

Serie **Cardiología**



Volumen 22, Número 2, Mayo 2020

	Página
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas	4

Artículos distinguidos

A - Diagnóstico de anemia en los pacientes con insuficiencia cardiaca V. Bichara, SIIC	5
--	---

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Resultados a los 5 Años del Estudio Aleatorizado de No Inferioridad NOBLE sobre la Angioplastia Coronaria Percutánea frente al Injerto de Revascularización Coronaria para el Tratamiento de la Estenosis No Protegida de la Coronaria Principal Izquierda Holm N, Mäkikallio T, Christiansen E y col. The Lancet 395(10219):191-199, Ene 2020	7
---	---

2 - ¿Puede el Entrenamiento con Intervalos de Alta Intensidad Mejorar la Salud Física y la Salud Mental? Una Metarrevisión de 33 Revisiones Sistemáticas con Participantes de Todas las Edades Martland R, Mondelli V, Gaughran F, Stubbs B Journal of Sports Sciences 38(4):430-469, Feb 2020	8
---	---

3 - Barreras para el Diagnóstico Precoz y el Tratamiento de la Hipercolesterolemia Familiar: Perspectivas Actuales en la Mejora del Cuidado del Paciente Alonso R, Pérez de Isla L, Muñoz-Grijalvo O, Mata P Vascular Health and Risk Management 16:11-25, Ene 2020	11
--	----

4 - Beneficios y Riesgos del Clopidogrel frente a la Monoterapia con Aspirina después de un Infarto Isquémico Reciente: Reseña Sistemática y Metanálisis Paciaroni M, Ince B, Girotra S y col. Cardiovascular Therapeutics 1-12, Dic 2019	13
--	----

5 - Tratamiento de la Hiperlipidemia después del Accidente Cerebrovascular Brooks D, Schindler J Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine 21(12):1-15, Dic 2019	15
--	----

6 - Cambio en la Glucemia de Ingreso desde el Estado Glucémico Crónico en la Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca Aguda y Resultados a 30 Días: Un Análisis Retrospectivo Cox Z, Lai P, Lewis C, Lindenfeld J International Journal of Cardiology 299:180-185, Ene 2020	17
--	----

7 - Efectos Cardiovasculares de las Enfermedades Psicóticas y del Tratamiento Antipsicótico Howell S, Yarovova E, Khwanda A, Rosen S Heart 105(24):1852-1859, Dic 2019	19
---	----

Novedades seleccionadas

8 - Terapia Antihipertensiva según el Riesgo Cardiovascular Zhang L, Sun X, Liao X y col. Journal of Clinical Hypertension 21(12):1813-1820, Dic 2019	21
--	----

9 - Anticoagulantes Orales Directos en la Enfermedad Renal Crónica Makani A, Saba S, Mulukutla S y col. American Journal of Cardiology 125(2):210-214, Ene 2020	22
--	----

Más Novedades seleccionadas	24-28
Contacto directo	29
Autoevaluaciones de lectura y Respuestas correctas	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	2-4, 11, 12
Bioquímica	A, 6
Cirugía	1
Cuidados Intensivos	1, 4-6
Diabetología	6, 10, 12
Diagnóstico por Laboratorio	10
Educación Médica	7
Emergentología	4
Endocrinología y Metabolismo	3, 5, 10
Enfermería	12
Epidemiología	A, 2, 10, 12
Farmacología	3, 4, 7, 10, 12
Genética Humana	3
Geriatría	2, 7, 10, 12
Hematología	A
Kinesiología	2
Medicina Deportiva	2
Medicina Familiar	2
Medicina Farmacéutica	12
Medicina Interna	A, 3-8, 10-12
Nefrología y Medio Interno	9
Neurología	4, 5, 12
Nutrición	3, 10, 12
Ortopedia y Traumatología	2
Osteoporosis y Osteopatías Médicas	2
Psicofarmacología	7
Psiquiatría Clínica de Adultos	7
Salud Mental	2, 7, 11
Salud Pública	10, 12



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 Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Anias 2624 (C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
www.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 Lazzari, Eduardo Lecannelier, Rafael Leite Luna, José Luis López Sendón, Alberto Lorenzatti, Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Rodolfo Neirotti, Fernando Otero, Miguel Oscar Payaslian, Ricardo Pérez de la Hoz, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel Pileggi, Daniel Piskorz, Juan Plastino, Adolfo Poliche, Daniel Rigou, Gregorio Róbago Pardo, 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
Chest
Circulation
Circulation Research
Clinical Cardiology
Current Journal Review
Coronary Artery Disease
Critical Care Medicine
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 - Diagnóstico de anemia en los pacientes con insuficiencia cardíaca

Anemia diagnosis in heart failure patients

La presencia de anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca se asocia con una probabilidad mayor de deterioro en los enfermos afectados. El mejor diagnóstico de este cuadro permitiría avanzar en el conocimiento de su fisiopatogenia y el impacto del tratamiento.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Valentina Bichara

Médica cardióloga, especialista en insuficiencia cardíaca; Centro Médico Galber Med, Tucumán, Argentina

Tucumán, Argentina (especial para SIIC)

SIIC: La insuficiencia cardíaca congestiva es una causa importante de hospitalización. ¿Cómo cree que la anemia contribuye a esto?

VB: La anemia en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) podríamos considerarla un indicador de mal pronóstico como parte del avance de la enfermedad. La hospitalización produce un deterioro con alto riesgo de muerte en los pacientes; por lo tanto, si diagnosticamos anemia, más aun si es crónica, en pacientes con insuficiencia aguda, las probabilidades de mala evolución y rehospitalizaciones se incrementan, así como las tasas de mortalidad en nuestros pacientes.

¿Cuáles son los riesgos que la anemia genera en un paciente con ICC? ¿Hay consecuencias para el pronóstico de estos pacientes?

Por ser subdiagnosticada y poco estudiada en los últimos años, no podemos aseverar que sea un indicador de mal pronóstico, pero los últimos estudios lo plantean: el riesgo de esta comorbilidad se produce por el mecanismo fisiopatológico al activar el sistema neurohumoral inflamatorio y los mecanismos de la insuficiencia cardíaca aguda; esto genera un estado inflamatorio permanente con mayor deterioro en la función cardíaca, así como apoptosis, lo que contribuye al avance de la enfermedad y a la muerte de los pacientes hospitalizados.

En pacientes con ICC, ¿cuáles son las causas más comunes de anemia?

Por lo general, la anemia en la insuficiencia cardíaca suele ser crónica, de etiología múltiple. Los pacientes con

ICC pueden haber generado mayor congestión como consecuencia de la anemia. En la actualidad, un planteo es si la anemia es causa de insuficiencia cardíaca o consecuencia de esta, con lo cual los estados de insuficiencia aguda podrían deberse a su mecanismo de acción por la falta de diagnóstico y tratamiento.

Muchos pacientes con ICC también tienen enfermedad renal crónica. Este segundo diagnóstico, ¿tiene relevancia en la evolución de la anemia?

En la anemia en la insuficiencia cardíaca hablamos, en la mayoría de los casos, de asociación con insuficiencia renal crónica, no así como segundo diagnóstico, porque no es claro aún si esta última genera anemia o viceversa. Es el famoso síndrome de anemia cardiorenal, en el que hay una triple asociación de insuficiencia renal crónica, anemia e insuficiencia cardíaca.

Cuando un paciente con ICC tiene anemia, las alteraciones hemodinámicas empeoran. ¿Cuál es la fisiopatología de estos cambios?

Si empeoran, se incrementa la actividad del sistema neurohumoral inflamatorio, porque la hipoxia celular con alteración del metabolismo producido por la anemia activa los mecanismos de compensación. Esto incrementa la actividad del sistema nervioso simpático renina-angiotensina-aldosterona y los mecanismos inflamatorios, con producción de citoquinas y factor de necrosis tumoral. Todo esto conlleva a un estado de congestión con apoptosis y deterioro del músculo cardíaco, lo que contribuye a la dilatación del músculo, a mayor hipoxia y, como resultado, deterioro de la función cardíaca.

En la actualidad, ¿cuáles son las principales recomendaciones para el tratamiento de la anemia en la insuficiencia cardíaca?

Principalmente, se plantea la prevención mediante el diagnóstico temprano. En lo referente al tratamiento, depende de cada paciente y su etiología, ya que es variable. Se realizaron numerosos estudios con fármacos y otros están en curso, pero no arrojaron resultados alentadores, ya que en términos de supervivencia ninguno fue optimista.

El tratamiento en los pacientes con insuficiencia cardíaca consiste en la administración de hierro y esperar los resultados con derivados de eritropoyetina.

Es importante que un equipo multidisciplinario haga el seguimiento: médico clínico, nutricionista, hematólogo, nefrólogo y cardiólogo especialista en insuficiencia cardíaca.

En conclusión y en su opinión, ¿cómo debería abordarse, en la Argentina, el problema de la anemia en pacientes con ICC?

No sé si mediante una estrategia a nivel nacional, pero sí considerar que es una comorbilidad existente y que podemos detectarla en nuestros pacientes con insuficiencia cardíaca.

Siempre tener en cuenta su diagnóstico, para lo cual necesitamos evaluar a nuestros pacientes considerando que su presencia es posible.

El subdiagnóstico es el gran problema de no tener datos acerca de cómo tratarla y del avance de la enfermedad en muchos casos; por ello, la necesidad de concientización sobre esta enfermedad tan incierta en la insuficiencia cardíaca.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicalud.com

La entrevistada no manifiesta conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

ICC, insuficiencia cardíaca congestiva.

Cómo citar

Bichara V. Diagnóstico de anemia en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Trabajos Distinguidos Cardiología 22(2):5-6, May 2020.

How to cite

Bichara V. Anemia diagnosis in heart failure patients. Trabajos Distinguidos Cardiología 22(2):5-6, May 2020.

Autoevaluación del artículo

Es frecuente que la anemia sea subdiagnosticada en el paciente con insuficiencia cardíaca.

¿Cuál de los siguientes efectos podría observarse en un paciente anémico con insuficiencia cardíaca?

A, Activación del sistema neurohumoral inflamatorio; B, Activación de los mecanismos de la insuficiencia cardíaca aguda; C, Mayor deterioro en la función cardíaca; D, Generación de un estado inflamatorio permanente; E, Todas las anteriores.

Verifique su respuesta en www.siicalud.com/data/evaluaciones.php/151017

Conexiones temáticas

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



Trabajos Distinguidos Cardiología 22 (2020) 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 - Resultados a los 5 Años del Estudio Aleatorizado de No Inferioridad NOBLE sobre la Angioplastia Coronaria Percutánea frente al Injerto de Revascularización Coronaria para el Tratamiento de la Estenosis No Protegida de la Coronaria Principal Izquierda

Holm N, Mäkikallio T, Christiansen E y colaboradores

Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca; Oulu University Hospital, Oulu, Finlandia

[Percutaneous Coronary Angioplasty versus Coronary Artery Bypass Grafting in the Treatment of Unprotected Left Main Stenosis: Updated 5-Year Outcomes from the Randomised, Non-Inferiority NOBLE Trial]

The Lancet 395(10219):191-199, Ene 2020

La intervención coronaria percutánea se asoció con resultados clínicos inferiores en comparación con el injerto de revascularización coronaria, en el tratamiento de la coronariopatía principal izquierda. La mortalidad de ambos procedimientos fue similar, pero los pacientes tratados con intervenciones coronarias percutáneas tuvieron tasas más altas de infarto de miocardio no asociado con el procedimiento y de requerimiento de ulteriores revascularizaciones.

La intervención coronaria percutánea (ICP) ha logrado resultados comparables al injerto de revascularización coronaria (IRC) para el tratamiento de revascularización de la coronaria principal izquierda. Algunos estudios (PRECOMBAT, SYNTAX) informaron mortalidad similar de los dos procedimientos, mientras que otros (EXCEL) hallaron mayor mortalidad de la ICP a los cinco años. El estudio *Nordic-Baltic-British Left Main Revascularisation Study* (NOBLE) es un protocolo de investigación aleatorizado y multicéntrico, diseñado para comparar la ICP y el IRC para la revascularización de pacientes con enfermedad de la coronaria principal izquierda. Se trató de un estudio de no inferioridad y el criterio principal de valoración fue una variable compuesta de eventos graves cardíacos y cerebrovasculares (EGACC). El estudio NOBLE alcanzó el número predefinido de eventos para tener una potencia adecuada. El informe inicial de este estudio (mediana de seguimiento: 3.1 años) indicó una mortalidad similar de ambos procedimientos, pero inferioridad de la ICP frente al IRC. En la presente publicación, los autores presentan los resultados del estudio NOBLE después de un seguimiento de cinco años.

Pacientes y métodos

El estudio de no inferioridad NOBLE incorporó en forma prospectiva, abierta y aleatorizada pacientes provenientes de 36 hospitales de Dinamarca, Estonia, Finlandia, Alemania, Letonia, Lituania, Noruega, Suecia y el Reino Unido. El estudio fue aprobado por los

comités de ética locales y los participantes firmaron un consentimiento informado.

Los criterios de inclusión fueron: angina de pecho (estable o inestable), síndrome coronario agudo, lesión significativa (estenosis > 50% o flujo fraccional de reserva \leq 0.80) en la coronaria principal izquierda (*ostium*, porción medial, bifurcación) y menos de tres lesiones adicionales no complejas. Los criterios de exclusión fueron: infarto de miocardio con elevación del segmento ST dentro de las 24 horas previas, alto riesgo de ICP o IRC y expectativa de vida menor de un año.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria y en una relación 1:1 para recibir ICP o IRC, en bloques estratificados por sexo, lesiones coronarias distales y diabetes. El estudio no estuvo enmascarado y los pacientes podían abandonar el tratamiento asignado por decisión propia o del médico de cabecera. El seguimiento comenzó en el momento de la aleatorización y continuó hasta el deceso, la pérdida en el seguimiento, la emigración o el cumplimiento del período de cinco años.

La ICP se llevó a cabo con endoprótesis farmacoactivas (umirolimus). La técnica específica de ICP fue decidida por el operador. Para el IRC se utilizó arteria mamaria interna izquierda, vena safena o arteria mamaria interna derecha. Ambos grupos recibieron aspirina (75 mg a 150 mg diarios) en forma permanente. Los pacientes con ICP recibieron clopidogrel diario por 12 meses.

El criterio principal de valoración fue la tasa de EGACC a cinco años, que incluía la mortalidad por cualquier causa, el infarto de miocardio no relacionado con el procedimiento, el requerimiento de una nueva revascularización o el accidente cerebrovascular (ACV). A los 4.9 años de seguimiento, el estudio alcanzó el número de eventos prefijados para tener la potencia suficiente. Los criterios secundarios de valoración fueron la mortalidad por cualquier causa, el infarto de miocardio, el requerimiento de nuevo procedimiento de revascularización, la trombosis de la endoprótesis, la oclusión de la endoprótesis y el ACV.

La clase funcional de los pacientes se informó con el puntaje NYHA, y el dolor torácico con el puntaje CCS. Los datos de los resultados clínicos se analizaron por intención de tratar. Las variables continuas se indican como medias y desviación estándar (DE) y se analizaron con la prueba de la *t*. Las distribuciones no normales se informaron como medianas y rangos intercuartílicos (RIC) y se compararon con la prueba de Mann-Whitney. Las variables binarias se informaron como recuentos y porcentajes y se compararon con la prueba de *chi* al cuadrado o con la prueba exacta de Fisher. Los datos durante el seguimiento se describen con una curva de Kaplan-Meier, y se expresan como *hazard ratio*

(HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), calculados con un análisis de regresión de Cox. Las tasas acumuladas de EGACC fueron estratificadas según los puntajes SYNTAX. Un valor de $p < 0.05$ para pruebas bilaterales fue considerado significativo. Se hicieron también análisis exploratorios de subgrupos. Los valores de p para la interacción, en estos casos, se obtuvieron por pruebas de cociente de verosimilitud.

Resultados

Entre 2008 y 2015 se incorporaron 1201 pacientes provenientes de 36 centros. Los participantes fueron asignados a ICP ($n = 598$) o a IRC ($n = 603$). Diecisiete sujetos se perdieron en el seguimiento, y el análisis final se hizo sobre 592 individuos en cada grupo. Todos los pacientes completaron cuatro años de seguimiento, y el 92% de los participantes completaron cinco años.

