesta afirmativa, se solicitó a los participantes que indicaran el tipo de actividad realizada, así como su duración y frecuencia. Luego, se calculó la intensidad de la actividad física en equivalentes metabólicos, así como el gasto de energía según la frecuencia, la duración y la intensidad del ejercicio. Finalmente, los datos se emplearon para estimar la cantidad de ejercicio físico semanal realizado durante el tiempo libre.

Para evaluar la actividad física relacionada con las tareas domésticas o laborales formales se obtuvo información mediante una pregunta directa efectuada a los pacientes, correspondiente a las últimas 2 semanas. Luego, se solicitó la descripción de la actividad realizada con el fin de estimar el nivel de energía consumida por semana durante el ejercicio, que osciló entre nulo y elevado. Un nivel intermedio de gasto energético se correspondió con una caminata enérgica de 30 minutos realizada la mayoría de los días. Los factores potenciales de confusión considerados fueron las variables sociodemográficas, relacionadas con el estilo de vida y el estado de salud. En este último caso se incluyeron el índice de masa corporal y el índice de comorbilidad de Charlson.

La mortalidad general fue analizada mediante estadística descriptiva. Luego, los autores aplicaron un modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariados, con el fin de conocer la asociación entre la actividad física y la mortalidad. También se evaluó la relación entre los diferentes tipos de actividad física y la mortalidad. En dicho análisis, tuvieron en cuenta los problemas vinculados con la causalidad inversa mediante la exclusión de los pacientes con enfermedades que afectaran el desempeño cotidiano. También se tuvo en cuenta la cantidad de internaciones relacionadas con afecciones cardiovasculares, entre otros factores. Los análisis fueron realizados mediante el programa SAS 9.4.

La evaluación, llevada a cabo durante un período de seguimiento de 7 años, permitió registrar un total de 515 fallecimientos, el 57% de los cuales tuvo lugar en hombres. Los pacientes con ECV que realizaban un nivel elevado de actividad física presentaron una disminución significativa del riesgo de mortalidad general, en comparación con los sujetos que manifestaron un nivel bajo o nulo de actividad física. Más aún, la actividad física moderada o elevada disminuyó el riesgo de mortalidad un 40%. Los autores sugieren que los pacientes con un nivel elevado de actividad física no difirieron significativamente de aquellos con un nivel moderado de actividad física al evaluar el riesgo de mortalidad general.

La aplicación de modelos de regresión multivariados permitió observar que el nivel de gasto energético generado por la actividad física predijo, en forma significativa, la mortalidad general. En este sentido, se sugirió una asociación inversa de tipo dosis-respuesta entre el nivel de actividad física relacionada con el tiempo libre y la mortalidad general de los pacientes con ECV. En cuanto a la asociación entre la actividad física relacionada con el trabajo y la mortalidad, los resultados fueron diferentes ya que la mortalidad fue superior entre los pacientes que tenían un nivel mayor de gasto energético vinculado con dicha actividad.

De acuerdo con los resultados del presente estudio efectuado en pacientes adultos con ECV, la realización de un volumen moderado o mayor de actividad física se asocia con una disminución del 40% del riesgo de mortalidad general, en comparación con lo observado en individuos más sedentarios. Dicho volumen de actividad física se correspondió con un gasto mayor o igual a 1000 calorías por semana. Los resultados coinciden con lo informado en un metanálisis de estudios realizados en pacientes con ECV.

Debe destacarse que el gasto energético máximo no se tradujo en una mayor reducción del riesgo de mortalidad general, en comparación con el gasto energético moderado, es decir, de 1000 a 1999 calorías semanales. Dicho gasto coincide con la realización de una caminata enérgica de 30 minutos de duración mínima la mayoría de los días de la semana. En coincidencia, en la actualidad se recomienda a los pacientes con ECV la realización de actividad física moderada con el fin de obtener resultados favorables sobre el estado de salud.

Los resultados mencionados tuvieron lugar aun al eliminar los datos correspondientes a los individuos con enfermedades crónicas más graves. Los efectos de la actividad física sobre la mortalidad fueron independientes según el contexto considerado. Los pacientes que realizaban actividad física durante su tiempo libre presentaron una asociación inversa entre el nivel de gasto energético y el riesgo de mortalidad general. En cambio, los individuos con el riesgo más bajo de mortalidad que realizaban actividad física relacionada con el trabajo fueron aquellos con niveles de gasto energético más bajos. Este resultado también fue corroborado al tener en cuenta covariables como las características sociodemográficas, el estilo de vida y las conductas de riesgo. Es posible que, en la población clínica, la asociación entre la mortalidad general y la actividad física relacionada con el tiempo libre difiera frente a la asociación hallada al considerar la actividad física vinculada con el trabajo. Esto se relacionaría con la existencia de mecanismos subyacentes diferentes que afectan la mortalidad de los pacientes con ECV. En este sentido, los autores mencionaron que los individuos que realizan actividad física relacionada con el tiempo libre obtienen beneficios como el disfrute, la satisfacción y la interacción social. Además, este tipo de actividad mejoraría el perfil cardiovascular y metabólico. Por el

