

Serie **Cardiología**



Volumen 22, Número 5, Septiembre 2021

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 4

Artículos distinguidos

A - Asociación de los niveles de glucosa con la hipertrofia miocárdica
Pablo Stiefel, SIIC 5

Informes seleccionados
Reseñas seleccionadas

1 - Patrones de Tratamiento y Control de la Presión Sanguínea con la Iniciación de Regímenes Antihipertensivos Combinados frente a Monoterapia
An J, Luong T, Reynolds K y col.
Hypertension 77(1):103-113, Ene 2021 9

2 - Empleo de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina o de Bloqueantes de los Receptores de Angiotensina en Adultos con Hipertensión Arterial con Albuminuria en los Estados Unidos
Chu C, Powe N, Tuot D y col.
Hypertension 77(1):94-102, Ene 2021 11

3 - Muerte e Infarto del Miocardio luego de Revascularización Inicial frente a la Terapia Médica Óptima en Síndromes Coronarios Crónicos con Isquemia Miocárdica: Revisión Sistemática y Metanálisis de Ensayos Aleatorizados y Controlados Contemporáneos
Soares A, Boden W, Brown D y col.
Journal of the American Heart Association 10(2):1-28, Ene 2021 13

4 - Cociente entre Colesterol Total y Colesterol Asociado con Lipoproteínas de Alta Densidad Respecto del Colesterol no HDL como Factores Predictivos de Enfermedad Cardíaca Isquémica: Estudio de Seguimiento de 17 Años en Mujeres del Sur de Suecia
Calling S, Johansson S, Sundquist K y col.
BMC Cardiovascular Disorders 21(163):1-9, Abr 2021 15

Novedades seleccionadas

5 - Teneiglipitina y Sulfonilureas e Incidencia de Eventos Cardiovasculares Graves en Pacientes con Diabetes Tipo 2
Seo D, Ha K, Kim S, Kim D
Endocrinology and Metabolism 36(1):70-80, Feb 2021 17

6 - Inicio del Tratamiento Hipolipemiante y Alcance de los Niveles Deseados de Lípidos
Rerup S, Rørth R, Fosbøl E y col.
European Heart Journal. Quality of Care & Clinical Outcomes 7(2):181-188, Mar 2021 19

7 - Dapagliflozina y Evolución Renal en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida
Jhund P, Solomon S, McMurray J y col.
Circulation 143(4):298-309, Ene 2021 20

8 - Cumplimiento Terapéutico en la Hipertensión con Píldora Única
Sung J, Taek Ahn K, Lee W y col.
Clinical and Translational Science 1-8, Ene 2021 22

Contacto directo 25
Autoevaluaciones de lectura y Respuestas correctas 26

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.....	5-8
Bioquímica	A, 4, 6, 7
Cirugía	1
Diabetología.....	A, 1, 6-7
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 4, 6, 7
Educación Médica.....	4-7
Endocrinología y Metabolismo.....	A, 4-7
Epidemiología.....	6, 7
Farmacología.....	3-8
Geriatría.....	4-7
Medicina Familiar.....	4-7
Medicina Farmacéutica.....	1, 4-7
Medicina Interna.....	A, 4-7
Nefrología y Medio Interno.....	2, 7
Neurología.....	5
Salud Pública.....	5, 6



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. Alvano, 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 Lottersberger, 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 Guermontprez, 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
Current Journal Review
Circulation
Circulation Research
Clinical Cardiology
Clinical Drug Investigation
Coronary Artery Disease
Critical Care Medicine
Current Journal Review
Diabetes Research and Clinical
Practice
Drugs
European Heart Journal
European Journal
of Cardio-Thoracic Surgery
European Journal of Heart Failure
European Journal of Vascular
and Endovascular Surgery
Gaceta Médica de México
Heart
Heart and Lung
Hypertension
Hypertension Research
Indian Heart Journal
Interactive Cardiovascular
and Thoracic Surgery
International Journal of Cardiology
International Journal of Clinical
Practice
Italian Heart Journal
Japanese Heart Journal
Jornal 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 - Asociación de los niveles de glucosa con la hipertrofia miocárdica

Association between plasma glucose concentrations and myocardial hypertrophy

Pablo Stiefel

Médico, Unidad Clínico-Experimental de Riesgo Vascular (UCERV-UCAMI), Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España

Acceda a este artículo en siisalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/127023

Primera edición, www.siicsalud.com: xx/xx/xxxx

Enviar correspondencia a: Pablo Stiefel, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Unidad Clínico-Experimental de Riesgo Vascular (UCERV-UCAMI), Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Av. Manuel Siurot s/n, 41013, Sevilla, España
stiefel@cica.es



+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.



www.dx.doi.org/10.21840/siic/127023

Abstract

The development of cardiac hypertrophy is mediated by hemodynamic factors, as well as by non-hemodynamic factors. In this respect, a positive and significant relation between left ventricular mass (LVM) and Hemoglobin A1c in essential hypertension has been described. Moreover, hypertensive individuals with diabetes have higher LVM than non-diabetic hypertensive patients with similar blood pressure. An improvement in glycemic control has also been described as contributing to left ventricular hypertrophy regression in hypertensive patients with type 2 diabetes, and these changes occurred independently of variation in blood pressure. Finally, we have recently published that "glucose effectiveness" (that is the ability of glucose per se to promote its own disappearance from plasma independently of dynamic changes in basal insulin) is strongly related to left ventricular mass in subjects with stage 1 hypertension or high-normal blood pressure.

Keywords: left ventricular mass, cardiac hypertrophy, glucose effectiveness, insulin resistance, non-hemodynamic factors

Resumen

La aparición de hipertrofia cardíaca está mediada tanto por factores hemodinámicos como por factores no hemodinámicos. En este sentido, se ha descrito una relación positiva y significativa entre la masa ventricular izquierda (MVI) y la hemoglobina A_{1c} en la hipertensión esencial. Además, los individuos hipertensos con diabetes presentan mayor MVI que los pacientes no diabéticos hipertensos, pese a tener cifras de presión arterial similares. También se ha descrito que una mejora del control glucémico contribuye a la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, y que estos cambios se produjeron de forma independiente de la variación de la presión arterial. Por último, se ha publicado recientemente que "la efectividad de la glucosa" (que representa la capacidad de la glucosa para llevar a cabo por sí misma su propia desaparición en plasma, con independencia de los cambios dinámicos de la insulina basal) está fuertemente relacionada con la MVI en pacientes con hipertensión estadio 1 o con cifras de presión arterial normal-alta.

Palabras clave: masa ventricular izquierda, hipertrofia cardíaca, efectividad de la glucosa, resistencia a la insulina, factores no hemodinámicos

Introducción

Varios estudios epidemiológicos han encontrado que la hipertensión arterial (HTA) esencial tiene una relación fuerte, positiva y gradual con la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular, sin evidencia de un nivel umbral de inicio del riesgo.¹⁻³ Por otra parte, la HTA conduce a la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), por lo que es un factor de riesgo para enfermedad coronaria y para insuficiencia cardíaca.⁴⁻⁷ El aumento de la masa ventricular izquierda (MVI) incrementa el riesgo cardiovascular por medio de una serie de cambios cardíacos desfavorables a nivel funcional y estructural.^{8,9} De forma característica, la HVI es una consecuencia de la HTA, pero un cierto grado de hipertrofia cardíaca puede también aparecer en los sujetos normotensos^{10,11} y se ha descrito que puede preceder a la aparición de la HTA.¹² Por lo tanto, en la HVI influyen factores tanto hemodinámicos como no hemodinámicos.¹³

Relación entre glucemia y MVI: estudios en pacientes diabéticos

La primera evidencia de una relación entre las concentraciones de glucosa en plasma y la MVI se deriva de la observación de una alta prevalencia de HVI en pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2). En este sentido, se ha descrito que la MVI aumenta con el deterioro de la tolerancia a la glucosa, situación que es menor en la tolerancia a la glucosa que en la intolerancia a la glucosa, y mayor aún en los pacientes con DBT2 que en aquellos intolerantes a la glucosa.¹⁴ Por lo tanto, la DBT2 es un predictor independiente de HVI. Sin embargo, en estos pacientes, la magnitud del efecto de la glucosa en plasma puede ser dependiente de la coexistencia de fenómenos como la obesidad, la edad o la resistencia a la insulina.¹⁵

Asimismo, se ha informado que la MVI es mayor en los pacientes diabéticos no insulino-dependientes con nefropatía que en aquellos sin nefropatía.¹⁶ En este sentido, se

ha registrado una relación entre la actividad del contra-transporte sodio-litio en la membrana de los eritrocitos y la MVI¹⁷ en estos pacientes. Un aumento de la actividad de este transportador de iones fue descrita por primera vez en la HTA esencial;¹⁸ en pacientes diabéticos insulino-dependientes parece estar relacionado con una predisposición genética a la HTA, que puede causar nefropatía.^{19,20} Nuestro grupo de trabajo describió previamente que una alteración en la actividad de este sistema de transporte de sodio se relaciona con la composición en ácidos grasos de la membrana celular en los pacientes diabéticos y en individuos hipertensos.²¹⁻²³ Es importante destacar que en los sujetos diabéticos, estas anomalías pueden mejorar suplementando la dieta con mayor cantidad de ácidos grasos omega 3.²⁴ Por lo tanto, podríamos plantear la hipótesis de que la mayor frecuencia de hipertrofia cardíaca en los pacientes diabéticos está, al menos parcialmente, relacionada con una predisposición genética a la hipertensión, que las intervenciones dietarias podrían contribuir a evitar esta complicación y que la actividad del contra-transporte sodio-litio podría ser un marcador de estos fenómenos. Otra evidencia de una relación directa entre la glucosa plasmática y la hipertrofia cardíaca se deriva de estudios realizados en pacientes con diabetes tipo 1. En estos, en los que las concentraciones plasmáticas de glucosa son altas y los valores de insulina bajos o inexistentes, se ha descrito un aumento de la MVI independiente de las cifras de presión arterial. Como se verificara anteriormente en los individuos con DBT2,¹⁶ este aumento también parece ser más importante en los pacientes con nefropatía diabética,²⁵ tal vez en relación con un ligero incremento en la presión arterial.²⁶ Finalmente, resulta interesante comprobar que se ha descrito que un mejor control glucémico induce la regresión de la HVI en paciente con diabetes tipo 1.²⁷

Relación entre niveles de glucosa en plasma y MVI: estudios realizados en sujetos sanos

Nuevos datos de una relación directa de las concentraciones de glucosa en plasma y la MVI se derivan de estudios realizados en pacientes no diabéticos. En este sentido, se ha descrito un incremento significativo en el índice de MVI en recién nacidos sanos de mujeres con diabetes gestacional.²⁸ Asimismo, en la población del *Bogalusa Heart Study*²⁹ se observó una relación entre la glucemia en ayunas y la MVI en niños sanos y en adolescentes. Por último, Avignon y col.³⁰ estudiaron la influencia de la masa corporal magra sobre la MVI, y como un hallazgo secundario observaron una relación muy importante entre la glucosa plasmática en ayunas y la MVI, a pesar de que los sujetos analizados eran tolerantes a la glucosa ($n = 24$, $r = 0.62$; $p < 0.001$).

Relación entre glucosa en plasma y MVI: estudios en individuos hipertensos

Cuando la HTA coincide con la DBT2 aumenta el riesgo de HVI. En este sentido, los individuos hipertensos con diabetes tienen mayor MVI que los pacientes hipertensos no diabéticos, pese a tener cifras de presión arterial similares.³¹ De acuerdo con esto, en un estudio prospectivo se describió que una mejora del control glucémico contribuye a la regresión de la HVI en pacientes hipertensos con DBT2, y que estos cambios se produjeron de forma independiente a la variación de la presión arterial.³² Sin embargo, también hay evidencias de una relación directa entre las concentraciones de glucosa en

plasma y la MVI en sujetos no diabéticos hipertensos. En este sentido, Watanabe y col.³³ encontraron una relación positiva y significativa entre el índice de MVI medido por ecocardiografía y los valores de hemoglobina glucosilada en pacientes con hipertensión esencial sin diabetes mellitus. Sin embargo, en desacuerdo con esto, Miyazato y col.³⁴ comprobaron que la glucosa plasmática en ayunas es un predictor independiente de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, pero no de la MVI, en una población de pacientes no diabéticos e hipertensos esenciales.

