

Serie **Cardiología**



Volumen 21, Número 3, Diciembre 2018

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 4

Artículos distinguidos

A - Daño cardíaco y renal en pacientes con hipertensión arterial y sobrepeso u obesidad
Federico Guerra, SIIC..... 5

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Factores de Riesgo, Mortalidad y Eventos Cardiovasculares en Pacientes con Diabetes Tipo 2
Rawshani A, Rawshani A, Gudbjörnsdóttir S y col.
New England Journal of Medicine
379(7):633-644, Ago 2018..... 7

2 - Tendencias y Factores de Riesgo en la Incidencia de Insuficiencia Cardíaca luego de un Infarto Agudo de Miocardio
Wellings J, Kostis J, Kostis W y col.
American Journal of Cardiology 122(1):1-5, Abr 2018 9

3 - Canagliflozina e Insuficiencia Cardíaca en la Diabetes Mellitus Tipo 2
Rådholm K, Figtree G, Neal B y col.
Circulation Mar 2018..... 11

4 - La Terapia con Betabloqueantes Reduce la Mortalidad en los Pacientes con Enfermedad Coronaria Sometidos a Revascularización Percutánea: Metanálisis de Resultados Ajustados
Peyracchia M, Errigo D, D'Ascenzo F y col.
Journal of Cardiovascular Medicine
19(7):337-343, Jul 2018 12

5 - Interrupción del Hábito de Fumar, Cambio en el Peso Corporal, Diabetes Tipo 2 y Mortalidad
Hu Y, Zong G, Sun Q y col.
New England Journal of Medicine
379(7):623-632, Ago 2018..... 14

6 - El Estudio Copenhagen General Population: Relación entre Hipercolesterolemia Familiar y Altos Valores de Colesterol Asociado con Lipoproteínas de Baja Densidad con Accidente Cerebrovascular Isquémico
Beheshti S, Madsen C, Nordestgaard B y col.
Circulation 138(6):578-589, Ago 2017 16

7 - Disfunción Microvascular Coronaria y Riesgo Cardiovascular en Pacientes Obesos
Bajaj N, Osborne M, Taqueti V y col.
Journal of the American College of Cardiology
72(7):707-717, Ago 2018..... 18

Novedades seleccionadas

8 - Discrepancias en la Metodología para la Toma de la Presión Arterial
Burkard T, Mayr M, Vischer A y col.
Heart 104(14):1173-1179, Jul 2018..... 21

9 - Estatinas a Alta Intensidad para la Prevención Cardiovascular en Pacientes Diabéticos
Giustino G, Colantonio L, Rosenson R y col.
Cardiovascular Drugs and Therapy, Ago 2018..... 22

Más Novedades seleccionadas..... 24-27
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, 1, 5-11
Bioquímica	1, 6, 10
Cirugía	4, 7
Cuidados Intensivos	9
Diabetología	1, 3, 5-7, 9, 10
Diagnóstico por Laboratorio	1, 6, 10
Educación Médica	8, 10
Emergentología	9
Endocrinología y Metabolismo	1, 3, 5-7, 10
Enfermería	8
Epidemiología	1-3, 6, 7, 11
Farmacología	3, 4, 9, 11
Genética Humana	6
Geriatría	1, 4, 5, 10, 11
Hematología	11
Medicina Familiar	1, 5, 11
Medicina Farmacéutica	4, 9, 11
Medicina Interna	A, 1, 4, 5, 7, 9-11
Nefrología y Medio Interno	A, 1, 10
Neumonología	11
Neurología	6
Nutrición	1, 5, 6
Salud Pública	1, 5, 10
Toxicología	5



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 Lotterberger, Olindo Martino¹, Jorge Máspero, Marcelo Melero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadasles, 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.siicsalud.com

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.siicsalud.com



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, Jean-Lion Guernonprez, Armenio Guimaraes, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithuralde, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lázzari, Eduardo Lecannelier, Rafael Leite Luna, José Luis López Sendón, Alberto Lorenzatti, 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 Heart Association (AHA)
Chest
Circulation
Circulation Research
Clinical Cardiology
Clinical Cardiology
of Cardiovascular Disease
Coronary Artery Disease
Critical Care Medicine
Current Journal Review
Current Opinion in Cardiology
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 Vascular 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 - Daño cardíaco y renal en pacientes con hipertensión arterial y sobrepeso u obesidad

Risk factors for cardiac and renal disease in hypertensive patients with overweight or obesity

Federico Guerra

Médico, Polytechnic University Marche, Ancona, Italia

Lucia Mancinelli, Médica, Ancona, Italia

Alessia Buglioni, Médica, Ancona, Italia

Valentina Pierini, Médica, Ancona, Italia

Alessandro Rappelli, Professor, Ancona, Italia

Paolo Dessí-Fulgheri, Professor, Ancona, Italia

Riccardo Sarzani, Professor, Ancona, Italia

Una revisión reciente de las guías europeas para el tratamiento de la hipertensión arterial ha puesto de manifiesto la utilidad de la valoración del daño subclínico cardíaco y renal para predecir el riesgo y evitar eventos cardiovasculares.¹

Entre todos los marcadores de daño renal subclínico, el incremento moderado de la excreción urinaria de proteínas, es decir la microalbuminuria (MA), parece tener un papel decisivo en este sentido, ya que es un factor de riesgo fácil de obtener y determinar, de bajo costo y confiable.² El objetivo del presente estudio fue analizar la asociación entre la excreción de albúmina, valorada como cociente entre albúmina y creatinina (CAC), y la masa del ventrículo izquierdo (MVI), de manera dependiente o independiente del síndrome metabólico (SM) en pacientes hipertensos con sobrepeso u obesidad.

En el estudio transversal se evaluaron 302 pacientes consecutivos derivados al Centro de Hipertensión entre enero de 2006 y abril de 2009 por dificultades para el control de la presión arterial. Se incluyeron pacientes con hipertensión arterial esencial no tratada o con terapia antihipertensiva estable en los seis meses previos; los enfermos debían presentar sobrepeso u obesidad, es decir, índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m².

Se excluyeron los pacientes de más de 65 años (con el objetivo de reducir los factores de confusión asociados con la edad), los enfermos con poca adhesión al tratamiento antihipertensivo, los sujetos con insuficiencia cardíaca clase III o IV de la *New York Heart Association* (NYHA) o con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 50\%$ y los pacientes con insuficiencia cardíaca, neoplasias u otras enfermedades sistémicas graves. Tal como lo establecen las guías actuales,³ en los enfermos con indicación clínica se realizó una evaluación completa destinada a excluir formas secundarias de hipertensión arterial. También se excluyeron los enfermos con datos clínicos, de laboratorio o ecocardiográficos incompletos. Luego de la selección,

180 enfermos reunieron los criterios de inclusión y exclusión y fueron incorporados en la investigación.

El análisis univariado de regresión lineal mostró una relación positiva entre el logCAC y la MVI, expresada como MVI/talla (*height* [h])^{2.7} o MVI/superficie corporal, como también una correlación directa entre el logCAC y otros parámetros ecocardiográficos. Mediante modelos de regresión lineal de variables múltiples se analizó el papel independiente de los factores de riesgo de MVI/h^{2.7}. En el modelo en el cual se incluyeron el logCAC, el IMC, el SM, la edad, la duración de la hipertensión arterial, el índice estimado de filtrado glomerular, el tabaquismo y el *Treatment Intensity Score*, solo el logCAC, el IMC y la duración de la hipertensión arterial se asociaron de manera independiente con la MVI/h^{2.7}. En un modelo similar, en el cual se incluyeron los distintos componentes definitorios del SM, en vez del SM (presión arterial sistólica [PAS], presión arterial diastólica, circunferencia de la cintura, glucemia en ayunas, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos, además del diagnóstico de diabetes o dislipidemia), se observaron resultados similares: solo el logCAC, el IMC, la duración de la hipertensión arterial y la PAS se vincularon de manera independiente con la MVI/h^{2.7}.

Los modelos de regresión lineal también mostraron una asociación positiva entre el logCAC y el puntaje de riesgo Framingham ($\beta = 0.155$; $p = 0.039$); sin embargo, la asociación no parece independiente de las variables que se utilizaron para calcular el riesgo cardiovascular a los diez años.

En un modelo de regresión lineal usado para determinar cuáles componentes del SM se asocian independientemente con el CAC se comprobó que tanto la PAS como la glucemia en ayunas se vinculan de manera independiente con el CAC.

El principal hallazgo del estudio fue la observación de que, en los pacientes hipertensos con obesidad o sobre-

peso, el daño orgánico subclínico cardíaco y renal se relaciona fuertemente, y la asociación no es modificada por la presencia o ausencia del SM como entidad. En cambio, cuando se consideran los componentes del SM, la PAS es la única variable que se vincula de manera independiente con la hipertrofia del ventrículo izquierdo, junto con la duración de la hipertensión arterial, el IMC y el logCAC, factores que no definen al SM.

En la fisiopatogenia de la hipertrofia del ventrículo izquierdo participan factores hemodinámicos y no hemodinámicos.^{4,5} La presión arterial es el principal determinante de la sobrecarga hemodinámica izquierda y, por ende, de la hipertrofia ventricular.^{3,5} A partir de los datos se confirma la fuerte relación entre la hipertensión arterial y la hipertrofia del ventrículo izquierdo, por medio de la PAS elevada y la duración de la hipertensión arterial. Los hallazgos del estudio, en similitud con lo referido con anterioridad para los pacientes hipertensos no tratados,⁶ avalan la hipótesis de que el efecto importante de la presión arterial sobre la estructura cardíaca excede al asociado con las restantes variables antropométricas y de riesgo metabólico que definen el SM, con excepción, tal vez, del nivel de adiposidad.

La obesidad representa un factor de riesgo hemodinámico y no hemodinámico para la hipertrofia del ventrículo izquierdo, incluso de manera independiente de la presión arterial.⁴ Incluso más, el IMC aumentado, el índice de

adiposidad más comúnmente analizado y utilizado, se asocia, en sí mismo, con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y metabólicas.³ En los modelos de regresión del presente estudio, el IMC se vinculó de manera positiva con la hipertrofia ventricular; la relación se mantuvo independiente del SM, como entidad, y de la circunferencia de cintura, como componente individual, tal como se refirió con anterioridad en una cohorte más amplia de pacientes hipertensos con sobrepeso u obesidad.⁷ En este contexto, parece razonable preferir el IMC, y no la circunferencia de la cintura, por su confiabilidad como factor de riesgo de daño orgánico subclínico.

Además de la presión arterial y el IMC, el CAC se relaciona con el daño cardíaco, definido por la MVI y la hipertrofia del ventrículo izquierdo, de manera independiente del SM. La MA, valorada en una muestra de orina matutina, es un índice válido y de bajo costo para predecir daño cardíaco y riesgo cardiovascular aumentado en los pacientes hipertensos, de manera independiente del SM. Por otra parte, el SM no constituye un factor de riesgo independiente de daño cardíaco porque no aporta información adicional en comparación con la sumatoria de sus componentes individuales (especialmente la PAS y la adiposidad, valorada con el IMC) a la relación que existe entre el daño orgánico subclínico cardíaco y renal. Por ende, parece oportuno repetir el enunciado de Reaven: "Síndrome metabólico: que descanse en paz".⁸

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

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

Lista de abreviaturas y siglas

MA, microalbuminuria; CAC, cociente entre albúmina y creatinina; MVI, masa del ventrículo izquierdo; SM, síndrome metabólico; IMC, índice de masa corporal; NYHA, New York Heart Association; PAS, presión arterial sistólica; h, talla (*height*).

Cómo citar este artículo

Guerra F, Mancinelli L, Buglioni A, Pierini V, Rappelli A, Dessì-Fulgheri P, Sarzani R. Daño cardíaco y renal en pacientes con hipertensión arterial y sobrepeso u obesidad. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 21(3):5-6, Dic 2018.

How to cite this article

Guerra F, Mancinelli L, Buglioni A, Pierini V, Rappelli A, Dessì-Fulgheri P, Sarzani R. Cardiac and renal disease in hypertensive patients with overweight or obesity. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 21(3):5-6, Dic 2018.

Autoevaluación del artículo

En los pacientes con hipertensión arterial y sobrepeso u obesidad, el síndrome metabólico representaría un factor de riesgo de hipertrofia del ventrículo izquierdo, de manera independiente de la edad y la presión arterial sistólica.

¿Cuál de los siguientes componentes del síndrome metabólico predice la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo en los pacientes con hipertensión arterial y sobrepeso u obesidad?

A, El nivel de adiposidad; B, El nivel de triglicéridos; C, El nivel de colesterol total; D, El nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; E, Todos ellos.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/129111

Conexiones temáticas

Los informes de Trabajos Distinguidos se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



Trabajos Distinguidos Cardiología 21 (2018) 7-20

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 SICC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Factores de Riesgo, Mortalidad y Eventos Cardiovasculares en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Rawshani A, Rawshani A, Gudbjörnsdóttir S y colaboradores

Sahlgrenska Academy, Gothenburg, Suecia

[Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes]

New England Journal of Medicine 379(7):633-644, Ago 2018

Los pacientes con diabetes tipo 2 sin los principales factores de riesgo, parecen tener poco o ningún exceso de riesgo de mortalidad, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular.

El riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares es 2 a 4 veces más alto en los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2), en comparación con el resto de la población. Las medidas destinadas a corregir los factores aislados de riesgo, como los niveles elevados de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), presión arterial y colesterol tienden a evitar o retrasar las complicaciones de la DBT2. En el estudio Steno-2, las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas que lograron corregir todos los factores de riesgo se asociaron con reducciones importantes y sostenidas en el riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares, respecto de las medidas de cuidado estándar.

En el presente estudio nacional de cohorte realizado en Suecia se analizaron las asociaciones entre el exceso de riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares en pacientes con DBT2, y el número de factores de riesgo en el espectro de los valores sugeridos en las guías clínicas, respecto de controles comparables en edad, sexo y municipio. Se estimó la fortaleza de las correlaciones entre las distintas variables y los criterios de valoración, como también las vinculaciones entre la evolución y cada uno de los factores seleccionados de riesgo, es decir los niveles de HbA_{1c}, la presión arterial sistólica (PAS) y los niveles séricos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc).

Pacientes y métodos

La información necesaria se obtuvo a partir del *Swedish National Diabetes Register*. La DBT2 se definió con criterios epidemiológicos, es decir sobre la base del tratamiento nutricional, con fármacos hipoglucemiantes o insulina (aplicable solo a los pacientes de 40 años o más en el momento del diagnóstico), y agentes antihipertensivos. Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes que tuvieron, al menos, un registro en el sistema entre enero de 1998 y diciembre de 2012. Al inicio, para

cada paciente con diabetes se seleccionaron 5 controles sin diabetes, comparables en edad, sexo y lugar de residencia.

Se analizaron dos cohortes de enfermos con DBT2. En la primera de ellas se excluyeron los sujetos con antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM) o amputaciones, los pacientes en diálisis o sometidos a trasplante renal y los participantes con índice de masa corporal (IMC) inferior a 18.5 kg/m². En la segunda cohorte se excluyeron enfermos con los mismos antecedentes y, además, los pacientes con enfermedad coronaria, fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca.

Los criterios de valoración fueron la mortalidad por cualquier causa, el IAM fatal o no fatal, el ACV fatal o no fatal y la internación por insuficiencia cardíaca. Los pacientes fueron seguidos hasta la aparición de algún evento definitorio, o hasta diciembre de 2013 para todas las variables, con excepción de la mortalidad por cualquier causa, en cuyo caso el seguimiento finalizó en diciembre de 2014.

Se calcularon los índices crudos de incidencia, como eventos por cada 10 000 personas/años de seguimiento, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). En los modelos de regresión de Cox se incluyeron diversos factores de confusión.

En los análisis principales se estimó el riesgo de cada variable entre los pacientes con DBT2, según el número de factores de riesgo en el espectro de la normalidad, respecto de los controles. Se consideraron 5 factores específicos de riesgo: la HbA_{1c} (valor umbral del 7% o más alto [≥ 53 mmol/mol]); la PAS y la presión arterial diastólica (PAD), con umbrales ≥ 140 y 80 mm Hg, respectivamente; la presencia de microalbuminuria o macroalbuminuria; el tabaquismo, y los niveles séricos de LDLc (umbral ≥ 2.5 mmol/l o 97 mg/dl).