contrario, la actividad física vinculada con el trabajo formal o doméstico tiene un carácter más obligatorio, repetitivo y rutinario, y puede representar una carga para el individuo. En consecuencia, un nivel elevado de actividad física relacionada con el trabajo se traduciría en una demanda excesiva para el sujeto.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron que el nivel de actividad física fue evaluado en forma subjetiva, lo cual podría asociarse con sesgos de recuerdo. Además, no se consideró la actividad física implicada en los traslados, ya sea mediante caminatas o mediante el uso de bicicletas. La naturaleza observacional del estudio impide la definición de asociaciones causales entre las variables evaluadas. Es necesario contar con estudios prospectivos de cohortes que permitan obtener más información sobre la correlación entre la actividad física y la mortalidad de los pacientes con ECV.

Los individuos con ECV que realizan un nivel moderado de actividad física obtienen beneficios en términos de disminución de la mortalidad general. Tanto la actividad física relacionada con el tiempo libre como aquella vinculada con el trabajo influyen sobre la mortalidad. No obstante, el efecto de la actividad física relacionada con el trabajo fue más beneficioso ante un nivel inferior de gasto energético, en tanto que el efecto de la actividad física vinculada con el tiempo libre fue más notorio ante la realización de un nivel moderado o elevado de ejercicio. En consecuencia, el beneficio de la actividad física sería óptimo en individuos que tienen un estilo de vida activo y que realizan ejercicio durante su tiempo libre.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/157524

10 - Efecto del Tratamiento con Atorvastatina en Comparación con Rosuvastatina en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo

Ishikawa Y, Itoh T, Morino Y y colaboradores

International Heart Journal 59(1):27-34, Ene 2018

Muchos estudios clínicos con ecografías intravasculares (EI) seriadas mostraron que el tratamiento con estatinas puede reducir el volumen de la placa coronaria. La terapia para reducir el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) mejoró la estabilidad de las placas y la función endotelial y hasta se observó regresión de las placas. El empleo reciente de una nueva metodología ecográfica denominada ecografía intravascular de retrodispersión integrada (EIRI) permitió la clasificación de las características tisulares de una placa coronaria. Las imágenes obtenidas presentaron elevada correlación con los hallazgos patológicos. La estabilidad de la placa puede potencialmente alcanzarse mediante la modificación en los contenidos de la placa (remoción

de lípidos de la placa rica en lípidos y aumento en el tejido fibroso), sin mejoría en el volumen de esta. En el estudio *Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin* (SATURN), con EI seriada en pacientes con angor, se compararon los efectos de rosuvastatina frente a atorvastatina, y se observó que tanto las estatinas hidrosolubles como las liposolubles conferían beneficios comparables en la reducción del volumen de la placa. Los autores realizaron el presente estudio para demostrar diferencias entre ambos tipos de estatinas respecto de sus efectos sobre la aterosclerosis coronaria y la composición de la placa en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA).

El estudio *The Atorvastatin versus Rosuvastatin in Patients with Acute Coronary Syndrome* (ATRAS) fue de tipo aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, realizado en un solo centro, para examinar el efecto del tratamiento con atorvastatina, en comparación con rosuvastatina, en pacientes con SCA. Los participantes habían recibido una intervención coronaria percutánea (ICP) luego de la EI, incluido el análisis tisular con EIRI, entre diciembre de 2008 y agosto de 2011. Los pacientes eran mayores de 20 años, con niveles de LDLc ≥ 100 mg/dl para hiperlipidemia sin tratamiento, de acuerdo con las guías de 2002 de la *American Heart Association* (ATP III). La presencia de SCA se definió por cumplir al menos dos de los siguientes criterios: síntomas y signos isquémicos, hallazgos electrocardiográficos de isquemia coronaria, aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) o prueba de troponina T positiva. Luego de 6 y 12 meses de la ICP se realizaron angiografía coronaria y EI. El criterio de valoración fue definido como: cambio porcentual en los perfiles lipídicos; modificación porcentual del volumen de la placa coronaria en EI en escala de grises; modificaciones halladas en las características tisulares de la placa luego de EIRI, y casos de muerte por todas las causas, internación por todas las causas de evento cardiovascular (CV) y nueva revascularización. Los pacientes fueron asignados al azar a atorvastatina 10 mg/día o rosuvastatina 2.5 mg/día dentro de las 48 horas de la ICP. Entre las estatinas liposolubles se eligió a la atorvastatina porque es la más frecuentemente indicada de esta familia de fármacos para tratar la dislipidemia en Japón. La rosuvastatina se eligió entre las estatinas hidrosolubles dado que el estudio previo mostró que atorvastatina 10 mg/día y rosuvastatina 2.5 mg/día tuvieron efectos iguales sobre los niveles de LDLc.