La edad (mediana [RIC]) en el grupo de ICP fue de 66.2 (9.9) años y de 66.2 (9.4) años en el grupo de IRC. El 20% de los pacientes del grupo de ICP eran mujeres, frente a 24% en el grupo de IRC. El 16% de los enfermos en el grupo de ICP y el 15% en el grupo de IRC tenían diabetes. La indicación más frecuente de revascularización fue la angina de pecho estable (ICP: 82%; IRC: 83%). La estenosis de la coronaria principal izquierda abarcaba la bifurcación en el 81% de los pacientes del grupo de ICP y en el 81% del grupo de IRC. Los puntajes SYNTAX (media [DE]) fueron 22 (8) en el grupo de ICP y 22 (7) en el grupo de IRC.

La estimación de Kaplan-Meier de EGACC a los cinco años fue de 28% (165 eventos) para el grupo de ICP y de 19% (110 eventos) para el grupo de IRC (HR = 1.58, IC 95%: 1.24 a 2.01). El tiempo de supervivencia a los cinco años (media) fue de 1539 días (rango: 1495 a 1582 días) para el grupo de ICP, frente a 1626 días (rango: 1586 a 1664 días) para el grupo de IRC (diferencia: -87 días [rango: -146 a -28]). La mortalidad global después de la ICP fue de 9%, frente a 9% después del IRC (HR = 1.08, IC 95%: 0.74 a 1.59; $p = 0.68$).

El infarto de miocardio (no relacionado con el procedimiento) fue más frecuente en el grupo de ICP que en el grupo de IRC (8% frente a 3%, respectivamente, HR = 2.99 [IC 95%: 1.66 a 5.39]; $p = 0.0002$), al igual que el requerimiento de una reintervención para revascularización (17% frente a 10%, respectivamente, HR = 1.73 [IC 95%: 1.25 a 2.40]; $p = 0.0009$). No hubo diferencias entre los grupos en la incidencia de ACV, en el puntaje NYHA ni en el puntaje CCS.

Discusión y conclusiones

Al cabo de los cinco años de seguimiento, el estudio NOBLE alcanzó el número predefinido de eventos. La ICP no alcanzó el nivel de no inferioridad, y el IRC fue superior para el criterio principal de valoración (EGACC). Si bien la mortalidad fue similar con ambos procedimientos, la ICP se asoció con mayor aparición de infarto de miocardio no relacionado con el procedimiento y con revascularizaciones reiteradas. Los autores indican que el infarto de miocardio no

relacionado con procedimientos se asocia con alta morbilidad.

Señalan también que otros estudios han informado que el IRC se asocia con mayor cantidad de reoperaciones, con mayor requerimiento transfusional, con mayor tiempo de internación y con mayor riesgo de ACV. Esta discrepancia hace necesario que cada caso clínico sea discutido en profundidad por el equipo tratante, y que el propio paciente intervenga en la decisión informada.

Los autores puntualizan que son varios los factores que pueden afectar las recomendaciones al paciente acerca del método de revascularización más apropiado. La presencia de enfermedad de múltiples vasos y de diabetes indica preferentemente la elección del IRC, mientras que la presentación clínica como síndrome coronario agudo puede inclinar la decisión hacia la ICP.

Señalan que la generalización de los resultados del estudio NOBLE debe ser hecha con precaución. Los centros participantes fueron seleccionados sobre la base de su interés en la ICP. El período de incorporación al estudio fue largo, y los pacientes incluidos no reflejan necesariamente la población general de individuos con coronariopatía principal izquierda. Los pacientes clínicamente inestables no fueron incluidos.

En conclusión, la ICP se asoció con resultados clínicos inferiores en comparación con el IRC, en el tratamiento de la coronariopatía principal izquierda. La mortalidad de los dos procedimientos fue similar, pero los pacientes tratados con ICP tuvieron tasas más altas de infarto de miocardio no asociado con el procedimiento y de requerimiento de ulteriores revascularizaciones.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/163405

2 - ¿Puede el Entrenamiento con Intervalos de Alta Intensidad Mejorar la Salud Física y la Salud Mental? Una Metarrevisión de 33 Revisiones Sistemáticas con Participantes de Todas las Edades

Martland R, Mondelli V, Gaughran F, Stubbs B

Kings College London, Londres, Reino Unido

[Can High-Intensity Interval Training Improve Physical and Mental Health Outcomes? A Meta-Review of 33 Systematic Reviews Across the Lifespan]

Journal of Sports Sciences 38(4):430-469, Feb 2020

El entrenamiento con intervalos de alta intensidad mejora el acondicionamiento cardiorrespiratorio, los parámetros antropométricos, el control de la glucemia, la función vascular, la función cardíaca, la frecuencia cardíaca, los marcadores inflamatorios, la capacidad de ejercicio, la masa muscular, los niveles de ansiedad y el grado de depresión, en comparación con controles no activos. En comparación con controles activos, el método mejora el acondicionamiento cardiorrespiratorio, la concentración de marcadores inflamatorios y la estructura muscular.

El entrenamiento con intervalos de alta intensidad (HIIT), llamado también ejercicio intermitente de alta

intensidad, es una estrategia de acondicionamiento cardiorrespiratorio que alterna períodos cortos de ejercicio anaeróbico intenso ($\geq 85\%$ de frecuencia cardíaca pico [FCP]) con períodos de recuperación menos intensos ($\leq 70\%$ FCP). En revisiones sistemáticas individuales se ha sugerido que el HIIT ofrece efectos beneficiosos en una amplia gama de individuos, pero persisten algunas dudas sobre su efectividad y seguridad en poblaciones específicas.

La actividad física y el ejercicio estructurado ofrecen múltiples beneficios en los individuos sanos, y también en aquellos con enfermedades físicas o mentales. Entre los beneficios se han informado impactos positivos sobre la salud ósea, la presión arterial, la sensibilidad a la insulina, el perfil de lipoproteínas, la proteína C-reactiva (PCR), la mortalidad prematura y la aparición de enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y diabetes.

La actividad física mejora también la calidad de vida (QoL, por su sigla en inglés) y el patrón respiratorio en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y reduce el riesgo de cáncer de colon y de mama. En el aspecto neurocognitivo y psiquiátrico, la actividad física mejora la atención, la velocidad de razonamiento y los mecanismos de procesamiento, y protege de la aparición de trastornos mentales.

Numerosas organizaciones internacionales recomiendan que los adultos realicen entre 150 minutos y 300 minutos semanales de actividad física moderada, o entre 75 minutos y 150 minutos semanales de actividad física intensa. Una sesión típica de HIIT puede ser hasta 3 veces más corta que un entrenamiento convencional, y lograr resultados en menos tiempo. La investigación sobre el HIIT ha sido recopilada en múltiples revisiones sistemáticas. El objetivo de los autores de esta metarrevisión fue analizar la información provista por metanálisis y revisiones sistemáticas previas, para establecer los beneficios, la seguridad y el cumplimiento de las intervenciones de HIIT en diferentes poblaciones.

Métodos

La metarrevisión se realizó de acuerdo con las recomendaciones PRISMA. Se revisaron sistemáticamente las bases de datos Medline, PsycInfo y Embase hasta 2019. El criterio principal de búsqueda estuvo dirigido a identificar revisiones sistemáticas (con metanálisis o sin ellos) sobre HIIT en seres humanos, como intervención única o asociada con otras, con una frecuencia de al menos 2 veces por semana y por ≥ 2 semanas.

Los criterios principales de valoración incluyeron factores de riesgo cardiovasculares (índice de masa corporal [IMC], circunferencia de la cintura, presión arterial, perfil lipídico en sangre), marcadores inflamatorios (PCR, interleuquina [IL] 6, factor de necrosis tumoral [TNF] alfa, péptido natriurético cerebral, mieloperoxidasa), indicadores de acondicionamiento cardiorrespiratorio (volumen máximo de oxígeno [$VO_{2\text{máx}}$], capacidad de ejercicio,

velocidad máxima), masa muscular, cognición (atención, memoria, capacidad para resolver problemas) y salud mental (depresión, ansiedad). Los criterios secundarios de valoración incluyeron QoL, eventos adversos y nivel de aceptación de los pacientes.

La selección de los estudios fue hecha por 2 investigadores en forma independiente. La calidad de las revisiones sistemáticas se evaluó con la herramienta AMSTAR-2. Los datos de las revisiones fueron subdivididos de acuerdo con el tipo de comparación utilizado (controles activos o no activos), el tipo de población (adultos, niños, participantes con comorbilidades, entre otros), el tipo de estudio (aleatorizado, no aleatorizado), el número de participantes, entre otros.

Se calculó el número de estudios que informaban mejoría para cada variable, y los que no lo hacían, y se lo expresó como porcentajes. Un porcentaje mayor indicaba un impacto más firme. Los autores consideraron que si $\geq 60\%$ de las revisiones sistemáticas apoyaban el impacto beneficioso sobre una variable, se trataba de un efecto firme.

Resultados

Se incluyeron 33 revisiones sistemáticas y metanálisis en esta metarrevisión, que incluían adultos sanos con sobrepeso ($n = 6$), niños y adolescentes ($n = 5$), enfermedades cardiometabólicas ($n = 14$), EPOC ($n = 1$) y poblaciones mixtas ($n = 7$). El tamaño muestral de los estudios osciló entre 118 y 1514 participantes. Diecisiete revisiones incluyeron solamente estudios controlados y aleatorizados (ECA). Ocho revisiones consistían en revisiones sistemáticas y 25, en revisiones sistemáticas con metanálisis. La duración del HIIT varió de una sesión a 12 meses, y la frecuencia semanal, de una sesión a 6 sesiones. Las intervenciones < 2 semanas de duración y ≤ 2 veces por semana fueron incluidas en el análisis solo si sus datos estaban combinados en un metanálisis y no podían ser discriminados. Los tipos de HIIT incluyeron carrera, boxeo, fútbol, esquí, patines, natación, escaleras, remo, ejercicios aeróbicos, danza y deportes marciales. La mayoría de las sesiones de HIIT duró entre 15 y 40 minutos.

El 21% de las revisiones detalló una metodología predefinida, el 12% proveyó una lista de estudios excluidos, el 55% hizo referencia al riesgo de sesgos y el 61% discutió la presencia de heterogeneidad. Entre las revisiones que contenían metanálisis, el 92% utilizó métodos apropiados de análisis estadístico, el 72% evaluó el impacto de los sesgos, y el 52% investigó el sesgo de publicación.

Veintitrés revisiones sistemáticas o metanálisis informaron los efectos del HIIT sobre el acondicionamiento cardiovascular; el 85% de los participantes mostró mejoría de la $VO_{2\text{máx}}$, y el 100% mostró mejoría del pico de $VO_{2\text{máx}}$, en comparación con un

grupo control. El efecto se observó en adultos sanos, en niños, en adolescentes y en individuos con trastornos cardiometabólicos (excepto EPOC). Los participantes con trastornos metabólicos mostraron mejoría en el control de la glucemia. Se comunicaron también efectos beneficiosos del HIIT sobre la función cardíaca en estudios controlados, si bien con un número pequeño de participantes.

Catorce revisiones sistemáticas o metanálisis informaron reducción de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca en participantes con trastornos cardiometabólicos, al igual que en niños y adolescentes. Se observaron efectos beneficiosos del HIIT sobre la concentración de marcadores inflamatorios, aunque estos estudios tuvieron tamaños muestrales pequeños. No se encontraron, en cambio, efectos significativos del HIIT sobre el peso corporal, la grasa corporal o el IMC. Tampoco se informó un efecto hipolipemiente notorio. El aumento producido por el HIIT sobre la masa y la fuerza muscular fue significativo, en comparación con un grupo control no activo, pero no con respecto a un grupo control activo. En general, los estudios detectaron mejorías en la capacidad de adaptación muscular después de introducido el HIIT.

En 2 revisiones sistemáticas y 2 metanálisis, el 25% de los participantes señalaron mejorías en la QoL, en comparación con los controles activos. La ansiedad y la depresión mejoraron significativamente después de introducir el HIIT, aunque no hubo diferencias significativas con los controles activos.

Catorce revisiones sistemáticas analizaron la aparición de efectos adversos del HIIT. El 50% de estas revisiones no detectó efectos adversos; el otro 50% registró principalmente dolor y lesiones musculoesqueléticas, aunque ninguna de estas requirió internación. La mayoría de los participantes mostró un cumplimiento terapéutico mayor del 80%.

Discusión y conclusiones

Los autores indican que esta metarrevisión es la primera en reunir información obtenida de metanálisis y de revisiones sistemáticas sobre los beneficios, la aceptación y los efectos adversos del HIIT en una amplia gama de individuos, sanos y enfermos, de diferentes edades. Los datos surgidos de esta metarrevisión indican que el HIIT mejora el acondicionamiento cardiorrespiratorio, los parámetros antropométricos, el control de la glucemia, la función vascular, la función cardíaca, la frecuencia cardíaca, los marcadores inflamatorios, la capacidad de ejercicio y la masa muscular, en comparación con controles no activos. En comparación con controles activos, el HIIT mejoró el acondicionamiento cardiorrespiratorio, la concentración de marcadores inflamatorios y la estructura muscular. Los niveles de ansiedad y de depresión también disminuyeron con el HIIT.

Además de los beneficios detectados, los autores indican que el HIIT parece ser seguro, ya que no se han comunicado lesiones osteomusculares serias ni eventos cardiovasculares graves con su práctica. Las

tasas de observancia han sido superiores al 80%. Los autores advierten, sin embargo, que solo el 40% de las revisiones sistemáticas han señalado los eventos adversos y el cumplimiento terapéutico.

Tomados en conjunto, los datos sugieren que el HIIT es un método seguro y eficaz para mejorar los indicadores de salud física y de salud mental en múltiples poblaciones. El HIIT insume menos tiempo que otras técnicas, lo que puede aumentar su aceptación. Un aspecto destacable del HIIT es que parece ser eficaz en un amplio rango etario, desde niños y adolescentes hasta ancianos. Los beneficios del HIIT impresionan ser mayores después de las 7 a 16 semanas de comenzado el entrenamiento.

Los autores mencionan varias limitaciones de esta metarrevisión: la calidad de los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas y en los metanálisis no fue homogénea; algunas variables de resultado (por ej., QoL, enfermedad mental, marcadores inflamatorios) no fueron informadas sistemáticamente en las investigaciones originales; la metodología de la metarrevisión incluyó solo estudios controlados, por lo que es probable que algunos datos importantes provenientes de ensayos no controlados puedan haber sido soslayados; los resultados son expresados en forma narrativa, y no se aplicaron técnicas de análisis estadísticos ulteriores a los datos originales; muchos estudios compararon el HIIT con controles activos y no con controles no activos, lo que puede haber subestimado el beneficio del HIIT; si bien el protocolo excluía los estudios en los cuales la intervención de HIIT tenía una frecuencia menor de 2 veces por semana y una duración menor de 2 semanas, algunos metanálisis incluidos contenían trabajos con estas características, que no pudieron ser separados; algunas de las investigaciones consideradas no informaron el número exacto de participantes y de controles; muchos estudios no brindaron una definición estandarizada de evento adverso.

En conclusión, los datos surgidos de esta metarrevisión indican que el HIIT mejora el acondicionamiento cardiorrespiratorio, los parámetros antropométricos, el control de la glucemia, la función vascular, la función cardíaca, la frecuencia cardíaca, los marcadores inflamatorios, la capacidad de ejercicio, la masa muscular, los niveles de ansiedad y el grado de depresión, en comparación con controles no activos. En comparación con controles activos, el HIIT mejoró el acondicionamiento cardiorrespiratorio, la concentración de marcadores inflamatorios y la estructura muscular.



+ Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/163407

3 - Barreras para el Diagnóstico Precoz y el Tratamiento de la Hipercolesterolemia Familiar: Perspectivas Actuales en la Mejora del Cuidado del Paciente

Alonso R, Pérez de Isla L, Muñiz-Grijalvo O, Mata P

Clínica Las Condes, Santiago, Chile; Hospital San Carlos; Fundación Hipercolesterolemia Familiar, Madrid, España

[Barriers to Early Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia: Current Perspectives on Improving Patient Care]

Vascular Health and Risk Management 16:11-25, Ene 2020

Un estudio realizado en España detalló las dificultades actuales en el diagnóstico y el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar. Existen múltiples barreras que atravesar para mejorar el diagnóstico de casos y su tratamiento a largo plazo.