Se crearon modelos separados de Cox para cada categoría de edad, en relación con la edad basal (< 55 años, 55 a < 65 años, 65 a < 80 años y 80 años o más). Se tuvo en cuenta la duración de la diabetes. Para los enfermos con diabetes se analizó la importancia relativa de cada factor de riesgo (R²) en términos de la predicción de la variable de valoración (probabilidad atribuible a cada factor).

Resultados

Fueron analizados 271 174 pacientes con DBT2 y 1 355 870 controles. La mediana del seguimiento para todos los participantes fue de 5.7 años, período en el cual se produjeron 175 345 fallecimientos. Se dispuso de información sobre los 5 factores de riesgo para el 35.6% de los enfermos con DBT2 (n = 96 673). La

edad promedio de los enfermos fue de 60.6 años y el 49.4% era de sexo femenino.

Riesgo de eventos cardiovasculares

Durante el seguimiento fallecieron 37 825 enfermos con DBT2 (13.9%) y 137 520 controles (10.1%). Se comprobó un incremento gradual de los *hazard ratios* (HR) para cada variable adicional que no estaba en el espectro de normalidad, entre los pacientes con DBT2; el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad asociado con la diabetes disminuyó, también gradualmente, desde los sujetos más jóvenes a los grupos de más edad. Los enfermos diabéticos de 80 años o más presentaron el menor incremento del riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad, respecto de los controles. En la totalidad de la cohorte, los pacientes con DBT2 que no presentaron variables anormales tuvieron un riesgo marginalmente más alto de mortalidad, respecto de los controles (HR = 1.06; IC 95%: 1.0 a 1.12).

Los pacientes de 80 años o más al inicio y sin factores de riesgo anormales presentaron el HR más bajo, en comparación con los controles, para el IAM en la totalidad de los grupos (HR = 0.72; IC 95%: 0.49 a 1.07). Globalmente, los pacientes con DBT2 sin factores de riesgo tuvieron riesgo más bajo de IAM que los controles (HR = 0.84; IC 95%: 0.75 a 0.93); el HR para el ACV fue de 0.95 (IC 95%: 0.84 a 1.07). Tal como ocurrió para el IAM se observó un incremento del riesgo de ACV en los sujetos más jóvenes y por cada variable de riesgo con valores anormales.

Los pacientes con DBT2 de menos de 55 años y con 5 variables anormales presentaron el mayor exceso de riesgo de internación por insuficiencia cardíaca, entre todas las variables analizadas (HR respecto de los controles = 11.35; IC 95%: 7.16 a 18.01). El HR global de internación por insuficiencia cardíaca en los enfermos sin variables de riesgo anormales, respecto de los controles, fue de 1.45 (IC 95%: 1.34 a 1.57).

Fortaleza y niveles de los factores de riesgo en los pacientes con DBT2

Los 5 factores predictivos de mayor fuerza, en términos de la mortalidad, en los enfermos con DBT2 fueron el tabaquismo, la actividad física, el estado civil, los niveles de HbA_{1c} y el uso de estatinas. Los niveles más bajos de HbA_{1c}, respecto de los recomendados en las guías vigentes, se asociaron con menor riesgo de muerte.

Los factores de mayor fuerza para la predicción del riesgo de IAM fueron los niveles de HbA_{1c}, la PAS, los niveles de LDLc, la actividad física y el tabaquismo; se comprobó una asociación lineal entre estos factores y el riesgo de IAM.

Los factores predictivos de mayor fuerza para el ACV fueron los niveles de HbA_{1c}, la PAS, la duración de la diabetes, la actividad física y la fibrilación auricular.

Niveles por debajo de los recomendados para la HbA_{1c} y la PAS se asociaron con riesgos más bajos de ACV.

Los principales factores predictivos de internación por insuficiencia cardíaca fueron la fibrilación auricular y el IMC alto; el índice bajo de filtrado glomerular estimado y los niveles altos de HbA_{1c} también anticiparon esta variable de evolución. El riesgo de internación por insuficiencia cardíaca fue marginalmente más bajo en los sujetos con niveles de HbA_{1c} < 53 mmol/mol. La concentración de HbA_{1c} fue el primero o el segundo factor más importante para la predicción del riesgo de las variables de valoración en 5 de 8 modelos. El tabaquismo fue el factor de más fuerza para predecir la mortalidad.

Fortaleza relativa de los factores de riesgo y probabilidad (explained log likelihood)

En los modelos en los cuales se aplicó el riesgo relativo explicado (R²) se observaron esencialmente los mismos resultados.

Discusión

El presente estudio indica que los pacientes con DBT2 con presencia de 5 factores seleccionados de riesgo en el espectro de la normalidad tienen, como máximo, un riesgo marginalmente más alto de mortalidad, ACV o IAM en comparación con la población general, es decir que la "normalización" de esos 5 factores de riesgo permitiría, en teoría, eliminar el exceso de riesgo de desenlace clínico desfavorable, con excepción de la internación por insuficiencia cardíaca. Los hallazgos también revelan que los beneficios que se pueden obtener a partir de los tratamientos más intensivos son más importantes, incluso, en los enfermos más jóvenes.

Los estudios contemporáneos por lo general fueron diseñados para valorar la incidencia acumulada de eventos cardiovasculares en pacientes con diversos factores de riesgo (hiperglucemia, hipertensión arterial, dislipidemia y microalbuminuria) tratados de manera intensiva, en comparación con los sujetos que reciben terapia convencional. Los estudios de observación y los ensayos clínicos aleatorizados refirieron resultados heterogéneos en relación con los niveles de HbA_{1c} por debajo de los umbrales que se consideran en la actualidad (< 7%), en términos de los eventos cardiovasculares y la mortalidad.

En el presente estudio, los niveles anormales de HbA_{1c} fueron el factor predictivo de más fuerza para todas las variables de valoración, y especialmente para los eventos aterotrombóticos. En relación con el riesgo de internación por insuficiencia cardíaca, la presencia de fibrilación auricular, el IMC elevado, los valores de HbA_{1c} altos y la disfunción renal fueron fuertes factores predictivos de riesgo, de modo que, en la aparición de insuficiencia cardíaca, los mecanismos cardiorrenales tendrían importancia fisiopatogénica decisiva. El IMC elevado incrementó más el riesgo de insuficiencia cardíaca que las otras variables de valoración, un hallazgo importante ya que los enfermos con diabetes tienen, en general, más peso que los controles.

La PAS fue un factor central de riesgo para casi todas las variables de valoración en los individuos con diabetes; las cifras más bajas de PAS reducen significativamente el riesgo de IAM y ACV en estos pacientes.

En conclusión, los pacientes con DBT2 que tienen 5 factores de riesgo en el espectro de normalidad parecen tener poco o ningún exceso de riesgo de mortalidad, IAM y ACV, en comparación con la población general.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158457

2 - Tendencias y Factores de Riesgo en la Incidencia de Insuficiencia Cardíaca luego de un Infarto Agudo de Miocardio

Wellings J, Kostis J, Kostis W y colaboradores

Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, EE.UU.

[Risk Factors and Trends in Incidence of Heart Failure Following Acute Myocardial Infarction]

American Journal of Cardiology 122(1):1-5, Abr 2018

Los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca, luego de un infarto agudo de miocardio tienen peor pronóstico. El presente estudio evaluó la incidencia de insuficiencia cardíaca luego de un primer infarto durante un período de 15 años.

A pesar de los avances en el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM), que lograron una disminución de la mortalidad, la insuficiencia cardíaca (IC) continúa siendo una complicación importante. Quienes la presentan poseen un riesgo más elevado de resultados adversos; entre ellos, IAM recurrente, hospitalización prolongada, accidente cerebrovascular, arritmias ventriculares, paro cardíaco y muerte.

Los estudios publicados acerca de las asociaciones de la IC y su incidencia luego de un IAM son contradictorios, ya que algunos informan una tendencia creciente y otros, decreciente.

El objetivo del presente informe fue investigar la tasa de pacientes que presentaron IC luego de un primer IAM ingresados en los hospitales de Nueva Jersey (EE.UU.), evaluar los cuadros comórbidos asociados con la aparición de IC y examinar las tendencias en el tiempo de dichas tasas, desde el año 2000 hasta el año 2015.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, con seguimiento a 5 años, en el cual se obtuvieron datos acerca de pacientes que fueron ingresados a los hospitales no federales de Nueva Jersey por un primer episodio de IAM y que, por lo tanto, no habían sido admitidos en los 5 años previos por esta misma causa.

Los datos fueron extraídos del Sistema de Adquisición de Datos de Infarto de Miocardio (MIDAS, por su sigla en inglés). Este consiste en una base de datos estatal que reúne todas las admisiones por enfermedades

cardiovasculares a hospitales no federales de Nueva Jersey, el motivo de ingreso, los detalles del alta y hasta 8 diagnósticos adicionales, con un seguimiento longitudinal de hasta 30 años. Sus referencias se fusionan con los archivos de registro de defunción de Nueva Jersey por fecha y causa de muerte. La información de defunción se valida por medio del Índice Nacional de Defunciones para las muertes fuera del estado.

Se utilizaron los códigos de facturación de la 9° Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) para codificar los diagnósticos.

Se incluyeron los datos de los pacientes mayores de 18 años que ingresaron entre los años 2000 y 2015 con códigos de IAM transmural, IAM subendocárdico y otros no especificados. Se excluyeron del análisis los pacientes con cáncer.

Se estimó la tasa de ingresos por IC a los 30 días, 90 días, 180 días, 1 año y 5 años. Se seleccionaron como covariables datos demográficos como la edad, el sexo y el año del primer IAM, así como las comorbilidades, entre ellas la hipertensión arterial, la diabetes, la enfermedad hepática crónica, la enfermedad renal crónica (ERC), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las alteraciones en el metabolismo lipídico.

Para el análisis estadístico se recurrió al *software* R versión 3.4.1. Los *odds ratio* (OR) para el ingreso por IC, muerte por cualquier causa y el resultado combinado de ambas variables luego del alta por IAM fueron estimados mediante la utilización de modelos lineales generalizados con regresión logística.

Los modelos estimaron el OR a los 30, 90, 180 días, 1 año y 5 años, ajustado por edad, sexo, origen étnico, primer año de alta de IAM, tipo de seguro y antecedente de hipertensión arterial, diabetes, enfermedad hepática crónica, ERC, EPOC y dislipemia. Además, se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox para estimar los *hazard ratios* (HR) de los reingresos por IC asociados con los factores de riesgo anteriores.

Resultados

Desde el año 2000 hasta el año 2015, 109 717 pacientes fueron ingresados con un primer IAM en Nueva Jersey. La media de edad de los pacientes dados de alta vivos luego de un IAM fue de 63.3 (desviación estándar [DE]: 14.4). El 34% de los individuos eran mujeres; alrededor de la mitad (53.8%) tenían un seguro comercial y el 37.3%, Medicare.

Las tasas de ingreso por IC en los pacientes con IAM dados de alta vivos en el año 2000 fueron de 0.9%, 1.9%, 2.84%, 3.48% y 7.21% a los 30, 90, 180 días, 1 año y 5 años, respectivamente. Estas tasas fueron significativamente menores en el año 2015, con valores de 0.67%, 1.1%, 1.3%, 1.4% y 1.4%, en el mismo orden, para los mismos períodos de seguimiento.

Por lo tanto, al año de seguimiento, la tasa de admisión por IC en dichos pacientes disminuyó en un 60% (de 3.48% en el año 2000 a 1.4% en el año 2015). A los 5 años de seguimiento, el descenso fue más pronunciado, desde 7.21 a 1.4, para los mismos años, que corresponde a un 80%.

Las muertes por cualquier causa, así como el resultado combinado de ingreso por IC y muerte también mostraron una tendencia decreciente.

Se realizaron estimaciones por modelos de regresión logística ajustados para todos los factores de riesgo nombrados anteriormente. La mayor edad; el sexo femenino; el antecedente de diabetes, de hipertensión arterial, de ERC y de EPOC, y poseer el seguro Medicare, en contraste con otro seguro comercial, se asociaron con mayor riesgo de ingresos por IC o muerte ($p < 0.001$). El antecedente de dislipidemia mostró una asociación negativa con la IC. Los HR de regresión de Cox arrojaron resultados similares a las regresiones logísticas para el ingreso por IC.

No hubo diferencias significativas en la tasa de IC entre el IAM transmural o subendocárdico (OR ajustado: 0.96; IC 95%: 0.90 a 1.03; $p = 0.241$). La revascularización se asoció con descenso pronunciado en los ingresos por IC (OR ajustado: 0.22; IC 95%: 0.19 a 0.25; $p < 0.001$ para intervención coronaria percutánea [ICP] y OR: 0.44; IC 95%: 0.38 a 0.51; $p < 0.001$ para cirugía de derivación aortocoronaria [CABG]).

Discusión

El presente estudio mostró, en pacientes que presentaron un primer IAM y que fueron dados de alta vivos, una reducción en la tasa de ingresos posteriores por IC del 60% en el primer año de seguimiento y del 80% a los 5 años, durante el período estudiado (2000 a 2015). Así también se observaron descensos en la mortalidad por cualquier causa y en el resultado de la combinación de ingresos por IC y de muerte. Según los autores, este es el primer estudio que informa datos extraídos de una base de datos estatal con toda la información incluida.

Múltiples investigaciones, llevadas a cabo durante períodos comprendidos entre 1979 y 2010, con distintos plazos de seguimiento, realizadas en diversos países como Estados Unidos, Dinamarca, Suecia y Australia, y que estudiaron poblaciones variables, han informado descensos en la incidencia de IC luego de un IAM de entre un 10% y un 40%, como también en la tasa de hospitalización y de mortalidad por esta causa. Un estudio realizado entre 1975 y 2001 observó un aumento en la incidencia de IC luego de un IAM, situación que fue atribuida a la mayor supervivencia de pacientes con IAM grave debido a los nuevos tratamientos aplicados.

Probablemente, uno de los motivos del descenso en la incidencia de IC luego de un IAM se relacione con el uso creciente de biomarcadores sensibles que permiten detectar IAM más pequeños y, por consiguiente, con menor riesgo de manifestar IC. Además, las nuevas modalidades de tratamiento, tanto para el IAM como para la IC, con medicación más adecuada y con rápida aplicación de las terapias de reperfusión, podrían contribuir a esta declinación.

La aparición de IC estuvo asociada con mayor edad, sexo femenino, antecedentes de diabetes y ERC, de

manera similar a lo encontrado en estudios previos, los cuales destacaron como predictores de IC a la edad, el antecedente de diabetes y de hipertensión arterial, la dislipidemia, un IAM previo, una revascularización previa, el IAM de cara anterior con elevación del segmento ST, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la tasa cardíaca basal aumentada, la presión arterial sistólica baja y la presión de pulso baja.

En el presente artículo, la revascularización, tanto con ICP como con CABG, se asoció con un descenso pronunciado en los ingresos por IC.

Solo unos pocos estudios analizaron la relación entre la aparición de IC luego de un IAM y la presencia de EPOC, ERC o poseer Medicare o un seguro comercial, tal como lo hizo esta investigación.

La prevalencia de IAM e IC es mayor en los pacientes con ERC; además, la evolución de las enfermedades cardíacas en ellos es más acelerada y con peores resultados.

El hecho de poseer el seguro de salud Medicare, en comparación con otro seguro comercial, se relacionó con mayor riesgo de presentar IC. Es necesario examinar y confirmar este dato con estudios a nivel nacional para determinar sus causas potenciales.

Se observó que los pacientes con dislipidemia presentaron una asociación negativa con la aparición de IC, en contraste con lo informado por otros estudios. Probablemente, este hallazgo se deba al efecto protector de la terapia con estatinas que utilizan estos pacientes. Como apoyo a esta teoría, una investigación informó que el tratamiento con estatinas no disminuye todas las causas de muerte, pero desciende significativamente la tasa de hospitalización y el empeoramiento de la IC.