Eficacia de la medición de la glucosa plasmática y la MVI en pacientes hipertensos no diabéticos

Hasta la fecha, la forma más apropiada de evaluación de la resistencia a la insulina es controvertida. Las técnicas basadas en el pinzamiento euglucémico³⁵ son excelentes métodos para cuantificar la resistencia a la insulina. Sin embargo, son laboriosas y podrían crear una situación no fisiológica, que a menudo tienden a sobreestimar la sensibilidad a la insulina.³⁶ La prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa (PTIVG) y el modelo mínimo, es una herramienta alternativa para el estudio de la resistencia a la insulina. Este modelo matemático permite medir el índice de sensibilidad a la insulina (SI), que se correlaciona bien con el parámetro SI del pinzamiento euglucémico.³⁷ Además, el modelo ofrece otro parámetro: la efectividad de la glucosa (o sensibilidad a la glucosa [SG]), que representa la capacidad de la glucosa por sí misma para llevar a cabo su propia desaparición en plasma con independencia de los cambios dinámicos de la insulina. Esta acción puede incluir el efecto de autorregulación de la producción hepática de glucosa,³⁸ la mejora de la utilización de glucosa periférica,³⁹ o ambas. La evidencia sugiere que este parámetro puede ser al menos tan importante como la SI en la evaluación de la tolerancia a la glucosa.⁴⁰ Nuestro grupo de trabajo midió los parámetros SI, SG y Gezi (efectividad de la glucosa a cero insulina) de la PTIVG, además de obtener un registro ambulatorio de la presión arterial de 24 h y medir la masa ventricular y la función diastólica mediante ecocardiografía en pacientes hipertensos no diabéticos.⁴¹ Con el fin de minimizar la influencia de la presión arterial y del índice de masa corporal sobre la MVI, estudiamos un grupo de pacientes no obesos, con HTA estadio 1 o con cifras de presión arterial normal-alta. Nuestra hipótesis era que, incluso en sujetos no obesos, en las primeras etapas de la HTA los parámetros de medición de la tolerancia a la glucosa o la SI pueden influir en la MVI o en la función diastólica del ventrículo izquierdo. Se observó una fuerte relación entre la SG, la Gezi o la glucosa en ayunas y la MVI ($r = 0.64$, $p < 0.0001$; $r = 0.61$, $p < 0.0001$; $r = 0.52$, $p < 0.001$, respectivamente) o con el índice de MVI ($r = 0.061$, $p < 0.0001$; $r = 0.60$, $p < 0.0001$; $r = 0.49$, $p < 0.005$, en el mismo orden). Se realizó un análisis multivariado que incluyó las siguientes variables, en orden: la presión arterial sistólica media de 24 h, la presión arterial diastólica media de 24 h, la edad y el índice de masa corporal. En este análisis, solo la SG permaneció independientemente relacionada con la MVI [$F = 6.870$, $p < 0.0001$] y con el índice de MVI ($F = 5.991$, $p < 0.001$). No hubo una relación estadísticamente significativa entre el parámetro SI de la PTIVG y la MVI o el índice de MVI. Sin embargo, la SI (como también la SG y la Gezi) se relacionó significativamente con los parámetros de medición de la función diastólica y no con la masa cardíaca ($r = 0.33$, $p < 0.05$ para la re-

lación de SI con el cociente entre onda E y A, y $r = 0.42$, $p < 0.01$ para la relación de SI con la integral de la velocidad/tiempo del cociente entre ondas E y A). Esto podría significar que la SI está más estrechamente relacionada con la fibrosis miocárdica que con la hipertrofia. Sin embargo, también es posible que la relación entre la SI y la MVI pudiera haber aparecido si los sujetos estudiados tuvieran HTA más grave, con obesidad o intolerancia a la

glucosa. En este caso, la SG y la Gezi de la PTIVG podrían ser más sensibles que la SI en la detección precoz de cardiopatía hipertensiva. En este sentido, se ha informado que la SG y la Gezi, pero no la SI, están reducidas en descendientes tolerantes a la glucosa de sujetos con diabetes mellitus no insulino-dependientes y, por lo tanto, que la resistencia a la glucosa puede preceder a la resistencia a la insulina en estos sujetos.⁴²

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siic.salud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

HTA, hipertensión arterial; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; MVI, masa ventricular izquierda; DBT2, diabetes tipo 2; PTIVG, prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa; SI, sensibilidad a la insulina; SG, sensibilidad a la glucosa; Gezi, efectividad de la glucosa a cero insulina.

Cómo citar este artículo

Stiefel P. Asociación de los niveles de glucosa con la hipertrofia miocárdica. Trabajos Distinguidos Cardiología 22(5):5-8, Sep 2021.

How to cite this article

Stiefel P. Association between plasma glucose concentrations and myocardial hypertrophy. Trabajos Distinguidos Cardiología 22(5):5-8, Sep 2021.

Autoevaluación del artículo

La hipertrofia miocárdica depende de factores hemodinámicos y no hemodinámicos. Entre los últimos, se citan los factores de crecimiento, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y han cobrado protagonismo el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. La glucosa por sí misma puede relacionarse con la masa ventricular izquierda.

¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca del vínculo entre la glucemia y la masa ventricular izquierda es correcta?

A, Los hipertensos con diabetes tienen una masa ventricular izquierda mayor que los hipertensos normoglucémicos; B, La mejora del control de la glucemia en hipertensos diabéticos produce una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda independiente de las cifras de presión arterial; C, La sensibilidad a la glucosa marca de forma precoz el crecimiento ventricular izquierdo; D, Todo lo anterior es correcto; E, Ninguna de las anteriores es correcta.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/127023

Conexiones temáticas

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



Bibliografía

- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collin R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies for the regression dilution bias. *Lancet* 335:765-774, 1990.
- Collin R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and coronary heart disease. *Br Med Bull* 50:272-298, 1994.
- Members of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the joint National Committee [JNC VII].
- Lloyd-James DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 106:3068-3072, 2002.
- Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 121:951-957, 1991.
- Neaton JD, Wenworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death for coronary artery disease: overall finding and differences by age for 316,099 white men: Multiple Risk Factor Intervention Trial [MRFIT]. *Arch Int Med* 152:56-64, 1992.
- Maron DJ, Ridker PM, Thomsom AP. Risk factor and prevention of coronary heart disease. In *Hurst's: The Heart*; 1998 [Ninth Edition]. McGraw-Hill Ed. pp. 1175-1196.
- Loren BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation* 102:470-9, 2000.
- Devereaux RB, de Simone G, Ganau A, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications. *J Hypertens* 12[Suppl]:S117-S127, 1994.
- Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. *JAMA* 226:231-236, 1991.
- De Simone, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 23:600-606, 1994.
- Van Hooft IM, Grobbee, Waal-Manning HJ, Hofman A. Hemodynamic characteristics of the early phase of primary hypertension: the Dutch Hypertension and Offspring Study. *Circulation* 87:1100-6, 1993.
- Frohlich ED, Tarazi RC. Is arterial pressure the sole factor responsible for hypertensive cardiac hypertrophy? *Am J Cardiol* 44:959-963, 1979.
- Henry RMA, Kamp O, Konstense PJ et al. Left ventricular mass increases with deteriorating glucose tolerance, especially in women: independence of increased arterial stiffness or decreased flow mediated dilatation. *Diabetes Care* 27:522-8, 2004.
- Kuperstein R, Hanly P, Niroumand M, Sasson Z. The importance of age and obesity on the relation between diabetes and left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 37:1957-62, 2001.
- Nielsen FS, Ali S, Rossing P et al. Left ventricular hypertrophy in non-insulin-dependent diabetic patients with and without nephropathy. *Diabet Med* 14:538-46, 1997.
- Sampson MJ, Denver E, Foyle WJ, Dawson D, Pinkney J, Yudkin JS. Association between left ventricular hypertrophy and erythrocyte sodium-lithium exchange in normotensive subjects with and without NIDDM. *Diabetologia* 38:454-460, 1995.
- Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connolly TM, Tostesson DC. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *New Eng J Med* 302:772-6, 1980.
- Mangili R, Bending JJ, Scott G, Li LK, Grupta, Viberti GC. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with insulin-dependent diabetes mellitus with nephropathy. *New Eng J Med* 318:146-150, 1988.
- Krolewski AS Canessa M, Warran JH, et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 318:140-5, 1988.
- Ruiz-Gutierrez V, Stiefel P, Villar J, García-Donas MA, Acosta D, Carneado J. Cell membrane fatty acid composition in Type 1 [insulin-dependent] dia-

- betic patients: relationship with sodium transport abnormalities and metabolic control. *Diabetologia* 36:850-6, 1993.
22. Muriana FJG, Montilla C, Stiefel P, Villar J, Ruiz-Gutierrez V. The rate of transbilayer movement of erythrocyte membrane cholesterol is correlated with sodium-lithium countertransport. *Life Science* 59[23]:1945-1949, 1996.
23. Villar J, Montilla C, Muñoz O, Muriana FJG, Stiefel P, Ruiz Gutierrez V, Carneado J. Erythrocyte Na⁺-Li⁺ countertransport in essential hypertension: correlation with membrane lipids levels. *J Hypertens* 14:969-973, 1996.
24. Stiefel P, Ruiz-Gutierrez V, Gajón E, Acosta D, García-Donas MA, Madrazo J, Villar J, Carneado J. Sodium transport kinetics, cell membrane lipid composition, neural conduction and metabolic control in type 1 diabetic patients. *Ann Nutr Metab* 43:113-120, 1999.
25. Sato A, Tarnow L, Parving HH. Increased left ventricular mass in normotensive type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care* 21:1534-9, 1998.
26. Samsom MJ, Chamber J, Spirings D, Drury PL. Intraventricular septal hypertrophy in type 1 diabetic patients with microalbuminuria or early proteinuria. *Diabet Med* 7(2): 126-31, 1990.
27. Aepffelbacher FC, Yeon SB, Weinrauch LA, Délia J, Burger AJ. Improved glycemic control induces regression of left ventricular mass in patients with type 1 diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 94(1): 47-51, 2004.
28. Kozac-Barany A, Jokinen E, Kero P, Tuominen J, Ronnema T, Valimaki I. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. *Early Hum Dev* 77:13-22, 2004.
29. Urbina EM, Giddins SS, Bao W, Elkanaby A, Berenson GS. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in children and adolescents of the Bogalusa Heart Study. *Am Heart J* 138:122-7, 1999.
30. Avignon A, du Cailar G, Ribstein J, Monniere L, Minram A. Left ventricular mass in the obese: influence of lean body mass. *Arch Mal Coeur* 90:1043-1046, 1997.
31. Grossman E, Shemesh J, Shamiss A, Thaler M, Carroll J, Rosenthal T. Left ventricular mass in diabetes-hypertension. *Arch Int Med* 152:1001-1004, 1992.
32. Felicio JS, Ferreira SRG, Plavnik FL, Moisés V, Kholmman O, Ribeiro AB, Zanella MT. Effect of blood glucose on left ventricular mass in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 13:1149-1154, 2000.
33. Watanabe K, Sekiya M, Tsuruoka T, Funada J, Kameoka H. Effect of insulin resistance on left ventricular hypertrophy and dysfunction in essential hypertension. *J Hypertens* 17:1153-1160, 1999.
34. Miyazato J, Horio T, Takishita S, Kawano Y. Fasting plasma glucose is an independent determinant of left ventricular diastolic dysfunction in nondiabetic patients with treated hypertension. *Hypertens Res* 25:403-9, 2002.
35. De Fronzo RA, Tobin JB, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin resistance. *Am J Physiol* 237:E214-223, 1979.
36. Godsland IF, Stevenson JC. Insulin resistance: syndrome or tendency. *Lancet* 346:100-103, 1995.
37. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal mode method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 79:790-800, 1987.
38. Buccolo RJ, Bergman RN, Marsh DJ, Yates FE. Dynamics of glucose autoregulation in the isolated blood-perfused canine liver. *Am J Physiol* 227:209-217, 1974.
39. Baron AD, Kolterman OG, Bell J, Mandarino LJ, Olefsky JM. Rates of non-insulin-mediated glucose uptake are elevated in type II diabetic subjects. *J Clin Invest* 76:1782-1788, 1985.
40. Ader M, Pacini G, Yang YJ, Bergman RN. Importance of glucose per se to intravenous glucose tolerance: comparison of the minimal model prediction with direct measurements. *Diabetes* 34:1092-110, 1985.
41. Stiefel P, Miranda ML, Rodriguez-Puras MJ, García-Morillo JS, Carneado J, Pamiés, Villar J. Glucose effectiveness is strongly related to left ventricular mass in subjects with stage 1 hypertension or high-normal blood pressure. *Am J Hypertens* 17:146-153, 2004.
42. Araujo-Villar D, García-Estevéz DA, Cabezas-Cerrato J. Insulin sensitivity, glucose effectiveness, and insulin secretion in nondiabetic offspring of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Metabolism* 48:978-983, 1999.

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 - Patrones de Tratamiento y Control de la Presión Sanguínea con la Iniciación de Regímenes Antihipertensivos Combinados frente a Monoterapia

An J, Luong T, Reynolds K y colaboradores

Kaiser Permanente Southern California, Pasadena, EE.UU.