La hipercolesterolemia heterocigota familiar es uno de los trastornos monogénicos más comunes que se asocian con enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La prevalencia se estima en 1 de cada 250 individuos, y del 9% en pacientes con síndrome coronario agudo. Es un trastorno subdiagnosticado, que incluye variantes patogénicas de genes que se relacionan con la depuración de las lipoproteínas de bajo peso molecular. En un registro español se demostró que los niveles altos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) a lo largo de la vida causan trastornos coronarios en la tercera década, con una media de edad en los 42 años para los hombres, y en los 51 años para las mujeres.

Con el tratamiento con estatinas y ezetimibe y, más recientemente, los inhibidores de la PCSK9, el pronóstico de los pacientes con hipercolesterolemia familiar ha mejorado en los últimos 30 años.

Dificultades

Existe bajo porcentaje (menor del 1%) de casos diagnosticados de hipercolesterolemia familiar, pero el número aumenta en países con estrategias de detección sistemática. La mayoría de los pacientes con enfermedad grave recibe el diagnóstico en el consultorio de un especialista o en unidades coronarias o de cuidados intensivos, por lo que el conocimiento sobre esta enfermedad es clave en la atención primaria. Un porcentaje importante de estos pacientes recibe estatinas en dosis bajas o moderadas, por lo que no logran los valores recomendados de LDLc; además, este tratamiento debe ser de por vida.

Algunos estudios demostraron que existen carencias en la percepción, el conocimiento y la práctica de los médicos generalistas en relación con esta enfermedad: menos del 50% de los profesionales no reconoce la prevalencia de esta enfermedad.

Diagnóstico clínico y pruebas genéticas

Todos los adultos con valores de colesterol total mayor de 300 mg/dl o LDLc mayor de 190 o 220 mg/dl deben considerarse casos sospechosos de hipercolesterolemia familiar. En los pacientes adolescentes o pediátricos, el diagnóstico se sospecha

con valores de LDLc por encima de 150 o 160 mg/dl, luego de realizar un interrogatorio que incluya los antecedentes familiares.

Según la Organización Mundial de la Salud, la hipercolesterolemia familiar es una enfermedad que cumple el criterio de detección sistemática, dado que es un trastorno frecuente, de etiología conocida, que genera morbilidad cardiovascular prematura, entre otros.

Las pruebas genéticas de aplicación genómica no se realizan frecuentemente, pero permiten un diagnóstico definitivo y facilitan la clasificación de riesgo. El costo de este estudio, la privacidad en relación con la información genética, entre otros factores, son barreras en la aplicación de estas pruebas.

Estrategias de detección sistemática

El desconocimiento y la falta de atención sobre la hipercolesterolemia familiar en la práctica general y de especialistas destacan la necesidad de implementar estrategias para mejorar la detección temprana y asegurar el tratamiento adecuado, para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Estrategias universales de detección

El programa de tamizaje universal se realiza con una prueba de sangre para la determinación del colesterol total, los niveles de LDLc, o ambos, en individuos de una población. Si estas determinaciones están por encima de un valor de corte, los sujetos se consideran con alto riesgo de hipercolesterolemia familiar y se derivan a un especialista. Esto permite el aumento de la frecuencia de detección en la población y favorecería el estudio de los miembros de una familia. La detección sistemática es beneficiosa durante la infancia, dado que permite detectar y tratar la enfermedad antes de la aparición de aterosclerosis. Se recomienda que la prueba se realice entre los 9 y 11 años, cuando los cambios de la pubertad en el perfil lipídico todavía no son tan claros. Se estima que en cada 1000 niños evaluados pueden detectarse 4 niños y 4 padres con hipercolesterolemia familiar con alto riesgo cardiovascular.

Detección sistemática oportuna

Este forma de tamizaje puede realizarse en la atención primaria. Un estudio realizado en Australia informó que el 62% de los médicos generalistas calificó su conocimiento de la hipercolesterolemia familiar como promedio o por encima del promedio, en tanto que el 80% definió correctamente el trastorno.

La clave para el tamizaje en cascada es la detección individual de una familia con hipercolesterolemia familiar. Las alertas en las determinaciones de laboratorio, las comunicaciones telefónicas, las historias clínicas electrónicas y el diseño de algoritmos diagnósticos predictivos son algunas de las estrategias que demostraron ser útiles en algunas comunidades.



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

Un número importante de pacientes con riesgo de hipercolesterolemia familiar puede ser identificado de manera sistemática mediante métodos electrónicos, con una eficacia que depende de la calidad de la información registrada y de su integración a la práctica clínica. El uso de los algoritmos predictivos incluye variables clínicas que, al interactuar entre sí, permiten la identificación de los pacientes. Un estudio demostró una discriminación significativamente mayor para la identificación de casos frente a otros modelos.

Tamizaje en cascada

Se demostró la eficacia de este método en familiares de primer grado de adultos con hipercolesterolemia familiar; también, en un modelo de cascada inversa aplicada para familiares de niños con esta afección al emplear determinaciones de colesterol o pruebas genéticas. La detección realizada con pruebas genéticas puede establecer el diagnóstico definitivo. Al emplear determinaciones de colesterol debe considerarse que hasta el 20% de los familiares con niveles de LDLc por debajo del percentil 90 puede tener una mutación en el gen *LDLR* y no recibir el diagnóstico de no realizarse la prueba genética.

Evaluación de riesgo cardiovascular en la hipercolesterolemia familiar

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar presentan alto o muy alto riesgo de tener enfermedad aterosclerótica; sin embargo, un número importante de estos individuos no presenta estos eventos, aun con niveles altos de LDLc a lo largo de la vida. La hipercolesterolemia familiar acorta el tiempo entre 10 y 40 años hasta presentar enfermedad coronaria aterosclerótica y, según algunos estudios de cohorte, el riesgo de eventos cardiovasculares y de enfermedad aterosclerótica es entre 3 y 13 veces mayor en estos pacientes frente a la población general. Un estudio prospectivo realizado recientemente diseñó una ecuación con alto valor predictivo que emplea la edad, los antecedentes de enfermedad aterosclerótica, los valores de LDLc y de lipoproteína (a), entre otras.

Papel de las imágenes en la reclasificación del riesgo cardiovascular

Algunos estudios sugirieron una variación importante en la presencia y la distribución del calcio en las coronarias, un marcador de placa aterosclerótica y signo de morbilidad asociado con hipercolesterolemia familiar. Es posible que la evaluación de aterosclerosis subclínica sea una herramienta clínica valiosa para el riesgo de eventos coronarios en pacientes asintomáticos con hipercolesterolemia familiar.

Tratamiento de los pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar

Los objetivos terapéuticos de LDLc han sido modificados en los últimos años. Actualmente, el pilar del tratamiento es el uso de estatinas en dosis altas asociadas con ezetimibe, que demostraron ser eficaces y seguras en adolescentes y adultos con esta enfermedad.

Un estudio señaló que menos del 5% de los pacientes con hipercolesterolemia familiar y factores de riesgo cardiovascular, tratados con esta asociación terapéutica, logra valores de LDLc menores de 70 mg/dl. En estos casos, puede requerirse potencialmente la administración de inhibidores de la PCSK9.

Tratamiento de los niños con hipercolesterolemia familiar

Se considera que la asociación de estatinas y ezetimibe debe iniciarse en pacientes jóvenes con el objetivo de evitar la progresión de la enfermedad aterosclerótica. La seguridad y la eficacia de las estatinas fueron bien documentadas en niños. Un estudio de seguimiento a 10 años con niños de 12 años en promedio, en tratamiento con pravastatina durante 2 años, demostró la normalización del grosor de la íntima y media de la carótida en adultos jóvenes (promedio: 24 años).

Registros clínicos

Los registros clínicos sobre este trastorno podrían mejorar el conocimiento y mejorar la investigación y la precisión médica.

Conclusión

La hipercolesterolemia familiar es un trastorno frecuente y tratable, en el que el tratamiento adecuado es esencial para reducir la morbilidad cardiovascular asociada y, así, prevenir episodios coronarios prematuros. Los autores consideran que existen múltiples barreras para mejorar el diagnóstico de casos y su tratamiento a largo plazo, y consideran que deben implementarse distintos métodos de detección y estrategias para sobreponerlas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163411

4 - Beneficios y Riesgos del Clopidogrel frente a la Monoterapia con Aspirina después de un Infarto Isquémico Reciente: Reseña Sistemática y Metaanálisis

Paciaroni M, Ince B, Girotra S y colaboradores

University of Perugia, Perugia, Italia; Istanbul University, Estambul, Turquía; Sanofi, Singapur

[Benefits and Risks of Clopidogrel vs. Aspirin Monotherapy after Recent Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis]

Cardiovascular Therapeutics 1-12, Dic 2019

La administración de clopidogrel se asoció con un riesgo significativamente menor de presentar eventos cardiovasculares o cerebrovasculares graves, accidente cerebrovascular recurrente o eventos hemorrágicos, en comparación con la aspirina en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico.

El accidente cerebrovascular (ACV) es la segunda causa más frecuente de muerte y es la tercera causa

de discapacidad en todo el mundo. En los EE.UU., cada año, el 87% de los ACV son isquémicos y el 20% de estos pacientes tiene un segundo ACV a los 2 años. Por este motivo, la prevención secundaria de los ACV en pacientes con isquemia es clave para reducir la morbilidad. Se estima que aproximadamente el 80% de los ACV secundarios puede prevenirse con tratamiento antiagregante plaquetario asociado con cambios en el estilo de vida. Algunas normas actuales de tratamiento recomiendan la terapia antiagregante plaquetaria con aspirina, mientras que otras sugieren clopidogrel y ticlopidina, entre otros. En diferentes estudios se comparó el tratamiento con clopidogrel y aspirina frente a la aspirina como monoterapia para reducir la recurrencia de ACV leve o transitorio. Sin embargo, los datos sobre la eficacia de la monoterapia con clopidogrel frente a la aspirina, administrados en pacientes con ACV reciente, son limitados.

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia y la seguridad del clopidogrel frente a la aspirina como monoterapias para la prevención secundaria del ACV isquémico reciente.

Métodos

Se realizaron búsquedas en PubMed y Embase, entre otras plataformas, desde el inicio de los registros hasta mayo de 2018. Se seleccionaron títulos y resúmenes de los estudios y se eligieron aquellos que compararon los efectos nocivos y beneficiosos del tratamiento con clopidogrel y aspirina para la prevención del ACV recurrente y otras complicaciones cardiovasculares en pacientes con isquemia el año anterior. Además, se incluyeron artículos que evaluaron ataques isquémicos transitorios. Se consideraron los estudios controlados, aleatorizados, comparativos y de observación con al menos un mes de seguimiento. Los trabajos debían informar, como mínimo, un resultado de interés.

Los resultados de eficacia incluyeron el infarto recurrente de cualquier tipo, el ACV recurrente y la muerte por cualquier causa. Se registraron eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares graves, como ACV recurrente, infarto de miocardio, angina inestable, revascularización coronaria y muerte súbita, entre otros. Los resultados de seguridad incluyeron cualquier hemorragia, como la intracraneana y la gastrointestinal.

Dos investigadores independientes extrajeron la información relevante y registraron el tipo de diseño del estudio, la ubicación, las comorbilidades, los resultados de interés y los criterios de inclusión y exclusión, entre otros datos. También se registró la definición de ACV y los objetivos. Las discrepancias en la extracción se resolvieron mediante discusión. Los investigadores independientes también evaluaron la calidad de los estudios incluidos. No pudo analizarse el sesgo de publicación debido al número limitado de artículos disponibles para los resultados. Por último, se realizaron análisis múltiples para considerar las definiciones de los resultados de los eventos

cardiovasculares y cerebrovasculares graves. Si un estudio informaba múltiples resultados vasculares conjuntos, se seleccionó el resultado más inclusivo.

Resultados

De los 2790 registros encontrados, se excluyeron 2742; restaron 48 estudios y, de estos, solo 5 cumplieron los requisitos necesarios. Cuatro trabajos tuvieron un diseño retrospectivo de cohorte y 1, aleatorizado y controlado. Los estudios retrospectivos se realizaron en Dinamarca, Grecia y Taiwán, mientras que el ensayo aleatorizado se efectuó en 16 países. De 29 357 pacientes que habían presentado un ACV isquémico reciente, 14 293 habían recibido clopidogrel y 15 064, aspirina para la prevención secundaria. Del 48% al 73% eran hombres, con un promedio de edad de 64.5 a 77.6 años. En relación con la evaluación de la calidad de los estudios, el riesgo de sesgo fue bajo para el ensayo aleatorizado y controlado. Los seguimientos se prolongaron desde uno hasta 5 años. Las comorbilidades prevalentes al inicio fueron diabetes, hipertensión arterial, hiperlipidemia, enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica, entre otras. No se hallaron tendencias en relación con las características de los pacientes entre los distintos grupos de tratamiento. La dosis diaria promedio de clopidogrel fue similar en los estudios, de aproximadamente 75 mg/día, mientras que la dosis promedio diaria de aspirina varió desde 102 mg/día hasta 325 mg/día.

Los resultados del metanálisis demostraron un riesgo estadístico significativamente menor de presentar eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares en los pacientes tratados con clopidogrel, en comparación con aquellos que recibieron aspirina. Los riesgos de ACV isquémico, hemorrágico o recurrente, disminuyeron de manera estadísticamente significativa con el tratamiento con clopidogrel. No hubo diferencias en relación con la frecuencia de mortalidad por cualquier causa. Los análisis de sensibilidad, que emplearon una definición más restrictiva de los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares graves, demostraron resultados similares: los pacientes en tratamiento con clopidogrel tuvieron menor frecuencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en comparación con la aspirina.

Se informaron eventos hemorrágicos en 3 estudios y se verificó una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de hemorragia en el grupo de clopidogrel frente a la aspirina.

Discusión

Los resultados del presente análisis sugirieron un beneficio clínico para el tratamiento antiagregante plaquetario con clopidogrel, frente a la aspirina, en pacientes con isquemia reciente. Los riesgos relativos estimados para los eventos cardiovasculares y



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

cerebrovasculares y la recurrencia de ACV isquémico u otro tipo de ACV fueron significativamente menores para la monoterapia con clopidogrel, en comparación con la aspirina. El riesgo de eventos hemorrágicos fue significativamente menor con clopidogrel.

Algunas de las limitaciones del presente estudio fueron la heterogeneidad de los trabajos, que pudo subestimar los efectos preventivos del clopidogrel. Además, los datos sobre los eventos hemorrágicos solo estuvieron disponibles en los estudios retrospectivos de cohorte.

Los eventos hemorrágicos informados, tanto los compuestos como los específicos, se combinaron y se registraron a partir de las bases de datos de la cobertura o los registros nacionales, por lo que se asumió que estos episodios fueron lo suficientemente graves para requerir asistencia médica, tanto en consultorio como en internación. Sin embargo, como la información se obtuvo del registro de las bases de datos, no fue posible comparar los episodios por gravedad.

Un estudio señaló que el clopidogrel se prescribió únicamente en pacientes con úlceras gastrointestinales preexistentes, en aquellos con trastornos hemorrágicos o en los que el tratamiento con aspirina no resultó eficaz.

La selección de tratamiento óptimo para la prevención del ACV secundario requiere atención, dado que frecuentemente estos pacientes presentan comorbilidades y factores de riesgo que pueden modificar la eficacia del tratamiento. El prospecto del clopidogrel previene sobre el uso de este agente en pacientes con reactividad plaquetaria alterada por polimorfismos genéticos relacionados con CYP2C19. La mayoría de los trabajos incluyeron datos previos a 2010 y es posible que, por este motivo, no se hayan realizado estudios del genotipo o de la función plaquetaria.

La selección del agente antiagregante plaquetario dependió de la elección del médico, de la cobertura o de los requisitos del país, datos que no se incluyeron en los registros del estudio. Por este motivo, distintos factores de confusión pudieron haber afectado las estimaciones.

Actualmente, las normas recomiendan la aspirina como tratamiento antiagregante plaquetario en pacientes con ACV isquémico, aunque algunos estudios sugieren que el clopidogrel, como monoterapia antiagregante, es seguro y eficaz para la prevención secundaria, en comparación con la aspirina. Sin embargo, la solidez de la información está limitada por el número reducido de estudios que comparó en forma directa el clopidogrel como monoterapia frente a otros antiagregantes plaquetarios. Ante la falta de investigaciones, la información indirecta obtenida de metanálisis y estudios prospectivos provee observaciones valiosas sobre la eficacia y la seguridad del clopidogrel, en comparación con la aspirina, para la prevención secundaria de los pacientes con ACV isquémico.