Como limitaciones, la base de datos MIDAS, si bien es completa e incluye todas las admisiones no federales para IAM de Nueva Jersey, no provee datos sobre otros factores de riesgo, como tabaquismo, no informa acerca de medicaciones, etiología y gravedad de la IC, hospitalizaciones y muertes fuera del estado y sobre la influencia de otros confundidores desconocidos.

Conclusiones

El presente estudio estatal indicó que la tasa de ingresos por IC luego del alta en pacientes con un primer IAM, así como la mortalidad por cualquier causa, descendieron notablemente desde el año 2000 hasta el año 2015.

La mejor comprensión de los factores de riesgo para la aparición de IC, la implementación temprana y eficaz de los tratamientos y las modificaciones en el estilo de vida conducirán a mejores resultados.

Una mayor exploración de las tendencias en la incidencia de IC luego de un IAM a nivel nacional podría proporcionar una mejor comprensión de las razones detrás de estos cambios y, finalmente, conducir a estrategias para disminuir la morbilidad y la mortalidad por IC.

3 - Canagliflozina e Insuficiencia Cardíaca en la Diabetes Mellitus Tipo 2

Rådholm K, Figtree G, Neal B y colaboradores

University of New South Wales, Sidney, Australia; Janssen Research and Development LLC, Titusville, EE.UU.

[Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus Results from the CANVAS Program]

Circulation Mar 2018

Un estudio evaluó los efectos de la canagliflozina en cuanto a riesgo cardiovascular e insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2.

La canagliflozina es un inhibidor del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2, por su sigla en inglés), que se ha asociado con la reducción del riesgo cardiovascular.

La diabetes tipo 2 (DBT2) se asocia con un aumento significativo en el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, enfermedad renal e insuficiencia cardíaca (IC).

La IC en pacientes con DBT2 tiene origen en la disfunción microvascular y macrovascular, la sobrecarga de volumen, las alteraciones en la función renal y los efectos directos de la resistencia a la insulina y la diabetes en los cardiomiocitos. En pacientes con IC y DBT2, la mortalidad es superior a la de cada una de estas afecciones por separado.

Algunos estudios han evaluado los efectos de los inhibidores del SGLT2, demostrando reducción en los riesgos de hospitalización. El presente estudio buscó analizar los efectos de la canagliflozina en cuanto a eficacia y seguridad, en pacientes con antecedentes de IC y en sujetos sin estos.

Métodos

El diseño del programa consta de 2 estudios, llamados *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) y *CANVAS-Renal* (CANVAS-R). Un total de 667 centros en 30 países se involucraron para la realización y cierre del estudio al obtener un número mayor o igual a 688 eventos cardiovasculares y un número mayor o igual a 78 semanas de seguimiento. En cuanto a los criterios de inclusión, el programa incluyó hombres y mujeres con diagnóstico de DBT2, con valores de hemoglobina glucosilada $\geq 7.0\%$ y $\leq 10.5\%$, con filtrado glomerular estimado > 30 ml/min/1.73 m². Además, debían tener una edad ≥ 30 años y antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica sintomática, o bien tener ≥ 50 años con al menos 2 factores de riesgo cardiovascular. Fueron excluidos los pacientes con IC en clase IV según la *New York Heart Association*.

Luego de un período de dos semanas de ciego simple, con comienzo del protocolo con placebo, se aleatorizó a los pacientes y se asignaron a grupos de canagliflozina 300 mg, canagliflozina 100 mg y placebo. En el CANVAS-R se asignó a los participantes a grupos de placebo y de canagliflozina 100 mg, con la titulación opcional a canagliflozina 300 mg a partir de

la semana 13. El seguimiento se realizó presencialmente en 3 visitas agendadas al primer año y en intervalos de cada 6 meses. En estos seguimientos se interrogó sobre eventos que fueran objetivos primarios y secundarios y sobre eventos adversos serios. Cada 26 semanas se realizaron determinación de la creatinina sérica y del filtrado glomerular.

Los criterios principales de valoración del estudio fueron muerte de causa cardiovascular o bien hospitalización por IC.

Los criterios secundarios de valoración se definieron como la IC fatal u hospitalizada, los eventos cardiovasculares (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocárdico no letal, e infarto no letal) y el deterioro importante de la función renal, entre otros.

Los objetivos en cuanto a seguridad fueron todos los eventos adversos serios y los eventos adversos que conllevaran a interrupción del tratamiento, amputación, fractura, eventos relacionados con diuresis osmótica (poliuria, polaquiuria, nocturia, entre otras) y eventos vinculados con depleción de volumen. Los criterios de valoración se establecieron como todos los eventos cardiovasculares y renales, la muerte y las fracturas.

Resultados

En el programa CANVAS participaron 10 142 pacientes con DBT2, con un período de seguimiento medio de 188.2 semanas. La media de edad fue de 63.3 años, y el 35.8% fueron mujeres. La duración media de la diabetes fue de 13.5% y el 65.5% de los participantes tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular. Un total de 1461 pacientes (14.4%) tuvieron IC al inicio del estudio, y en esta población se produjeron 203 fallecimientos por causa cardiovascular o eventos de hospitalización por IC. Estos pacientes presentaron diferencias significativas con respecto al resto de la muestra del estudio en cuanto a aspectos demográficos, antecedentes y por tener, además, mayor número de tratamientos farmacológicos concomitantes. Entre los pacientes que no presentaron IC al inicio del tratamiento se informaron 449 defunciones por causa cardiovascular o eventos de hospitalización por IC.

En comparación con el placebo, la canagliflozina se asoció con riesgo significativamente menor de muerte cardiovascular o de hospitalización por IC. De esta forma, los pacientes con antecedentes de IC son los que obtendrían un beneficio en relación con aquellos sin IC al inicio del tratamiento.

Los individuos en tratamiento con canagliflozina presentaron menor recurrencia de hospitalizaciones por IC durante el período de seguimiento, en comparación utilizaban placebo.

Los efectos de la canagliflozina, en comparación con el placebo, fueron comparables en pacientes con IC o sin esta al inicio del estudio, en cuanto a: eventos cardiovasculares graves, muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, mortalidad por todas las causas y deterioro grave de la función renal. Los pacientes con IC tuvieron un

riesgo absoluto mayor en la mayoría de los criterios de valoración.

En relación con la seguridad, en la comparación el placebo, la canagliflozina se asoció con aumento en el riesgo de amputación, fracturas y depleción de volumen. El riesgo de eventos relacionados con la diuresis osmótica, otro riesgo establecido del tratamiento fue significativamente menor en los pacientes con antecedentes de IC, en comparación con aquellos sin esta alteración.

Discusión

En los pacientes con DBT2 y enfermedad cardiovascular o con alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares que fueron tratados con canagliflozina disminuyó de manera significativa la mortalidad de causa cardiovascular y la hospitalización por IC. Es posible que los beneficios sean mayores en los individuos con antecedentes de IC, en comparación con aquellos que no lo presentan.

Estos efectos se observaron en pacientes de distintos subgrupos que recibían tratamientos como inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), diuréticos y betabloqueantes.

Los eventos cardiovasculares y los fallecimientos ocurrieron de manera más frecuente en pacientes con antecedentes de IC, al compararlos con aquellos sin este antecedente, pero, por otro lado, ambos grupos se beneficiaron del tratamiento con canagliflozina. Estos beneficios se pusieron de manifiesto de manera precoz durante el seguimiento, y sugieren un mecanismo de acción relacionado con efectos hemodinámicos y de volumen. Es posible que la natriuresis, la disminución de la presión arterial sistémica, la modificación del SRAA y la reducción en la rigidez arterial hayan contribuido a la reducción en la precarga y la poscarga.

La preservación de la función renal y la mitigación en cuanto a la sobrecarga de volumen asociadas con la inhibición del SGLT2 pueden haber contribuido, también, a la reducción en cuanto al riesgo en IC. Los efectos de este grupo de fármacos en relación con el aspecto antiesclerótico en la disminución de la glucemia, la presión arterial y la obesidad no tendrían un papel significativo en cuanto al objetivo cardiovascular.

Sin embargo, podría haber efectos directos del SGLT2 sobre la inhibición del metabolismo cardíaco, que serían atribuibles al cambio de sustrato energético de ácidos grasos a cuerpos cetónicos. Algunos estudios han demostrado que, en corazones hipertrofiados y con insuficiencia, los cuerpos cetónicos actúan como fuente de energía alternativa, y el aumento de la neogénesis hepática de cuerpos cetónicos es un efecto relacionado con los inhibidores del SGLT2. La eficiencia cardíaca puede estar facilitada por el aumento en la distribución de oxígeno que resulta de la hemoconcentración relacionada con el efecto de la inhibición del SGLT2.

Los autores consideran que la presentación relativamente baja en cuanto a cantidad de eventos

limita la capacidad de detección de efectos y dificulta la interpretación de hallazgos límite. Esta interpretación se complicaría aún más por el solapamiento en cuanto a las características de los subgrupos de participantes al inicio del estudio.

La limitada documentación con respecto a la IC, asociada con la ausencia de registro de biomarcadores o datos ecocardiográficos, podría significar que la prevalencia estimada de IC fue imperfecta. No se pudo clasificar la IC al inicio del estudio, evaluando la reducción o conservación de la fracción de eyección.

La baja prevalencia de tratamiento con diuréticos de asa en estos pacientes sugiere la posibilidad de que la mayoría no tuvieran IC grave al inicio.

El estudio ha demostrado claramente los efectos protectores de la canagliflozina en la IC y sugiere el papel importante de los inhibidores del SGLT2 en la prevención de la aparición de esta afección en pacientes con DBT2.

Los investigadores opinan que otros estudios podrían aportar información que permita aclarar el impacto que los inhibidores del SGLT2 tienen como causa importante de morbilidad y mortalidad.

Conclusión

En pacientes con DBT2 y riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, la canagliflozina redujo el riesgo de mortalidad de causa cardiovascular u hospitalización por IC. Estos beneficios podrían ser mayores en pacientes con antecedente de IC, en comparación con aquellos sin este diagnóstico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158462

4 - La Terapia con Betabloqueantes Reduce la Mortalidad en los Pacientes con Enfermedad Coronaria Sometidos a Revascularización Percutánea: Metanálisis de Resultados Ajustados

Peyracchia M, Errigo D, D'Ascenzo F y colaboradores

Azienda Ospedaliero Universitaria, Città della Salute e della Scienza, Turín, Italia

[Beta-Blocker Therapy Reduces Mortality in Patients with Coronary Artery Disease Treated with Percutaneous Revascularization: A Meta-Analysis of Adjusted Results]

Journal of Cardiovascular Medicine 19(7):337-343, Jul 2018

En los pacientes con enfermedad coronaria el tratamiento con betabloqueantes se asocia con reducción de la mortalidad. El beneficio se observa en los sujetos con fracción de eyección preservada o reducida.

Numerosos estudios demostraron los beneficios clínicos de los betabloqueantes (BB), con efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos, en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) o angina de pecho estable. En estos pacientes, los BB se asocian con reducción de los eventos

cardiovasculares adversos, alivio de los síntomas y disminución de la isquemia de miocardio. La mayoría de estas observaciones surgieron de estudios realizados con pacientes no sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), pero el uso de los nuevos *stents* liberadores de fármacos y de drogas antitrombóticas ha modificado considerablemente la historia natural de la enfermedad coronaria y, en este contexto, la utilidad de los BB ha sido puesta en duda.

De hecho, algunos trabajos aleatorizados y controlados mostraron aumento del riesgo de *shock* cardiogénico intrahospitalario o no indicaron beneficios de la terapia con BB en la fase aguda del IAM, mientras que en un análisis de observación con los datos del registro REACH, en pacientes con antecedentes de IAM o sin ellos, los BB no redujeron la incidencia de eventos cardiovasculares. El objetivo del presente metanálisis fue determinar los efectos de los BB en los pacientes tratados con ICP.

Pacientes y métodos

Para el estudio se aplicaron las recomendaciones del *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* y de la *Cochrane Collaboration and Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology*. Se tuvieron en cuenta el año de publicación, el país, y las características de los enfermos (edad, factores de riesgo, tratamiento y tipo de procedimiento de revascularización coronaria). El criterio principal de valoración fue la mortalidad por cualquier causa, en tanto que los eventos adversos cardiovasculares mayores (ECVM: mortalidad por cualquier causa o IAM) y el IAM fueron criterios secundarios de valoración. Se realizó metarregresión para la mortalidad por cualquier causa en relación con la edad, la presencia de hipertensión arterial y diabetes y la duración del seguimiento, y se efectuaron análisis de sensibilidad en función de la presentación clínica (síndromes coronarios agudos [SCA] respecto de enfermedad coronaria estable) y la fracción de eyección (preservada $\geq 40\%$ o reducida). El sesgo de publicación se determinó con la prueba de Egger. Mediante modelos de efectos aleatorios con ponderación por varianza inversa se estimaron las incidencias con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La heterogeneidad de los estudios se determinó con el estadístico Q de Cochran y el estadístico I^2 ; los valores de 25%, 50% y 75% representan heterogeneidad leve, moderada e importante, respectivamente. El análisis de metarregresión se efectuó con modelos de efectos aleatorios.

Resultados

Se identificaron 1171 estudios, 26 de los cuales fueron aptos para la presente investigación; todos los trabajos fueron de observación, 16 fueron prospectivos y 11 fueron multicéntricos. Se evaluaron en total 863 335 pacientes, el 69.9% de los cuales ($n = 603\ 471$) fue sometido a ICP por angina de pecho estable. Un total de 610 476 enfermos

(70.7%) recibían BB, y 252 859 pacientes (29.3%) no estaban tratados con estas drogas. La mayoría de los individuos eran de sexo masculino, con prevalencia alta de factores de riesgo cardiovascular. Entre el 22% y el 41% de los pacientes tenían diabetes. En la mayoría de los enfermos sometidos a procedimientos de revascularización coronaria se realizó ICP (90%). A los 12 meses del seguimiento, el 95% utilizaba aspirina, el 69% estaba tratado con clopidogrel, el 76% usaba estatinas y el 67% recibía tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de los receptores de angiotensina.

Luego de 3 años, el riesgo a largo plazo de mortalidad por cualquier causa fue más bajo en los enfermos tratados con BB (*odds ratio* [OR] = 0.69; IC 95%: 0.66 a 0.72); la reducción se observó en los pacientes con SCA (OR = 0.60; IC 95%: 0.56 a 0.65) y en los sujetos con angina de pecho estable (OR = 0.84; IC 95%: 0.78 a 0.91). En el análisis de metarregresión, la edad, la hipertensión arterial y la diabetes no afectaron el beneficio observado, el cual fue incluso más pronunciado en los pacientes con seguimiento más prolongado. Asimismo, el efecto de los BB se constató en los pacientes con fracción de eyección reducida (OR = 0.64; IC 95%: 0.42 a 0.98) y en los enfermos con fracción de eyección preservada (OR = 0.79; IC 95%: 0.69 a 0.91). Cuando se analizaron solo los estudios con puntajes de propensión, el número necesario para tratar para evitar un caso de muerte por cualquier causa fue de 55 para los pacientes con SCA, de 111 para los sujetos con enfermedad coronaria estable y de 71 en la totalidad de la cohorte.

El riesgo de ECVM a largo plazo fue más bajo entre los enfermos que recibieron BB (OR = 0.83; IC 95%: 0.69 a 1.0), pero sin llegar a la significación estadística en los pacientes con SCA. Los BB tampoco redujeron la incidencia de ECVM en los pacientes con angina de pecho estable (OR = 1.03; IC 95%: 0.83 a 1.28).

Los datos agrupados mostraron una reducción significativa en la incidencia de ECVM a largo plazo en los pacientes tratados con BB, respecto de los enfermos que no recibieron BB (OR = 0.88; IC 95%: 0.78 a 0.96).

El riesgo de IAM fue similar en los pacientes tratados con BB y los enfermos sin tratamiento con dichos fármacos (OR = 0.99; IC 95%: 0.89 a 1.09); el riesgo de IAM solo tendió a reducirse en los pacientes con angina de pecho estable.