[Treatment Patterns and Blood Pressure Control with Initiation of Combination versus Monotherapy Antihypertensive Regimens]

Hypertension 77(1):103-113, Ene 2021

La iniciación de una terapia farmacológica combinada antihipertensiva para pacientes con hipertensión en estadio 2, presión arterial sistólica superior a 140 mmHg o presión arterial diastólica superior a 90 mmHg es recomendada por las guías clínicas de diferentes asociaciones de cardiología e hipertensión.

La iniciación de una terapia farmacológica antihipertensiva combinada para pacientes con hipertensión en estadio 2, presión arterial (PA) sistólica mayor de 140 mmHg o PA diastólica por encima de 90 mmHg está recomendada por las guías clínicas de las asociaciones estadounidenses de cardiología e hipertensión. Esta recomendación se basa en evidencia que sugiere que el control de la PA debe ser alcanzado rápidamente y que con una terapia combinada se logra una mejor adhesión que con la monoterapia. La recomendación es llegar a un objetivo de PA menor de 130/80 mmHg.

A pesar de esta recomendación, la iniciación de la terapia antihipertensiva suele ser con monoterapia, en la mayoría de los casos con un enfoque gradual en el cual se añaden más fármacos. Es necesario identificar las barreras que evitan que la terapia combinada sea adoptada de forma amplia por parte de los médicos tratantes. La evidencia respecto de estos factores es escasa.

Los objetivos de este estudio fueron investigar las características sociales, demográficas y clínicas de los pacientes asociadas con la iniciación de la terapia combinada contra la monoterapia; comparar la proporción de sujetos que continuaron con la medicación indicada al inicio del tratamiento, que cambiaron su medicación o que añadieron nuevos fármacos a su régimen en los pacientes tratados con terapia combinada, respecto de los individuos tratados con monoterapia. Asimismo se investigó la proporción de pacientes con PA controlada al año y a los dos años después del inicio del tratamiento combinado contra monoterapia y evaluar los eventos adversos al año de iniciado el tratamiento entre ambos grupos.

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo sobre una cohorte del sistema de salud del sur de California, Estados Unidos. Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años, hipertensos, tratados con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, bloqueantes de canales de calcio o una combinación. Se tomó la fecha de inicio como el primer día en el que se fue a solicitar la medicación a una farmacia. Se obtuvo la edad, la raza, el sexo, el índice de masa corporal y el índice de comorbilidades de Charlson, entre otras características clínicas. Se extrajeron, además, los datos de PA sistólica y diastólica. Se definió el control de la PA con dos criterios: un valor promedio menor de 140/90 mmHg y los valores de PA establecidos en 2017 por el American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA), por debajo de 130/90 mmHg.

Resultados

Se identificaron 135 971 pacientes con una edad promedio de 54.8 años, de los cuales el 50.7% eran mujeres. Sobre esta muestra, la proporción de blancos no hispanos, hispanos, afroamericanos y asiáticos fue de 38.4%, 33.7%, 14.1% y 11.3%, respectivamente. El 35% de los participantes iniciaron una terapia combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y diuréticos tiazídicos, mientras que un 8% recibió otras combinaciones. Respecto de las monoterapias, el 22% de los enfermos recibieron IECA, un 16% recibió diuréticos tiazídicos, el 11% betabloqueantes, y 8% fue tratado con bloqueantes de los canales de calcio.

Las siguientes características de los pacientes se asociaron con la iniciación de una terapia antihipertensiva combinada: edad de 40 a 64 años, raza afroamericana o hispana, obesidad o sobrepeso y niveles de PA premedicación altos. Por otro lado, la edad mayor de 80 años, el sexo femenino, la diabetes, no haber consumido tabaco y tener un antecedente de internación o visita a una guardia hospitalaria en los últimos 12 meses antes de la incorporación, se asociaron con menor probabilidad de comenzar un tratamiento antihipertensivo combinado.

En general, cerca del 39% de los pacientes que iniciaron una terapia combinada con IECA y tiazidas la mantuvieron hasta los dos años. Esta proporción es similar en los pacientes que iniciaron monoterapia con IECA o un bloqueante de los canales de calcio (38% y 39%, respectivamente), aunque es menor en comparación con los que recibieron monoterapias de diuréticos tiazídicos (30%) o betabloqueantes (36%) ($p < 0.001$).

El 88% de los pacientes de esta cohorte tuvieron un seguimiento de al menos dos años, con mediciones de PA antes del inicio del estudio. Dentro de este subgrupo, los que iniciaron la terapia combinada con IECA y diuréticos tiazídicos tuvieron una PA mayor en el período premedicación que los pacientes que recibieron otros regímenes. La proporción de pacientes con valores de PA por encima de 160/100 mmHg fue mayor entre aquellos que recibieron IECA y tiazidas, en comparación con los pacientes que iniciaron monoterapia (21% contra 13% en el caso de los sujetos tratados con bloqueantes de los canales de calcio, 10% para los tratados con betabloqueantes, 9% para quienes recibían diuréticos y 7% para los medicados con IECA). La PA promedio luego de un año de tratamiento para los tratados con IECA y tiazidas fue de 129.4/77.6 mmHg.

Luego de realizar un ajuste por características clínicas y demográficas se encontró que los tratados con una combinación de IECA y tiazidas tuvieron mayores probabilidades de lograr un objetivo de PA menor de 140/90 mmHg y 130/80 mmHg al año y a los dos años, respectivamente, en comparación con aquellos tratados con cualquier otro fármaco como monoterapia. Estas asociaciones permanecieron al restringir el análisis a los individuos con PA premedicación por encima de 140/90 mmHg.

Discusión

En este análisis de datos de una muestra de gran tamaño obtenida de un sistema de salud estadounidense se encontró que cerca del 43% de los pacientes que iniciaron una terapia antihipertensiva lo hicieron con tratamiento combinado. Además de los niveles altos de PA premedicación, los factores demográficos, de riesgo cardiovascular y comorbilidades se asocian con la iniciación de una terapia combinada. Los pacientes que comenzaron un tratamiento con tiazida e IECA tuvieron menos probabilidades de recibir un nuevo fármaco o de cambiar de tratamiento, respecto de aquellos que iniciaron monoterapia. Además, tuvieron mayores probabilidades de lograr los objetivos de PA al año o a los dos años de tratamiento. Esto sugiere los beneficios potenciales de comenzar el tratamiento antihipertensivo con terapia combinada, en comparación con monoterapia.

Las guías clínicas editadas en 2017 recomiendan la iniciación del tratamiento antihipertensivo con una combinación de fármacos en pacientes con hipertensión de grado 2. El sistema de salud evaluado en este estudio implementó la iniciación de un tratamiento combinado de dosis fija con lisinopril e hidroclorotiazida en 2005. Los resultados de este trabajo muestran que un alto porcentaje de pacientes que iniciaron la terapia combinada antes mencionada lograron el objetivo de PA, en comparación con los tratados con monoterapia, en concordancia con hallazgos previos informados por otros autores.

Sin embargo, la terapia combinada no fue adoptada ampliamente en los Estados Unidos, y un estudio reciente demostró que las prescripciones de antihipertensivos combinados en dosis fijas disminuyeron en los últimos años. Cerca del 40% de los adultos hipertensos estadounidenses reciben monoterapia, por lo que son necesarias más estrategias que refuercen la necesidad de una terapia combinada.

La iniciación de la terapia combinada se asocia con varios factores clínicos y demográficos. Los niveles de PA premedicación, la obesidad extrema y la edad joven se asociaron con el inicio de la terapia combinada. Los varones adultos hispanos y afroamericanos tuvieron más probabilidades de recibir terapia combinada. Además, factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, los antecedentes de enfermedad cardiovascular y la obesidad también se asociaron con un inicio con este régimen de tratamiento.

Si bien estas asociaciones tienen sentido clínico, los pacientes diabéticos tuvieron mayor probabilidad de ser tratados con monoterapia.

Más de la mitad de los pacientes que iniciaron un tratamiento antihipertensivo con monoterapia lo hicieron con un IECA, probablemente debido a la menor proporción de eventos adversos comparado con los diuréticos tiazídicos, que producen desregulación de la glucemia. La combinación de IECA y tiazidas puede ser empleada en estos pacientes, y las razones por las cuales no es implementada deben ser investigadas.

La iniciación de una combinación de IECA y diuréticos tiazídicos se asoció con menor probabilidad de requerir una modificación posterior en el régimen, en comparación con los pacientes que recibieron betabloqueantes o diuréticos tiazídicos como monoterapia. Este beneficio no se observó en los que recibieron monoterapias basadas en IECA o bloqueantes de los canales de calcio. Mantener un régimen de medicación podría resultar en menor necesidad de seguimiento y menor carga para los pacientes, médicos y proveedores del sistema de salud.

Cerca del 30% de los pacientes abandonaron su tratamiento dentro del año, independientemente del régimen aplicado. Este porcentaje se encuentra en concordancia con lo indicado por otros estudios que mencionan un rango de abandono del tratamiento del 20% al 40%. Es necesario evaluar las razones de esta interrupción en futuros trabajos.

La iniciación de la terapia antihipertensiva con IECA y un diurético tiazídico se asoció con mayor probabilidad de alcanzar una meta de PA al año y a los dos años de comenzado el tratamiento.

En este trabajo, menos de la mitad de los pacientes hipertensos atendidos en un sistema de salud de gran tamaño que iniciaron un tratamiento antihipertensivo lo hicieron con una terapia combinada. Los individuos que emplearon una combinación de tiazidas e IECA tuvieron menores probabilidades de recibir un fármaco adicional o un cambio de medicación respecto de los tratados con monoterapia. Esto sugiere los beneficios

de iniciar una terapia combinada. Existen varios factores que se asocian con menor probabilidad de iniciar una terapia antihipertensiva combinada, así como factores vinculados con el sistema de salud que necesitan ser evaluados de forma previa a ampliar el empleo de este tipo de tratamientos.

 + Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/167175

2 - Empleo de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina o de Bloqueantes de los Receptores de Angiotensina en Adultos con Hipertensión Arterial con Albuminuria en los Estados Unidos

Chu C, Powe N, Tuot D y colaboradores

University of California, San Francisco, EE.UU.

[Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use Among Hypertensive US Adults with Albuminuria]

Hypertension 77(1):94-102, Ene 2021

La indicación insuficiente de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o de bloqueantes de los receptores de angiotensina, en adultos con albuminuria, no ha cambiado con el tiempo y representa un gran reto en la atención primaria.

La albuminuria es un factor pronóstico de importancia notable en la enfermedad cardiovascular, la evaluación del progreso en la enfermedad renal crónica y la mortalidad, independientemente de la causa y de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) son componentes clave en el tratamiento de la albuminuria, de eficacia demostrada, según diversos estudios, para retrasar el progreso de la enfermedad renal terminal y disminuir el riesgo cardiovascular.

Los lineamientos de la *Joint National Commission (JNC)*, el *American College of Cardiology (ACC)* y la *American Heart Association (AHA)* han incluido, de manera constante, el uso de IECA o BRA para el tratamiento de la albuminuria en pacientes hipertensos; la JNC, específicamente, propuso en 2003 el tratamiento con IECA/BRA en pacientes con una proporción albúmina urinaria/creatinina (UACR, por su sigla en inglés) > 200 mg/g; en 2017, los lineamientos de ACC/AHA recomendaron el uso de IECA/BRA en individuos con UACR \geq 300 mg/g.

El cumplimiento de tales recomendaciones requiere la medición de la UACR en pacientes con hipertensión arterial (HTA) para el planteamiento de objetivos terapéuticos precisos. Sin embargo, no existe consenso claro respecto de la vigilancia de la albuminuria en esta población de pacientes, por ejemplo, en cuanto al intervalo en las mediciones; estudios previos han señalado que, aunque el uso de IECA/BRA se ha incrementado a lo largo del tiempo, aún es bajo en

casos de albuminuria, quizá, según los autores, porque la evaluación del parámetro es infrecuente en el contexto de la conducta clínica ante la hipertensión, particularmente cuando se compara con la conducta clínica ante la diabetes.

Por ello, los objetivos del estudio fueron evaluar la prevalencia y tendencia del tratamiento con IECA/BRA en participantes del estudio *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* con HTA y albuminuria, según el estado de la diabetes; examinar la brecha en el uso de IECA/BRA de acuerdo con las recomendaciones del JNC, el ACC y la AHA para el tratamiento de la albuminuria; finalmente, determinar la asociación entre la UACR y el tratamiento con IECA/BRA para contribuir al diseño e implementación de estrategias terapéuticas orientadas a mejorar la atención de adultos con HTA con base en los lineamientos de las sociedades especializadas.