Según los investigadores, esta fue la primera reseña sistemática y metanálisis realizada en pacientes con

ACV isquémico reciente, dado que la mayoría de la información se basa en la población con ACV o ACV transitorio.

Los datos obtenidos de estudios de observación se incluyeron para analizar los efectos beneficiosos y nocivos para la población en la práctica diaria. Dado que existen datos limitados sobre la eficacia y la seguridad relativa del clopidogrel frente a la aspirina como monoterapia, estos hallazgos podrían brindar información valiosa para la selección del tratamiento antiagregante plaquetario para prevención secundaria posterior a un ACV isquémico reciente.

Conclusiones

Los autores concluyen que la monoterapia con clopidogrel se asoció con un riesgo significativamente menor de presentar eventos cardiovasculares o cerebrovasculares graves, ACV recurrente o eventos hemorrágicos, en comparación con la aspirina, en pacientes con ACV isquémico. Por último, señalan que se requieren más estudios longitudinales y de alta calidad para respaldar los hallazgos de esta investigación.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/163412

5 - Tratamiento de la Hiperlipidemia después del Accidente Cerebrovascular

Brooks D, Schindler J

Stamford Health Medical Group and Stamford Hospital, Stamford; Yale University School of Medicine, New Haven, EE.UU.

[Management of Hyperlipidemia after Stroke]

Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine
21(12):1-15, Dic 2019

Los fármacos que disminuyen los niveles de lípidos han estado disponibles durante décadas, siguen demostrando su valor en la actualidad y debería enfatizarse en su prescripción y adhesión.

La enfermedad cardiovascular y, en particular, el accidente cerebrovascular (ACV), son las causas principales de mortalidad en todo el mundo, con incidencia estable en países de escasos a medianos recursos, pero decreciente en aquellos desarrollados.

La hipercolesterolemia se asocia con un aumento del 28% en el riesgo de presentar un ACV isquémico, luego de la hipertensión arterial, la diabetes y el tabaquismo, factores de riesgo de ACV. Además, existe relación entre los lípidos y el ACV, tanto isquémico como hemorrágico. El colesterol total, compuesto mayormente por colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), se vincula de manera débil con el ACV isquémico, y de forma inversa con el ACV hemorrágico, mientras que los valores altos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) parecen ejercer un efecto protector contra el

ACV isquémico. El LDLc es un marcador lipídico útil para predecir el riesgo de ACV, que aumenta con valores altos, especialmente para la aterosclerosis de grandes vasos. Las estatinas reducen el LDLc y, por lo tanto, el riesgo de ACV, aunque algunos pacientes presentan riesgo, aun en tratamiento con dosis máximas. En estos casos, son opciones el ezetimibe y los inhibidores de PCSK9.

Tratamiento de la dislipidemia y reducción del riesgo de ACV

Estatinas

Las estatinas inhiben la actividad de la HMG-CoA reductasa y reducen el riesgo vascular (mediante la disminución del LDLc) y hasta el 55% al 60% el LDLc, en dosis máximas. El empleo de dosis altas es el más beneficioso, dado que con una reducción de cada 39 mg/dl permite una disminución del 16% en el riesgo de ACV. Las estatinas constituyen el tratamiento de primera línea en la prevención primaria y la secundaria. Sin embargo, se ha informado acerca de los eventos adversos y el daño que puede causar su suspensión. Las estatinas no aumentan el riesgo de mortalidad no vascular, cáncer, neuropatía periférica o insuficiencia renal, entre otras, pero sí incrementan levemente el riesgo de diabetes, sobre todo en pacientes con riesgo preexistente alto.

Inhibidores de PCSK9

Los inhibidores de la subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) reducen entre el 50% y el 60% el LDLc, disminuyen el riesgo cardiovascular de manera similar a las estatinas y generan un efecto aditivo al combinarse con estas. Un estudio que evaluó el evolocumab por un promedio de 2.2 años en pacientes con enfermedad aterosclerótica, observó una reducción del 59% en comparación con placebo, logró un valor promedio de LDLc de 30 mg/dl luego de 48 semanas y una disminución del 20% del riesgo cardiovascular y de 25% de ACV isquémico. Otro trabajo evaluó el alirocumab, con un seguimiento promedio de 2.8 años en pacientes con síndrome coronario agudo. El fármaco logró una reducción del 55% del LDLc, del 15% del riesgo cardiovascular y del 27% del ACV isquémico.

Ezetimibe

El ezetimibe inhibe la absorción del colesterol a nivel gastrointestinal. Un estudio asoció simvastatina en dosis de 40 mg con ezetimibe o placebo en pacientes con LDLc entre 50 y 125 mg/dl y síndrome coronario reciente. Luego de un promedio de 6 años de tratamiento, el ezetimibe redujo los valores de LDLc hasta un promedio de 54 mg/dl, el riesgo cardiovascular en 6% y el ACV isquémico en 21%.

Modificación del nivel de HDLc y triglicéridos

Si bien las estatinas son el tratamiento de primera línea en la prevención primaria y la secundaria, en los pacientes con triglicéridos elevados, de alto riesgo, la terapia asociada puede brindar beneficios.

Ácidos grasos omega-3

En un estudio se evaluó el ácido etil-eicosapentaenoico en dosis de 2 g, dos veces por día, en pacientes con enfermedad cardiovascular o diabetes en tratamiento con estatinas. Luego de un promedio de 4.9 años de seguimiento, el tratamiento con este ácido graso redujo en un 18% los niveles de triglicéridos desde el inicio y aumentaron levemente, en un 3.1%, los valores de LDLc. Además, este enfoque terapéutico disminuyó el riesgo cardiovascular un 26% y el riesgo de ACV, un 28%.

Fibratos

Los fibratos tienen menor capacidad de reducir los eventos cardiovasculares en comparación con las estatinas. Algunos estudios sugirieron que, en pacientes diabéticos tratados con estatinas y con valores altos de triglicéridos (más de 204 mg/dl), el tratamiento con fibratos podría reducir los eventos cardiovasculares.

Inflamación

Canakinumab

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a la interleuquina 1beta. Este fármaco redujo en 15% el riesgo vascular, pero no el riesgo de ACV ni los niveles de lípidos. Además, se asoció con mayor riesgo de sepsis y disminución de plaquetas, entre otras.

Subtipos de ACV y tratamiento de la dislipidemia

El 87% de los ACV son de tipo isquémico, el 10% son de tipo hemorrágico intracraneal y el 3%, hemorragias subaracnoideas. Un estudio estimó que de la totalidad de los ACV isquémicos, el 23% es causado por enfermedad de grandes vasos, el 22% por enfermedad de vasos pequeños, el 22% por cardioembolismo y el 26%, por una causa indeterminada. Las causas más frecuentes de ACV hemorrágico son la arteriopatía de la perforante profunda y la angiopatía amiloide, ambas de vasos pequeños.

Enfermedad de grandes vasos

Las estatinas en dosis altas son el tratamiento de primera línea en pacientes de cualquier edad con esta enfermedad. La atorvastatina en dosis de 80 mg diarios redujo el riesgo de ACV isquémico o hemorrágico en un 40%, en comparación con placebo. La terapia combinada puede emplearse con estatinas en pacientes con aterosclerosis intracraneal o extracraneal sintomática, particularmente en aquellos con isquemias recurrentes o transitorias. En estos casos, también puede considerarse la combinación con ezetimibe o un inhibidor de PCSK9.

Enfermedad de vasos pequeños

La atorvastatina en dosis de 80 mg diarios redujo en un 24% el riesgo de isquemia recurrente y en un



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

16% el riesgo de ACV por cualquier causa. Un estudio consideró que es posible la administración de terapia combinada en estos casos, similar a la enfermedad de grandes vasos.

ACV cardioembólico

Los pacientes con fibrilación auricular podrían beneficiarse con la terapia para la disminución de lípidos. La elevación del LDLc sería un predictor independiente de riesgo de ACV en estos pacientes. Las estatinas ejercen efectos pleiotrópicos que podrían reducir el riesgo de ACV.

ACV de causa indeterminada

Un estudio estimó que en el 26% de los casos, los ACV no tienen una causa determinada y, en seguimiento, se consideró que muchos de estos ACV pudieron ser causados por enfermedad de grandes vasos oculta o fibrilación auricular paroxística. Es posible que el tratamiento con estatinas en dosis altas sea útil si el mecanismo de ACV es desconocido.

ACV isquémico transitorio

Según un estudio, es razonable el inicio del tratamiento con estatinas en dosis altas luego de un episodio transitorio, por los riesgos considerables de ACV luego de un año y de isquemia después de 5 años.

Hemorragia intracerebral

Las propiedades antitrombóticas de las estatinas se asociaron con el aumento del riesgo de hemorragia intracerebral, especialmente cortical. En estudios aleatorizados y controlados sobre la prevención secundaria del ACV isquémico se demostró el aumento del riesgo de la hemorragia intracranial en el tratamiento antilipídico. A partir de estos datos, las normas de tratamiento recomendaron suspender las estatinas en pacientes con hemorragia intracranial lobar e indicarlas en sujetos con hemorragia intracranial profunda solo cuando el riesgo cardiovascular sea muy alto. Los estudios más recientes concluyeron que continuar el tratamiento con estatinas luego de una hemorragia intracranial se asociaría con mejores resultados.

Edad avanzada, LDLc bajo y riesgo de hemorragia intracranial sin antecedentes

Edad avanzada

Las estatinas son seguras en pacientes mayores, con bajo riesgo de presentar miopatía e interacciones farmacológicas. Además, no existe riesgo de disfunción cognitiva. Estos fármacos reducen el riesgo de eventos vasculares graves y ACV por cualquier causa, en todos los rangos etarios, con una disminución mínima de la eficacia en pacientes mayores de 75 años.

LDLc

Según demostraron estudios aleatorizados y controlados, en la prevención primaria o secundaria,

en distintos modelos con estatinas, los valores bajos de LDLc o su reducción no serían predictores de hemorragia intracranial, aun con niveles de LDLc muy bajos. En relación con la prevención primaria, en estudios aleatorizados y controlados no se demostró el aumento del riesgo de hemorragia intracranial por el tratamiento con estatinas. En la prevención secundaria, un ensayo señaló que el riesgo de hemorragia intracranial es superior con el tratamiento con estatinas.

Conclusión

Los fármacos que disminuyen los niveles de los lípidos han estado disponibles durante décadas, actualmente siguen demostrando su valor y debe enfatizarse en su prescripción y adhesión. Además, la incorporación de ezetimibe e inhibidores de PCSK9 como terapia combinada tendría el potencial de reducir el riesgo de ACV, particularmente luego de un episodio isquémico por enfermedad de grandes o de pequeños vasos. Así, los investigadores concluyen que el seguimiento de los pacientes en tratamiento combinado es necesario para evaluar la seguridad a largo plazo y los beneficios farmacológicos obtenidos con el LDLc a niveles muy bajos.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163414

6 - Cambio en la Glucemia de Ingreso desde el Estado Glucémico Crónico en la Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca Aguda y Resultados a 30 Días: Un Análisis Retrospectivo

Cox Z, Lai P, Lewis C, Lindenfeld J

Lipscomb University College of Pharmacy; Vanderbilt University Medical Center, Nashville, EE.UU.

[Change in Admission Blood Glucose from Chronic Glycemic Status in Acute Heart Failure Hospitalization and 30-day Outcomes: A Retrospective Analysis]

International Journal of Cardiology 299:180-185, Ene 2020

Existen investigaciones contradictorias en cuanto a la mortalidad a 30 días según la glucemia de ingreso en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda. El presente estudio encontró que el factor determinante es la magnitud de la variación entre la glucemia de ingreso y el promedio de glucemia crónica previo.

La glucemia al ingreso hospitalario (GI) es elevada en alrededor de la mitad de los pacientes que se internan por insuficiencia cardíaca aguda (ICA). En algunos estudios, esta situación se ha asociado con aumento de la mortalidad; sin embargo, otras investigaciones no han observado dicha relación.

La diabetes (DBT) es una comorbilidad en el 41% al 44% de los pacientes internados por ICA; la hiperglucemia al ingreso puede ser indicativa de DBT no controlada crónicamente o de un cambio generado

por el estrés fisiológico a partir de un estado de normoglucemia.

La variabilidad glucémica, así como la hiperglucemia inducida por estrés, son factores de riesgo independientes para mortalidad en las enfermedades críticas, y se ha observado que los pacientes con hiperglucemia aguda y valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) normales tienen peor pronóstico en los casos de síndromes coronarios agudos.

El presente estudio procuró determinar si la glucemia de ingreso refleja un cambio agudo desde el control glucémico crónico, evaluar si la magnitud del cambio a partir del promedio de glucemia crónico (PGC) distingue a un grupo de mayor riesgo e investigar la asociación entre el PGC, la GI y la HbA_{1c} y la mortalidad por ICA en un seguimiento a 30 días.

Pacientes y métodos

Se analizaron retrospectivamente los registros médicos electrónicos de pacientes mayores de 65 años que contaban con beneficios de los Centros de Medicare y que fueron hospitalizados en el Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt, con diagnóstico primario al alta de ICA, entre los años 2009 y 2016.

Se obtuvieron datos demográficos, clínicos y de comorbilidades, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos, diferenciados según los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9 y CIE-10) y validado por los valores de HbA_{1c}. Se excluyeron los pacientes con datos de HbA_{1c} faltantes o inciertos. Entre los sujetos no diabéticos se excluyeron aquellos que tenían un valor de HbA_{1c} > 6.5% porque podrían presentar DBT no diagnosticada.

La GI se definió como la primera medición de glucemia realizada en el departamento de emergencias o en el hospital, dentro de las primeras 24 horas desde la presentación del paciente. Se consideró como levemente elevada con niveles ≥ 140 mg/dl y moderadamente elevada cuando eran ≥ 170 mg/dl. La glucemia crónica se calculó a partir de la HbA_{1c} según la fórmula recomendada por la *American Diabetes Association*: glucemia crónica = $28.7 \times \text{HbA}_{1c} - 46.7$.

La información sobre la mortalidad se obtuvo de los *Inpatient Quality Report* de los Centros de Servicios Medicare. Se unieron los datos de ambos registros a nivel personal.

Se analizó la asociación entre la GI, la HbA_{1c} y el cambio en la glucemia en el momento de la admisión y el PGC y la mortalidad a 30 días por todas las causas que siguieron al alta por ICA, en la población total y en los subgrupos de diabéticos y no diabéticos.

La GI se categorizó en grupos: ≤ 70 mg/dl, 71 a 110 mg/dl, 111 a 140 mg/dl, 141 a 170 mg/dl, 171 a 200 mg/dl y > 200 mg/dl, eligiéndose al segundo de ellos como el grupo de comparación. Las categorías de la HbA_{1c} fueron: $< 5\%$, 5% a 5.9% , 6% a 6.9% , 7% a 7.9% , 8% a 8.9% , 9% a 9.9% y $> 10\%$; el grupo de comparación fue el de 5% a 5.9% . Para evaluar la magnitud del cambio (ΔG) se estableció como grupo de

comparación inicial al encuadrado entre -25 mg/dl y $+25$ mg/dl, pero para el análisis de sensibilidad se utilizó al grupo entre $+26$ mg/dl y $+100$ mg/dl como comparador, dado que la hiperglucemia leve es una respuesta normal al estrés agudo.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SAS EG 7.15. Los datos cuantitativos se presentaron como media con su desviación estándar o como rangos intercuartílicos (RIC). Las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes. La diferencia entre grupos se analizó con la prueba no paramétrica de Wilcoxon para las variables continuas, y con la prueba de *chi* al cuadrado para las variables categóricas. Se realizó un análisis de sensibilidad y se empleó la regresión logística multivariada con ajuste por confundidores asociados con la mortalidad a 30 días: edad, sexo, diabetes, presión arterial, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se registraron 2120 individuos hospitalizados por ICA, de los cuales el 52% eran diabéticos, pero luego de aplicar los criterios de inclusión y de exclusión, se seleccionaron para el análisis 1045 pacientes; 70% de ellos tenían DBT, la mayoría con DBT tipo 2. Como comorbilidades altamente prevalentes se detectaron enfermedad coronaria, fibrilación auricular, obesidad y enfermedad renal crónica.