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que el tratamiento con BB reduce el riesgo de mortalidad luego de 2.5 años de seguimiento, en promedio, y que el beneficio no depende de la presentación clínica, ya que se observa en el subgrupo de pacientes con SCA y también en los enfermos con angina de pecho estable. Además, los efectos favorables ocurren tanto en los pacientes con fracción de eyección preservada, como en los sujetos con fracción de eyección reducida; la disminución del riesgo fue más importante aún con el seguimiento más prolongado.

Los BB han representado durante décadas la terapia de primera línea para los pacientes con enfermedad coronaria; sin embargo, su utilidad en la era actual caracterizada por la revascularización coronaria y las nuevas terapias farmacológicas ha sido recientemente puesta en duda. Los BB alargan la fase de llenado diastólico, disminuyen la resistencia vascular en áreas sin isquemia, aumentan la perfusión coronaria en áreas de isquemia y mejoran la contractilidad del miocardio viable. Además, al evitar el estrés de la pared del miocardio, también contribuyen en la prevención de la ruptura miocárdica.

El propranolol fue el primer BB usado, en 1965; a partir de ese momento, numerosos trabajos confirmaron los beneficios de estos fármacos. Sin embargo, esos trabajos se realizaron antes de que se introdujeran a nivel masivo los procedimientos de reperfusión y revascularización y la terapia con dos agentes inhibidores de la agregación plaquetaria, alternativas de primera línea para el tratamiento de la isquemia de miocardio en la actualidad.

Sin embargo, los pacientes con enfermedad miocárdica isquémica son cada vez mejor estudiados; en ellos se puede conocer la reserva fraccional de flujo coronario mediante tomografía computarizada no invasiva, con lo cual la estratificación del riesgo y la indicación terapéutica mejoran considerablemente.

El número de ICP es cada vez más alto, sobre todo en algunos países como Italia, y especialmente entre los enfermos con IAM. Los pacientes de edad avanzada también son sometidos cada vez con mayor frecuencia a abordajes invasivos precoces. La revascularización coronaria mejora el pronóstico no solo en los pacientes con SCA, sino también en los sujetos con enfermedad coronaria estable y, particularmente, en los individuos con isquemia moderada a grave, detectada en el estudio de perfusión con centellografía. Cabe mencionar, sin embargo, que la adhesión al tratamiento prolongado con BB dista de ser óptima; este hecho, en combinación con los resultados recientes del estudio REACH, han cuestionado la utilidad del tratamiento con BB en la era actual de revascularización coronaria.

No obstante, en el presente estudio, los BB redujeron el riesgo de mortalidad en los pacientes con enfermedad coronaria sometidos a ICP, de manera independiente de la forma de presentación clínica. El beneficio podría vincularse con la menor activación simpática, responsable de la reducción del umbral ventricular de fibrilación y del riesgo aumentado de muerte súbita cardíaca y arritmias ventriculares. Además, la inhibición de la activación simpática reduce el remodelado ventricular y evita la aparición de IC. En el estudio, los beneficios de los BB se observaron en los enfermos con fracción de eyección

reducida y preservada, de modo que se confirma la utilidad de estos fármacos aun hoy, en la era de la ICP.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158455

5 - Interrupción del Hábito de Fumar, Cambio en el Peso Corporal, Diabetes Tipo 2 y Mortalidad

Hu Y, Zong G, Sun Q y colaboradores

Soochow University/Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China

[Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality]

New England Journal of Medicine 379(7):623-632, Ago 2018

La interrupción del hábito de fumar que motiva aumento importante del peso corporal se asocia con incremento del riesgo de diabetes tipo 2 en el corto plazo.

El aumento de peso es habitual entre los sujetos que dejan de fumar; este fenómeno puede obedecer al mayor apetito y el consumo más bajo de energía y puede desalentar el intento para lograr el objetivo. Además, el incremento del peso en sí mismo representa un factor de riesgo cardiometabólico y muerte prematura. Sin embargo, los resultados de los trabajos que analizaron las consecuencias sobre la salud del aumento de peso luego del cese del tabaquismo no han sido homogéneos, tal vez como consecuencia de las metodologías aplicadas para conocer los patrones temporales de la interrupción del hábito de fumar. De hecho, se ha referido que alrededor del 30% de los enfermos que dejan de fumar y que persisten en abstinencia al año, recupera el hábito en el transcurso de la siguiente década. En este contexto, el objetivo del presente estudio fue analizar las trayectorias del riesgo de enfermedad y mortalidad entre sujetos que dejaron de fumar y que fueron evaluados en diversos momentos posteriores, en relación con los cambios en el peso corporal.

Pacientes y métodos

Para el presente trabajo se utilizaron los datos de tres cohortes, la del *Nurses' Health Study* (NHS), la del NHS II y la del *Health Professionals Follow-up Study* (HPFS). Los participantes de estos estudios completaron cuestionarios sobre la salud y el estilo de vida cada 2 años. El inicio se estableció en 1984 para el NHS o el primer seguimiento desde el reclutamiento para el NHS II (1991), y en 1988 para el HPFS, con la finalidad de identificar los sujetos que dejaron de fumar.

Para los análisis de riesgo de diabetes tipo 2 (DBT2) se excluyeron los pacientes con diabetes, enfermedad cardiovascular o cáncer, en tanto que en los análisis de mortalidad no se incluyeron los individuos con enfermedad cardiovascular o cáncer. Este factor fue esencial, ya que permitió evitar el estudio de

pacientes que dejaron de fumar como consecuencia de enfermedades preexistentes.

Tampoco se incluyeron los sujetos para quienes no se dispuso de información sobre el hábito de fumar en dos o más ciclos consecutivos o los participantes que solo completaron el cuestionario basal. Las muestras finales para los análisis de diabetes y mortalidad estuvieron integradas por 162 807 y 170 723 individuos, respectivamente.

En cada ciclo de estudio se identificaron los sujetos que habían fumado en el ciclo previo, pero que no lo hacían en el ciclo actual; la duración de la interrupción del tabaquismo se calculó desde el cese del hábito hasta la recaída, la aparición de las variables de valoración o el final del seguimiento.

Los sujetos que dejaron de fumar se clasificaron en tres categorías mutuamente excluyentes: con cese transitorio del tabaquismo (es decir que fumaban en el ciclo anterior pero no en el ciclo actual), con cese reciente (2 a 6 años consecutivos desde la interrupción del hábito de fumar) y con cese prolongado (más de 6 años consecutivos, desde la interrupción del hábito). Se tuvieron en cuenta los cambios en el peso corporal (sin aumento o con incrementos de 0.1 a 5 kg, 5.1 a 10 kg y más de 10 kg) en el transcurso de los primeros 6 años que siguieron al cese del tabaquismo. En análisis de sensibilidad, los pacientes también se agruparon por cuartiles de aumento de peso.

La actividad física se conoció a partir de cuestionarios que evaluaron el tiempo dedicado en hasta 10 actividades recreativas; se calculó como equivalentes metabólicos de riesgo (MET) en horas por semana. En 1984, 1986 y, luego, cada 4 años los pacientes completaron cuestionarios nutricionales. La calidad global de la dieta se determinó con el puntaje del *Alternative Healthy Eating Index* (AHEI); los puntajes más altos reflejan dietas más saludables.

Se estimaron los riesgos de aparición de DBT2, de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad por causas cardiovasculares entre los sujetos que dejaron de fumar, en función de los cambios del peso corporal luego del cese del hábito.

Resultados

El porcentaje de sujetos que dejaron de fumar aumentó en todas las cohortes en el transcurso del seguimiento.

Interrupción del hábito de fumar, cambio de peso e incidencia de DBT2

Durante el seguimiento promedio de 19.6 años se registraron 12 384 casos de DBT2 confirmada. Globalmente, el abandono reciente del hábito de fumar se asoció con riesgo más alto de DBT2, en comparación con los fumadores. El riesgo de DBT2 aumentó al máximo entre los 5 y 7 años desde la interrupción del hábito y disminuyó gradualmente con posterioridad. En el análisis con la inclusión solo de los participantes del NHS con el seguimiento más prolongado desde 1978, el riesgo de DBT2 cayó a

niveles de los registrados en los sujetos que nunca fumaron, después de 30 años de haber cesado de fumar.

El aumento de peso modificó la asociación entre la interrupción del hábito y el riesgo de DBT2 ($p < 0.001$ para la interacción). Los *hazard ratios* (HR), respecto de los fumadores actuales, fueron de 1.08 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.93 a 1.26) entre los sujetos que dejaron de fumar recientemente y que no aumentaron de peso, 1.15 (IC 95%: 0.99 a 1.33) entre los que aumentaron entre 0.1 y 5 kg, 1.36 (IC 95%: 1.16 a 1.58) en los que aumentaron entre 5.1 y 10 kg, y 1.59 (IC 95%: 1.36 a 1.85) en los sujetos que aumentaron más de 10 kg de peso. El riesgo de DBT2 entre los sujetos que dejaron de fumar recientemente y que no aumentaron de peso se aproximó más rápidamente al riesgo de las personas que nunca fumaron, en comparación con los sujetos que dejaron de fumar y aumentaron de peso. En los gráficos tridimensionales de la trayectoria del riesgo, el riesgo máximo de diabetes se observó en los sujetos con el aumento más importante de peso entre los 5 y 7 años que siguieron a la interrupción del hábito de fumar; los cambios de peso en el transcurso de los 6 años posteriores al cese del hábito explicaron el 68.4% del exceso de riesgo (IC 95%: 8.3 a 98.1) de DBT2.

Interrupción del hábito de fumar, cambio de peso y mortalidad

Se analizaron 23 867 decesos, 5492 de los cuales se atribuyeron a enfermedad cardiovascular. En comparación con los fumadores actuales, los HR de mortalidad por eventos cardiovasculares fueron de 0.69 (IC 95%: 0.54 a 0.88) entre los sujetos que dejaron de fumar recientemente y que no aumentaron de peso, 0.47 (IC 95%: 0.35 a 0.63) entre los que aumentaron entre 0.1 y 5 kg, 0.25 (IC 95%: 0.15 a 0.42) entre los que aumentaron entre 5.1 y 10 kg, 0.33 (IC 95%: 0.18 a 0.60) entre los que aumentaron más de 10 kg y 0.50 (IC 95%: 0.46 a 0.55) entre los que dejaron de fumar de manera prolongada. Los HR para la mortalidad por cualquier causa fueron de 0.81 (IC 95: 0.73 a 0.90), 0.52 (IC 95%: 0.46 a 0.59), 0.46 (IC 95%: 0.38 a 0.55), 0.50 (IC 95%: 0.40 a 0.63) y 0.57 (IC 95%: 0.54 a 0.59), en el mismo orden.

La mortalidad por causas cardiovasculares disminuyó sustancialmente luego de la interrupción del hábito de fumar, alcanzó los valores más bajos entre 10 y 15 años después, y luego aumentó lentamente, pero sin llegar nunca a los valores observados en los fumadores. Las asociaciones se observaron en todas las categorías de aumento de peso; sin embargo, entre los que no aumentaron de peso, la mortalidad por eventos cardiovasculares disminuyó luego de 5 a 10 años después de dejar de fumar y se mantuvo así (sin incremento posterior). En un porcentaje bajo de sujetos que dejaron de fumar (0.13% del total de personas/años) con aumento del peso de por lo menos 18 kg a los 6 años desde el cese, la mortalidad por causas cardiovasculares gradualmente se acercó al nivel de los

sujetos que fumaban, en el transcurso del seguimiento prolongado.

La mortalidad por cualquier causa disminuyó entre los 5 y 7 años posteriores a la interrupción del hábito y se mantuvo estable posteriormente. Estas modificaciones se observaron en todos los grupos de cambio de peso, con excepción de los pacientes sin aumento de peso, quienes presentaron una reducción lineal del riesgo. Los gráficos tridimensionales confirmaron los hallazgos.

En los análisis secundarios se comprobó que cada aumento de 10 MET/horas/semana en la actividad física se acompañó de 0.13 kg menos de ganancia de peso y que por cada 10 puntos de incremento en el puntaje del AHEI, el peso aumentó 0.26 kg menos. Los resultados fueron similares en los análisis de sensibilidad.

Discusión

En estas tres cohortes de pacientes de ambos sexos de los Estados Unidos se observó un aumento transitorio del riesgo de DBT2 luego de la interrupción del hábito, sobre todo en los sujetos que aumentaron de peso. En cambio, la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad por causas cardiovasculares disminuyeron al dejar de fumar y la reducción persistió en el transcurso del seguimiento prolongado, incluso entre los sujetos que aumentaron de peso. En los análisis se estimó que el cambio de peso en los 6 años que siguieron a la interrupción del hábito explicó el 68.4% del exceso del riesgo de DBT2.

Por el contrario, el riesgo de mortalidad por cualquier causa disminuyó de manera sustancial en todos los grupos de cambio de peso; de hecho, se sabe que la mayor parte del exceso de riesgo que se observa en los fumadores desaparece en unos pocos años luego de dejar de fumar. Un aspecto importante que se debe tener en cuenta en los estudios de este tipo es el factor que motiva la interrupción del hábito de fumar, ya que esta decisión es más común en los sujetos con enfermedades subyacentes, posiblemente asociadas con mayor riesgo de mortalidad prematura. La disminución de la mortalidad por cualquier causa llegó al máximo después de 10 a 15 años del cese del tabaquismo y se mantuvo estable posteriormente; los análisis indicaron que la relación en forma de "L" fue esencialmente atribuible a los sujetos que ganaron peso luego de dejar de fumar, ya que, en los pacientes sin cambios en el peso corporal, la reducción de la mortalidad fue casi lineal en el tiempo. Por lo tanto, al evitar el aumento de peso posterior al cese del hábito se maximizan los beneficios en términos del riesgo de diabetes a corto plazo y de mortalidad a largo plazo. La actividad física y la dieta saludable son aspectos fundamentales en este sentido.

En conclusión, los hallazgos del presente estudio sugieren que la interrupción del hábito de fumar se asocia con un aumento transitorio del riesgo de DBT2, atribuible al aumento de peso; los beneficios sobre la mortalidad no se atenúan.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158458

6 - El Estudio *Copenhagen General Population*: Relación entre Hipercolesterolemia Familiar y Altos Valores de Colesterol Asociado con Lipoproteínas de Baja Densidad con Accidente Cerebrovascular Isquémico

Beheshti S, Madsen C, Nordestgaard B y colaboradores

University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca

[Relationship of Familial Hypercholesterolemia and High Low-Density Lipoprotein Cholesterol to Ischemic Stroke]

Circulation 138(6):578-589, Ago 2017

La asociación de hipercolesterolemia familiar y de niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad elevados no aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico.

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética autosómica dominante, que se caracteriza por concentraciones elevadas de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y alto riesgo de cardiopatía isquémica, incluido el infarto de miocardio (IM). La HF tiene una prevalencia de 1:200 a 1:250 en la población de raza blanca. Las mutaciones más frecuentes de la HF se encuentran en los genes *LDLR* y *APOB*, que codifican el receptor LDL y su ligando, la apolipoproteína B. Las personas con HF presentan elevaciones de los valores de LDLc a lo largo de toda la vida, con mayor riesgo de cardiopatía isquémica y de IM.

A pesar de su elevada prevalencia, los pacientes con HF tienen altos porcentajes de subdiagnóstico y de subtratamiento; el diagnóstico precoz es esencial para la prevención de la cardiopatía isquémica. No existe, sin embargo, consenso sobre la relación entre la HF y el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (ACVi), ya que la información disponible es limitada y contradictoria.

En este estudio, los autores pusieron a prueba la hipótesis de que los individuos de la población general con HF y altas concentraciones de LDLc tenían mayor riesgo de ACVi.

Población y métodos

Esta investigación utilizó los datos del *Copenhagen General Population Study* (CGPS), un estudio de cohorte poblacional iniciado en 2003, en el cual individuos entre 20 años y 100 años fueron incorporados aleatoriamente de la población general de Copenhagen,

Dinamarca, y de sus alrededores. Los participantes fueron identificados mediante el sistema de Registro Civil danés. Fueron examinadas muestras de sangre de un total de 106 412 individuos para detectar las mutaciones causantes de HF. El análisis prospectivo se hizo sobre 104 763 personas.