Métodos

Los datos se obtuvieron del NHANES, encuesta continua a nivel nacional, conducida por los *Centers for Disease Control and Prevention* en los Estados Unidos; la encuesta incluyó una entrevista y un examen clínico. Para el presente estudio, se analizaron los datos obtenidos entre 2001 y 2018, en pacientes mayores de 18 años, con medición de la presión arterial (PA) y determinación aleatoria de la UACR; se registró, para el análisis, la PA sistólica promedio (PAS) y la PA diastólica promedio (PAD). Fueron incluidos los participantes con HTA, definida según la presencia de PAS \geq 140 mmHg, PAD \geq 90 mmHg, el uso de medicamentos antihipertensivos, o si los participantes afirmaban haber recibido diagnóstico de HTA. Los criterios de exclusión fueron embarazo y ausencia de registro del consumo de medicamentos.

Los parámetros de interés para la evaluación fueron los valores de UACR \geq 300 mg/g, la presencia de diabetes (definida según valores de hemoglobina glucosilada \geq 6.5% o si los participantes afirmaban haber recibido el diagnóstico de diabetes). El empleo de IECA/BRA fue establecido durante las entrevistas sobre el consumo de fármacos. Para el análisis estadístico, se hizo hincapié en las características demográficas y clínicas con base en el estado de la diabetes y la UACR de la población del estudio; se emplearon las pruebas de la *t* de Student y de chi al cuadrado para las variables continuas y categóricas, respectivamente; se estableció la asociación entre la albuminuria y el uso de IECA/BRA, mediante el empleo del análisis de regresión modificada de Poisson, con categorías según los valores de albuminuria (0 mg/g a 29 mg/g; 30 mg/g a 299 mg/g, y \geq 300 mg/g). Se llevaron a cabo los ajustes estadísticos por las diversas variables de confusión; igualmente, se efectuó el análisis no estratificado.

Resultados

La población del análisis incluyó 20 538 pacientes hipertensos; la prevalencia en la UACR \geq 300 mg/g varió, según los años, entre el 2.8% y el 3.2%.

Independientemente del estado del enfermo, en cuanto a la diabetes, la PAS fue mayor en los sujetos con $UACR \geq 300$ mg/g, frente a los participantes con $UACR \leq 300$ mg/g (149 mmHg frente a 133 mmHg, en los pacientes sin diabetes; 150 mmHg frente a 132 mmHg en aquellos con diabetes; $p < 0.001$ para ambas comparaciones). En la mayoría de los adultos con $UACR \geq 300$ mg/g, los valores de PAS fueron ≥ 140 mmHg (62.2% en pacientes sin diabetes, frente a 63.1% en individuos con diabetes); 52.6% de los enfermos con $UACR \geq 300$ mg/g ingerían al menos dos medicamentos antihipertensivos, aunque 23.6% no consumía tratamiento alguno. Por otro lado, en 52.6% de los individuos sin diabetes y en 51.0% de aquellos con diabetes, y valores de $UACR \geq 300$ mg/g en ambos grupos, la TFGe fue > 60 ml/min/1.73 m².

El uso global de IECA/BRA, en pacientes hipertensos con $UACR \geq 300$ mg/g, fue estable (43.6% para el período 2001-2006, 53.1% durante 2007-2012 y 47.5% para 2013-2018); hubo mayor uso de estos medicamentos en pacientes hipertensos y diabéticos (55.3%, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 46.8% a 63.6%), frente a pacientes hipertensos sin diabetes (33.6%, IC 95%: 23.4% a 45.6%). A partir de la extrapolación de los datos a la población general de los EE.UU., los autores concluyeron que, aproximadamente, 1.6 millones de adultos con $UACR \geq 300$ mg/g no reciben tratamiento con IECA/BRA. Al comparar los grupos de pacientes tratados con IECA/BRA, frente a los que no recibían tratamiento con estos fármacos, se estableció que los individuos tratados con IECA/BRA tenían más probabilidades de ser diabéticos (69.1% frente a 46.3%; $p < 0.001$); igualmente, en el grupo tratado con IECA/BRA, los valores de TFGe variaron, principalmente, entre 30 ml/min/1.73 m² y 89 ml/min/1.73 m².

Por último, al evaluar la asociación entre el uso de IECA/BRA y la UACR, mediante los análisis estratificados y combinados, se demostró que la UACR de 30 a 299 mg/g y la $UACR \geq 300$ mg/g, estuvieron relacionadas, respectivamente, con el aumento del 25% y del 10% en la prevalencia del uso de los medicamentos. En el modelo con ajuste estadístico por las distintas variables de confusión (que incluyeron edad, sexo y etnia, valores de PA y TFGe) se demostró la presencia de una relación negativa, mínima, entre el uso de los medicamentos y la $UACR \geq 300$ mg/g.

Discusión

El uso de IECA/BRA fue notablemente bajo en los pacientes con hipertensión y albuminuria grave. A pesar de la consistencia en las recomendaciones de las sociedades especializadas, durante las dos últimas décadas, los autores no demostraron la existencia de tendencias significativas sobre la prevalencia del uso de estos medicamentos en adultos con hipertensión y

$UACR \geq 300$ mg/g, independientemente de la presencia de diabetes. Además, se reportó una asociación mínima entre la presencia de albuminuria grave y el uso de IECA/BRA.

Los autores plantearon varias explicaciones tentativas a lo observado, que incluyeron la falta en la identificación de la albuminuria por parte de los médicos tratantes, el desconocimiento de las recomendaciones y los lineamientos basados en la evidencia, o las posibles contraindicaciones clínicas al empleo de los fármacos. En este sentido, hallazgos previos han demostrado que la albuminuria podría ser insuficientemente diagnosticada debido a que no se evalúa adecuadamente. Igualmente, cuando se lleva a cabo la evaluación de la UACR, y se detecta la presencia de albuminuria, el conocimiento que sobre el tema tenga el profesional de salud acerca de las recomendaciones de las sociedades especializadas podría influir sobre la tasa de prescripción. Respecto de las contraindicaciones al uso de estos fármacos, los autores aseveran que fue poco probable que hayan influido de manera sustancial en los resultados del estudio. En efecto, las contraindicaciones relativas comunes incluyen TFG muy baja, hipotensión e hiperpotasemia; los grupos de estudio fueron similares en cuanto a muchas características clínicas y demográficas, sin hipotensión ni hiperpotasemia, y aproximadamente la mitad de los pacientes sin tratamiento con IECA/BRA tuvieron TFGe por encima de 60 ml/min/1.73 m². Los investigadores reconocen, no obstante, que no pudo evaluarse si los posibles eventos adversos desencadenados por el consumo de los medicamentos condujeron al cese del tratamiento en ciertos pacientes. Se hizo hincapié en la relación inversa, débil, entre la $UACR \geq 300$ mg/g y el uso de IECA/BRA, especialmente en vista de la existencia de recomendaciones y lineamientos de las sociedades especializadas desde hace casi 20 años y en el contexto de la enfermedad renal crónica; más sorprendente aun en vista de que no estuvo afectada por la presencia de diabetes.

Los autores consideran como fortaleza del estudio, la muestra de gran tamaño, a nivel nacional, representativa de los pacientes adultos con hipertensión no hospitalizados; por otro lado, se reconocieron algunas limitaciones, principalmente el diseño transversal del NHANES, la imposibilidad de establecer relaciones causales sólidas entre la UACR y el consumo de los fármacos, y posibles fallas en el diagnóstico inicial.

En conclusión, en este estudio representativo a nivel nacional, se encontró que el uso de IECA/BRA en adultos con hipertensión y $UACR \geq 300$ mg/g fue marcadamente insuficiente, indicativo de una brecha en el tratamiento basado en la evidencia que ha persistido a pesar de la consistencia en las recomendaciones y lineamientos de las sociedades especializadas desde hace décadas. Tal brecha representa una oportunidad invaluable para reducir el riesgo de enfermedad renal terminal, morbilidad y



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

mortalidad cardiovascular, al mejorar la identificación y el tratamiento de la albuminuria en adultos con hipertensión.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167176

3 - Muerte e Infarto del Miocardio luego de Revascularización Inicial frente a la Terapia Médica Óptima en Síndromes Coronarios Crónicos con Isquemia Miocárdica: Revisión Sistemática y Metaanálisis de Ensayos Aleatorizados y Controlados Contemporáneos

Soares A, Boden W, Brown D y colaboradores

Washington University School of Medicine, St Louis; VA New England Healthcare System, Boston, EE.UU.

[Death and Myocardial Infarction Following Initial Revascularization versus Optimal Medical Therapy in Chronic Coronary Syndromes with Myocardial Ischemia: A Systematic Review and Meta-analysis of Contemporary Randomized Controlled Trials]

Journal of the American Heart Association 10(2):1-28, Ene 2021

Para los pacientes en los cuales la reducción en el riesgo de infarto de miocardio es el objetivo terapéutico principal, la cirugía de revascularización aortocoronaria junto a la terapia médica óptima es superior a la intervención coronaria percutánea junto a la terapia médica y frente a la terapia médica óptima sola.

La enfermedad cardíaca isquémica, que incluye el síndrome coronario agudo y el síndrome coronario crónico (SCC), es la causa principal de muerte a nivel mundial; el SCC es también conocido como enfermedad coronaria (EC) estable o enfermedad cardíaca isquémica estable. Cada año, aproximadamente uno de cada 30 adultos con SCC morirá por alguna causa cardiovascular o por infarto agudo de miocardio (IAM), en muchos casos por transición del estado crónico al estado agudo de la enfermedad coronaria. Por ello, uno de los objetivos fundamentales del tratamiento del SCC es la prevención de la muerte y el IAM.

En el contexto del SCC, la isquemia puede observarse en presencia o ausencia de EC obstructiva con compromiso de las arterias coronarias epicárdicas; desde el punto de vista terapéutico, la isquemia miocárdica en pacientes con EC obstructiva, incluso cuando no está acompañada de angina, usualmente culmina con la revascularización electiva del individuo, para prevenir, en teoría, el IAM y reducir la mortalidad. Los autores aducen, sin embargo, que varios ensayos clínicos aleatorizados recientes sobre la utilidad de la revascularización basada en la intervención coronaria percutánea (ICP) junto a la terapia médica óptima (TMO), frente a la TMO sola, no han demostrado reducción en la mortalidad ni en las tasas de IAM en pacientes asignados a la ICP. Los investigadores aseveran que una posible explicación podría radicar en el hecho de que no en todos los participantes, en dichos

estudios, se documentó la presencia de isquemia ni su sustituto, la reserva fraccional de flujo (RFF) anormal. Por otro lado, de acuerdo con un metaanálisis previo de cinco ensayos clínicos, con 5286 pacientes con SCC e isquemia miocárdica, la ICP junto a la TMO no arrojó reducción significativa en la mortalidad ni en el IAM no fatal, frente a la TMO sola, aunque dicho metaanálisis no incluyó ensayos clínicos aleatorizados de pacientes con isquemia asignados a cirugía de revascularización miocárdica (CRM) junto a TMO frente a TMO sola. La CRM es una modalidad terapéutica importante, que ha demostrado, de manera consistente, estar relacionada con el incremento en la supervivencia y la reducción en el número de episodios nuevos de IAM, en pacientes con SCC.

El estudio clínico *International Study of Comparative Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA)*, recientemente llevado a cabo, abarcó 5179 pacientes con SCC e isquemia moderada a grave, que fueron asignados aleatoriamente a estrategias invasivas que incluyeron ICP, CRM o no revascularización, de acuerdo con las indicaciones clínicas, junto a TMO, frente a TMO sola, luego de descartar la presencia de EC principal izquierda, y al demostrar la existencia de obstrucción epicárdica por angiografía.

No obstante, los investigadores aseguran que el estudio no tuvo la suficiente potencia estadística para evaluar el impacto de las estrategias invasivas sobre la mortalidad o los episodios de IAM no fatal. Por ello, el presente metaanálisis englobó el ensayo ISCHEMIA y otros en los cuales se estudió la revascularización con ICP o CRM para determinar el efecto a largo plazo de la revascularización sobre la muerte y el IAM no fatal en pacientes con SCC, EC obstructiva (con exclusión de la EC principal izquierda) e isquemia miocárdica.

Métodos

Se llevó a cabo la búsqueda de estudios aleatorizados y controlados sobre la ICP o la CRM junto a la TMO frente a la TMO sola en pacientes con SCC, en las bases de datos OvidMedline, Embase, Scopus y la Biblioteca Cochrane. Los estudios debían ser prospectivos, aleatorizados, con implantación de *stent* en al menos 50% de los procedimientos de ICP, uso de estatinas en al menos 50% de los pacientes y registro de isquemia miocárdica o RFF anormal. Fueron excluidos los ensayos de seguimiento a pacientes estables luego del IAM. Los criterios clínicos evaluados incluyeron muerte por cualquier causa e IAM no fatal. Para el análisis estadístico se emplearon modelos de efectos aleatorios que generaron efectos combinados del tratamiento; los resultados se comunicaron como *odds ratio* (OR) más el intervalo de confianza del 95% (IC 95%); los valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

Para el metaanálisis se analizaron los datos de siete ensayos, con 10 797 pacientes en total, de los cuales 5413 fueron asignados aleatoriamente a

revascularización junto a la TMO y 5384 a TMO sola. En cuanto a las características generales, los participantes fueron mayoritariamente de sexo masculino, con diagnóstico concomitante de diabetes que varió entre el 26% y el 100%, según las poblaciones de estudio entre los ensayos, y antecedentes de IAM previo que varió entre el 16% y el 75%. La fracción de eyección, en promedio, osciló entre el 26% y el 67%; la TMO incluyó el uso de aspirina, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de los receptores de angiotensina, y estatinas; todos los estudios permitieron, como parte del diseño metodológico, el cambio de tratamiento de TMO sola a ICP o CRM, en presencia de síntomas refractarios, a discreción del médico tratante. Ninguno de los ensayos fue enmascarado.