Respecto de la EI, el grosor de cada lesión de interés analizada era de 4 a 10 mm. Se identificó la superficie de la placa. Con respecto a la EIRI, el tejido de la placa coronaria se clasificó en 4 grupos: conjunto de lípidos, tejido fibroso, tejido fibroso denso o calcificación.

Fueron incluidos 67 pacientes con SCA entre diciembre de 2008 y agosto de 2011. En total, 37 individuos fueron asignados al azar a recibir atorvastatina y 30 pacientes, a tratamiento con

rosuvastatina. Completaron el estudio 18 sujetos asignados a atorvastatina y 17 pacientes tratados con rosuvastatina. La mediana de seguimiento fue de 7.3 ± 1.6 meses para el grupo de atorvastatina y de 7.8 ± 2.3 meses para el grupo de rosuvastatina. Los pacientes en el grupo de rosuvastatina eran ligeros pero significativamente de mayor edad que los del grupo de atorvastatina. Con respecto a la modificación del perfil lipídico, la concentración media de LDLc disminuyó de 138.1 ± 32.9 mg/dl al inicio del estudio a 80.8 ± 23.1 mg/dl en el seguimiento en el grupo de atorvastatina, y de 136.3 ± 34.1 mg/dl a 82 ± 25.8 mg/dl en el grupo de rosuvastatina; ambos resultados fueron significativos. No se observaron diferencias significativas en la modificación porcentual de los niveles de LDLc entre el inicio y final del seguimiento entre los grupos de atorvastatina y rosuvastatina. Los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) parecieron más elevados en el seguimiento, pero las diferencias no fueron significativas. Con respecto a los resultados de la EI en escala de grises, no se observó diferencia significativa en la medición de la longitud promedio entre los grupos de atorvastatina (8.6 ± 2.4 mm) y rosuvastatina (9.4 ± 1.7 mm). La placa, la luz y el volumen vascular iniciales no difirieron significativamente entre los grupos. El volumen de la placa se redujo significativamente de 82 ± 46.2 mm³ a 74.9 ± 41.3 mm³ en el grupo de atorvastatina y de 74.7 ± 35.3 mm³ a 67.7 ± 27 mm³ en el grupo de rosuvastatina. No se observaron diferencias significativas en la modificación porcentual de los volúmenes de las placas entre ambos grupos. El volumen del vaso disminuyó de 175.9 ± 75 mm³ a 171.2 ± 65.6 mm³ en el grupo de atorvastatina y de 164.8 ± 70.1 mm³ a 158 ± 67.2 mm³ en el grupo de rosuvastatina; el volumen de la luz aumentó de 93.9 ± 48 mm³ a 96.3 ± 40.3 mm³ y de 90.1 ± 47.4 mm³ a 90.0 ± 46.9 mm³, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en las modificaciones del vaso y de la luz vascular entre ambos grupos.

Con respecto a los resultados de EIRI, no se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos respecto de los volúmenes del conjunto de lípidos, de tejido fibroso, de tejido fibroso denso y calcificación al inicio. El volumen de la placa mostró una reducción significativa de 74 ± 37.7 mm³ a 65.2 ± 37.8 mm³ en el grupo de atorvastatina y de 67.6 ± 30.8 mm³ a 58.3 ± 22.1 mm³ en el grupo de rosuvastatina, entre el inicio y el final del seguimiento. No se registraron cambios significativos en el volumen del conjunto de lípidos entre el inicio y el seguimiento: 36.1 ± 19.5 mm³ a 34.7 ± 24.2 mm³ en el grupo de atorvastatina y de 34.9 ± 20.4 mm³ a 30.4 ± 16.2 mm³ en el grupo de rosuvastatina. El volumen de tejido fibroso disminuyó significativamente en ambos grupos, de 33.8 ± 20 mm³ a 27.5 ± 14.9 mm³ para atorvastatina y de 29.6 ± 13.6 mm³ a 24.8 ± 7.6 mm³ para rosuvastatina. No obstante, no se observaron diferencias significativas

en el porcentaje de los componentes de la placa de la arteria coronaria y modificaciones promedio en los componentes de la placa, en comparación entre el inicio y el seguimiento. Asimismo, los autores no pudieron identificar una correlación significativa entre las modificaciones de los niveles de LDLc y el volumen de la placa o los porcentajes relativos de la composición del conjunto de lípidos. Durante el seguimiento no ocurrieron casos de muerte o internación por causas CV. Se observaron cuatro casos de nueva revascularización en el grupo de atorvastatina y dos en el grupo de rosuvastatina; la diferencia no fue significativa.