Se utilizó también el *Copenhagen City Heart Study* (CCHS), un estudio poblacional prospectivo iniciado en 1976-1978 y con análisis periódicos de seguimiento. Un grupo de 10 372 individuos de este estudio fueron incluidos como una cohorte independiente, para confirmación de los resultados del estudio CGPS y para análisis de aleatorización mendeliana.

Se obtuvieron muestras de sangre para las pruebas bioquímicas y para la realización del genotipo. Para el diagnóstico de HF se identificaron las 4 mutaciones genéticas más comunes, que dan cuenta de aproximadamente el 39% de las mutaciones de HF en Dinamarca. Se utilizaron, además, para el diagnóstico de HF los criterios clínicos de Simon Broome, de MEDPED y de DLCN. Para el diagnóstico de cardiopatía isquémica, de IM y de ACVi se utilizó la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud. Los pacientes con estos diagnósticos fueron identificados mediante el registro danés de causas de muerte, hasta 2014. Los datos de los individuos que emigraron fuera de Dinamarca fueron censurados estadísticamente a la fecha de la emigración.

Se definió hipertensión arterial ante valores de presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg ($\geq 135/85$ mm Hg para los diabéticos), por el uso de antihipertensivos o por ambos criterios. Se consideró que existía diabetes mellitus con el autoinforme del paciente, con el uso de antidiabéticos o con valores de glucemia > 198 mg/dl. Se registró la presencia de cardiopatía isquémica, de fibrilación auricular, de antecedente familiar de hipercolesterolemia o de cardiopatía isquémica, y los antecedentes de vasculopatía periférica, de índice de masa corporal, de tabaquismo, de consumo de alcohol, de actividad física y de medicación con hipolipemiantes o con aspirina. Se registró también el ingreso económico promedio. El estudio fue aprobado por un comité local de ética y los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar del estudio.

La incidencia acumulada de ACVi y de IM en los portadores de una mutación de HF y en los no portadores fueron comparadas con el método de Fine y Gray. Los datos faltantes fueron imputados por regresión lineal multivariada (covariables continuas) o por categorías separadas (covariables categóricas). En el análisis de sensibilidad, se excluyeron los pacientes diabéticos para el cálculo de la incidencia acumulada.

Los *hazard ratios* (HR) para ACVi se calcularon por regresión de riesgos instantáneos proporcionales de Cox, con truncamiento a la izquierda y con ajuste por edad. Se aplicó censura estadística por muerte ($n = 5402$), por emigración ($n = 396$) o por finalización del

seguimiento. Se realizó un ajuste multivariado para los factores de riesgo basales con asociación conocida con el ACVi. Se efectuaron análisis de sensibilidad, con la exclusión de varios factores de riesgo.

Para el análisis de aleatorización mendeliana se generó un puntaje balanceado de genotipos, con la utilización de mutaciones conocidas y de mutaciones control. Para las comparaciones entre los grupos formados se utilizó el método generalizado multiplicativo de momentos, la estadística F y la regresión de mínimos cuadrados.

Resultados

Los participantes de los estudios eran de raza blanca y de ascendencia danesa. En comparación con los individuos sin una mutación de HF, aquellos con una mutación de HF tenían mayores concentraciones de LDLc y de colesterol total, menor concentración de triglicéridos, recibían más hipolipemiantes y aspirina, y tenían una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica precoz, de antecedente familiar de enfermedad cardiovascular y de hipercolesterolemia familiar. El 0.17% (185/106 412) de los individuos estudiados tenía una de las 4 mutaciones de HF más comunes en Dinamarca (aproximadamente el 39% de todas las mutaciones de HF). Este hallazgo sugiere que el 0.45% de la población general de Dinamarca (1:224) es heterocigota para una mutación de HF.

El total de individuos fue seguido por 3 977 463 personas/años (mediana de seguimiento: 38 años; rango: un año a 38 años). Durante el seguimiento, 2823 participantes tuvieron ACVi y 3792 participantes presentaron IM. La incidencia acumulada de ACVi fue similar en individuos con la mutación de HF y sin ella ($p = 0.50$). La incidencia de IM fue mayor en los pacientes con una mutación de HF ($p < 0.001$). La incidencia acumulada de ACVi a la edad de 80 años fue del 4% para los individuos con la mutación de HF y del 7% para aquellos sin la mutación de HF; la incidencia correspondiente de IM fue 20% y 8%, respectivamente. Los individuos con hipertensión arterial tuvieron mayor riesgo de ACVi y de IM, en comparación con los individuos sin hipertensión. Sin embargo, al excluir a los pacientes diabéticos del análisis, el riesgo fue similar en ambos grupos.

En el análisis prospectivo, con la utilización de las mutaciones de HF y de 3 diferentes criterios clínicos, se siguieron 104 763 individuos por 578 518 personas/años (mediana de seguimiento: 6 años; rango: 0 año a 11 años). No se encontró asociación entre la mutación de HF y el riesgo de ACVi. Cuando se estratificó la población incluida de acuerdo con la presencia de cardiopatía isquémica previa, se observó una asociación entre HF y ACVi, en pacientes con cardiopatía isquémica previa, solamente con la utilización de los criterios clínicos DLCN. La estratificación por valores de LDLc mostró que las concentraciones muy altas de LDLc (≥ 5 mmol/l) se asociaron con riesgo aumentado de ACVi solamente en individuos con antecedentes de cardiopatía isquémica (HR = 1.81, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.03 a 3.18).

La confirmación independiente (estudio CCHS) se hizo sobre 10 372 individuos, seguidos por 336 408 personas/años (mediana de seguimiento: 37 años; rango: 0 año a 38 años). Durante el seguimiento, 945 individuos presentaron ACVi y 1142 presentaron un IM. Dieciocho pacientes tenían una mutación de HF. El análisis de los resultados de este estudio mostró también ausencia de asociación entre las mutaciones de HF y el ACVi, y una relación débil, sin significación estadística, entre las mutaciones y el IM.

La asociación entre los valores de LDLc elevados y el riesgo de ACVi fue investigada en la población combinada del estudio CGPS y del estudio CCHS. El HR de ACVi por cada incremento de 1 mmol/l de LDLc fue 1.09 (IC 95%: 1.05 a 1.13). Cuando se estratificó la población estudiada por un puntaje genotípico ponderado, el HR fue 1.11 (IC 95%: 0.62 a 2.02). El riesgo de IM para la población con valores altos de LDLc fue significativamente mayor que el de los pacientes sin hipercolesterolemia. El análisis de regresión multivariada de Cox no indicó asociación entre el puntaje genotípico de hipercolesterolemia y el riesgo de ACVi.

Discusión y conclusiones

Este estudio sobre una población de más de 100 000 individuos en Dinamarca, con seguimiento de muy larga duración, no encontró asociación entre las mutaciones de HF y el riesgo de ACVi. La ausencia de vinculación se observó tanto en el análisis por aleatorización mendeliana para las variantes genéticas más comunes, como en la estratificación por criterios clínicos. Solo la presencia de cardiopatía isquémica previa se asoció con mayor riesgo de ACVi. La cardiopatía isquémica previa también se relacionó con mayor riesgo de ACVi en los individuos con concentraciones altas de LDLc. Por otro lado, se ha observado que la utilización de hipocolesterolemiantes y de hipolipemiantes disminuye el riesgo de ACVi. Un metanálisis de 27 estudios controlados y aleatorizados ha indicado que el riesgo de ACVi disminuye en un 21% (IC 95%: 15% a 26%) con una reducción en la concentración de LDLc de 1 mmol/l. Existen aún dudas entre los investigadores sobre si este efecto beneficioso se debe a la reducción de los valores de LDLc o a la de otros triglicéridos. Otros investigadores han observado que la disminución de los valores de LDLc aumenta el riesgo de diabetes, y que los portadores de una mutación de HF parecen estar protegidos de la diabetes. En este estudio, el análisis de los datos después de estratificar por la presencia de diabetes no hizo aparecer la asociación entre la HF y el riesgo de ACVi.

Si bien la mayoría de los trabajos existentes han arribado a los mismos resultados que la presente investigación, algunos estudios han hallado asociación entre HF y ACVi. Los autores del presente ensayo

hacen hincapié en que es la presencia de cardiopatía isquémica previa la que produce la asociación.

Las fortalezas de este estudio incluyen el alto número de individuos de la población general, los criterios validados para la clasificación de los pacientes y el seguimiento prolongado. Entre las debilidades, los autores mencionan la ausencia de algunos datos clínicos de HF (presencia de mutaciones de HF en los hijos, de xantomas, de arco corneal senil, de xantelasmas, entre otros) y el efecto de los hipolipemiantes en los pacientes con HF.

En conclusión, la asociación de HF y de valores elevados de LDLc no aumenta el riesgo de ACVi. Se observó una correlación positiva entre la presencia de cardiopatía isquémica previa y el riesgo de ACVi.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/158461

7 - Disfunción Microvascular Coronaria y Riesgo Cardiovascular en Pacientes Obesos

Bajaj N, Osborne M, Taqueti V y colaboradores

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiovascular Risk in Obese Patients]

Journal of the American College of Cardiology 72(7):707-717, Ago 2018

La disfunción microvascular coronaria, definida como la reducción de la reserva del flujo coronario en ausencia de enfermedad coronaria con limitación del flujo, se asocia de manera independiente con el índice de masa corporal aumentado y el riesgo de eventos cardiovasculares.

La obesidad, es decir el índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m² o más alto, es un trastorno sumamente frecuente en todo el mundo, que se asocia con aumento importante del riesgo cardiovascular. La obesidad suele relacionarse con enfermedad metabólica crónica, aunque algunos enfermos obesos no parecen presentar riesgo cardiometabólico aumentado, por lo que se los considera "metabólicamente sanos".

Aunque el IMC es el parámetro comúnmente utilizado para diagnosticar la obesidad y para determinar la necesidad de tratamiento médico o quirúrgico, este indicador podría no ser apto para estimar el pronóstico cardiovascular en todos los pacientes con aumento de la adiposidad. El estrés oxidativo asociado con las citoquinas liberadas por el tejido adiposo, la mayor actividad neurohormonal y la inflamación sistémica de bajo grado, vinculados con activación simpática excesiva, tono vascular alterado y disfunción de la microvasculatura coronaria (DMV), definida como la reducción de la reserva del flujo coronario en ausencia de enfermedad coronaria con limitación del flujo, son algunos de los posibles mecanismos involucrados en el riesgo cardiovascular aumentado en los pacientes con obesidad.

La reserva de flujo coronario (RFC), es decir el cociente del flujo sanguíneo del miocardio en estado de hiperemia y de reposo, representa un marcador fisiológico de la isquemia de vasos grandes y pequeños vasos; en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva es un marcador no invasivo de la DMV. La RFC anormal se asocia con inflamación sistémica, aumento leve de los niveles séricos de troponina y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo; además, puede anticipar enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca, sobre todo en los pacientes diabéticos u obesos.

El objetivo del presente trabajo fue analizar la relación entre el IMC y la DMV y determinar los efectos de ambos marcadores sobre la incidencia de eventos cardiovasculares, en pacientes con obesidad o sin ella. También se evaluó la utilidad pronóstica de la RFC anormal en relación con los umbrales de IMC utilizados para decidir la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad.

Pacientes y métodos

Fueron estudiados pacientes sometidos a estudio de perfusión miocárdica con tomografía cardíaca por emisión de positrones (PET) entre 2007 y 2014, con diagnóstico presuntivo de enfermedad coronaria, es decir con dolor precordial, disnea o ambos. La muestra final para los análisis estuvo integrada por 827 pacientes.

Después de valorar las relaciones entre el IMC, la RFC y los eventos cardiovasculares en la totalidad de la población se evaluó la influencia de la RFC sobre el riesgo cardiovascular en la totalidad de pacientes obesos y en aquellos candidatos a cirugía bariátrica ($n = 233$ de los 398 sujetos con IMC de 30 kg/m^2 o más alto: IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ e IMC de 35 a 39 kg/m^2 y una o más comorbilidades graves asociadas con la obesidad).

Se realizó PET en reposo y de estrés farmacológico; el flujo sanguíneo global del miocardio se cuantificó en reposo y en estado de hiperemia por vasodilatación. Se estimó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en reposo a partir de las imágenes de perfusión en reposo.

Los pacientes fueron seguidos hasta la aparición de un evento cardiovascular mayor, definido como la combinación de muerte o internación por infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal o insuficiencia cardíaca; los eventos fueron adjudicados por un comité independiente. Los análisis estadísticos se realizaron con modelos de regresión lineal con ajuste y no ajustados. Mediante modelos proporcionales de Cox se evaluaron las asociaciones entre las variables y los eventos.

Resultados

La mediana de edad en la totalidad de la cohorte fue de 62 años (rango intercuartílico [RIC]: 54 a 72), el 70% era de sexo femenino y el 56% era caucásico; la mediana del IMC fue de 30 (RIC: 25 a 36) kg/m^2 . Las tres comorbilidades más comunes asociadas con

la obesidad fueron la hipertensión arterial (79%), la dislipidemia (58%) y la diabetes (32%). La mediana de la fracción de eyección fue del 63% (RIC: 57% a 70%), en tanto que las medianas del flujo sanguíneo del miocardio durante el estrés y en reposo fueron de 2.2 (RIC: 1.7 a 2.9) y 1.1 (RIC: 0.8 a 1.4) ml/min/g , respectivamente; la mediana de la RFC fue de 2.1 (RIC: 1.6 a 2.5).

Los pacientes obesos (48%) tendieron a ser más jóvenes, de sexo femenino y de raza no blanca; además, tuvieron, con mayor frecuencia, hipertensión arterial y diabetes y presentaron índice de filtrado glomerular estimado más alto y RFC más baja.

Relación entre el IMC y la RFC

Se observó una relación independiente entre el IMC y la RFC, en forma de J invertida, con punto de inflexión en el IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; por lo tanto, el IMC más alto se asoció de manera independiente con la RFC más baja (p con ajuste < 0.0001). En los pacientes obesos, la RFC disminuyó de manera lineal con el IMC creciente.

IMC, RFC y eventos clínicos

En el transcurso de una mediana de seguimiento de 5.6 años (RIC: 3.9 a 7.1), 135 pacientes alcanzaron el criterio principal de valoración, incluidos 72 fallecimientos. En los análisis ajustados por edad, el índice anual del parámetro integrado de valoración se asoció significativamente con el IMC en aumento ($p = 0.01$) y con la RFC en descenso ($p < 0.01$).

En los modelos en los cuales se incorporaron los factores demográficos y clínicos se comprobó que para el IMC las asociaciones permanecieron significativas luego de considerar la edad; el sexo; la raza; el antecedente de hipertensión arterial, diabetes, enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o fibrilación auricular; el tabaquismo; la utilización de betabloqueantes; el índice estimado de filtrado glomerular y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (*hazard ratio* [HR] ajustado para 10 unidades de aumento en el IMC: 1.31; IC 95%: 1.05 a 1.64; $p = 0.018$). Por ende, en los modelos los pacientes con ajuste, aquellos con IMC más alto presentaron un índice anual de eventos cardiovasculares más elevado.

El agregado en los modelos de Cox de la RFC mejoró la discriminación (índice C de 0.71 a 0.74). Luego del ajuste según la RFC (HR ajustado para una unidad de disminución en la RFC = 1.95; IC 95%: 1.41 a 2.69; $p < 0.001$), el efecto del IMC sobre los criterios de valoración disminuyó y dejó de ser significativo (HR ajustado por cada 10 U de aumento del IMC: 1.20; IC 95%: 0.95 a 1.50; $p = 0.125$). No se observaron interacciones significativas entre la RFC y el IMC sobre los eventos cardiovasculares. En el modelo final, la RFC contribuyó más en el pronóstico que cualquiera de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, incluido el IMC.

La RFC por debajo de 1.7 se asoció con aumento pronunciado del índice anual de eventos a alrededor

del 3%, el umbral de alto riesgo para los pacientes con diagnóstico presuntivo de enfermedad cardíaca isquémica. En la estratificación de los pacientes obesos según la RFC, aquellos con RFC < 1.7 tuvieron índices significativamente más altos de eventos cardiovasculares (HR sin ajuste = 2.22; IC 95%: 1.36 a 3.61; p = 0.001; HR con ajuste = 2.28; IC 95%: 1.36 a 3.81; p = 0.002).