Respecto de los criterios de evaluación cuantitativos, del total de 1287 muertes en los pacientes con isquemia, 640 se registraron en los 5413 pacientes del grupo de revascularización más TMO (11.8%) y 647 en los 5384 participantes del grupo de TMO sola (12%); el OR para mortalidad en el grupo de revascularización junto a TMO frente a TMO sola fue 0.97 (IC 95%: 0.86 a 1.09; $p = 0.6$). Por otra parte, se reportó IAM en 554 de los 5413 enfermos en el grupo de revascularización (10.2%), frente a 627 de los 5384 pacientes en el grupo de TMO (11.6%); el OR para IAM no fatal en el grupo de revascularización, frente al grupo de TMO inicial, fue de 0.75 (IC 95%: 0.58 a 0.99; $p = 0.04$).

Al ejecutar el análisis de subgrupos, por medio del cual fueron comparados los estudios de revascularización con predominio o exclusividad de la ICP frente a estudios con CRM, no se registró reducción en cualquiera de las modalidades, ni diferencias significativas de su efecto sobre la mortalidad. Cuando se evaluó el efecto sobre el IAM no fatal, el análisis de subgrupos no demostró diferencias entre la ICP junto a TMO frente a la TMO sola; por el contrario, cuando se comparó la CRM junto a la TMO frente a la TMO sola, hubo reducción significativa en el IAM no fatal (OR: 0.35; IC 95%: 0.21 a 0.59; $p < 0.001$). Así, el efecto global de la CRM sobre el IAM no fatal, frente a la ICP, fue significativamente diferente. Los análisis de sensibilidad para evaluar el posible impacto de las diferencias en cuanto al diseño metodológico y la selección de los pacientes en los estudios no modificaron los hallazgos de modo significativo.

Discusión

Los investigadores hicieron hincapié en dos hallazgos esenciales del estudio: primero, la falta de reducción significativa en la tasa de mortalidad con estrategias de revascularización con ICP o CRM junto a TMO, frente a la TMO sola con cambio subsecuente a revascularización según indicación clínica, luego de seguimiento de cinco años; segundo, los análisis de subgrupos indicaron que la CRM junto a la TMO condujo a reducción significativa en la tasa de IAM no fatal, frente a la TMO sola, a diferencia de la ICP junto a TMO, que no disminuyó la tasa de IAM no fatal frente a la TMO sola. Al considerar la importancia

de la asociación entre el IAM agudo y la mortalidad en pacientes con SCC, la reducción de la tasa de mortalidad es un objetivo clave de las estrategias terapéuticas con miras a prevenir el progreso de la enfermedad estable hacia las formas agudas; por ello, para que la revascularización tenga impacto positivo en cuanto a la supervivencia, debería prevenir la aparición de IAM o atenuar sus consecuencias.

Resultados adicionales han señalado que todos los pacientes con SCC tienen riesgo de IAM espontáneo tipo 1 y 2, asociados ambos con reducción de la supervivencia por mecanismos distintos: el IAM tipo 1 causa mionecrosis significativa y cicatrización subsecuente que podría reducir la función ventricular izquierda o contribuir al establecimiento de un ambiente proarrítmico; en el IAM tipo 2, por su parte, los pacientes tienen menos riesgo de mionecrosis pero están expuestos a mayor riesgo de muerte por causas no cardiovasculares. Según los autores, y en el contexto de resultados previos, el metanálisis sugirió que el riesgo basal de IAM espontáneo tipo 1 y tipo 2 en pacientes con SCC podría ser reducido por la TMO y modificaciones en el estilo de vida. Los investigadores establecieron que la revascularización con ICP aumenta el riesgo de IAM periintervención, posiblemente reduce el IAM espontáneo tipo 2 y tiene efecto mínimo sobre el IAM espontáneo tipo 1, con efecto neutro sobre la mortalidad; en otro orden, la revascularización con CRM aumenta el riesgo de IAM periintervención, reduce el riesgo de IAM espontáneo tipo 2 y previene o atenúa el efecto del IAM espontáneo tipo 1, con efecto neutro sobre la mortalidad en pacientes con función ventricular izquierda conservada.

Los autores resaltan que, a su leal saber y entender, fue el primer metanálisis en incluir pacientes con SCC y fracción de eyección izquierda reducida, así como pacientes con enfermedad renal crónica. Por otro lado, se reconocieron algunas limitaciones, fundamentalmente en el aspecto metodológico, puesto que no se dispuso de información completa sobre la extensión y gravedad de la isquemia miocárdica en todos los estudios, la posibilidad de examinar el impacto del tratamiento aleatorio fue escasa, no se incluyó la angina como criterio de valoración y en ninguno de los estudios el tratamiento fue enmascarado.

En síntesis, en pacientes con SCC y exclusión de EC principal izquierda, con evidencia de isquemia miocárdica, la estrategia inicial de revascularización con ICP o CRM junto a TMO no redujo la mortalidad, frente a la estrategia inicial de TMO sola con cambio a revascularización según fuese necesario en presencia de síntomas refractarios. Aunque se encontró reducción significativa en la tasa de IAM en pacientes sometidos a CRM junto a TMO, la ICP junto a TMO no se tradujo en una disminución en la tasa de IAM frente a la TMO sola, lo que, de acuerdo con los autores, dio soporte a las diferencias en cuanto al impacto de diversos tipos de revascularización sobre el IAM.

4 - Cociente entre Colesterol Total y Colesterol Asociado con Lipoproteínas de Alta Densidad Respecto del Colesterol no HDL como Factores Predictivos de Enfermedad Cardíaca Isquémica: Estudio de Seguimiento de 17 Años en Mujeres del Sur de Suecia

Calling S, Johansson S, Sundquist K y colaboradores

Lund University, Malmoe, Suecia

[Total Cholesterol/HDL-C Ratio versus non-HDL-C as Predictors for Ischemic Heart Disease: a 17-year Follow-up Study of Women in Southern Sweden]

BMC Cardiovascular Disorders 21(163):1-9, Abr 2021

El cociente entre colesterol total y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (CT/HDLc) y los niveles de colesterol no asociado con HDL son parámetros predictivos de enfermedad cardíaca isquémica en mujeres de mediana edad. Si bien la capacidad predictiva sería más alta para el cociente CT/HDLc, el colesterol no asociado con HDL se relaciona de manera lineal con la enfermedad cardíaca isquémica. Además, este último parámetro es más fácil de usar y de interpretar en la práctica diaria.

En comparación con los hombres, la enfermedad cardíaca isquémica (ECI) en mujeres aparece más tardíamente y los síntomas son menos específicos, de modo que el diagnóstico y el tratamiento adecuado suelen retrasarse. La incidencia de ECI en mujeres ha aumentado considerablemente en muchos países occidentales. En este contexto es fundamental disponer de marcadores predictivos, confiables y modificables de riesgo para la identificación de mujeres de mediana edad con riesgo alto de ECI, con la finalidad de indicar tempranamente medidas de prevención. Los niveles séricos de colesterol total (CT) se consideran uno de los principales factores de riesgo de ECI; sin embargo, las recomendaciones acerca de la utilización clínica de las distintas mediciones lipídicas para la predicción del riesgo cardiovascular se han modificado en el transcurso del tiempo y no son homogéneas.

Los modelos para la valoración del riesgo son particularmente útiles para los profesionales que ejercen en el ámbito de atención primaria; sin embargo, las valoraciones lipídicas consideradas en cada uno de ellos son diferentes. En Suecia y en otros países se utiliza el CT; en cambio, las guías de Europa y de los Estados Unidos recomiendan también la consideración de los niveles de colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDL; colesterol no HDL) para la valoración del riesgo cardiovascular, especialmente en los pacientes con diabetes, obesidad o con niveles bajos de colesterol asociado con las lipoproteínas de baja densidad (LDLc).

El colesterol no HDL incluye el LDLc, el colesterol asociado con lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc) y el colesterol asociado con lipoproteínas de densidad intermedia, de modo que el colesterol no HDL es más aterogénico que cualquiera de las fracciones lipídicas por separado y, por lo tanto sería más útil para la predicción de ECI. En un estudio internacional, las concentraciones aumentadas de colesterol no HDL

predijeron el riesgo cardiovascular a largo plazo, sobre todo los aumentos moderados a edades tempranas.

En cambio, otros estudios sugirieron que el cociente CT y el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) es el mejor predictor del riesgo de ECI.

En un estudio previo, los autores observaron que el cociente CT/HDLc es un fuerte factor predictivo de infarto agudo de miocardio en mujeres de mediana edad. Sin embargo, este cociente no suele utilizarse en la práctica diaria y la información acerca de su eficacia para predecir ECI a largo plazo en mujeres es limitada. El principal objetivo del presente estudio fue conocer la asociación entre el cociente CT/HDLc y los niveles de colesterol no HDL y la ECI en el transcurso de 17 años de seguimiento en una amplia cohorte de mujeres de mediana edad, luego de considerar diversos factores de confusión, como la edad, la actividad física, el tabaquismo, el cociente entre la circunferencia de la cintura y la cadera (CCC), la presencia de diabetes y la presión arterial. De manera secundaria se comparó la capacidad de ambos parámetros para predecir ECI y se estimó el riesgo de ECI a los 5, 10 y 15 años después de los ajustes basales.

Pacientes y métodos

El presente estudio de cohorte se realizó en el contexto del estudio *Women's Health in Lund Area (WHILA)*, un ensayo prospectivo de cohorte en mujeres de mediana edad del sur de Suecia.

Entre 1995 y 2000, un total de 6916 mujeres de 50 a 59 años fueron invitadas a participar en el estudio; para 6537 de ellas se dispuso de la información necesaria para el presente trabajo. Se tuvieron en cuenta los valores de presión arterial, determinada luego de 15 y 20 minutos de reposo, y los niveles de CT y de HDLc en sangre obtenida sin ayuno. Las pacientes completaron un cuestionario que permitió conocer los antecedentes clínicos, las características sociodemográficas y el estilo de vida.

Las mujeres fueron seguidas desde el momento del reclutamiento hasta la internación por ECI, para lo cual se utilizaron los datos del *Hospital Discharge Register*, o hasta el final de estudio, el 31 de mayo de 2015.

El seguimiento fue de 16.3 años en promedio, con una mediana de 17.2 años. El diagnóstico de ECI se basó en los códigos de la *International Classification of Diseases (ICD)*.

El colesterol no HDL se calculó a partir del CT (mmol/l) menos el HDLc (mmol/l) y se categorizó en quintiles, al igual que el cociente CT/HDLc. Se aplicaron modelos de regresión de Cox con diferentes factores de confusión. Para la comparación de la capacidad predictiva de los parámetros evaluados se utilizó el estadístico *C* de Harrell y los *Akaike Information Criterion (AIC)*.

Resultados

Las mujeres tenían 56 años en promedio en el momento del rastreo y el 80% eran posmenopáusicas. El tabaquismo, el CCC alto, la presión arterial alta, la diabetes y la poca actividad física fueron más

prevalentes en las categorías altas de CT/HDLc y de colesterol no HDL.

Durante el seguimiento de 17 años en promedio, 551 mujeres (8.4%) presentaron ECI; la concentración promedio de CT y el cociente CT/HDLc fueron más altos en los quintiles más altos, en tanto que la concentración de HDLc fue más baja.

Se observó una asociación creciente por quintil entre el cociente CT/HDLc y la ECI, y entre los niveles de colesterol no HDL y la ECI. El *hazard ratio* (HR) más alto en el quintil 5 fue de 2.30 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.70 a 3.11) para el cociente CT/HDLc, y de 1.67 (IC 95%: 1.25 a 2.24) para el colesterol no HDLc, en los modelos finales con ajuste según todas las variables de confusión.

El colesterol no HDL se relacionó de manera lineal con la ECI ($p = 0.58$); sin embargo, el cociente de CT/HDLc no se relacionó en la misma forma con la ECI ($p = 0.07$).