En el presente estudio, los autores compararon el impacto del tratamiento con rosuvastatina y con atorvastatina, mediante EIRI, sobre el volumen de la placa y la composición de lesiones no relacionadas con infarto en pacientes con SCA. Como resultado, no observaron diferencias significativas respecto de la reducción del volumen de la placa al tratar a los pacientes con estatinas hidrosolubles o liposolubles. Más aún, la regresión en el volumen de la placa observado entre el inicio y el seguimiento para ambas estatinas se atribuyó a la reducción en los principales componentes fibróticos de las placas. En cuanto a las dosis, 10 mg de atorvastatina parecieron tener efectos similares a 2.5 mg de rosuvastatina respecto de la reducción de los niveles de LDLc y del volumen de la placa. Las estatinas han demostrado tener un efecto beneficioso sobre la reducción de la fibrosis en la hepatitis crónica y la fibrosis del riñón, lo que sugiere que las estatinas podrían reducir los componentes fibróticos de las placas coronarias mediante un mecanismo similar.

En conclusión, los efectos de las estatinas hidrosolubles y liposolubles sobre las modificaciones en el volumen y la composición de la placa coronaria parecen ser similares. Los autores señalan que se requieren más investigaciones para aclarar la diferencia en los efectos de las estatinas hidrosolubles y liposolubles sobre los componentes de la placa.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157535

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 21 (2018) 29-30

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	Señale la opción correcta sobre la administración de teneligliptina en pacientes con diabetes tipo 2.	A) Es eficaz. B) Es bien tolerada. C) Sus efectos no difieren según la edad. D) Permite reducir la hiperglucemia. E) Todas las opciones son correctas.
2	¿Cuáles son las ventajas de los nuevos anticoagulantes orales?	A) El perfil farmacodinámico predecible. B) La ausencia de necesidad de monitorización de laboratorio. C) La ausencia de interacciones significativas con otras drogas. D) La ausencia de interacciones significativas con los alimentos. E) Todas son correctas.
3	Señale la opción correcta sobre el tejido adiposo epicárdico:	A) Se encuentra próximo a los vasos coronarios. B) Afecta el funcionamiento de los vasos coronarios. C) Afecta el funcionamiento del miocardio. D) Secreta citoquinas. E) Todas son correctas.
4	¿Cuál de los siguientes fármacos no está recomendado para la reducción de la mortalidad al alta de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST?	A) Aspirina. B) Betabloqueantes. C) Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. D) Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. E) Bloqueantes de los canales de calcio.
5	¿Cuál sería el valor ideal del área valvular aórtica (AVA) para determinar la gravedad en pacientes con estenosis aórtica?	A) 1.3 cm ² . B) 0.99 cm ² . C) 0.80 cm ² . D) 0.5 cm ² . E) 1 cm ² .

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas las opciones son correctas.	La teneligliptina es un fármaco eficaz y bien tolerado que permite reducir la hiperglucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Sus efectos no difirieron significativamente según la edad de los pacientes.	E
2	Todas son correctas.	Entre las ventajas de los nuevos anticoagulantes orales se incluye el perfil farmacodinámico predecible y la ausencia de necesidad de monitorización de laboratorio y de interacciones significativas con otras drogas o con los alimentos.	E
3	Todas son correctas.	El tejido adiposo epicárdico se encuentra próximo a los vasos coronarios y afecta su funcionamiento, así como el funcionamiento del miocardio. Dicha afectación tiene lugar mediante la secreción de citoquinas.	E
4	Bloqueantes de los canales de calcio.	El tratamiento antiagregante plaquetario dual presenta una indicación de clase IA según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología. Los betabloqueantes tienen una indicación clase IIA, excepto en pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto anterior. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se indican con clase IA en presencia de insuficiencia cardíaca, diabetes o disfunción sistólica, y con clase II en el resto de los pacientes. Finalmente, los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides tienen una indicación de clase IB en caso de fracción de eyección menor que 40%, insuficiencia cardíaca o diabetes.	E
5	1 cm ² .	Esta situación intermedia de este subgrupo sugiere que el umbral de 1 cm ² para el AVA es el adecuado y que las propuestas para disminuir este valor a 0.8 cm ² dejarían afuera a esta población de individuos con características muy heterogéneas y que requieren una evaluación y toma de decisiones ajustada para cada caso.	E