Estratificación del riesgo en los pacientes con obesidad según la RFC en las categorías de IMC aumentado

Entre los 398 pacientes con IMC ≥ 30 kg/m², 233 tuvieron recomendación de grado A para la cirugía bariátrica y el 57% presentó IMC ≥ 40 kg/m². El 91% de los pacientes con IMC < 40 kg/m² manifestó hipertensión arterial o diabetes.

En comparación con otros sujetos con obesidad, los pacientes candidatos a cirugía bariátrica fueron más jóvenes, con mayor frecuencia tenían diabetes y presentaron RFC más baja. Un total de 66 pacientes obesos alcanzaron el criterio principal de valoración compuesto; de ellos, 27 fallecieron, mientras que el resto debió ser internado por IAM no fatal o insuficiencia cardíaca. Los pacientes obesos con RFC anormal tuvieron índices anuales significativamente más altos de eventos cardiovasculares (5.7% respecto de 2.6%; p global = 0.002). Entre los sujetos sin obesidad extrema (IMC de 30 a 39 kg/m²), el fenómeno se observó incluso en los pacientes que no reunían las recomendaciones vigentes para la cirugía bariátrica.

Discusión

En los pacientes con obesidad, la DMV empeora con el mayor IMC, independientemente de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular. Luego de considerar estos factores, la DMV, pero no el IMC, predice de manera independiente el riesgo de eventos cardiovasculares.

En el presente estudio se comprobó una relación con forma de "J invertida" entre el IMC y la DMV, de modo que el aumento del IMC en los sujetos obesos se asoció con peor función microvascular coronaria. Si bien el IMC y la RFC fueron factores predictivos del pronóstico en los modelos sin ajuste y en aquellos con ajuste parcial, solo la RFC mejoró el poder de discriminación del modelo y persistió asociada, de manera independiente, con el riesgo de eventos cardiovasculares en los modelos finales con ajuste. De hecho, en los sujetos con obesidad, solo aquellos con RFC anormal tuvieron riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y el fenómeno fue particularmente manifiesto entre los sujetos sin obesidad extrema, es decir en los pacientes con IMC de 30 a 39 kg/m², en quienes la RFC anormal aumentó en 2.5 veces o más el riesgo ajustado de

eventos cardiovasculares; los pacientes con mayor riesgo cardiovascular fueron aquellos con DMV.

Los estudios recientes sugirieron que incluso los pacientes obesos sin factores aparentes de riesgo tendrían mayor probabilidad de sufrir eventos adversos cardiovasculares y que, por ende, no serían "metabólicamente sanos". Al considerar la RFC se comprobó que los individuos con obesidad representan un grupo muy heterogéneo, con distintos niveles de riesgo; los sujetos con DMV grave posiblemente tengan más probabilidades de beneficiarse con los tratamientos más intensivos, por ejemplo, con cirugía bariátrica, mientras que en otros pacientes ("metabólicamente sanos"), los abordajes menos intensivos serían razonables.

Conclusiones

La DMV se asocia, de manera independiente, con el IMC aumentado y con evolución desfavorable, y permite discriminar mejor el riesgo, en comparación con el IMC. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos para definir la posible utilidad de la RFC como marcador de la salud vascular en pacientes obesos de alto riesgo, de manera independiente del IMC y de los factores convencionales de riesgo cardiovascular. En el futuro también se deberá analizar si la DMV identifica a los sujetos con obesidad con más posibilidades de beneficiarse con la cirugía bariátrica y otras intervenciones destinadas a bajar de peso.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158460

8 - Discrepancias en la Metodología para la Toma de la Presión Arterial

Burkard T, Mayr M, Vischer A y colaboradores

Heart 104(14):1173-1179, Jul 2018

Los procedimientos operativos estándar (POE) para la medición de la presión sanguínea en el consultorio (MPSC) tienen un alto grado de variabilidad según la guía clínica en la que estén basados. Esta variabilidad se ve reflejada en los resultados de los estudios clínicos en los que se realiza esta medición.

A pesar del consenso existente en la comunidad médica de realizar mediciones de presión sanguínea (MPS) a repetición, muchos médicos efectúan una sola MPS, a pesar de que la MPSC es uno de los parámetros necesarios para diagnosticar o corregir las dosis en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA). En la actualidad se emplea la MPS automatizada, y algunas guías clínicas la recomiendan dado que reflejaría la MPS ambulatoria (MPSA) diurna y reduciría errores.

El objetivo de este estudio fue evaluar la confiabilidad de una única MPSC al comparar los valores de presión sanguínea (PS) obtenidos con esta metodología contra los valores obtenidos por MPSC repetidas. Además, se evaluó la cantidad de pacientes que se perderían al emplear una única MPSC debido a la HTA de corto plazo enmascarada (HTACPE) y cuántos serían diagnosticados de forma errónea debido a la hipertensión de guardapolvo blanco (HGB) producida por la visita al médico.

Estos datos forman parte de un ensayo clínico de diseño observacional, cruzado y de un solo centro. Se incorporaron 100 adultos entre septiembre de 2015 y febrero de 2016. Las MPS se realizaron después de un descanso de 5 minutos; se efectuó un total de 4 mediciones, con intervalos de 2 minutos entre ellas, con el paciente sentado en una habitación silenciosa. Las mediciones fueron realizadas por 13 médicos entrenados por un especialista en HTA. Estas mediciones fueron comparadas con registros fotopletimográficos recolectados del ensayo clínico principal. Se recolectó, además, información relacionada con los factores de riesgo cardiovascular, las enfermedades concomitantes y la administración de fármacos.

Se comparó la primera de las cuatro mediciones con el promedio de las tres últimas mediante gráficos de Bland-Altman. Los datos se analizaron mediante la prueba de Mann-Whitney o de Fisher, según fuera necesario, mientras que los resultados de distintos métodos fueron comparados con la prueba de Wilcoxon.

La HTACPE fue definida como una MPS sistólica inicial < 140 mm Hg, una MPS diastólica inicial < 90 mm Hg y una MPS sistólica promedio \geq 140 mm Hg y una MPS diastólica promedio \geq 90 mm Hg. La HGB fue definida

como una MPS sistólica inicial \geq 140 mm Hg, una MPS diastólica inicial \geq 90 mm Hg y una MPS sistólica promedio < 140 mm Hg o una MPS diastólica promedio < 90 mm Hg. La normotensión sostenida (NTS) fue definida como una MPS sistólica inicial < 140 mm Hg, una MPS diastólica inicial < 90 mm Hg y una MPS sistólica promedio < 140 mm Hg o una MPS diastólica promedio < 90 mm Hg, mientras que la HTA sostenida fue definida como una MPS sistólica inicial \geq 140 mm Hg, una MPS diastólica inicial \geq 90 mm Hg y una MPS sistólica promedio \geq 140 mm Hg o una MPS diastólica promedio \geq 90 mm Hg.

Se realizaron mediciones completas en 802 individuos, con una edad promedio de 46.5 años (rango de 32 a 61 años). El 48.6% de los pacientes era de sexo masculino y el 32.5% tenía antecedentes de HTA.

Entre las MPS sistólicas hubo diferencias significativas entre las MPS promedio y las finales ($p < 0.0005$), con una buena correlación entre ambos métodos (coeficiente de correlación: 0.852, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.832 a 0.870, $p < 0.0005$). El cuadro de Bland-Altman mostró una alta variabilidad entre los dos métodos. Al realizar una comparación se observó que la MPS final fue mayor en el grupo que no tenía incrementos mayores de 5 mm Hg a lo largo de las mediciones. Por otro lado, registró un resultado similar en los pacientes con una disminución de la PS superior a 5 mm Hg con MPS final alta. A pesar de estos resultados, hubo mayor cantidad de pacientes con antecedentes de HTA con una disminución en la PS sistólica en la MPS promedio que en la MPS final.

En cuanto a la PS diastólica, se observaron diferencias significativas entre las MPS promedio y finales ($p < 0.0005$), con una buena correlación entre ambos métodos (coeficiente de correlación: 0.870, IC 95% 0.853 a 0.886, $p < 0.0005$). En cuanto al cuadro de Bland-Altman también se observó una alta variabilidad entre los dos métodos, con aumentos e incrementos en la PS. La MPS final fue mayor en los individuos que tenían un descenso o no tenían aumentos entre la MPS final y la MPS promedio. La prevalencia de HTA fue superior en los pacientes que tenían una disminución en las MPS promedio, en comparación con la MPS final.

El 64% de los pacientes era normotenso y el 22% era hipertenso. Respecto de la HTACPE, el 65.8% de los individuos tuvo MPS sistólica final < 140 mm Hg y MPS diastólica final < 90 mm Hg; el 3.4% de esta subpoblación tenía este cuadro clínico. En la muestra total de individuos, el 51.4% tenía MPS finales normotensas, sin antecedentes de HTA, y el 14% presentaba MPS finales normales con antecedentes de HTA. Entre los pacientes sin antecedentes para esta alteración, el 3.2% tenía HTACPE; este porcentaje fue del 4.3% en el grupo con antecedentes. Los sujetos con esta variante de HTA presentaban MPS finales mayores,

en comparación con los pacientes con MPS promedio estables o en descenso, aunque no hubo diferencias en el resto de los parámetros clínicos. Los individuos con un rango de PS sistólica < 130 mm Hg en la MPS final podrían manifestar HTACPE.

Respecto de la HGB, el 34.2% de los pacientes presentaron MPS finales sistólicas \geq 140 mm Hg o MPS finales diastólicas \geq 90 mm Hg. Dentro de esta submuestra, el 34.3% tenía HGB. En el total de la cohorte, el 18.1% de los pacientes tenía antecedentes de HTA y MPS final elevada, mientras que el 16.1% no manifestaba ningún antecedente de HTA y MPS final elevada. Entre los sujetos con antecedentes de HTA, la HGB tenía una prevalencia del 29.7%, en comparación con un 39.5% entre los pacientes con antecedentes. Estos individuos eran más jóvenes, con menor peso, menos frecuencia de tabaquismo y MPS finales diastólicas y sistólicas menores.

El resultado más importante de este ensayo clínico consiste en el hallazgo de diferencias significativas en las MPS de acuerdo con el método aplicado para calcular los valores de PS en una sola medición.

Más del 59% de los individuos tuvo diferencias mayores de 5 mm Hg en las MPS finales y promedio sistólicas, y cerca del 30% tuvo diferencias similares en las MPS diastólicas. Al realizar una sola medición, uno de cada 30 pacientes hipertensos sería diagnosticado como normotenso de forma errónea. Por otro lado, la prevalencia observada de HGB resultaría en la administración de un tratamiento erróneo a más del 30% de los pacientes con MPS final elevada y más del 15% de los sujetos con HTA.

Se estima que cerca del 30% de los médicos realiza una sola MPS por paciente y, dado que una reducción de 2 mm Hg en la presión sistólica reduce un 7% el riesgo de mortalidad cardíaca isquémica y un 10% el riesgo de mortalidad por accidente cerebrovascular, una diferencia de 5 mm Hg tiene impacto sobre la toma de decisiones sobre el diagnóstico y el tratamiento.

La fortaleza de este estudio es el protocolo estricto para la sesión de MPS, en concordancia con las POE recomendadas por guías clínicas canadienses.

La principal limitación de esta investigación es que no demuestra cuál de las dos metodologías es mejor, por lo que no pueden hacerse estimaciones respecto de cuál de ellas refleja de forma más fiel la PS. Sin embargo, estos resultados están en concordancia con las recomendaciones de las guías clínicas de realizar MPS a repetición y obtener un promedio.

En conclusión, existen diferencias significativas en los resultados de dos métodos de cálculo de PS distintos, con una discrepancia de más de 5 mm Hg en más de la mitad de los pacientes en una sola sesión de medición, lo que provocaría una pérdida de individuos hipertensos del 3% si se emplease una sola medición. Esta

metodología no debe ser recomendada y es necesaria la implementación de un POE universal para MPSC.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158456

9 - Estatinas a Alta Intensidad para la Prevención Cardiovascular en Pacientes Diabéticos

Giustino G, Colantonio L, Rosenson R y colaboradores

Cardiovascular Drugs and Therapy, Ago 2018

La prevalencia de diabetes mellitus (DBT) ha aumentado progresivamente en los Estados Unidos a lo largo de las últimas décadas. Esta afección se asocia con un importante aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular. Los pacientes diabéticos que presentan un infarto agudo de miocardio (IAM) tienen mayor riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares y de mortalidad que aquellos no diabéticos.

Estudios aleatorizados y controlados han demostrado que el tratamiento luego de un IAM con estatinas en alta intensidad disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares, en comparación con tratamientos con esquemas de intensidad baja a moderada. La *American Heart Association* (AHA) recomienda que los pacientes reciban estatinas de alta intensidad al momento de la externación luego del IAM.

Es posible que los pacientes diabéticos se beneficien con el tratamiento con estatinas de alta intensidad luego de un episodio de IAM.

El objetivo de este estudio fue comparar la proporción de pacientes con diabetes y sin esta que presentan un ajuste de la dosis de estatinas a alta intensidad, luego de la internación por IAM.

El diseño de estudio fue de tipo cohorte, retrospectivo, y basó su muestra en beneficiarios del sistema Medicare, que hubieran tenido internación por un episodio de IAM durante el período desde el 1 de enero de 2014 hasta el 30 de junio de 2015. Medicare es un sistema que provee cobertura médica a adultos de 65 años a más y a pacientes jóvenes con discapacidad o insuficiencia renal terminal.

El análisis incluyó a los beneficiarios que no hubieran tenido internación en un geriátrico o una residencia para adultos mayores dentro de los 30 días posteriores a la internación por IAM y que hubieran tenido cobertura por 365 posteriores a la admisión por tal evento. Además, la muestra se limitó a pacientes en el rango de los 66-75 años al momento de la admisión en la clínica. Fueron excluidos aquellos sujetos con edad menor de 66 años, por representar una subpoblación con algún tipo de discapacidad o trastorno renal grave. Fueron excluidos los pacientes mayores de 75 años y los individuos que habían recibido estatinas en baja o moderada intensidad antes de la internación por IAM.

En total, se incluyeron en el estudio 13 132 participantes: 6178 con diabetes y 6414 sin diabetes. Se emplearon las solicitudes de reintegro de las farmacias para identificar las prescripciones a lo largo del período previo al estudio y del período posterior a la externación. La intensidad del tratamiento con estatinas fue definida según la guía de la AHA, que comprendió atorvastatina en dosis de 40 mg u 80 mg, y rosuvastatina en dosis de 20 mg o 40 mg.

Para el análisis estadístico se calcularon las estadísticas de los pacientes con DBT y sin esta, de manera separada. Además, se calculó la incidencia y el porcentaje de beneficiarios que aumentaron la dosis de estatina a alta intensidad dentro de los primeros 30 días luego de la externación por IAM.

Se registró la intolerancia a las estatinas, definida como: el ajuste a dosis menores de estatinas, el cambio a terapia con ezetimibe, el diagnóstico de rbdomiólisis o los eventos adversos de fármacos antihiperlipidémicos, la posterior discontinuación de la terapia con estatina y el cambio mayor o igual de 3 estatinas.

Del total de la muestra que participó del estudio, 6718 (51.2%) pacientes tenían diagnóstico de DBT y 6414 (48.8%) no presentaban tal diagnóstico. Los pacientes diabéticos tenían mayor probabilidad de haber sido internados, de haber visitado a un cardiólogo, de haber sido tratados con fármacos para disminución del colesterol distintos a las estatinas y de haber tenido como medicación, al menos, 10 fármacos el año anterior al IAM.

El ajuste de dosis a estatinas en alta intensidad ocurrió en el 37.7% de los participantes diabéticos y en el 44.4% de los participantes no diabéticos.