Se comprobaron diferencias significativas en la capacidad predictiva entre el CT/HDLc y el colesterol no HDL en los modelos ajustados por edad ($p = 0.003$); si bien el cociente fue más útil para predecir ECI que los niveles de colesterol no HDL, la diferencia desapareció en los modelos finales con ajuste ($p = 0.061$). Los modelos finales tuvieron capacidad predictiva significativamente más alta que los modelos con ajuste por edad. En las pruebas con AIC también se observó mayor capacidad predictiva para el cociente CT/HDLc que para el colesterol no HDL, en los modelos con ajuste por edad (los valores fueron más bajos para el cociente CT/HDLc que para el colesterol no HDL).

El riesgo de ECI a los 5, 10 y 15 años aumentó en relación con los niveles crecientes de CT/HDLc y de colesterol no HDL.

Discusión

Los trastornos del perfil de lípidos son un factor importante de riesgo de ECI, pero la capacidad predictiva de las distintas fracciones de lípidos no se conoce con exactitud. El presente estudio estuvo destinado a evaluar y comparar, en una amplia cohorte de mujeres de mediana edad, la capacidad predictiva del cociente CT/HDLc y de los niveles de colesterol no HDL, luego de considerar la edad, la actividad física, el tabaquismo, la CCC, la presión arterial y la presencia de diabetes.

Ambos parámetros fueron útiles para predecir ECI; aunque el cociente CT/HDLc se asoció con mayor capacidad predictiva que los niveles séricos de colesterol no HDL, la diferencia desapareció cuando se consideraron todos los factores de confusión. El colesterol no HDL se asoció de manera lineal con el riesgo de ECI y representaría un marcador más fácil para utilizar en la práctica diaria.

El riesgo absoluto de ECI a los 15 años de seguimiento fue de 12.9% y de 10.6% en los quintiles más altos de CT/HDLc y de colesterol no HDL, respectivamente. La fuerte asociación indica que la medición de estas dos lipoproteínas es importante para la valoración del riesgo de ECI en mujeres de mediana edad.

Los hallazgos observados en el presente estudio tienen relevancia clínica; por ejemplo algunas mujeres tienen niveles altos de CT y de LDLc, pero también concentración elevada de HDLc. En estas pacientes es útil considerar el cociente CT/HDLc o los niveles de colesterol no HDL para mejorar la capacidad de predicción del riesgo cardiovascular, ya que el riesgo podría no estar significativamente aumentado; es posible que estas mujeres tampoco se beneficien con el uso de estatinas.

Las recomendaciones acerca de los mejores parámetros lipídicos para estimar el riesgo de eventos cardiovasculares se han modificado en el transcurso del tiempo; en muchos países todavía se presta especial atención al CT. La identificación de los individuos de alto riesgo es importante para ofrecer las estrategias de prevención en cada caso; los modelos de predicción de riesgo a largo plazo son importantes en este sentido.

La muestra de gran tamaño de mujeres seguidas durante un período prolongado, la comparación de la capacidad predictiva de las dos mediciones de lípidos y la consideración de numerosos factores de confusión fueron ventajas importantes de la presente investigación.

En cambio, el índice de no respuesta del 36% pudo haberse asociado con riesgo de selección, ya que las mujeres que no respondieron podrían haber tenido mayor morbilidad y mortalidad. Además, el estudio se llevó a cabo con mujeres esencialmente blancas y de mediana edad del sur de Suecia, de modo que los resultados podrían no ser aplicables a mujeres de otras etnias o regiones geográficas. La presencia de factores residuales de sesgo y la falta de información acerca del uso de agentes hipolipemiantes son otras limitaciones para tener en cuenta. Para este último aspecto, sin embargo, se destaca que durante la década de 1990, en Suecia no se recomendaba el uso de estatinas en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular. Por último, si bien los hábitos de estilo de vida pueden cambiar en el transcurso del tiempo, un factor que debe ser tenido en cuenta en los estudios con seguimiento prolongado, se ha visto que los adultos con hiperlipidemia a principios de la edad adulta siguen presentando este factor de riesgo cardiovascular, años después en la vida.

Conclusión

Los hallazgos del presente estudio confirman que el cociente CT/HDLc y los niveles de colesterol no HDL anticipan bien el riesgo de ECI en mujeres de mediana edad; el cociente se asocia con capacidad predictiva ligeramente más alta. Sin embargo, los niveles séricos de colesterol no HDL se relacionan de manera lineal con el riesgo de ECI y son más fáciles de calcular y de interpretar en la práctica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resicic.php/167180

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

5 - Teneigliptina y Sulfonilureas e Incidencia de Eventos Cardiovasculares Graves en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Seo D, Ha K, Kim S, Kim D

Endocrinology and Metabolism 36(1):70-80, Feb 2021

Ha surgido especial preocupación por el posible riesgo aumentado de eventos cardiovasculares en asociación con el uso de inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), agentes hipoglucemiantes con efecto tipo incretina. Estos fármacos son ampliamente utilizados en pacientes con diabetes tipo 2 por sus efectos sobre el control de la glucosa, los efectos neutrales sobre el peso corporal y la frecuencia baja de episodios de hipoglucemia. Sin embargo, los estudios que evaluaron los riesgos de eventos cardiovasculares graves (ECVG) en asociación con el uso de estos fármacos mostraron resultados heterogéneos. Las principales investigaciones al respecto son el *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI 53)*, el *Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin (EXAMINE trial)*, el *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*, el *Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin (CARMELINA)*, y el *Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes (CAROLINA)*. Todos ellos demostraron la seguridad cardiovascular de los inhibidores de la DPP-4, en comparación con placebo o con sulfonilureas. Incluso así, se refirió un índice aumentado de internación por insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes tratados con saxagliptina, y en un análisis del EXAMINE se informó un aumento no significativo de la incidencia de IC en asociación con el uso de alogliptina.

En un metanálisis reciente de estudios clínicos controlados y aleatorizados y de ensayos de observación, el uso de inhibidores de la DPP-4 no se asoció con riesgo aumentado de ECVG, entre ellos IC, en comparación con el grupo control. No obstante, en una investigación reciente de observación, el agregado de estos fármacos al tratamiento con metformina se asoció con riesgo más alto de IC, en comparación con el agregado de sulfonilureas. En otros estudios, en cambio, la utilización de inhibidores de la DPP-4 redujo el riesgo de ECVG, incluida la IC, en comparación con la administración de sulfonilureas.

Por lo tanto, los efectos concretos de estas drogas sobre el riesgo de ECVG en pacientes con diabetes tipo 2 siguen sin conocerse con certeza. Además, cabe la posibilidad de que cada una de las drogas de esta clase de fármacos ejerza efectos diferentes sobre la evolución cardiovascular, debido a que existen diferencias entre ellas en la duración del efecto, el metabolismo, la eliminación y las características farmacológicas.

La teneigliptina, un nuevo inhibidor de la DPP-4, fue aprobada en 2012 y en 2014 en Japón y Corea, respectivamente, para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2. Aunque numerosos trabajos evaluaron la seguridad y la eficacia de la teneigliptina, en ningún estudio se analizó específicamente la seguridad cardiovascular de este agente. El objetivo del presente estudio de observación fue determinar la seguridad cardiovascular de la teneigliptina en el ámbito asistencial de Corea, a partir de los datos aportados por el *Korean National Health Insurance Service (NHIS)*.

Se utilizaron los datos registrados entre enero de 2015 y diciembre de 2017 en el NHIS de Corea, en el cual se incluye al 98% de la población. El registro aporta información para una amplia variedad de aspectos, incluidos el sexo, el estado socioeconómico, los antecedentes clínicos, los diagnósticos, las cirugías y los tratamientos farmacológicos, entre otros.

Para el presente estudio de diseño retrospectivo se seleccionaron pacientes de 20 años como mínimo, con diagnóstico de diabetes tipo 2 en al menos una ocasión, según los códigos de la *International Classification of Diseases (ICD)-10*, y que comenzaron el tratamiento con agentes hipoglucemiantes, incluidos metformina, sulfonilureas, inhibidores de la DPP-4, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 (SGLT2, por su sigla en inglés), tiazolidindionas, agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1, por su sigla en inglés), inhibidores de alfa-glucosidasa e insulina, durante el período del estudio (1 de enero de 2015 a 31 de diciembre de 2017), sin antecedente de exposición a ellos en el año previo. Para las comparaciones se identificaron los enfermos que comenzaron la terapia con sulfonilureas (glimepirida, glibenzamida o gliclazida). Los pacientes fueron seguidos hasta la aparición de ECVG, su deceso o el final del estudio.

El criterio principal de valoración fue la consulta de urgencia o la internación con diagnóstico primario de IC, infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV); también se consideró el parámetro integrado modificado de tres puntos de ECVG (3P-ECVG: IAM, ACV y mortalidad por cualquier causa). Se tuvieron en cuenta los episodios de hipoglucemia grave, es decir la que causó la internación. Se consideraron diversas variables de confusión, como la edad, el sexo, el año, la utilización de otros agentes hipoglucemiantes, la utilización de fármacos cardiovasculares, la presencia de enfermedad renal crónica y complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes tipo 2, los antecedentes de hipoglucemia grave y de cáncer y la fragilidad. Para las comparaciones estadísticas se aplicaron puntajes de propensión. Se estimaron los índices crudos de incidencia (ICI) en cada grupo; el tiempo hasta los eventos se estimó con curvas de Kaplan-Meier y prueba

de orden logarítmico. Mediante modelos proporcionales de Cox se estimaron los *hazard ratio* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los análisis principales se realizaron en la población con intención de tratamiento.

Se analizaron 27 122 pacientes: 3341 sujetos tratados con teneligliptina y 23 781 que recibieron sulfonilureas. Antes de aplicar puntajes de propensión, los pacientes que comenzaron el tratamiento con teneligliptina presentaron, con mayor frecuencia, nefropatía diabética, pero tuvieron con frecuencia similar comorbilidad cardiovascular; en cambio presentaban menos fragilidad. La utilización de estatinas y de bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) fue mayor en el grupo de teneligliptina, mientras que el uso de aspirina fue similar en los dos grupos. Los enfermos de los dos grupos utilizaban, con la misma frecuencia, otros agentes hipoglucemiantes, con excepción de los inhibidores de alfa glucosidasa, más utilizados por los sujetos tratados con sulfonilureas. Luego de aplicar puntajes de propensión se analizaron 6682 pacientes (3341 en cada grupo), con características basales semejantes. La edad promedio de los enfermos fue de 62 años y el 41% eran mujeres; los agentes hipoglucemiantes utilizados con mayor frecuencia en combinación con teneligliptina o sulfonilureas fueron la metformina (62%), la insulina (36%), las tiazolidindionas (6.6%) y los inhibidores de SGLT2 (3.2%). Las frecuencias de uso de aspirina en dosis bajas, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y BRA fue de 27%, 52%, 3.5% y 45.6%, respectivamente. El 35% de los participantes tenían antecedente de enfermedad cardiovascular, el 7% tenía enfermedad renal crónica y el 20% tenía antecedentes de enfermedades malignas.

Luego de una mediana de seguimiento de 641 días (rango intercuartílico de 494 a 872), el ICI por cada 100 persona-años para la mortalidad por cualquier causa fue de 7.02 en el grupo de teneligliptina, y de 6.96 en el grupo de sulfonilureas.

El inicio del tratamiento con teneligliptina no se asoció con riesgo aumentado de mortalidad por cualquier causa (HR: 1.00; IC 95%: 0.85 a 1.19). Los ICI por cada 100 persona-años para la IC fueron de 10.14 en el grupo de teneligliptina, y de 10.12 en el grupo de sulfonilureas. El comienzo del tratamiento con teneligliptina no se asoció con riesgo aumentado de IC, en comparación con el inicio de uso de sulfonilureas (HR: 0.99; IC 95%: 0.86 a 1.14).

Globalmente, el inicio del tratamiento con teneligliptina respecto de sulfonilureas no se asoció con riesgo aumentado de mortalidad por cualquier causa o de IC (HR: 1.02; IC 95%: 0.90 a 1.14).

En relación con el IAM, el ICI por cada 100 persona-años fue de 2.47 en el grupo de teneligliptina, y de 2.70 en el grupo de sulfonilureas. El HR para el IAM en pacientes tratados con teneligliptina fue de 0.90 (IC 95%: 0.68 a 1.20).

Los ICI por cada 100 persona-años para el ACV fueron de 9.31 en el grupo de teneligliptina, en comparación con 9.09 en el grupo de sulfonilureas. El

inicio del tratamiento con teneligliptina no se asoció con riesgo aumentado de ACV, en comparación con el inicio del tratamiento con sulfonilureas (HR: 1.00; IC 95%: 0.86 a 1.17).