La media de la GI fue 126 mg/dl (RIC: 101 a 107), con valores más elevados en los pacientes diabéticos (142 mg/dl) que en los no diabéticos (106 mg/dl) ($p < 0.0001$). La GI fue baja (< 71 mg/dl) en el 3.5% de las admisiones, levemente elevada (≥ 140 mg/dl) en el 40%, y moderadamente elevada (≥ 170 mg/dl) en el 25%. En cuanto a la HbA_{1c}, la media fue de 6.3% (RIC: 5.7% a 7.2%), y mayor en pacientes diabéticos (6.8%) que en no diabéticos (5.6%) ($p < 0.0001$). La media del PGC fue mínima, -7 mg/dl (RIC: -7 a 26), sin diferencias entre estos grupos ($p = 0.52$).

La GI se encontró en un valor ± 50 mg/dl en relación con el PGC en el 74% de los casos (en el 66% de los diabéticos y en el 92% de los no diabéticos). Los pacientes con DBT tenían más probabilidades de presentar variabilidad a partir del PGC, con un 18% que mostró un cambio $> +50$ mg/dl y un 16% un cambio < -50 mg/dl.

La tasa de mortalidad por todas las causas a 30 días fue del 7.1%, sin diferencias entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos ($p = 0.576$). La $\Delta G > +100$ mg/dl se asoció con aumento en la mortalidad a 30 días (18.6%), en comparación con el grupo control inicial (6.9%) ($p < 0.001$) y con el grupo control del análisis de sensibilidad (3.5%) ($p < 0.001$). Esta relación fue coincidente entre los pacientes diabéticos (19.2% vs. 5.8%; $p < 0.001$), pero no

entre los no diabéticos. La ΔG mostró una relación en curva en forma de J, a pesar de que ninguna otra tasa de mortalidad, según la ΔG , fue estadísticamente significativa.

La HbA_{1c} de 6% a 6.9% fue la única categoría asociada con aumento de la mortalidad, en comparación con el grupo control. En cuanto a la GI, ninguna categoría presentó una tasa de mortalidad mayor que el grupo control. Al analizar el subgrupo de pacientes no diabéticos no se hallaron asociaciones significativas entre la GI o la HbA_{1c} y la mortalidad a 30 días.

De los 166 pacientes que presentaron $GI > 200$ mg/dl, el 35% tuvo $\Delta G > +100$ mg/dl. Los pacientes con $GI > 200$ mg/dl que murieron en el plazo de 30 días tenían más probablemente $\Delta G > +100$ mg/dl que aquellos con $GI > 200$ que permanecían vivos (77% vs. 31%; $p = 0.003$).

Los sujetos que registraban una $GI > 200$ mg/dl con $\Delta G > +100$ mg/dl tenían un riesgo 7 veces más elevado de mortalidad por todas las causas a 30 días (*odds ratio* [OR]: 7.3; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.9 a 27.7; $p = 0.003$) que aquellos con $\Delta G < +100$ mg/dl, lo que facilita el discernimiento de riesgo en esta cohorte (índice de probabilidad positivo: 5.7).

Discusión

El estudio tuvo dos hallazgos principales. Por un lado, la GI habitualmente refleja el estado de glucemia crónica, con 3/4 del total de admisiones y 2/3 de los pacientes diabéticos con cambios ± 50 mg/dl del PGC. Por otra parte, una modificación $> +100$ mg/dl en la GI en relación con el PGC se asoció con aumento de la mortalidad a 30 días, en comparación con el grupo control inicial (-25 mg/dl a $+25$ mg/dl) y el grupo control del análisis de sensibilidad ($+26$ mg/dl a $+100$ mg/dl). Por lo tanto, un paciente con una GI de 230 mg/dl y PGC de 120 mg/dl (HbA_{1c} de 5.8%) presentaba un riesgo 7 veces mayor que aquel con la misma GI, pero con un PGC de 200 mg/dl (HbA_{1c} de 8.6%).

La hiperglucemia por estrés sucede tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos por causas multifactoriales relacionadas con la reserva pancreática y la resistencia a la insulina; cuando esto ocurre, se produce daño endotelial que aumenta el estrés oxidativo, y este, a su vez, promueve la liberación de catecolaminas y citoquinas inflamatorias que estimulan mayor hiperglucemia y perpetúan el círculo vicioso, diferente a lo que sucede en las hiperglucemias crónicas. Este proceso podría explicar por qué las fluctuaciones mayores en la GI a partir del PGC podrían influir sobre los resultados a 30 días, mientras que la hiperglucemia crónica sostenida ejerce su efecto cardiovascular negativo en un lapso de años.

En el presente estudio no se observaron aumentos en la mortalidad a 30 días de pacientes con ICA según la GI, aunque en otras investigaciones se informan resultados contradictorios. Probablemente no sea tan importante el valor en sí mismo de la GI, sino la magnitud de su variación a partir del PGC de base. No

se puede saber en este estudio si la variabilidad en la GI es un indicador de la gravedad de la enfermedad o sería un objetivo de intervención que modificaría los resultados a 30 días.

No se encontró asociación entre el valor de HbA_{1c} y la mortalidad a 30 días. La hiperglucemia crónica, reflejada en la HbA_{1c} , sería más importante que la ΔG en la mortalidad a largo plazo.

Como limitaciones del estudio se enumeran el tamaño pequeño de la muestra, la posibilidad de otras variables confundidoras no contempladas y la falta de diferenciación de las ICA entre nuevas o agudizaciones de un proceso crónico.

Conclusiones

La GI refleja el estado de glucemia crónica en la mayoría de los pacientes ingresados por ICA. Las diferencias entre la GI y el PGC podrían explicar los resultados contradictorios en cuanto a la relación de la GI y la mortalidad.

Estos hallazgos, si son corroborados en futuras investigaciones con poblaciones más grandes, podrían impactar en el tratamiento y en el pronóstico de riesgo de los pacientes con hiperglucemia en las hospitalizaciones por ICA.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/162459

7 - Efectos Cardiovasculares de las Enfermedades Psíquicas y del Tratamiento Antipsicótico

Howell S, Yarovova E, Khwanda A, Rosen S

London North West University Healthcare NHS Trust, Middlesex, Reino Unido

[Cardiovascular Effects of Psychotic Illnesses and Antipsychotic Therapy]

Heart 105(24):1852-1859, Dic 2019

La mortalidad por causas cardiovasculares se incrementa en personas con trastornos mentales debido a numerosos factores. Además, la medicación antipsicótica puede tener efectos adversos cardiológicos.

La enfermedad mental y la enfermedad cardiovascular son dos desafíos médicos que afectan al bienestar de los ciudadanos de los países considerados desarrollados. El objetivo de esta revisión es la esquizofrenia y el espectro de enfermedades psíquicas, y se enfocará en los siguientes ítems: esquizofrenia y circulación, impacto del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular general en pacientes con esquizofrenia, el papel de la disfunción autonómica, los efectos de la medicación antipsicótica en el corazón y clozapina y miocardiopatía.

Esquizofrenia y circulación

La esquizofrenia se caracteriza por alteraciones en los procesos de pensamiento, emocionales, de percepción y de interacción social, persistentes y potencialmente

graves. La prevalencia internacional de la esquizofrenia y los trastornos relacionados se encuentra en un rango de 0.33% a 0.75%. A pesar de su baja prevalencia, se relaciona con aumento en el riesgo de muerte prematura y disminución de la salud y el nivel socioeconómico.

Si bien el suicidio y los comportamientos de alto riesgo contribuyen a esta tasa de mortalidad, se ha observado que la enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa principal de muerte. Este dato se ha validado en metanálisis en los cuales se encontró una asociación significativa (*hazard ratio* [HR] = 1.95; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.41 a 2.70; 14 estudios) con ECV, con enfermedad coronaria (HR = 1.59; IC 95%: 1.08 a 2.35; cinco estudios), enfermedad cerebrovascular (HR = 1.57; IC 95%: 1.09 a 2.25; cinco estudios) y muerte relacionada con accidente cerebrovascular (ACV) (HR = 2.45; IC 95%: 1.64 a 3.65; nueve estudios). Una probable causa para esta relación parece ser el subdiagnóstico de los factores de riesgo para ECV en estos pacientes, y se ha calculado que esta situación resta a las personas con esquizofrenia entre 15 y 20 años de vida.

Síndrome metabólico

Se ha demostrado que podrían existir factores fisiopatológicos comunes entre la esquizofrenia y el ACV. La prevalencia de síndrome metabólico se encuentra aumentada en los pacientes con esquizofrenia, dado que tienen un perfil aumentado de riesgo de obesidad, tabaquismo, dieta inadecuada, sedentarismo y abuso de sustancias. Se ha propuesto que el síndrome metabólico y la esquizofrenia tienen características comunes, como disfunción mitocondrial, neuroinflamación, interacciones epigenéticas y disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

Disfunción autonómica

Además de los factores genéticos y metabólicos, existe un nexo entre la disfunción cardíaca autonómica (DCA) y la aparición de ECV. Se ha informado que los pacientes con esquizofrenia, crónicos y agudos, presentan DCA independientemente del tratamiento.

Las tasas cardíacas altas en pacientes con esquizofrenia se han atribuido al tratamiento antipsicótico. Sin embargo, estas anomalías se producen también en individuos no medicados.

En un estudio sobre 32 enfermos con esquizofrenia y 32 sujetos de control se evaluó si la incompetencia cronotrópica se asociaba con esquizofrenia. Se excluyeron los pacientes medicados con fármacos que pudieran tener un efecto cardíaco. Los resultados indicaron un desempeño físico reducido en pacientes con esquizofrenia en niveles máximos y submáximos. Además, la incompetencia cronotrópica ocurrió en una cantidad significativa de enfermos, cercana al 50%, y se ha demostrado una correlación entre una reducción del desempeño físico y las tasas cardíacas disminuidas en individuos con esquizofrenia.

Los mecanismos mediante los cuales la actividad vagal es suprimida en las personas con esquizofrenia no son claros, aunque los trastornos en los circuitos corticales y subcorticales que modulan la actividad autonómica serían una causa probable. El equilibrio simpático vagal alterado podría reflejar diferencias neurofisiológicas, y una cantidad de estudios ha demostrado que el hemisferio cerebral derecho modula principalmente la actividad simpática, mientras que el hemisferio izquierdo regula la actividad parasimpática.

Efectos cardíacos de la medicación antipsicótica

La medicación antipsicótica, ya sea típica o atípica, ha proporcionado una mejora en la calidad de vida de los pacientes con trastornos psiquiátricos. El mecanismo de acción involucra el antagonismo de los receptores D2 del sistema nervioso central.

Desde el momento en el que se aprobaron estos fármacos se han observado anomalías en el electrocardiograma, como ensanchamiento del complejo QRS, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, entre muchas otras. Esta prevalencia aumenta con la edad, el uso concomitante de antidepresivos tricíclicos y la dosis.

Estos fármacos se han asociado con el aumento en la prevalencia de muerte súbita. Por este motivo se han abandonado algunos agentes antipsicóticos novedosos como sertindol, ziprasidona y pimozida, mientras que se ha sugerido que la clozapina, la risperidona y la sulpirida en ocasiones se han vinculado con muerte súbita. La quetiapina y la olanzapina, si bien producen anomalías electrocardiográficas, no se han asociado con muerte súbita.

En pacientes polimedcados, particularmente ancianos, la potencia de los fármacos puede provocar riesgo de arritmias por prolongación del intervalo QTc, dado que este efecto es dependiente de la dosis.

Mecanismos de generación de arritmias

Los medicamentos antipsicóticos tienen efectos sobre la conducción cardíaca, que van desde el bloqueo de los canales de calcio hasta la disminución de la tasa de aumento de fase 0 del potencial de acción y de la pendiente de la despolarización espontánea de fase 4. Una base estructural para la prolongación del intervalo QT inducida por fármacos es la inhibición del subtipo IKR del canal rectificador retardado de potasio. En general, tanto la despolarización como la repolarización son prolongadas.

Se ha comunicado que, en estudios realizados sobre perros beagle sometidos a altas dosis de haloperidol, la fase de repolarización ventricular y el período refractario efectivo fueron prolongados, aunque el último tuvo una prolongación superior a la del primero. Esto da idea de un aumento en la vulnerabilidad eléctrica. Los efectos



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

hemodinámicos del haloperidol fueron una reducción en la tasa cardíaca y la presión sanguínea.

Farmacogenómica

La activación adrenérgica puede llegar a un estado extremo en pacientes psicóticos, y la medicación antipsicótica, junto con un perfil genético desfavorable, pueden ocasionar un desenlace fatal. Las anomalías de genes que codifican para canal iónico que se encuentran en varios trastornos cardíacos, como síndromes hereditarios de QT largo, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica y fibrilación auricular idiopática generan un riesgo en pacientes que requieren medicación antipsicótica.

Se ha realizado un metanálisis de estudios observacionales para evaluar la tasa de mortalidad de nueve fármacos antipsicóticos. La potencia del bloqueo de hERG resultó en una mayor tasa de mortalidad (1.0, 2.8, 2.9, 3.8 y 5.1/1000 personas-año para quetiapina, olanzapina, haloperidol, risperidona, clozapina y tioridazina, respectivamente). Este metanálisis concluye que existe un riesgo heterogéneo para los diferentes fármacos atribuible al bloqueo de hERG.

Riesgo coronario y agentes antipsicóticos

Se ha observado que los agentes antipsicóticos cambian el perfil metabólico de los pacientes y provocan aumento de peso, dislipidemia y aparición de diabetes.

Un estudio aleatorizado controlado con placebo realizó un seguimiento de 1125 pacientes tratados con antipsicóticos por 18 meses, y extrapolar el riesgo cardiovascular a diez años. Los pacientes con esquizofrenia suelen tener un riesgo cardíaco mayor con mayor tasa de tabaquismo, dislipidemia e índice corporal alto; el trabajo antes mencionado demostró un riesgo coronario adicional causado por fármacos como la quetiapina, la olanzapina, la risperidona y la perfenazina más allá de los factores de riesgo tradicionales, mediante la fórmula de estudio cardíaco de Framingham. Por otro lado, el riesgo cardiovascular general a diez años disminuyó con perfenazina, risperidona y ziprasidona. Si bien el tratamiento no afectó las tasas de factores de riesgo, sí mostró un efecto hipocolesterolemiante que no se tradujo en una reducción del riesgo.

Cardiopatía y clozapina

La clozapina tiene una eficacia superior a otros fármacos en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria y se asocia, además, con mejor incidencia de efectos adversos extrapiramidales. Sin embargo, se ha demostrado que la miocardiopatía inducida por clozapina tiene una incidencia que se encuentra entre el 0.02% y el 0.1%.

Este efecto adverso no parece ser dependiente de la dosis, y el tiempo para su manifestación varía

entre tres semanas y cuatro años, aunque la mayoría aparece entre los seis y los nueve meses de iniciado el tratamiento.

La clozapina causa, además, taquicardia en descanso, probablemente debido al aumento del tono simpático, lo que provoca un trastorno en la función ventricular izquierda. Esta taquicardia tiene lugar en el 25% de los pacientes medicados con clozapina, especialmente durante la titulación de la dosis al inicio del tratamiento. Como marcadores bioquímicos se emplea la medición de enzimas plasmáticas como creatinina quinasa y troponina. También se recomienda la realización de estudios de imágenes como la ecocardiografía.

Conclusión

En el contexto de la carga sanitaria de la enfermedad mental, este artículo presenta una revisión sobre los efectos de la esquizofrenia en la circulación, posibles factores comunes en el perfil de riesgo entre esta afección y las enfermedades cardiovasculares, y alguna guía en la seguridad del uso de medicación antipsicótica. El objetivo sigue siendo la reducción de la carga de ambas enfermedades y, en el caso de que se presenten de forma concomitante, optimizar el tratamiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163400

8 - Terapia Antihipertensiva según el Riesgo Cardiovascular

Zhang L, Sun X, Liao X y colaboradores

Journal of Clinical Hypertension 21(12):1813-1820, Dic 2019

Se ha demostrado que la presión arterial sistólica (PAS), como factor de riesgo independiente para la enfermedad cardíaca y renal, es más importante que la presión arterial diastólica (PAD). En general, las sociedades especializadas recomiendan, como meta del tratamiento antihipertensivo, valores de PAS < 140 mm Hg para reducir el riesgo cardiovascular; no obstante, en estudios recientes se indicó que el tratamiento intensivo de la hipertensión (con una meta de PAS < 120 mm Hg) parece beneficioso en poblaciones específicas de riesgo. Según diversas normas internacionales, y a partir de lo indicado en ensayos previos, la elección del tratamiento antihipertensivo debe incluir no solo los valores de la presión arterial (PA), sino también la presencia de factores adicionales, como sexo, edad, diabetes, tabaquismo y niveles de colesterol. Según los autores, en la práctica clínica diaria, las decisiones terapéuticas en general dependen solo de la PA e hicieron hincapié en la necesidad de confirmar el beneficio de la inclusión de los modelos de riesgo cardiovascular en la toma de las decisiones.