En relación con los factores asociados con el ajuste de dosis a estatinas en alta intensidad, en pacientes tanto con DBT como sin esta, fue más común tal ajuste en quienes tenían indicados betabloqueantes y agentes antiagregantes plaquetarios y en aquellos que habían tenido rehabilitación cardiológica en los 30 días posteriores a la externación.

Además, en la totalidad de los participantes, el ajuste a estatinas en alta intensidad fue menos frecuente: en las mujeres, en los pacientes con antecedentes de hospitalización por insuficiencia cardíaca y en los pacientes que recibieron cuidados cardiológicos, entre otros.

En los participantes diabéticos, los factores que se asociaron con menor probabilidad de realizar ajuste de dosis fueron: bajos ingresos o ser elegible para Medicare y tener antecedentes de demencia.

El ajuste de dosis a una estatina en alta intensidad en los 182 días posteriores a la externación no demostró diferencias entre los pacientes con DBT y sin esta luego de la corrección por diferentes variables.

En este estudio, solo el 37.7% de los pacientes con DBT que fueron internados a causa de IAM, tuvo ajuste de dosis de estatinas a alta intensidad en el período de los 30 días luego de la externación.

Además, menos del 10% de los pacientes diabéticos tuvieron ajuste dentro del período de los 182 días posteriores al IAM.

Esto significaría que una proporción importante de los sujetos con DBT pueden presentar riesgo de manifestar recurrencia de los eventos cardiovasculares, la cual sería sustancial al no recibir dosis en alta intensidad de estatinas en el período posterior al IAM.

Existe evidencia fuerte de que el tratamiento óptimo para la prevención secundaria del IAM no estaría bien implementado en pacientes con DBT y sin esta. La frecuencia de uso de estatinas en alta intensidad luego de síndromes coronarios agudos sería muy baja desde el año 2010, según algunos estudios.

Sin embargo, aunque los autores detallan que el uso de estatinas en alta intensidad en períodos posteriores al IAM ha aumentado significativamente a lo largo de la última década, los resultados del presente estudio sugieren que la frecuencia de ajuste a estatinas en alta intensidad luego de la internación por IAM sería todavía baja en pacientes diabéticos.

Algunas subpoblaciones de estos individuos presentarían menor probabilidad de ajuste de dosis, como por ejemplo las pacientes de sexo femenino y los sujetos con antecedentes de insuficiencia renal.

La eficacia de la terapia con estatinas en alta intensidad en mujeres ha sido demostrada en estudios previos.

En pacientes con insuficiencia renal, existe información que sugiere que la terapia con estatinas en alta intensidad reduce el riesgo tanto de internación por insuficiencia cardíaca como de fallecimiento.

Estudios previos, además, han demostrado que la mayoría de los médicos no enfatizan el tratamiento con estatinas prescrito inicialmente luego de un IAM, y esto sugiere cierta inercia por parte de los profesionales durante el período de seguimiento.

La presente investigación tiene varias fortalezas, entre ellas que el programa Medicare provee información de datos clínicos reales de una población importante de adultos mayores de los EE.UU. Además, Medicare aportó datos que permitieron hacer un seguimiento de la dosificación de estatinas, tanto en los períodos anteriores al IAM como en los posteriores.

El estudio también tiene limitaciones; por ejemplo, no se incluyó información de prescripciones posteriores a la externación, por lo que el análisis se basa principalmente en las solicitudes de reintegro a la farmacia, las cuales indican únicamente el momento de la solicitud del fármaco pero no proveen información sobre la adhesión al tratamiento por parte de los pacientes.

Algunos datos que podrían haber contribuido, como la falta de seguimiento a los pacientes, los errores de prescripción y la falta de comunicación en relación con el esquema de tratamiento, entre otros, no fueron registrados. Además, existieron otros factores infrecuentes que contraindicaron la terapia con estatinas, como ser la presencia de insuficiencia renal grave, enfermedad hepática activa o avanzada o

síndrome de inmunodeficiencia adquirida, entre otros. Los niveles de colesterol no formaron parte de los datos en Medicare, y esto no permitió determinar cuál es la influencia de esta molécula en relación con la falta de ajuste de dosis en algunos pacientes.

Los investigadores sugieren que el análisis indicaría que, en el período posterior a un IAM, solo el 50% de los pacientes de Medicare no diabéticos sufren ajuste de dosis a estatinas en alta intensidad. Por otro lado, en pacientes diabéticos, un número inferior al 10% dentro del período que comprende los 182 días posteriores a la externación, presenta tal ajuste de dosis.

Los autores consideran que la baja frecuencia de ajuste de dosis a estatinas en alta intensidad posterior a un IAM puede derivar en riesgo de recurrencia de particular importancia en pacientes diabéticos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/data/resic.php/158464

10 - Control Estricto de la Presión Arterial Sistólica, Enfermedad Renal Crónica y Diabetes

Beddhu S, Greene T, Chertow G y colaboradores

The Lancet Diabetes and Endocrinology 6(7):555-563, Jul 2018

En el *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT), el control estricto de la presión arterial sistólica (PAS) a menos de 120 mm Hg redujo los índices de mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares graves en los pacientes de alto riesgo no diabéticos. Sin embargo, en ese estudio, el control riguroso de la PAS también aumentó 3.5 veces el riesgo de aparición de enfermedad renal crónica (ERC), definida en presencia de una declinación del índice de filtrado glomerular (IFG) estimado del 30% o más alta, con una segunda determinación de confirmación, con valores por debajo de 60 ml/min/1.73 m².

En el *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), respecto de los enfermos asignados al control estándar de la PAS, los pacientes asignados al control estricto de la PAS tuvieron un IFG promedio más bajo al final del estudio, pero una prevalencia similar de complicaciones microvasculares (insuficiencia renal más retinopatía) y de enfermedad renal en estadio terminal (ERET).

Dado que la mayoría de los enfermos con diabetes tipo 2 no presentan enfermedad renal crónica en los primeros estadios de la afección, las consecuencias del control de la PAS sobre la función renal son relevantes. En este contexto, el objetivo del presente estudio fue determinar los efectos del control estricto de la PAS sobre la incidencia de ERC.

El presente análisis secundario se realizó con los datos de los estudios ACCORD y SPRINT obtenidos del *National Heart, Lung and Blood Institute's*

Biologic Specimen and Data Repository Information Coordinating Center (BioLINCC). En el estudio ACCORD, 4733 pacientes con diabetes tipo 2 fueron asignados al azar (en un diseño factorial 2 x 2) a un control estricto de la glucemia (niveles de hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] < 6%) o a un control estándar (HbA_{1c} de 7% a 7.9%) y a un control estricto de la PAS (< 120 mm Hg) o a un control estándar de la PAS (< 140 mm Hg). En el estudio SPRINT, 9361 pacientes sin diabetes tipo 2 fueron aleatoriamente asignados a los mismos objetivos en cuanto a la PAS. En ese mismo estudio, la aparición de ERC en los sujetos sin ERC basal (IFG según la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD] ≥ 60 ml/min/1.73 m²) se estableció en presencia de una reducción superior al 30% en el IFG, respecto de los valores de inicio, y de valores finales de menos de 60 ml/min/1.73 m². En la presente investigación se aplicaron las mismas definiciones para los enfermos de los 2 estudios.

Todas las comparaciones para los grupos de control estándar y de control estricto de la PAS se realizaron en la población con intención de tratamiento. El seguimiento se extendió hasta la visita en la que se efectuó la última determinación de los niveles de creatinina. Mediante modelos de regresión de Cox se estimaron los *hazard ratios* (HR) para el control estricto de la PAS, respecto del control convencional de la PAS, en la incidencia de ERC. El riesgo acumulado se estimó con curvas de Kaplan-Meier; las diferencias en las reducciones absolutas del riesgo entre los estudios ACCORD y SPRINT se compararon con error estándar; los análisis se repitieron en modelos en los que se consideró la albuminuria.

Para el presente estudio se incluyeron 4311 pacientes del estudio ACCORD y 6715 enfermos del estudio SPRINT; todos tenían un IFG basal de 60 o más ml/min/1.73 m². Las características clínicas, demográficas y bioquímicas fueron similares en los pacientes asignados a control estricto o a control estándar de la PAS.

El tratamiento destinado a lograr el control estricto de la PAS fue eficaz en los 2 estudios, aunque la diferencia promedio entre los grupos fue más baja en el ACCORD que en el SPRINT. En el ACCORD se utilizaron 2.8 y 1.9 fármacos en promedio para lograr el control estricto y el estándar de la PAS, respectivamente ($p < 0.001$), en tanto que en el SPRINT se utilizaron 2.8 y 1.8 fármacos en promedio, en el mismo orden ($p < 0.0001$).

En los 2 grupos de tratamiento del ACCORD se registró una declinación pronunciada y precoz del IFG en el transcurso de los primeros 12 meses de tratamiento; sin embargo, el descenso fue más importante en los pacientes asignados al control estricto de la PAS. En el transcurso de los 2 años entre los meses 12 y 36, el cambio promedio en el IFG fue de -5.1 ml/min/1.73 m² en el grupo asignado al control estricto de la PAS y de -3.7 ml/min/1.73 m² en el grupo de control estándar ($p = 0.009$). Después de los 36 meses, la declinación promedio del IFG en los siguientes 2 años, hasta el mes 60, fue similar en

ambos grupos. No se dispuso de datos para el mismo tipo de análisis en el estudio SPRINT.

La incidencia de ERC fue más baja en los 2 grupos de intervención del SPRINT, en comparación con el ACCORD. En este último, 333 (15%) de 2149 pacientes asignados al control estricto de la PAS y 160 de 2162 (7%) enfermos del grupo de control estándar presentaron ERC en el transcurso de 4.6 años en promedio de seguimiento. En el SPRINT, la incidencia de ERC fue de 4% (127 de 3348) y 1% (37 de 3367), en ese orden, tras un seguimiento promedio de 3.1 años.

La incidencia acumulada de eventos definitorios de ERC fue más alta en el ACCORD, en ambos grupos de tratamiento, respecto de los participantes del SPRINT. A los 3 años, la incidencia acumulada de ERC en el ACCORD fue de 10% y 4.1% en los grupos de control estricto y de control estándar de la PAS, respectivamente, con una diferencia absoluta del riesgo de 5.9% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 4.3 a 7.5). Entre los participantes del SPRINT, la incidencia de ERC a los 3 años fue de 3.5% y 1%, en el mismo orden, con una diferencia absoluta de 2.5% (IC 95%: 1.8 a 3.2); la diferencia absoluta del riesgo entre los estudios ACCORD y SPRINT fue significativa (p para la interacción = 0.0001).

La incidencia de ERC para la duración total del ACCORD fue de 3.69 por cada 100 personas/años (PA) de seguimiento en el grupo asignado al control estricto de la PAS y de 1.62 por cada 100 PA en el grupo de control estándar, en tanto que los valores respectivos en el SPRINT fueron de 1.21 y 0.35 por cada 100 PA. Si bien la incidencia de ERC fue mucho más elevada en el ACCORD que en el SPRINT, el riesgo de aparición de ERC fue superior en este último estudio (HR = 3.49, IC 95%: 2.42 a 5.03) respecto del estudio ACCORD (HR = 2.29, IC 95%: 1.89 a 2.76; p para la interacción = 0.037).

Los patrones referidos fueron incluso más fuertes en los pacientes con cociente urinario basal de albúmina y creatinina (CAC) de 3.4 mg/mmol o más alto. La incidencia de ERC entre los participantes del SPRINT con CAC de menos de 3.4 mg/mmol fue de 2.9% en los asignados al control estricto de la PAS y de 0.8% en los enfermos del grupo de control estándar de la PAS; la diferencia absoluta fue de 2.1 (IC 95%: 1.4 a 2.9).

En cambio, la incidencia de ERC fue mucho más elevada en los sujetos del ACCORD con CAC de 3.4 mg/mmol o más alto (13.6% y 6.6%, en igual orden); la diferencia absoluta del riesgo fue de 7 (IC 95%: 3.7 a 10.4; p para la interacción = 0.005). En los pacientes del SPRINT con CAC urinario inferior a 3.4 mg/mmol, el riesgo de aparición de ERC en la totalidad del seguimiento en el grupo asignado al control estricto de la PAS, respecto del grupo asignado al control estándar, fue mucho más alto (HR = 3.65, IC 95%: 2.34 a 5.68) en comparación con el riesgo en los participantes del ACCORD con CAC de 3.4 mg/mmol o más alto (HR = 1.90, IC 95%: 1.44 a 2.51; p para la interacción = 0.015).

En los sujetos del ACCORD sin ERC al inicio del estudio, el control estricto de la PAS se asoció con aumentos similares en el riesgo de aparición de ERC en los enfermos asignados al control riguroso o al estándar de la glucemia. En los enfermos del SPRINT sin ERC no se produjo ningún caso de ERET. En cambio, entre los participantes del ACCORD sin ERC al inicio, el 2% (49 de 2162) de los asignados a control estándar y el 2% (53 de 2149) de los del grupo de control estricto presentaron un evento definitorio de insuficiencia renal (ERET o niveles de creatinina en el suero ≥ 290 $\mu\text{mol/l}$).

En los análisis de sensibilidad en los que se aplicaron definiciones alternativas para la incidencia de ERC en el ACCORD, y con la exclusión de los pacientes con niveles basales de glucemia en ayunas superiores a 6.9 mmol/l en el SPRINT, los resultados fueron esencialmente los mismos.

Al considerar la mortalidad por cualquier causa, la incidencia de ERC siguió siendo más elevada entre los participantes del ACCORD asignados al control estricto de la PAS y más baja entre los pacientes del SPRINT asignados al control estándar. En los análisis en los que se tuvo en cuenta el IFG basal, los pacientes asignados al control estricto de la PAS en ambos estudios tuvieron una incidencia más alta de ERC; no obstante, las diferencias absolutas en el riesgo fueron más pronunciadas en el ACCORD.

Los resultados del presente estudio indican que el control estricto de la PAS se asocia con mayor incidencia de ERC tanto en los sujetos con diabetes tipo 2 como en los no diabéticos. Además, para un mismo nivel de descenso de la PAS, el aumento del riesgo de ERC es más alto en los enfermos con diabetes (estudio ACCORD).

En los pacientes con diabetes tipo 2, la ERC representa un fuerte factor de riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad y es responsable del exceso de la mortalidad. Los hallazgos tienen una relevancia significativa a nivel de la salud pública en relación con la definición de los objetivos terapéuticos antihipertensivos en los pacientes con hipertensión arterial.

En conclusión, el tratamiento destinado a lograr el control estricto de la PAS se asocia con mayor riesgo de aparición de ERC en los pacientes con diabetes tipo 2, pero también en los enfermos sin diabetes. Sin embargo, para un mismo nivel de control riguroso de la PAS, el riesgo de aparición de ERC es mucho más alto en los diabéticos. La declinación temprana del IFG en relación con el tratamiento destinado a lograr el control estricto de la PAS sugiere una mayor susceptibilidad a los efectos hemodinámicos en los pacientes con diabetes tipo 2. Se requieren estudios a largo plazo para establecer conclusiones definitivas en relación con la disminución estricta de la PAS y el riesgo de ERC en los enfermos diabéticos y sin diabetes.

11 - Influencia de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en los Pacientes con Fibrilación Auricular

Durheim M, Holmes D, Piccini J y colaboradores

Heart 1-9, Jun 2018

Es frecuente que los pacientes con fibrilación auricular (FA) presenten, también, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los sujetos con EPOC tienen mayor morbimortalidad por causas cardiovasculares en comparación con quienes no padecen este trastorno.

En los pacientes con FA, la presencia de EPOC aumenta la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad por causas cardiovasculares, con independencia de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular. Asimismo, la EPOC aumenta el riesgo de sangrado en los pacientes con FA tratados con anticoagulantes. El objetivo de este estudio fue comparar las características de los enfermos, los síntomas, la calidad de vida, los patrones de tratamiento y el desenlace clínico en pacientes con FA, con EPOC o sin ella.

Se evaluaron pacientes reclutados en el *Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation* (ORBIT-AF). El registro incluye 176 centros e incorpora a pacientes ambulatorios de 18 años o más, con hallazgos electrocardiográficos de FA no atribuible a causas reversibles. Se excluyeron los enfermos con una expectativa de vida menor de 6 meses.