Globalmente, los ICI por cada 100 persona-años para el parámetro de 3P-ECVG fueron de 17.01 en el grupo de teneligliptina, y de 17.42 en el grupo de sulfonilureas. En los análisis por subgrupos de pacientes, no se observaron interacciones relevantes con las características demográficas, clínicas y terapéuticas, de modo que ninguno de estos parámetros ejercería efectos importantes sobre la asociación entre el uso de teneligliptina y el riesgo de ECVG. La utilización de teneligliptina no aumentó el riesgo de mortalidad por cualquier causa, IC, mortalidad por cualquier causa o IC, IAM o ACV, o el 3P-ECVG, de manera independiente de la presencia o ausencia de antecedente de enfermedad cardiovascular.

Para la hipoglucemia grave, la incidencia por cada 100 persona-años fue de 1.65 en el grupo de teneligliptina, y de 2.39 en el grupo de sulfonilureas. El riesgo fue significativamente más bajo en los pacientes que comenzaron el tratamiento con teneligliptina, en comparación con los enfermos que iniciaron la terapia con sulfonilureas (HR: 0.68; IC 95%: 0.49 a 0.94). En un análisis de sensibilidad, la magnitud de la asociación entre el uso de teneligliptina y el riesgo reducido de hipoglucemia fue incluso más fuerte (HR: 0.40; IC 95%: 0.24 a 0.68). En los análisis por subgrupos no se encontraron interacciones importantes.

En el presente estudio de diseño retrospectivo de población con pacientes con diabetes tipo 2, en comparación con el tratamiento con sulfonilureas, el uso de teneligliptina no se asoció con riesgo aumentado de mortalidad por cualquier causa (HR: 0.99), mortalidad por cualquier causa o internación por IC (HR: 1.02), IAM (HR: 0.90), o ACV (HR: 1.00). En cambio, se acompañó de riesgo significativamente más bajo de hipoglucemia (HR: 0.68), en comparación con el uso de sulfonilureas. Los resultados fueron coincidentes en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular o sin enfermedad cardiovascular establecida.

Además de los efectos hipoglucemiantes, en modelos con animales, los inhibidores de la DPP-4 confieren protección cardiovascular, al ejercer efectos neutrales o beneficios moderados sobre el peso corporal, la presión arterial, el perfil de lípidos y los marcadores de inflamación, atenúan el estrés oxidativo y mejoran la función del endotelio. Sin embargo, estos posibles beneficios todavía no se confirmaron en ensayos clínicos.

Los resultados del presente estudio demuestran que en pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con teneligliptina no se asocia con riesgo aumentado de eventos cardiovasculares; además, el tratamiento con teneligliptina se asocia con riesgo reducido de hipoglucemia.

6 - Inicio del Tratamiento Hipolipemiante y Alcance de los Niveles Deseados de Lípidos

Rerup S, Rørth R, Fosbøl E y colaboradores

European Heart Journal. Quality of Care & Clinical Outcomes
7(2):181-188, Mar 2021

Existe una vinculación franca entre los niveles aumentados de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la principal causa de muerte en todo el mundo. La prevención asume un papel decisivo y, en este contexto, el tratamiento hipolipemiante (TH), especialmente con estatinas, constituye un pilar fundamental en este sentido.

Numerosos estudios clínicos controlados y aleatorizados confirmaron la eficacia de las estatinas y las consecuencias favorables del tratamiento sobre la evolución cardiovascular. Las guías vigentes recomiendan niveles específicos de LDLc, de modo de obtener los mayores beneficios posibles en el contexto del TH.

Sin embargo, la información en conjunto sugiere que un número importante de pacientes no reciben TH en la dosis adecuada y, por lo tanto, no logran los niveles esperados de lípidos en sangre. Incluso así, la información para la relación entre los niveles deseados de lípidos y el riesgo cardiovascular es escasa. La escasa adhesión a la terapia se asocia con reducción menos importante del LDLc y con evolución clínica desfavorable. Por ende, el cumplimiento correcto del tratamiento es muy importante para la prevención de eventos cardiovasculares. Además del inicio de la terapia, su intensidad es un factor que merece especial atención. En este sentido, la optimización de las estrategias preventivas debe estar particularmente destinada a algunos grupos específicos de pacientes.

El objetivo del presente estudio fue determinar los índices de logros de los objetivos en prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, a partir de datos de registros de Dinamarca. Específicamente se evaluó si los índices más altos de inicio del tratamiento y la frecuencia de logro de las metas se vinculan con el riesgo estimado de eventos cardiovasculares.

Se analizó la información proporcionada por diversos registros de Dinamarca; para el estudio se consideraron los datos de residentes de la parte norte del país, asistidos en el entorno ambulatorio o internados, entre 1997 y 2012. Se tuvieron en cuenta los antecedentes clínicos (los diagnósticos se registraron según los códigos de la *International Classification of Diseases* [ICD] 8 antes de 1994, y de la ICD-10 después de ese año), y los patrones de prescripción de fármacos, incluido el TH.

Se analizaron pacientes de más de 18 años con datos acerca de los niveles de LDLc. Se excluyeron las personas que habían recibido TH (estatinas, inhibidores de la absorción de colesterol, niacina, fibratos o secuestradores de ácidos biliares) en el transcurso de los tres meses previos a la fecha índice, con la finalidad de analizar una cohorte homogénea de sujetos sin antecedente de TH.

El estado basal se definió como la fecha de la primera muestra de sangre, obtenida para la determinación de los niveles de LDLc (fecha índice). El seguimiento se extendió hasta el deceso o hasta el 31 de diciembre de 2012.

La población se clasificó según el riesgo cardiovascular y los niveles basales de LDLc, con la aplicación de un umbral de 5 mmol/l, tal como se considera para el rastreo de la hipercolesterolemia familiar; luego los grupos se dividieron en aquellos con riesgo bajo, alto o muy alto, según las recomendaciones de las guías europeas. Por lo tanto se generaron seis grupos. Los pacientes del grupo de alto riesgo presentaban factores de riesgo cardiovascular en condiciones basales: hipertensión arterial (o prescripción de fármacos antihipertensivos en los tres meses previos), diabetes mellitus (o utilización de hipoglucemiantes en los tres meses previos), o enfermedad renal crónica. Los pacientes con riesgo muy alto fueron aquellos con antecedente de enfermedad cardiovascular (síndromes coronarios agudos o revascularización coronaria), enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio), y enfermedad vascular periférica o diabetes en presencia de otro factor de riesgo cardiovascular.

En los grupos se analizó el inicio del TH, 12 meses después de la fecha índice; se comparó entre los grupos la utilización de simvastatina, atorvastatina, otras estatinas, y otros agentes hipolipemiantes. El alcance de los niveles deseados de LDLc se evaluó después de 12 meses de seguimiento. En función con las guías nacionales de tratamiento, el nivel esperado de LDLc es de menos de 3.0 mmol/l, en los pacientes con riesgo moderado o bajo, inferior a 2.5 mmol/l, en los pacientes con riesgo alto, y por debajo de 1.8 mmol/l en los pacientes con riesgo muy alto. Sin embargo, se consideró un valor de LDLc < 2.5 mmol/l para los pacientes de riesgo alto y muy alto, en coincidencia con las directrices vigentes durante todo el estudio.

Las variables asociadas con el inicio del TH se analizaron con modelos de regresión logística multivariados, con ajuste según sexo, edad y año calendario (antes de 2002 [referencia], 2002 a 2008, y 2008 a 2012), entre otros factores. Los resultados se expresan como *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Los pacientes se clasificaron en seis grupos según el riesgo cardiovascular anticipado y los niveles de LDLc. Para 280 117 sujetos se dispuso de mediciones de LDLc; 260 227 individuos tenían LDLc < 5 mmol/l, y 19 890 (7.1%) tenían LDLc ≥ 5 mmol/l.

Los pacientes con riesgo alto y muy alto fueron de más edad que los enfermos con riesgo cardiovascular bajo. La mediana de edad fue en promedio 3.1 años menos en el grupo de bajo riesgo con niveles de LDLc ≥ 5 mmol/l, en comparación con los sujetos de alto riesgo con LDLc ≥ 5 mmol/l, y 7.1 años menos en promedio en comparación con los sujetos de riesgo muy alto y LDLc ≥ 5 mmol/l. La cantidad de hombres fue más baja en el grupo de riesgo alto, en comparación con los

grupos de riesgo bajo y de riesgo muy alto, para ambos niveles de LDLc. El factor de riesgo cardiovascular más frecuente fue la hipertensión arterial, con la prevalencia más alta en el grupo de alto riesgo: 87.2% en el grupo de alto riesgo con niveles de LDLc < 5 mmol/l, en comparación con 93.7% en el grupo de alto riesgo con niveles de LDLc \geq 5 mmol/l. Otras comorbilidades fueron más frecuentes en el grupo de riesgo muy alto, pero con prevalencia similar, según los grupos de LDLc.

El TH consistió en el uso de atorvastatina, simvastatina, otras estatinas (fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y cerivastatina) y otros agentes hipolipemiantes (ezetimibe, fibratos, ácido nicotínico, colestiramina, colestipol, colesvelam, simvastatina más ezetimibe). Más pacientes con niveles de LDLc \geq 5 mmol/l recibieron TH después de los 12 meses, en comparación con los enfermos con niveles de LDLc < 5 mmol/l. La utilización de TH aumentó en los pacientes con LDLc por debajo y por encima de 5 mmol/l, en relación con el riesgo cardiovascular creciente. Más pacientes con riesgo bajo y niveles de LDLc \geq 5 mmol/l recibieron TH, en comparación con los pacientes < 5 mmol/l del grupo de riesgo muy alto (36.9% respecto de 30.3%). En el grupo de riesgo alto, las frecuencias de utilización de TH fueron de 15.4% en comparación con 45.2% para niveles de LDLc < 5 mmol/l, y \geq 5 mmol/l, respectivamente. La mayor fracción de uso de TH después de los 12 meses se observó en el grupo de riesgo muy alto, con niveles de LDLc \geq 5 mmol/l, con una prevalencia de 55.4%, mientras que el uso más bajo se registró en el grupo de riesgo bajo con niveles de LDLc < 5 mmol/l (6.9%).

La simvastatina fue el fármaco más utilizado durante todo el período de estudio, seguida por atorvastatina, la cual fue más indicada en los pacientes de riesgo alto y muy alto, con niveles de LDLc \geq 5 mmol/l.

En el transcurso del tiempo, el número de primeras determinaciones de niveles de LDLc por año se incrementó de 9129 en 1997 a 22 643 en 2012; también se observó un incremento anual en el número de prescripciones.

El sexo masculino, la edad avanzada, la determinación de los niveles de LDLc tardíamente durante el estudio y la disponibilidad de valores de LDLc durante la internación fueron factores asociados con mayor probabilidad de TH.

Al comparar el grupo de bajo riesgo con niveles de LDLc \geq 5 mmol/l, respecto del grupo de bajo riesgo con niveles de LDLc < 5 mmol/l y el grupo de riesgo alto con niveles de LDLc \geq 5 mmol/l, en relación con los pacientes de riesgo alto y LDLc < 5 mmol/l, los sujetos con niveles de LDLc \geq 5 mmol/l tuvieron mayores probabilidades de inicio de TH. El vivir solo se asoció con menor probabilidad de inicio de TH.

Los pacientes con riesgo bajo y alto y niveles de LDLc \geq 5 mmol/l tuvieron más probabilidad de iniciar la TH, en comparación con los pacientes de los mismos grupos de riesgo, con niveles de LDLc < 5 mmol/l.

Se dispuso de valoraciones de LDLc durante el seguimiento para más pacientes con niveles \geq 5 mmol/l,

en comparación con los sujetos con niveles de LDLc < 5 mmol/l. La mediana hasta una nueva determinación de LDLc fue de 236 días (133 a 310 días). Globalmente, 53 784 (62.3%) enfermos no lograron los niveles esperados de LDLc y 32 581 (37.7%) alcanzaron el objetivo. El 60.1% y 74.8% de los pacientes con niveles de LDLc < 5 mmol/l y \geq 5 mmol/l, respectivamente, no lograron los valores deseados.

Una fracción ligeramente inferior de pacientes del grupo de riesgo muy alto con niveles de LDLc \geq 5 mmol/l alcanzó valores de 2.5 mmol/l, en comparación con los sujetos de alto riesgo con LDLc < 5 mmol/l (20.4% y 24.8%, respectivamente). El mismo patrón se observó para los grupos de riesgo alto y muy alto con niveles de LDLc < 5 mmol/l (35.9% y 49%, en ese orden).