El propósito del presente estudio fue comparar el efecto del control intensivo de la PA entre pacientes estratificados de acuerdo con el puntaje de riesgo de Framingham (PRF), a partir de los datos obtenidos en el *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT).

Se efectuó un análisis *post hoc* del SPRINT, un ensayo aleatorizado y a simple ciego; los datos se obtuvieron del *National Heart, Lung, and Blood Institute* de los EE.UU. Originalmente se reunieron 9361 participantes, que fueron distribuidos en dos grupos al azar: tratamiento intensivo (meta de PAS < 120 mm Hg) o tratamiento estándar (meta de PAS < 140 mm Hg). Se incluyeron pacientes de 50 años o más, con PAS entre 130 y 180 mm Hg y riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (ECV), definido por la presencia de uno o más de los siguientes factores: ECV clínica o subclínica (excepto accidente cerebrovascular [ACV]), edad > 75 años o PRF a 10 años para riesgo de ECV > 15% o enfermedad renal crónica (ERC) con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 20 a < 60 ml/min/1.73 m². Fueron excluidos los pacientes con diabetes mellitus, ACV previo, ERC avanzada (TFGe < 20 ml/min/1.73 m²), proteinuria > 1 g/día, enfermedad renal poliquística e insuficiencia cardíaca.

El PRF es una variable continua, con un rango de 0% a 100%, empleado para la vigilancia del riesgo. Las normas de las sociedades especializadas recomiendan distribuir a los pacientes asintomáticos en tres grupos: riesgo bajo (PRF < 10%), intermedio (PRF de 10% a 20%) y elevado (PRF > 20%). En este estudio, los

autores aplicaron el mismo criterio de categorización y fueron excluidos los pacientes con PRF de 0%, de modo que para el análisis final se emplearon los datos de 9298 participantes.

Los pacientes fueron evaluados todos los meses, durante los 3 primeros meses y, luego, cada 3 meses. Fueron incluidos los principales antihipertensivos, con ajuste de la administración, hasta alcanzar un valor de PAS < 120 mm Hg en el grupo de tratamiento intensivo y de 135-139 mm Hg en el grupo de tratamiento estándar.

Los resultados clínicos y de laboratorio se reunieron al inicio del tratamiento y, luego, cada 3 meses para la determinación de los valores de creatinina sérica. Los criterios de ECV se valoraron mediante una entrevista estructurada.

El criterio principal de valoración de ECV estuvo compuesto por infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, síndrome coronario agudo que no resultara en IAM, ACV no fatal, insuficiencia cardíaca descompensada no fatal y muerte por causa cardiovascular. El criterio secundario de valoración incluyó los componentes individuales del criterio principal más la mortalidad por todas las causas.

Los efectos adversos graves (EAG) se definieron como eventos fatales o con compromiso vital, capaces de causar discapacidad grave o persistente, con hospitalización subsecuente, o daño sustancial que requiriese intervención clínica o quirúrgica. La hipotensión, el síncope, la bradicardia y la insuficiencia renal aguda se informaron como efectos adversos si se evaluaron en el contexto del departamento de urgencias.

Respecto del análisis estadístico, se empleó el modelo de regresión de Cox para el cálculo del *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%), con ajuste multivariado para edad, etnia, sexo, índice de masa corporal, TFGe, PAS, PAD, proporción albúmina/creatinina, colesterol, antecedentes de ECV y ERC, número de antihipertensivos y uso de estatinas. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

El grupo de riesgo bajo incluyó a 1473 pacientes; el de riesgo intermedio, a 3037 y el de riesgo elevado, a 3887 participantes. El promedio de seguimiento fue de 3.26 años. Los pacientes del grupo de riesgo elevado fueron mayores, tuvieron mayor peso y niveles más elevados de PAS y PAD.

En los participantes con riesgo elevado, el tratamiento intensivo redujo el riesgo del criterio principal de valoración frente al tratamiento estándar, luego del ajuste multivariado (HR: 0.73, IC 95%: 0.61 a 0.88, $p = 0.0044$). La diferencia intergrupar, en cuanto al criterio secundario, fue similar a lo observado para el criterio principal, con reducción del riesgo en el grupo de tratamiento intensivo (HR: 0.53, IC 95%: 0.34 a 0.82, $p = 0.0109$).

En la población general, los HR fueron de 0.73 (IC 95%: 0.62 a 0.87, $p = 0.0004$) y 0.77 (IC 95%: 0.66 a 0.89, $p < 0.001$) para los criterios primario y secundario de valoración, respectivamente. No se informaron diferencias en los criterios principales y secundarios de valoración en los pacientes con riesgo bajo e intermedio.

El análisis estadístico de interacción reveló que el tratamiento intensivo, en general, fue beneficioso para la población total, sin importar la clasificación del PRF.

El riesgo de EAG relacionados con el tratamiento aumentó significativamente en la población total (HR: 1.89, IC 95%: 1.50 a 2.38, $p < 0.0001$), en el subgrupo de riesgo intermedio (HR: 1.98, IC 95%: 1.38 a 2.85, $p < 0.0002$) y en el subgrupo de riesgo elevado (HR: 2.07, IC 95%: 1.46 a 2.93, $p < 0.0001$), al comparar el tratamiento intensivo frente al tratamiento estándar; sin embargo, los autores no encontraron interacción entre los grupos de riesgo al aplicar el análisis correspondiente.

En el presente estudio, la reducción del riesgo para el criterio principal de valoración fue del 27% y, para el criterio secundario, del 47% en el grupo de riesgo elevado, con un promedio de edad de 71.8 años. Según los autores, sin importar la categoría original del PRF, el tratamiento intensivo parece beneficioso en todos los pacientes hipertensos y, en este sentido, enfatizaron en la necesidad de que los médicos clínicos tomen en cuenta los valores basales de PAS a la hora de iniciar el tratamiento antihipertensivo. Los resultados concordaron con estudios previos, particularmente el SPRINT original, que con el tratamiento intensivo demostró la disminución de la tasa de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, así como la tasa de mortalidad por todas las causas en los pacientes hipertensos, no diabéticos, con riesgo cardiovascular elevado. Los hallazgos llevaron a los investigadores a insistir en la posibilidad de establecer una estrategia terapéutica antihipertensiva que combine los valores de PA y el riesgo cardiovascular estimado; empero, admitieron que aún es necesario efectuar más estudios que permitan demostrar las metas ideales en pacientes con diferentes enfermedades y características basales.

En el SPRINT, el tratamiento intensivo estuvo acompañado de aumento en la incidencia de EAG; no obstante, y aunque en el presente estudio en el riesgo de EAG también se observó tal elevación, no hubo interacción entre los distintos grupos de riesgo. Así, el análisis demostró el beneficio del tratamiento intensivo orientado a la PAS en pacientes con distintos niveles de riesgo cardiovascular, incluso en sujetos con puntuaciones bajas en el PRF.

Según los autores, algunas de las limitaciones que pueden afectar la interpretación de los resultados fueron, en primer lugar, el hecho de haber sido un análisis *post hoc* del SPRINT; en segundo lugar, los resultados no pudieron extrapolarse a los pacientes

menores de 50 años con diabetes, enfermedad cerebrovascular previa, ERC avanzada (con TFGe < 20 ml/min/1.73 m²), insuficiencia cardíaca congestiva ni en las poblaciones excluidas del ensayo inicial. Según los autores, en el futuro deben llevarse a cabo ensayos prospectivos bien diseñados, con muestras suficientemente amplias, para evaluar el efecto del tratamiento intensivo en estos pacientes.

En conclusión, el estudio demostró la eficacia del control intensivo de la PA (con una meta < 120 mm Hg) frente al tratamiento estándar (con una meta < 140 mm Hg); no obstante, el tratamiento intensivo se asoció con el incremento significativo del riesgo de EAG.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163398

9 - Anticoagulantes Orales Directos en la Enfermedad Renal Crónica

Makani A, Saba S, Mulukutla S y colaboradores

American Journal of Cardiology 125(2):210-214, Ene 2020

Estudios publicados previamente sostienen la prevalencia elevada de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con fibrilación auricular (FA). En este contexto, el beneficio y la seguridad de la warfarina frente a los anticoagulantes orales directos (ACOD) en pacientes con insuficiencia renal (IR) concomitante es aún motivo de discusión. Aunque diversos ensayos clínicos han demostrado la eficacia de los ACOD en comparación con warfarina, para la prevención de accidentes cerebrovasculares (ACV) y la disminución de eventos hemorrágicos en pacientes con FA, los enfermos con IR avanzada, a juicio de los autores, han sido tradicionalmente excluidos. En general, los lineamientos internacionales le otorgan una recomendación débil, sobre la base de evidencia de moderada calidad, al empleo de ACOD en pacientes con ERC grave; más aún, existe discrepancia entre varias sociedades especializadas en cuanto al uso de anticoagulantes para el tratamiento de la FA en pacientes con ERC. Por ello, los investigadores plantearon evaluar varios criterios clínicos en el tratamiento de la FA en pacientes con ERC, estratificados según los regímenes de anticoagulantes empleados.

Fueron incluidos pacientes con diagnóstico de FA entre 2010 y 2017, para los cuales existiesen registros completos de datos de laboratorio y prescripción de medicamentos, tratados en la consulta externa del *University of Pittsburgh Medical Center* (UPMC), Pittsburgh, EE.UU. Se eligieron pacientes con FA no valvular, puntaje ≥ 2 en la escala CHA₂DS₂-VASc, y prescripción por warfarina o ACOD; los individuos sin tratamiento anticoagulante fueron excluidos. Se estratificó a los participantes por la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) al momento de la primera consulta, según la versión simplificada de cuatro variables (edad, etnia, sexo y niveles de creatinina

sérica) de la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease*, en tres categorías: TFGe > 60, TFGe > 30-60 y TFGe ≤ 30 o en diálisis. Los principales criterios de valoración fueron: mortalidad por todas las causas, hemorragia que requiriese hospitalización y ACV. Se empleó el análisis de riesgo proporcional de Cox, con ajuste multivariado, para comparar el efecto de ACOD y warfarina, expresado como *hazard ratio*, con intervalo de confianza del 95% (HR, IC 95%), junto al valor de *p*.

El análisis abarcó, en total, 21 733 pacientes; no se encontraron diferencias en la prevalencia general de ERC entre los pacientes tratados con ACOD y los que recibieron warfarina; cerca de un tercio de la población presentaba diabetes mellitus o tenía antecedentes de enfermedad coronaria; 39% recibía aspirina, y 12%, tratamiento antiagregante plaquetario adicional.

El promedio de seguimiento fue de 3.4 años; luego del ajuste multivariado, el riesgo de mortalidad fue menor en el grupo de ACOD que en el grupo de warfarina, en todas las categorías de ERC; el HR ajustado de mortalidad para ACOD frente a warfarina fue 0.76 (IC 95%: 0.70 a 0.84; *p* < 0.001) para los pacientes con TFGe > 60; 0.74 (IC 95%: 0.68 a 0.81; *p* < 0.001) en los sujetos con TFGe > 30-60, y 0.76 (IC 95%: 0.63 a 0.92; *p* = 0.005) en aquellos con TFGe ≤ 30 o en diálisis.

El HR de ausencia de eventos hemorrágicos a cinco años para ACOD frente a warfarina fue de 0.93 (IC 95%: 0.82 a 1.04; *p* = 0.209) para el grupo de TFGe > 60; 0.83 (IC 95%: 0.74 a 0.94; *p* = 0.003) en el de TFGe > 30-60; y de 0.69 (IC 95%: 0.50 a 0.93; *p* = 0.017) en el grupo de TFGe ≤ 30 o en diálisis.

En cuanto al riesgo de ACV, los autores encontraron una disminución significativa del riesgo de ACV hemorrágico con el uso de ACOD frente a warfarina, en los grupos de pacientes con TFGe > 30-60 y > 60 (HR: 0.41; IC 95%: 0.27 a 0.61; *p* < 0.001, y HR: 0.58; IC 95%: 0.40 a 0.82; *p* = 0.002, respectivamente).

En la población global, en los pacientes con episodios de hemorragia o ACV isquémico se observó mayor riesgo de mortalidad, mediante la prueba de *chi* al cuadrado (*p* < 0.0001), sin importar el grado de ERC, hallazgo igualmente registrado en todos los subgrupos de ERC.

El estudio evaluó, en el contexto de la práctica clínica real y con una muestra amplia, la seguridad y eficacia de los ACOD frente a la warfarina para el tratamiento de la FA no valvular, a lo largo del espectro de la ERC. Los investigadores enfatizaron tres hallazgos: en primer lugar, menor riesgo de mortalidad con el uso de ACOD a frente a la warfarina, en todo el abanico de la función renal. En segundo lugar, una tendencia hacia la disminución del riesgo de isquemia cerebral embólica con la administración de ACOD, en los distintos grupos de ERC (tendencia que, no obstante no haber alcanzado la significación estadística, los investigadores consideraron digna de subrayar). En tercer término, no se encontró evidencia de incremento en el riesgo de hemorragia o ACV hemorrágico en los pacientes que recibieron tratamiento con ACOD, frente a warfarina.

Trabajos previos, como el ARISTOTLE y el ROCKET-AF en pacientes con función renal en declive, también revelaron disminución del riesgo de mortalidad por todas las causas en participantes con función renal en declive tratados con ACOD, con la diferencia de que el análisis presente evaluó criterios clínicos en pacientes con enfermedad renal preexistente, tratados desde el inicio con ACOD o warfarina.

Los autores consideran que los pacientes con IR, por lo general, han sido subrepresentados en numerosos estudios clínicos cardiovasculares, a pesar de la alta prevalencia de la ERC en el ámbito de la cardiología. Aunque numerosos análisis de subgrupos en ensayos publicados recientemente han destacado la seguridad y la eficacia del uso de ACOD en pacientes con declive de la función renal, frente a la warfarina, los investigadores adujeron la escasez de hallazgos que apoyen la instauración de tratamiento anticoagulante directo en sujetos con IR preexistente, y expresaron que la poca evidencia clínica constituye un reto para la optimización de estrategias anticoagulantes orales en pacientes con IR concomitante, sobre todo en vista de la ausencia de lineamientos claros, además del aumento en el riesgo hemorrágico e isquémico inherente a esta población.

Se hizo hincapié en la reducción significativa de los eventos hemorrágicos en los pacientes que recibieron ACOD frente a warfarina, en los grupos de TFGe ≤ 30 y TFGe > 30-60, hallazgo que resaltó la seguridad global de los ACOD en pacientes con IR. Informes previos han señalado la disminución del riesgo hemorrágico en pacientes tratados con ACOD frente a warfarina, y el estudio reveló que dicho efecto incluyó también a los pacientes con ERC.

Además, aunque no fue el objetivo principal, los autores observaron una tendencia a la reducción de los eventos isquémicos y cerebrovasculares en pacientes con ACOD frente a warfarina, lo que podría sugerir que, en sujetos con FA y ERC, los ACOD parecen no ser inferiores a la warfarina en relación con la prevención de accidentes cerebrovasculares, y tampoco están asociados con tasas más elevadas de eventos hemorrágicos cerebrales; pero, como este hallazgo fue sobre la base de un análisis retrospectivo, se advirtió la necesidad de analizar cuidadosamente tal información.

Por otro lado, fueron subrayadas algunas limitaciones: no se tuvo acceso a la información sobre cumplimiento terapéutico, rango internacional normalizado (RIN), ni al tiempo en rango terapéutico de los pacientes tratados con warfarina; además, la dosificación de la warfarina y de los ACOD en cada grupo no fue contemporánea, debido al cambio continuo en los patrones de adopción de los ACOD en la práctica clínica, aunque los investigadores mostraron confianza en la coincidencia de sus hallazgos debido al tiempo relativamente corto de observación de los participantes. Finalmente, no se incluyó información sobre el uso de antiagregantes plaquetarios para el análisis, por desconocimiento de la duración del tratamiento triple.