Se tuvieron en cuenta las características demográficas, los antecedentes clínicos, el tipo de FA (paroxística, persistente o permanente), los fármacos utilizados en el momento del estudio, las intervenciones previas, los resultados de los estudios de laboratorio y los hallazgos en el electrocardiograma y el ecocardiograma. Los pacientes fueron seguidos durante 2 años como mínimo para conocer la progresión de la FA, la mortalidad y los eventos cardiovasculares y hemorrágicos. Se identificaron los pacientes con diagnóstico de EPOC establecido por el profesional. La muestra final para los análisis estuvo integrada por 9749 enfermos.

La FA paroxística se definió en presencia de episodios recurrentes de FA con resolución espontánea en el transcurso de 7 días, en tanto que la FA persistente se caracterizó por episodios recurrentes de FA de más de 7 días de duración. La FA permanente fue la arritmia con episodios de más de 7 días, durante más de un año y sin respuesta a la cardioversión (o sin intento de cardioversión). La progresión de la FA se definió como la FA paroxística que se tornó persistente o permanente durante el seguimiento, o la FA persistente inicial que evolucionó a FA permanente.

Los episodios de hemorragia se clasificaron según los criterios de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* y la necesidad de internación. Se tuvieron en cuenta los tratamientos utilizados, el objetivo de la terapia (control de la frecuencia cardíaca o del ritmo cardíaco), la presencia o la ausencia de síntomas, y la calidad de vida valorada con el *Atrial Fibrillation*

Effect on Quality-of-Life (AFEQT), un cuestionario que incluye dominios de síntomas, actividades cotidianas, preocupaciones relacionadas con el tratamiento, satisfacción con la terapia y un puntaje global.

Los pacientes con EPOC y sin ella se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado o de Wilcoxon, según el caso. Los eventos se expresan como incidencia por cada 100 pacientes/año (PA) de seguimiento. Mediante modelos proporcionales de Cox, se determinaron las asociaciones entre la presencia de EPOC y la mortalidad (por cualquier causa, por causas cardiovasculares y por otras causas), el primer accidente cerebrovascular (ACV) o el primer episodio de embolia sistémica, el primer infarto agudo de miocardio (IAM), la primera internación por causas cardiovasculares, la aparición de insuficiencia cardíaca (IC) y los eventos de sangrado grave y leve que requirieron internación. Para el ajuste según la probabilidad de recibir tratamientos particulares (betabloqueantes respecto de bloqueantes de los canales de calcio, betabloqueantes respecto de digoxina y anticoagulantes respecto de no anticoagulantes), se aplicó superposición ponderada con puntajes de propensión calculados con modelos de regresión logística. Se compararon los pacientes sin enfermedad pulmonar, los enfermos con EPOC y los sujetos con EPOC más apnea obstructiva del sueño (AOS). Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

El 16% de los pacientes de la cohorte inicial (1605 de 9749) presentaron EPOC. Respecto de los enfermos sin la enfermedad, los pacientes que la padecían fueron de más edad, con mayor frecuencia fumaban o habían fumado, y más a menudo presentaban AOS, hipertensión arterial, IC y enfermedad coronaria. El antecedente de eventos cerebrovasculares fue más común en los pacientes con EPOC (20%) que en los que no la presentaban (15%); la presencia de FA permanente basal también fue más común en los pacientes con EPOC (33% respecto de 27% en los enfermos sin EPOC). La mediana de los puntajes CHA_2DS_2-VASc fue más elevada en los individuos con EPOC ($p < 0.0001$ para todas las comparaciones).

En comparación con los pacientes sin EPOC, los que la padecían presentaron, con mayor frecuencia, disnea de reposo, disnea con el ejercicio, intolerancia para la actividad física y malestar precordial. En cambio, los pacientes con EPOC refirieron, con menor frecuencia, palpitaciones. Los sujetos con EPOC presentaron peor calidad de vida (mediana del puntaje del AFEQT de 76 en comparación con 83 puntos en los pacientes sin EPOC; $p < 0.001$) y compromiso más importante para el desempeño de las actividades cotidianas. En cambio, los pacientes de ambos grupos fueron comparables en lo referente al puntaje del AFEQT en los dominios de síntomas y satisfacción con el tratamiento. Para 1347 enfermos se dispuso de datos del AFEQT durante el seguimiento; solo se registraron cambios mínimos entre el inicio y el seguimiento al año, con un cambio promedio en el puntaje global del AFEQT de + 1.57

en los enfermos sin EPOC y de + 0.57 en aquellos con EPOC.

Al inicio, el 28% de los pacientes con EPOC recibían un tratamiento destinado a controlar el ritmo cardíaco, en comparación con el 32% de los sujetos sin esa enfermedad. Un mayor porcentaje de enfermos con EPOC recibían digoxina (30% en comparación con 22%; $p < 0.0001$) y bloqueantes de los canales de calcio (33% respecto de 30%; $p = 0.0055$). En cambio, el uso de betabloqueantes fue similar en los 2 grupos ($p = 0.3611$). El 30% de los pacientes con EPOC, en comparación con el 23% de los enfermos sin ella, recibían más de un agente para el control de la frecuencia cardíaca al inicio del estudio ($p < 0.0001$).

La frecuencia de uso de anticoagulantes orales fue similar en los 2 grupos (76%); el 4% de los enfermos con EPOC, en comparación con el 6% de los individuos sin EPOC ($p = 0.0285$), habían sido sometidos a una ablación con catéter. En un porcentaje similar de pacientes de ambos grupos se realizó la cardioversión ($p = 0.1557$).

En comparación con los pacientes sin EPOC, quienes la padecían tuvieron un riesgo más alto de mortalidad por cualquier causa (*hazard ratio* [HR] ajustado = 1.52; IC 95%: 1.32 a 1.74; $p < 0.0001$), mortalidad por causas cardiovasculares (HR ajustado = 1.51; IC 95%: 1.24 a 1.84; $p < 0.0001$) y mortalidad por otras causas (HR ajustado = 1.51; IC 95%: 1.22 a 1.86; $p = 0.0001$). Asimismo, la EPOC se asoció de manera independiente con mayor riesgo de internaciones por eventos cardiovasculares (HR ajustado = 1.15; IC 95%: 1.05 a 1.26; $p = 0.0036$). Los pacientes con EPOC tuvieron mayor riesgo de episodios hemorrágicos en comparación con los enfermos sin EPOC (HR ajustado = 1.25; IC 95%: 1.05 a 1.5; $p = 0.0141$); en cambio, la frecuencia de internaciones por eventos hemorrágicos no difirió significativamente entre los grupos (HR ajustado = 1.24; IC 95%: 1.03 a 1.49; $p = 0.0237$). No se observaron diferencias entre los grupos en el riesgo de ACV o embolia sistémica, de IC de reciente comienzo, de primer IAM o de progresión de la FA.

Al considerar a los pacientes con EPOC y los enfermos con EPOC y AOS, solo las internaciones por eventos cardiovasculares fueron más frecuentes en los sujetos con ambas afecciones (27 en comparación con 21 internaciones por causas cardiovasculares por cada 100 PA). La presencia simultánea de EPOC y AOS no incrementó los índices de mortalidad por causas cardiovasculares, ACV o embolia sistémica, IAM, IC de reciente diagnóstico o progresión de la FA. La calidad de vida basal también fue similar entre los pacientes que solo tenían EPOC y los que presentaban EPOC y AOS; sin embargo, en ambos casos la calidad de vida fue más desfavorable respecto de los sujetos sin enfermedad pulmonar.

En los modelos de Cox de superposición ponderada con ajuste por puntajes de propensión, la utilización de betabloqueantes (respecto del uso de bloqueantes de los canales de calcio) se asoció con un riesgo más bajo de IAM; la relación fue similar en los pacientes

con EPOC y sin ella. En los modelos con ajuste según la probabilidad de tratamiento con anticoagulantes orales y otras covariables, el uso de estos fármacos se asoció con un riesgo más bajo de mortalidad por cualquier causa, en comparación con la no anticoagulación, en los pacientes sin EPOC. No se observaron asociaciones significativas entre el tratamiento con anticoagulantes orales y el riesgo de muerte por cualquier causa en los enfermos con EPOC.

La EPOC es frecuente en los pacientes con FA y se acompaña de una evolución cardiovascular desfavorable y mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. En las guías vigentes se aportan recomendaciones específicas para los pacientes con FA y EPOC. Los resultados del presente estudio confirman que la EPOC se asocia con mayor carga sintomática, peor calidad de vida y evolución adversa, en cuanto a los eventos cardiovasculares y los episodios hemorrágicos, en los sujetos con FA asistidos en la práctica diaria. Sin embargo, la EPOC no parece afectar la progresión de la FA; en cambio, modifica en gran medida los patrones de tratamiento de esta. Por lo tanto, la presencia de EPOC debería considerarse en el momento de predecir el riesgo de los pacientes con FA y es posible que las recomendaciones vigentes deban ser revisadas. Las pautas terapéuticas específicas para los enfermos con FA y EPOC no estarían justificadas y en algunos casos podrían, incluso, motivar patrones dañinos de terapia. En el presente estudio, los efectos de los tratamientos no difirieron entre los pacientes con EPOC y los enfermos sin esta afección.

A diferencia de los estudios clínicos, en los cuales los pacientes con múltiples comorbilidades suelen ser excluidos, la frecuencia de enfermos con EPOC en el ORBIT-AF fue del 16%. Los enfermos con EPOC y FA tuvieron un riesgo un 50% más alto de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad por eventos cardiovasculares y un 15% mayor de internación por complicaciones cardiovasculares. Los datos indican que la EPOC representa un factor de riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular.

En el ORBIT-AF, los pacientes con EPOC tuvieron peor calidad de vida y mayor compromiso para la realización de las actividades cotidianas, como también prevalencia más alta de síntomas cardiopulmonares inespecíficos, como disnea e intolerancia al ejercicio, posiblemente como consecuencia de la presencia concomitante de EPOC, FA y otras condiciones cardíacas y pulmonares.

En conclusión, la EPOC es una comorbilidad frecuente en los pacientes con FA y se asocia con deterioro de la calidad de vida, prevalencia elevada de síntomas cardiopulmonares y mayor riesgo de mortalidad e internación por causas cardiovasculares. Por el contrario, la EPOC no parece modificar la progresión de la FA. Se requieren más estudios para identificar los mecanismos potencialmente modificables y reducir el exceso de riesgo cardiovascular atribuible a la EPOC en los pacientes con FA.

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 el enunciado correcto para los enfermos con diabetes tipo 2:	<p>A) Los valores anormales de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) representan el factor predictivo de más fuerza para el accidente cerebrovascular.</p> <p>B) Los valores anormales de HbA_{1c} representan el factor predictivo de más fuerza para el infarto agudo de miocardio.</p> <p>C) El tabaquismo representa el factor de más fuerza para la predicción de la mortalidad.</p> <p>D) Todos los enunciados son correctos.</p> <p>E) Los niveles de triglicéridos son el principal factor predictivo de las variables clínicas.</p>
2	¿Cuál o cuáles de los siguientes son factores de riesgo en un paciente con infarto de miocardio para presentar insuficiencia cardíaca?	<p>A) Edad.</p> <p>B) Sexo masculino.</p> <p>C) Terapia con estatinas.</p> <p>D) A y B son correctas.</p> <p>E) Todas son correctas.</p>
3	Con respecto a las siguientes premisas sobre los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) asociada con insuficiencia cardíaca (IC), marque la correcta:	<p>A) Los pacientes con IC y DBT2 la mortalidad es superior a la de cada una de estas afecciones por separado.</p> <p>B) La IC asociada con DBT2 se origina de manera fisiopatológica en la disfunción microvascular y macrovascular, las alteraciones en la función renal y los efectos directos de la resistencia a la insulina.</p> <p>C) La canagliflozina se asoció con reducción del riesgo de hospitalización por IC.</p> <p>D) La canagliflozina aumentó el riesgo de fracturas, amputación y eventos relacionados con la diuresis osmótica.</p> <p>E) Todas son correctas.</p>
4	Señale el enunciado correcto para los betabloqueantes (BB) en pacientes con enfermedad coronaria sometidos a intervención coronaria percutánea:	<p>A) Los BB reducen la mortalidad en los pacientes con síndromes coronarios agudos.</p> <p>B) Los BB reducen la mortalidad en los pacientes con enfermedad coronaria estable.</p> <p>C) Los BB reducen la mortalidad en los pacientes con fracción de eyección reducida.</p> <p>D) Los BB reducen la mortalidad en los pacientes con fracción de eyección preservada.</p> <p>E) Todos los enunciados son correctos.</p>
5	¿Cuáles son los efectos del cese del tabaquismo en los sujetos que aumentan de peso luego de la interrupción?	<p>A) Riesgo aumentado de diabetes tipo 2 en el corto plazo.</p> <p>B) Riesgo aumentado de mortalidad por cualquier causa a largo plazo.</p> <p>C) Riesgo aumentado de mortalidad por causas cardiovasculares a largo plazo.</p> <p>D) Todos los enunciados son correctos.</p> <p>E) Ningún enunciado es correcto.</p>
6	¿Cuál de las siguientes aseveraciones sobre la hipercolesterolemia familiar es falsa?	<p>A) Se asocia con alto riesgo de accidente cerebrovascular isquémico.</p> <p>B) Se asocia con alto riesgo de cardiopatía isquémica.</p> <p>C) Se asocia con alto riesgo de infarto de miocardio.</p> <p>D) Se asocia con bajo riesgo de diabetes.</p> <p>E) Todas son correctas.</p>
7	¿Cuál de los siguientes marcadores permitiría discriminar mejor el riesgo cardiovascular en los pacientes obesos, pasibles de ser sometidos a cirugía bariátrica?	<p>A) El índice de masa corporal.</p> <p>B) Los factores tradicionales de riesgo cardiovascular.</p> <p>C) La disfunción microvascular coronaria.</p> <p>D) La edad.</p> <p>E) El tabaquismo.</p>

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todos los enunciados son correctos.	Un amplio estudio poblacional de Suecia reveló todas estas asociaciones.	D
2	Edad.	La edad y el sexo femenino son factores de riesgo no modificables para presentar complicaciones como la insuficiencia cardíaca luego de un infarto de miocardio. Comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes y la enfermedad renal crónica empeoran el pronóstico. La terapia con estatinas está recomendada luego de un infarto, por su efecto protector.	A
3	Todas son correctas.	Los pacientes con DBT2 presentan, por múltiples mecanismos fisiopatológicos (disfunción microvascular y macrovascular, alteraciones en la función renal y efectos directos de la resistencia a la insulina), una asociación con la IC. Esta relación aumenta la mortalidad de estos pacientes, más que cada una de estas afecciones por sí misma. La canagliflozina redujo el riesgo de mortalidad de causa cardiovascular u hospitalización debido a IC. Estos beneficios podrían ser mayores en pacientes con antecedente de IC. Algunos de los efectos adversos que presenta son aumento del riesgo de fracturas, amputación y efectos relacionados con la diuresis osmótica.	E
4	Todos los enunciados son correctos.	Un metanálisis de resultados ajustados confirmó los beneficios de los BB, de manera independiente del tipo de enfermedad coronaria y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.	E
5	Riesgo aumentado de diabetes tipo 2 en el corto plazo.	Los sujetos que dejan de fumar y aumentan de peso tienen riesgo incrementado de diabetes tipo 2 en el corto plazo; en cambio, los beneficios del cese del tabaquismo sobre la reducción de la mortalidad por causas cardiovasculares o la mortalidad por cualquier causa persisten.	A
6	Se asocia con alto riesgo de accidente cerebrovascular isquémico.	La hipercolesterolemia familiar se asocia con alto riesgo de cardiopatía isquémica, incluido el infarto de miocardio, y con menor prevalencia de diabetes en los individuos afectados; no se ha comprobado un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico.	A
7	La disfunción microvascular coronaria.	La disfunción microvascular coronaria, definida como la reducción de la reserva del flujo coronario en ausencia de enfermedad coronaria con limitación del flujo, se asocia de manera independiente con el índice de masa corporal aumentado y el riesgo de eventos cardiovasculares.	C