Los expertos concluyen que, en pacientes con IR concomitante y FA, los ACOD mostraron buen perfil de seguridad y eficacia, con menor riesgo de mortalidad a lo largo de todas las fases de la enfermedad renal.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163399

10 - Asociación del Tiempo de Diabetes Tipo 2, los Niveles de Glucemia y el Riesgo de Fibrilación Auricular

Yang S, Choi E, Oh S y colaboradores

American Journal of Cardiology 124(12):1881-1888, Dic 2019

La fibrilación auricular (FA) es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad. Uno de los factores modificables de riesgo de FA es la hiperglucemia. Según diversos estudios, tanto la glucemia alterada en ayunas (GAA) como la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) aumentan el riesgo de FA. Además, la complicación microvascular y la duración de la DBT2 se correlacionan de manera significativa con el riesgo de FA. Por lo tanto, es importante estratificar el riesgo de FA en pacientes con DBT2.

El objetivo del presente estudio fue analizar la asociación del tiempo total de DBT2 con el riesgo de FA e investigar la relación entre los niveles de glucemia y el riesgo de FA.

Se obtuvieron datos del *National Health Insurance Service* (NHIS) de Corea. Este sistema abarca a toda la población coreana y registra su información demográfica y clínica. Cada 2 años, en todas las personas incluidas en el NHIS se realiza un examen de salud y completan un cuestionario referido al estilo de vida. Un total de 6 199 629 sujetos mayores de 20 años, sin diagnóstico de FA, fueron examinados durante 2009 e incluidos en el presente estudio. El diagnóstico de DBT2 se basó en los hallazgos de laboratorio (> 126 mg/dl de glucemia en ayunas), los códigos diagnósticos de la décima edición, modificación clínica, de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10-MC) o la prescripción de fármacos antidiabéticos. De acuerdo con el curso de la DBT2, los participantes fueron divididos en cuatro grupos: glucemia en ayunas normal (GAN), sujetos con < 100 mg/dl de glucemia en ayunas y sin antecedentes de DBT2; GAA, participantes con > 100 mg/dl y < 126 mg/dl de glucemia en ayunas y sin antecedentes de DBT2; diabetes mellitus temprana, pacientes con diagnóstico de DBT2 de menos de 5 años, y diabetes mellitus tardía, pacientes con diagnóstico de DBT2 de más de 5 años. El riesgo de FA se comparó con la aparición de DBT2 en sujetos con GAA para

establecer la asociación del tiempo de la diabetes con el riesgo de FA. Posteriormente, en todos los participantes se investigó la asociación de la glucemia en ayunas con el riesgo de FA de acuerdo con el uso y el tipo de fármacos antidiabéticos administrados. El criterio principal de valoración fue la FA incidente según la CIE-10-MC durante el período de seguimiento, con hospitalizaciones o más de 2 visitas a una clínica ambulatoria, entre diciembre de 2009 y diciembre de 2017. Las covariables consideradas fueron la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), el consumo de alcohol y tabaco, el ingreso económico, la actividad física, la hipertensión y la dislipidemia. Las variables continuas se presentaron como medias, y las variables categóricas, como frecuencias y porcentajes. Las tasas de incidencia fueron calculadas dividiendo el número de eventos por el período de seguimiento de cada sujeto. Se utilizaron modelos no ajustados y ajustados por las covariables para estimar los cocientes de riesgo (CR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se realizaron análisis de subgrupo de acuerdo con las covariables consideradas. Las diferencias en el riesgo de FA se compararon entre los cuatro grupos de estudio. Además, se analizó la tasa de incidencia acumulada de acuerdo con el tiempo de la DBT2 categorizada por tres grupos de edad de manera separada. El riesgo ajustado de FA incidente se calculó según el incremento de 10 mg/dl, de < 80 mg/dl a > 160 mg/dl de glucemia en ayunas. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con la versión 9.3 de SAS.

El promedio de edad de los participantes fue de 47.9 años; más de la mitad eran varones. Durante el período de seguimiento de 7.2 años, se registraron 127 268 (2.1%) FA incidentes, lo que representó una tasa de incidencia de 2.85 por 1000 personas-año. La incidencia de FA aumentó de manera significativa en los grupos de GAN, GAA, diabetes temprana y diabetes tardía (2.3, 3.4, 4.7 y 6.3 por 1000 personas-año, respectivamente; $p < 0.0001$). Durante el período de seguimiento, la incidencia acumulada fue más alta en el grupo de diabetes tardía y, en orden decreciente, le siguieron los grupos de diabetes temprana, GAA y GAN ($p < 0.0003$). Cuando los grupos se categorizaron por edad, la diferencia en la incidencia acumulada fue mayor en los sujetos < 65 años. Al tomar como referencia el grupo de GAA, el riesgo de FA incidente aumentó significativamente en el curso de la DBT2, aun después de ajustar por diferentes covariables ($p < 0.0001$). El 15.6% (218 743 de 1 402 179) de los sujetos con GAA presentaron DBT2 durante el período de seguimiento (tasa de incidencia: 20.27 por 1000 personas-año). En este grupo, el riesgo de FA fue significativamente mayor respecto de aquellos sin esta enfermedad. La tendencia de aumento en la incidencia de FA en el curso de la DBT2 se observó de manera congruente en todos los subgrupos, excepto en los pacientes mayores de 65 años. En esta población, la incidencia de FA no aumentó en relación con la duración de la diabetes. La tendencia creciente se

atenuó en todos los subgrupos al realizar los ajustes por covariables. Esta atenuación fue más marcada en el subgrupo mayor de 65 años, con consumo excesivo de alcohol, hipertensión y dislipidemia. El riesgo de FA aumentó significativamente con el incremento de la glucemia en ayunas ($p < 0.0001$). Los sujetos con > 160 mg/dl de glucemia en ayunas tuvieron 16% más de riesgo de FA incidente que aquellos con valores 80 a 89 mg/dl (*hazard ratio* ajustado: 1.16; IC 95%: 1.12 a 1.19). La correlación positiva entre los niveles de glucemia en ayunas y el riesgo de FA fue consistente en los 5 706 124 sujetos que no recibieron tratamiento antidiabético ($p < 0.0001$). No obstante, en los 493 505 sujetos tratados con antidiabéticos se observó una relación en forma de U entre la glucemia en ayunas y el riesgo de FA incidente. Con valores de glucemia en ayunas menores de 130 mg/dl, el riesgo de FA tendió a aumentar con la disminución de este parámetro y alcanzó el punto más alto en sujetos con concentraciones < 80 mg/dl. Por el contrario, con valores superiores a los 140 mg/dl de glucemia en ayunas, el riesgo de FA aumentó con el incremento de este parámetro. La relación en forma de U entre la glucemia en ayunas y el riesgo de FA incidente fue prominente en los pacientes que recibieron hipoglucémicos por vía oral.

Los hallazgos del presente estudio indicaron que el riesgo de FA aumenta de manera secuencial en los sujetos con GAN, GAA, diabetes temprana y diabetes tardía. Además, el nivel de glucemia correlaciona con el riesgo de FA. En estudios previos se informó la asociación entre la GAA y el aumento del riesgo de FA. Sin embargo, nunca se había comparado de manera directa el riesgo de FA en las distintas etapas de la DBT2. El riesgo de FA se correlaciona con el curso de la DBT2. En el presente estudio, los pacientes con complicación microvascular a causa de la DBT2 tuvieron significativamente mayor riesgo de FA, lo que sugiere que estos factores parecen estar vinculados. La detección de FA en pacientes con DBT2 debe realizarse de rutina. La asociación de la FA con la prediabetes y la DBT2 es discutible, en tanto que los pacientes con DBT2 suelen presentar numerosos factores de riesgo de FA y comorbilidades que deben tenerse en cuenta para estratificar el riesgo. El presente fue el primer estudio en detallar el riesgo de FA en relación con los niveles de glucemia en ayunas. Estos datos parecen útiles para predecir la aparición de FA, particularmente en pacientes que no reciben tratamiento antidiabético. Por el contrario, el control estricto de la glucemia puede ejercer un efecto adverso sobre la FA, dado que en estudios previos se indicó que la hipoglucemia grave aumenta el riesgo de FA.

El riesgo de FA aumentar con el curso de la DBT2, desde la etapa prediabética a la enfermedad de larga duración. La glucemia en ayunas se correlaciona con el riesgo de FA en pacientes que no reciben tratamiento antidiabético. Sin embargo, la hipoglucemia se asocia con mayor riesgo de FA en pacientes tratados con antidiabéticos. La vigilancia activa de la FA debe

comenzar desde que la prediabetes se identifica. También, concluyen los autores, hay que tener en cuenta que el uso de antidiabéticos puede reducir excesivamente el nivel de glucemia y esto aumentar el riesgo de FA.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/163401

11 - Alto Riesgo de Mortalidad en ambos Sexos en Pacientes con Soledad y Antecedentes Cardiológicos

Vinggaard Christensen A, Juel K, Kikkenborg Berg S y colaboradores

Heart 106(2):140-146, Ene 2020

En diversos estudios se ha mencionado la importancia de los vínculos sociales y su valor en la salud, dado que la soledad y la falta de contención social se relacionan con el aumento del riesgo de morbimortalidad isquémica. La soledad es una experiencia subjetiva de deficiencia en las relaciones sociales, se diferencia del aislamiento y causa desagrado y angustia emocional. Una investigación concluyó que las relaciones sociales débiles se asociaron con aumento del 29% del riesgo de enfermedad coronaria y del 32% del riesgo de isquemia.

Se ha señalado que el vínculo entre la soledad y la salud tiene múltiples explicaciones, por ejemplo, que la vida social favorece el ejercicio y mejora la adhesión a los tratamientos, entre otras. También existen explicaciones psicológicas y biológicas, como la sensación de seguridad que brindan las relaciones sociales.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar la asociación con los informes brindados por los pacientes durante el alta luego de isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca o enfermedad valvular y, además, analizar si la soledad y vivir solos fueron predictores de episodios cardíacos y mortalidad luego de un año posterior al alta.

El estudio fue una encuesta transversal, combinada con datos de los registros nacionales de salud, que se prolongó durante un año. Se realizó entre abril de 2013 y abril de 2014. La encuesta se efectuó en un centro cardiológico de atención en grupos de isquemia o insuficiencia cardíaca o enfermedad valvular y arritmias. Todos los pacientes que recibieron el alta o fueron transferidos de estos centros daneses de salud fueron invitados a participar en el estudio. Fueron excluidos los pacientes menores de 18 años, sin documento de identidad danés o que no entendieran el idioma.

La definición de vivir en soledad abarcó a cualquier hombre o mujer que no estuviese en situación de cohabitación. Para medir de manera subjetiva el sentimiento de soledad se realizó una encuesta, derivada de preguntas que evalúan la calidad de vida desde un enfoque físico (PCS [*physical component score*]) y mental (MCS [*mental component score*]). Otro cuestionario evaluó los niveles de ansiedad y depresión,

en una escala de 14 puntos; con valores iguales o superiores a 11 se determinó un probable trastorno del estado de ánimo. Además, los participantes respondieron preguntas sobre hábitos, altura y peso. La población de este estudio estuvo compuesta por pacientes dados de alta de 5 centros cardiológicos, incluidos de manera consecutiva. El análisis incluyó una muestra de 13 446 pacientes con distintos trastornos, entre ellos, enfermedad isquémica (53%), arritmias (32%), insuficiencia cardíaca (7%) y enfermedad valvular (7%). El estudio continuó hasta el primer episodio cardíaco o el fallecimiento, la emigración o el final del período de seguimiento.

Para evaluar la asociación entre la soledad y los resultados informados por los pacientes se emplearon modelos de regresión lineal, que se ajustaron según los pacientes vivieran solos, la soledad, la edad, el nivel de educación, el diagnóstico cardíaco, las comorbilidades, entre otros.

Se incluyeron 13 446 participantes, con diferencias significativas al inicio del estudio entre los que se sentían solos frente a aquellos que no lo hacían. Tanto en los hombres como en las mujeres, vivir solo se asoció con menor riesgo de presentar síntomas de ansiedad. Las mujeres que se sentían solas presentaron 6.15 puntos menos en el MCS y 1.81 puntos menos en el PCS respecto de las mujeres que no se sentían solas. Así, las pacientes que se sienten solas tienen aproximadamente 2.7 veces mayor riesgo de presentar síntomas de ansiedad y depresión, además de tener una calidad de vida significativamente menor. Se observaron resultados similares en los hombres, con casi 3 veces mayor riesgo de presentar síntomas de ansiedad y depresión. No hubo una interacción significativa entre vivir y sentirse solo.

Las mujeres que se sentían solas tuvieron aproximadamente 3 veces mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa en comparación con aquellas que no se sentían de esta manera. En el caso de los hombres, vivir solo se asoció con mayor riesgo de episodios cardíacos y, en aquellos que se sentían solos, se verificó el doble de riesgo de mortalidad por cualquier causa. No hubo una interacción estadísticamente significativa entre vivir y sentirse solo. En el presente estudio se observó que tanto los hombres como las mujeres que se sienten solos informaron un estado de salud mental y físico significativamente menor, además de menor calidad de vida y mayores posibilidades de presentar ansiedad y depresión. En ambos sexos, el hecho de vivir solos se asoció con menor riesgo de presentar síntomas de ansiedad, en tanto que la soledad se relacionó con un riesgo significativamente mayor de mortalidad por cualquier causa. Por último, vivir solo predijo el aumento del riesgo de presentar episodios cardíacos únicamente en hombres.

En este trabajo se demostró que la soledad se asocia de manera significativa con los resultados informados por los pacientes, lo que destaca los efectos perjudiciales sobre la salud y su vínculo con la soledad. También, se comprobó que la soledad tiene un efecto predictivo de la mortalidad y altera el pronóstico, hallazgo ya documentado en otros estudios.

Hubo diferencias significativas en relación con el riesgo de los participantes que se sentían solos con respecto a aquellos que no lo hacían y, también, en aquellos que vivían solos con respecto a los que lo hacían acompañados, sin diferencias en cuanto al sexo. Los factores conductuales de riesgo y de comorbilidades no explican la asociación entre la soledad y la morbimortalidad.

En el presente estudio, la medida subjetiva de la soledad fue un predictor sólido de los resultados del paciente, como la mortalidad, en comparación con la medida objetiva del tiempo de vivir sin compañía. Se ha confirmado que la sensación de soledad es subjetiva y que se asocia con peores resultados de salud.

Los autores consideraron que uno de los hallazgos del estudio fue que los hombres y las mujeres que viven solos presentaron menor riesgo de tener síntomas de ansiedad en comparación con aquellos que vivían con alguien. Las relaciones sociales estresantes se relacionan con mayor riesgo de enfermedad cardíaca isquémica incidental y podrían aumentar la mortalidad; además, en pacientes ancianos existe mayor riesgo de convivir con un compañero o algún familiar enfermo, lo que podría contribuir a la ansiedad, factores que no están presentes de la misma manera en quienes viven solos.

La soledad también fue un predictor sólido de resultados adversos de salud en ambos sexos, pero vivir en soledad solo fue predictor de eventos cardiológicos en hombres. Algunos estudios hallaron que las mujeres suelen tener mayores redes de contención que los hombres, y la separación o la soltería parecen tener un impacto mayor en las redes de apoyo social de los varones.

Algunas de las limitaciones de este estudio fueron que el diseño impidió lograr conclusiones sobre mecanismos causales, pero existe la posibilidad de la causalidad inversa, dado que se desconoce qué fue primero, si la soledad o la enfermedad.

La frecuencia de respuesta fue del 53%, inesperada en una población gravemente enferma, lo que genera dudas respecto de la representatividad del estudio. El sentimiento de soledad puede cambiar en el primer año luego del alta, aunque pocos estudios sugirieron que esta se asocia con modificaciones en el aspecto cardiovascular, neuroendocrino y de la función inmunitaria, como también en elecciones insalubres en el estilo de vida, que podrían impactar en los resultados de salud.

Los autores advierten que, dado que este es un estudio danés, pueden existir diferencias en el tratamiento, la cultura y el comportamiento social a nivel internacional.

Los autores concluyen que la soledad se asocia de manera significativa con posibles efectos perjudiciales sobre la salud. La soledad tendría un efecto predictivo en la mortalidad y alteraría el pronóstico.

Algunos indicadores señalan que la morbilidad causada por la soledad y el aislamiento social estaría en aumento. Además, se ha señalado que la influencia que tienen estos factores sobre la salud son similares al riesgo vinculado con la obesidad grave.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163402

12 - Importancia del Control Matutino de la Presión Arterial en el Hogar

Zuo H, Song X, Wang J y colaboradores

Journal of Clinical Hypertension 21(12):1823-1830, Dic 2019

La hipertensión es un problema grave de salud pública. Se ha demostrado que la disminución de la presión arterial (PA) es beneficiosa para la salud y permite controlar las complicaciones asociadas con la hipertensión. La PA medida en el consultorio sigue siendo el estándar de referencia para su evaluación, pero no es suficiente valerse de esta medición para predecir enfermedades cardiovasculares (ECV). La evaluación de la PA matutina en el hogar en pacientes con hipertensión es poco frecuente y, según estudios recientes, el aumento de la PA matutina es un predictor fuerte de ECV. Los accidentes cerebrovasculares y los eventos coronarios son más frecuentes de 7:00 a 9:00 horas respecto de otros momentos del día. Los pacientes con aumento de la PA matutina tienen mayor riesgo de ECV, independientemente del nivel de PA obtenido en el consultorio. Los valores de PA conseguidos en el consultorio, sumados a los obtenidos por la mañana, son superiores a la valoración efectuada en el consultorio solamente para predecir el riesgo de ECV. El riesgo cardiovascular en pacientes con PA matutina > 145 mm Hg y PA en consultorio < 130 mm Hg es mayor que en los pacientes con PA matutina en el hogar < 125 mm Hg y PA en el consultorio < 130 mm Hg. Actualmente, las normas apoyan la evaluación de la PA matutina en pacientes con hipertensión.

El objetivo del presente estudio fue analizar el control de la PA matutina en el hogar y su determinación entre los pacientes tratados con PA controlada en el consultorio.

La presente investigación se realizó entre mayo y octubre de 2018. Se reunieron pacientes con hipertensión que concurren a clínicas de hipertensión y controlaban su PA en el *Anzhen Hospital*, en Beijing, China. Se incluyeron sujetos de 35 a 70 años, tratados con antihipertensivos durante un mínimo de 3 meses, que siguieron el régimen indicado en las 2 semanas anteriores a la inclusión, con al menos 4 visitas registradas y que

tenían un esfigmomanómetro electrónico médico validado en el hogar. La monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) se realizó de acuerdo con las pautas. Todos los participantes proporcionaron la marca del esfigmomanómetro electrónico y, si no pudieron hacerlo, se les solicitó que llevaran el dispositivo a la clínica. Se recopiló la información demográfica, la historia clínica y los detalles del estilo de vida mediante un cuestionario. La altura, el peso y la PA se midieron en el consultorio. En el consultorio, la PA se midió utilizando un esfigmomanómetro electrónico médico estándar y validado. La PA matutina se midió dentro de la hora de despertarse, después de orinar, antes de tomar medicamentos y el desayuno, usando un esfigmomanómetro electrónico médico validado, durante 7 días consecutivos. Los datos de la MAPA se reunieron en un formulario. La PA matutina se obtuvo promediando el valor de la PA durante 6 días después de descartar las mediciones del primer día. La PA no controlada se definió por un valor de PA sistólica (PAS) > 140 mm Hg y de PA diastólica (PAD) > 90 mm Hg. La PA controlada en el consultorio se estableció con valores de PAS < 140 mm Hg y de PAD < 90 mm Hg, en tanto que la PA matutina temprana controlada se definió con valores de PA matutina temprana < 135/85 mm Hg. También se registró el consumo de tabaco y alcohol, el nivel de actividad y el índice de masa corporal. Además, se registró si el paciente recibía una combinación de bloqueantes de los canales de calcio (BCC) y bloqueantes del receptor de angiotensina o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (BRA/IECA).

Las diferencias entre los grupos se estimaron con la prueba de *chi* al cuadrado y un análisis de varianza unidireccional. Los factores que influyen en el control de la PA matutina se identificaron mediante regresión logística, y todas las variables detectadas se ingresaron en un modelo multivariado. Los *odds ratios* (OR) se calcularon con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

En total, 600 pacientes (339 varones y 261 mujeres) fueron incluidos en el estudio. El promedio de edad fue 57.8 años; el 54.0% era menor de 65 años. El 27.5% de los pacientes tenía una valor de PA en el consultorio < 120/80 mm Hg. No se observaron diferencias significativas en las características demográficas de los participantes según el sexo, excepto por el consumo de alcohol en el momento del estudio, y los ronquidos.

En promedio, la PAS matutina aumentó 11.5 mm Hg (rango: -14 a 42 mm Hg; desviación estándar: 8.2 mm Hg) en comparación con la PA en el consultorio, y la PAD aumentó 5.6 mm Hg (rango: -6 a 28 mm Hg; desviación estándar: 4.3 mm Hg). La PAS matutina, la PAD y el promedio de la diferencia de la PAS entre la PA matutina y la PA en el consultorio tendieron a ser menores entre los pacientes con PAS < 120 mm Hg en el consultorio respecto de los participantes con PAS de 120 a 129 mm Hg y 130 a 139 mm Hg en el consultorio ($p < 0.001$). Además, la tasa de control de la PA matutina fue significativamente

mayor entre los pacientes con PAS < 120 mm Hg en el consultorio. Se observaron resultados similares en pacientes con PAD < 80 mm Hg en el consultorio y PA < 120/80 mm Hg en el mismo ámbito ($p < 0.001$).

Más del 63% de los pacientes realizó el control matutino temprano de la PAS, el 54.5% tenía un buen control de la PAD y el 45.0% controlaba la PAS y la PAD. El control de la PA matutina fue mayor en las mujeres, los sujetos < 65 años, los pacientes sin ronquidos habituales, que no consumían alcohol y realizaban niveles adecuados de actividad física, sin el hábito de una ingesta elevada de sal, o con un valor de PA < 120/80 mm Hg en el consultorio; lo mismo sucedió con los pacientes tratados con una combinación de BCC + BRA/IECA.

Respecto del régimen antihipertensivo indicado, el 70% de los pacientes recibía una terapia combinada. Los pacientes tratados con BCC, BRA/IECA, beta bloqueantes o diuréticos representaron el 64.5%, 57.8%, 41.2 y 22.0%, respectivamente.

Ningún paciente recibía antihipertensivos de acción. Un total de 204 de 600 participantes recibía una terapia combinada que incluía BCC e IECA/BRA, en tanto que 219 de 600 recibían otro tipo de tratamiento dual. No se observaron diferencias significativas entre el régimen antihipertensivo y el nivel de PA en el consultorio (χ^2 al cuadrado = 4.461; $p = 0.107$).

Los hallazgos del presente estudio son coincidentes con los obtenidos en publicaciones anteriores. Se informó que en pacientes con hipertensión, la tasa de PA matutina controlada en general es menor que la PA evaluada en el consultorio. Además, un estudio multicéntrico y transversal efectuado en pacientes con hipertensión, tratados, sugirió que la tasa de control de la PA matutina es significativamente menor que la tasa de control de la PA en el consultorio en cada grupo de edad. Según una investigación, más de la mitad de los pacientes con hipertensión en tratamiento tienen un valor elevado de PA matutina. Otros autores informaron que el 48.3% de los pacientes con PA controlada en el consultorio, que recibían tratamiento, tuvieron PA matutina controlada.

En el presente estudio se observó que el promedio del aumento de la PAS matutina fue de 11.5 mm Hg en comparación con la PA evaluada en el consultorio. Según diversos análisis, la elevación de la PA es < 15 mm Hg en pacientes sin hipertensión, en tanto que el pico matinal de la media de la PAS es < 26 mm Hg en pacientes con hipertensión. El aumento de la PA matutina parece estar asociado con la activación del sistema nervioso simpático. La modificación del estilo de vida parece reducir la PA. La probabilidad de hipertensión matutina es mayor en personas de edad avanzada y se vincula con el consumo de sal, el tabaquismo, el consumo de alcohol, el estrés y la diabetes. Los hallazgos del presente estudio indican

que el control de la PA matutina se asocia con modificaciones de los factores conductuales de riesgo.

El control de la PA matutina es mejor en pacientes con PA < 120/80 mm Hg controlada en el consultorio, en tanto que, en este nivel de PA, el cambio entre la PAS y la PAD matutina es menor.

El control de la PA se atribuyó al régimen antihipertensivo. La terapia combinada con BRA/IECA más BCC o un diurético mejora el control de la PA durante 24 horas. En el presente estudio, la terapia combinada se usó en la población y resultó beneficiosa para el control de la PA matutina, en comparación con la monoterapia.

Los estudios clínicos suelen usar métodos distintos al utilizado en el presente trabajo para evaluar la PA matutina. Aproximadamente, el 70% de los pacientes con hipertensión tienen un dispositivo de medición de la PA en Beijing y prefieren la MAPA en la medición de rutina de la PA. La MAPA es adecuada para la evaluación de la PA a largo plazo en los pacientes tratados, debido a su escaso costo y popularidad. Con la evolución tecnológica, se espera que la monitorización y el tratamiento remoto de la PA se conviertan en un nuevo modelo de tratamiento en el futuro.

Menos de la mitad de los pacientes hipertensos con PA controlada en el consultorio tienen PA matutina controlada. El control de la PA matutina se relaciona con un valor de PA en el consultorio < 120/80 mm Hg, la combinación de BCC e IECA/BRA y la modificación de los factores conductuales de riesgo. La reducción del valor de la PA en el consultorio ejerce un efecto significativo para evitar la ECV. Los autores concluyen que es importante la evaluación de la PA matutina con MAPA en todos los pacientes con hipertensión.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163403

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Cardiología 22 (2020) 29

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono
 desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

..... Firma Aclaración

Las solicitudes de copias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Diagnóstico de anemia en los pacientes...	● Dra. V. Bichara. Centro Médico Galber Med, San Juan 314, San Miguel de Tucumán, Argentina
1	Resultados a los 5 Años del Estudio Aleatorizado...	● Dr. E. H. Christiansen. Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca
2	¿Puede el Entrenamiento con Intervalos de Alta...	● Dra. R. Martland. Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience (IoPPN), Kings College London, Londres, Reino Unido
3	Barreras para el Diagnóstico Precoz y el...	● Dr. P. Mata. Fundación Hipercolesterolemia Familiar, Madrid, España
4	Beneficios y Riesgos del Clopidogrel frente ...	● Dr. M. Paciaroni. Stroke Unit and Division of Cardiovascular Medicine, Santa Maria della Misericordia Hospital, University of Perugia, Perugia, Italia
5	Tratamiento de la Hiperlipidemia después...	● Dr. J. L. Schindler. Department of Neurology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, EE.UU.
6	Cambio en la Glucemia de Ingreso desde...	● Dr. Z. Cox. Department of Pharmacy Practice, Lipscomb University College of Pharmacy, Nashville, Tennessee, EE.UU.
7	Efectos Cardiovasculares de las Enfermedades...	● Dr. S. D. Rosen. NHS Trust Cardiology, Ealing Hospital, London North West University Healthcare, Middlesex, Reino Unido
8	Terapia Antihipertensiva según el Riesgo...	● Dr. X. Zhuang. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China
9	Anticoagulantes Orales Directos...	● Dr. S. R. Mulukutla. Heart and Vascular Institute, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pensilvania, EE.UU.
10	Asociación del Tiempo de Diabetes Tipo 2...	● Dr. E. K. Choi. Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seúl, Corea del Sur
11	Alto Riesgo de Mortalidad en ambos Sexos...	● Dra. A. V. Christensen. Copenhagen University Hospital Centre for Cardiac, Vascular, Pulmonary and Infectious Diseases, Rigshospitalet, Copenhagen, Dinamarca
12	Importancia del Control Matutino de la Presión...	● Dr. H. J. Zuo. Department of Community Health Research, Beijing Institute of Heart, Lung, and Blood Vessel Diseases, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 22 (2020) 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	¿Cuál fue, en el estudio NOBLE, el criterio principal de valoración para la comparación de la intervención coronaria percutánea y el injerto de revascularización coronaria para el tratamiento de revascularización de la coronaria principal izquierda?	A) La mortalidad a 5 años. B) La mortalidad a 2 años. C) El tiempo de internación. D) La tasa de eventos graves cardíacos y cerebrovasculares. E) La tasa de reintervenciones de revascularización.
2	¿Cuál de los siguientes beneficios no ha sido informado en relación con el entrenamiento con intervalos de alta intensidad?	A) Aumento de la sensibilidad a la insulina. B) Mejoramiento del patrón respiratorio en la EPOC. C) Disminución del riesgo de cáncer de pulmón. D) Disminución del riesgo de cáncer de mama. E) Retraso en la aparición de trastornos cognitivos.
3	En relación con la hipercolesterolemia familiar y las barreras que dificultan el diagnóstico y el tratamiento, señale la correcta:	A) Es muy bajo el porcentaje de casos diagnosticados. B) El pronóstico ha mejorado con la administración de estatinas, ezetimibe e inhibidores de la PCSK9. C) Menos de la mitad de los médicos reconocería la prevalencia de esta enfermedad. D) Se debe efectuar la detección temprana y asegurar un tratamiento adecuado. E) Todas las respuestas son correctas.
4	Señale la opción correcta en relación con el clopidogrel y su efecto antiagregante plaquetario en el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico reciente:	A) La mayoría de los ACV secundarios pueden prevenirse con tratamiento antiagregante plaquetario y cambios en el estilo de vida. B) El riesgo de eventos hemorrágicos es significativamente menor con clopidogrel. C) El riesgo de ACV isquémico, hemorrágico o recurrente disminuye con el tratamiento con clopidogrel. D) El clopidogrel, como monoterapia antiagregante plaquetaria, es seguro y eficaz para la prevención secundaria del ACV. E) Todas las respuestas son correctas.
5	Señale la opción correcta respecto del tratamiento de la hiperlipidemia después de un accidente cerebrovascular (ACV):	A) El valor de colesterol total abarca el LDLc y se relaciona de manera inversa con el ACV hemorrágico. B) Los valores altos de HDLc ejercen un efecto protector contra el ACV isquémico. C) El evolocumab disminuye el riesgo cardiovascular y el ACV isquémico. D) La atorvastatina reduce el riesgo de ACV isquémico o hemorrágico. E) Todas las respuestas son correctas.
6	¿Cuál de las siguientes mediciones determina un aumento de la mortalidad a 30 días en los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda?	A) Hiperglucemia al ingreso. B) Aumento en el valor de hemoglobina glucosilada (HbA1c). C) Valor de glucemia previo elevado. D) Diferencia amplia entre el valor de glucemia previo y la glucemia de ingreso. E) Todas son correctas.
7	¿Cuál es el mecanismo principal de acción de los fármacos antipsicóticos?	A) Agonismo de receptores 5-HT1 centrales. B) Agonismo de receptores D2 centrales. C) Antagonismo de receptores D2 centrales. D) Antagonismo de receptores 5-HT1 centrales. E) Ninguna es correcta.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento
1	La tasa de eventos graves cardíacos y cerebrovasculares.	El estudio NOBLE comparó la efectividad de ambos procedimientos tomando como criterio principal de valoración una variable compuesta de eventos graves cardíacos y cerebrovasculares.
2	Disminución del riesgo de cáncer de pulmón.	Entre los beneficios del entrenamiento con intervalos de alta intensidad se han informado impactos positivos sobre la salud ósea, la presión arterial, la sensibilidad a la insulina, el riesgo de cáncer de colon y de mama, pero no en cuanto al riesgo de cáncer de pulmón.
3	Todas las respuestas son correctas.	Todo lo mencionado representan afirmaciones con respecto a la hipercolesterolemia familiar.
4	Todas las respuestas son correctas.	Aproximadamente, el 80% de los ACV secundarios pueden prevenirse con la asociación de tratamiento antiagregante plaquetario y cambios en el estilo de vida. El clopidogrel disminuye el riesgo de eventos hemorrágicos de recurrencia de ACV, y es un agente seguro y eficaz en la prevención secundaria.
5	Todas las respuestas son correctas.	Todo lo mencionado es afirmativo con respecto al tratamiento de la hiperlipidemia luego de un ACV.
6	Diferencia amplia entre el valor de glucemia previo y la glucemia de ingreso.	La magnitud de la variabilidad entre la glucemia al ingreso y el promedio de glucemia crónico previo a la insuficiencia cardíaca aguda.
7	Antagonismo de receptores D2 centrales.	Los fármacos antipsicóticos, ya sean típicos o atípicos, han proporcionado una mejora en la calidad de vida de los pacientes con trastornos psiquiátricos. El mecanismo de acción involucra el antagonismo de los receptores D2 del sistema nervioso central.