En el presente estudio se observó que más pacientes con niveles de LDLc \geq 5 mmol/l, de manera independiente del riesgo cardiovascular, iniciaron TH en comparación con los pacientes con riesgo muy alto y niveles de LDLc < 5 mmol/l. Globalmente, el 37.7% (n = 32 581) de todos los pacientes con valoración del LDLc durante el seguimiento, y el 25.1% (n = 3229) de los sujetos con LDLc \geq 5 mmol/l, alcanzaron los niveles deseados de LDLc después del año. Sólo el 45.2% (n = 4545) de los pacientes con riesgo alto, LDLc \geq 5 mmol/l y determinaciones de lípidos durante el seguimiento comenzaron el TH, 12 meses después de la valoración basal. Por lo tanto, existe una importante oportunidad para optimizar las estrategias de prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, en términos de la indicación y el inicio de la terapia destinada a normalizar los niveles de los lípidos.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167172

7 - Dapagliflozina y Evolución Renal en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida

Jhund P, Solomon S, McMurray J y colaboradores

Circulation 143(4):298-309, Ene 2021

Se estima que alrededor de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida del ventrículo izquierdo (ICFER) tienen enfermedad renal crónica (ERC), definida en presencia de una tasa de filtración glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min/1.73 m².

La ERC favorece la aparición de IC, por la aterosclerosis, la hipertensión arterial, la diabetes y la anemia asociadas. Asimismo, cuando aparece IC, la función renal declina y este efecto se asocia con pronóstico desfavorable.

La utilización de diversos fármacos que mejoran la morbilidad y la mortalidad en pacientes con IC se limita en los enfermos con insuficiencia renal. Paradójicamente, los pacientes con ERC son los que

logran beneficios absolutos más importantes a partir del uso de fármacos cardiovasculares.

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 (SGLT2, por su sigla en inglés) mejoran la evolución cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. Estos fármacos también retrasan la declinación de la función renal y disminuyen la morbilidad y la mortalidad, en sujetos con diabetes tipo 2 y disfunción renal. En el estudio *Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure* (DAPA-HF), el tratamiento con dapagliflozina, un inhibidor de SGLT2, se asoció con incidencia reducida del criterio principal de valoración, integrado por la mortalidad por eventos cardiovasculares o el agravamiento de la IC en pacientes con ICFer con diabetes tipo 2 o no diabéticos. El objetivo del presente estudio fue determinar los efectos de dapagliflozina en relación con la función renal basal; también se analizaron específicamente los efectos de dapagliflozina sobre la función renal y las variables de evolución renal.

En el estudio DAPA-HF se incluyeron pacientes con ICFer, diabéticos o sin diabetes tipo 2; el ensayo fue de diseño a doble ciego, controlado con placebo, e inducido por eventos. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria al agregado de dapagliflozina, en dosis de 10 mg una vez por día, o placebo, al tratamiento de base.

Se incluyeron pacientes de 18 años o más, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 40% o más baja, clase funcional II a IV de la *New York Heart Association* (NYHA), y niveles aumentados de fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP); los enfermos recibían terapia farmacológica óptima (incluido el uso de betabloqueantes en ausencia de contraindicaciones) y utilizaban dispositivos cardíacos según necesidad. Se excluyeron los pacientes con diabetes tipo 1, hipotensión arterial sintomática o presión arterial sistólica inferior a 95 mm Hg o TFG por debajo de 30 ml/min/1.73 m², o enfermedad renal inestable o en rápida progresión, a juzgar por el investigador.

Se tomaron muestras de sangre en el momento del reclutamiento, a los 14 días, a los 2, 4, 8 y 12 meses y, luego, cada 4 meses. La TFG se calculó con la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). Para el análisis de eficacia de dapagliflozina, los enfermos se clasificaron en dos grupos según la TFG: < 60 y ≥ 60 o más ml/min/1.73 m². También se consideró la TFG como variable continua.

El criterio principal de valoración del DAPA-HF fue el parámetro integrado por el agravamiento de la IC o la mortalidad por causas cardiovasculares. La internación por IC y la mortalidad por causas cardiovasculares fueron criterios secundarios de valoración.

El principal criterio secundario de valoración renal fue el parámetro integrado por la declinación sostenida de la TFG en 50% o más, la progresión a enfermedad renal en estadio terminal (ERET), y la mortalidad por eventos renales. La declinación sostenida se definió en los pacientes con deterioro persistente durante 28 días

como mínimo, en tanto que la ERET se definió en presencia de TFG sostenido inferior a 15 ml/min/1.73 m², diálisis o trasplante renal.

También se analizaron los cambios en el puntaje sintomático del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-TSS) a los ocho meses, la frecuencia de duplicación de los niveles séricos de creatinina y los efectos adversos asociados con el tratamiento.

Los análisis estadísticos se realizaron con estimaciones de Kaplan-Meier y modelos proporcionales de Cox, con consideración del estado de diabetes, y el antecedente de internación por IC. El criterio combinado de valoración renal se evaluó con modelos de Cox, con ajuste según la presencia de diabetes, la TFG basal y el grupo de tratamiento.

Al inicio, la TFG pudo ser estimada en 4743 pacientes; 41% de ellos (n = 1926) tenían TFG < 60 ml/min/1.73 m².

Los pacientes con TFG más baja fueron de más edad (71 años, en comparación con 63 años, respectivamente), más frecuentemente fueron mujeres (28% respecto de 20%) y por lo general tenían IC de etiología isquémica (61% respecto de 53%), en comparación con los pacientes con TFG ≥ 60 ml/min/1.73 m².

Los pacientes con TFG < 60 ml/min/1.73 m² tuvieron niveles más altos de NT-proBNP, frecuencia cardíaca más baja, y con mayor frecuencia tenían hipertensión arterial o diabetes tipo 2 y antecedente de fibrilación auricular e infarto agudo de miocardio.

Entre los pacientes con diabetes tipo 2 el inicio, aquellos con TFG reducida basal estaban tratados, con mayor frecuencia, con un inhibidor de DPP-4 e insulina.

Los índices de incidencia de los criterios principales y secundarios de valoración fueron más altos en los pacientes con ERC basal. La eficacia de dapagliflozina para la prevención de la mortalidad por causas cardiovasculares y el agravamiento de la IC no difirió entre los pacientes con TFG < 60 ml/min/1.73 m² y los sujetos con TFG ≥ 60 ml/min/1.73 m² (p para la interacción = 0.54).

La eficacia de la dapagliflozina para prevenir la mortalidad por causas cardiovasculares, las internaciones por IC o las consultas de urgencia por IC, y la mortalidad por cualquier causa tampoco difirieron según la TFG. Los resultados fueron similares cuando la TFG se abordó como variable continua (p para la interacción = 0.77).

Cuando se aplicó la reducción global del riesgo relativo de 26% al grupo placebo en pacientes con TFG < 60 ml/min/1.73 m² se estimó que 52 pacientes menos tratados con dapagliflozina reunirían el criterio principal de valoración por cada 1000 persona-años de seguimiento. En los pacientes con TFG ≥ 60 ml/min/1.73 m² se estimó que 34 pacientes menos por cada 1000 persona-años de seguimiento reunirían el criterio principal de valoración. Las estimaciones correspondientes para la mortalidad por cualquier causa fueron de 21 y 13 pacientes menos, respectivamente, por cada 1000 persona-años de seguimiento.

El porcentaje de pacientes con deterioro de 5 puntos o más en el KCCQ (agravamiento) fue más bajo entre los asignados a dapagliflozina, en tanto que el porcentaje de enfermos con mejoría de 5 puntos o más fue más alto en estos casos, de manera independiente la TFG basal.

La incidencia del criterio de evolución renal predefinido fue más alta en los pacientes con TFG basal más baja, en comparación con los enfermos con $TFG \geq 60$ ml/min/1.73 m². Si bien la incidencia fue más baja entre los pacientes asignados a tratamiento con dapagliflozina, la diferencia no fue estadísticamente significativa, con *hazard ratio* de 0.71 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.44 a 1.16; $p = 0.17$).

Si bien el número de individuos con declinación de la TFG $\geq 50\%$ fue más bajo en el grupo de dapagliflozina, un número similar de pacientes de ambos grupos debió comenzar diálisis.

No se observaron interacciones entre la TFG y el efecto de la dapagliflozina sobre el criterio combinado de valoración renal (p para la interacción = 0.19). Tampoco se observaron interacciones entre el estado basal de diabetes y el efecto de la dapagliflozina sobre el criterio integrado de valoración renal (p para la interacción entre el estado basal de diabetes y el tratamiento = 0.87).

La frecuencia de duplicación de los niveles séricos de creatinina, respecto de los últimos valores registrados, fue de 1.8% y 3.2% en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente (HR: 0.56; IC 95%: 0.39 a 0.82; $p = 0.003$). Entre los pacientes con $TFG \geq 60$ ml/min/1.73 m², 26 (1.8%) y 41 (2.9%) pacientes asignados a dapagliflozina y placebo, en ese orden, tuvieron duplicación de los niveles séricos de creatinina (HR de 0.62; IC 95%: 0.38 a 1.01). Entre los sujetos con $TFG < 60$ ml/min/1.73 m², los números fueron de 17 (1.8%) y 36 (3.7%), respectivamente (HR de 0.74, IC 95%: 0.26 a 0.83; p para la interacción = 0.74).

La función renal declinó en el transcurso del tiempo en los dos grupos; se registró un descenso inicial leve en la TFG en relación con el inicio del tratamiento con dapagliflozina, con un cambio respecto de los valores basales en el día 14. Sin embargo, después del día 14, el índice de declinación de la función renal fue más pronunciado en el grupo placebo, en comparación con el grupo de dapagliflozina. Entre el día 14 y el día 720, el cambio en la TFG en el grupo de dapagliflozina fue alrededor de la tercera parte del observado en el grupo placebo: cambio en la TFG en ml/min/1.73 m² por año en el grupo de dapagliflozina de -1.09 (IC 95%: -1.41 a -0.78), en comparación con -2.87 en el grupo placebo (IC 95%: -3.19 a -2.55; p para la diferencia de las pendientes de < 0.001). Se observaron cambios similares en la TFG en el transcurso del tiempo, de manera independiente de la presencia o ausencia de diabetes (p para la interacción de 0.92). Se observaron los mismos patrones en los pacientes con $TFG < 60$ ml/min/1.73 m², y en los pacientes con $TFG \geq 60$ ml/min/1.73 m².

Entre los enfermos expuestos a una dosis del tratamiento asignado, como mínimo, se registraron menos efectos adversos renales entre los pacientes que recibieron dapagliflozina, en comparación con los enfermos asignados a placebo: 153 (6.5%) y 170 (7.2%), respectivamente ($p = 0.36$).

Los efectos adversos renales graves fueron significativamente menos frecuentes en el grupo de dapagliflozina (38 [1.6%]), respecto del grupo placebo (65 [2.7%]; $p = 0.009$). No se registraron diferencias significativas en el número de pacientes que debieron interrumpir el estudio por eventos adversos renales (8 en el grupo de dapagliflozina, y 9 en el grupo placebo).

En el estudio DAPA-HF, realizado con pacientes con diabetes tipo 2 o no diabéticos, ICFeR y $TFG \geq 30$ ml/min/1.73 m², los beneficios de la dapagliflozina sobre los criterios principales y secundarios de evolución cardiovascular fueron similares en los pacientes con TFG bajo o normal, pero las reducciones absolutas del riesgo fueron más importantes en los pacientes con TFG reducida.

Muchos pacientes con ICFeR tienen ERC que complica el tratamiento farmacológico y se asocia con evolución clínica desfavorable. En el presente estudio se analizaron la eficacia y la seguridad de la dapagliflozina en pacientes con ICFeR, según la función renal basal (en el contexto del DAPA-HF). También se evaluaron los efectos del tratamiento con dapagliflozina sobre la función renal después de la asignación aleatoria a los grupos.

La función renal basal no afectó los beneficios de la dapagliflozina sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con ICFeR; además, el tratamiento retrasó el índice de declinación de la TFG, tanto en enfermos sin diabetes como en pacientes con diabetes.

Los resultados del presente estudio sugieren que los pacientes con ICFeR y disfunción renal se benefician con el agregado de dapagliflozina a la terapia estándar. El tratamiento retrasa el deterioro de la función renal, pero se requieren más estudios para conocer la influencia de este efecto sobre los criterios de evolución renal.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/167174

8 - Cumplimiento Terapéutico en la Hipertensión con Píldora Única

Sung J, Taek Ahn K, Lee W y colaboradores

Clinical and Translational Science 1-8, Ene 2021

El cumplimiento y la persistencia del tratamiento son esenciales en la conducta clínica ante la hipertensión arterial (HTA), a los cuales ocasionalmente no se les presta la suficiente atención. El cumplimiento terapéutico puede variar según el contexto clínico y las características de los pacientes. Estudios previos han demostrado la relación entre la morbimortalidad

cardiovascular y el bajo cumplimiento del tratamiento y se han planteado diversos sistemas para evaluarlo; entre ellos, los monitores electrónicos de control de la medicación (MEMS, por su sigla en inglés), contenedores especialmente diseñados para registrar la hora y duración de la apertura del dispositivo, cuya información puede transferirse y almacenarse digitalmente, son considerados como el método de referencia para la evaluación del cumplimiento terapéutico a largo plazo.

Por otra parte, la simplicidad de un régimen terapéutico es fundamental para asegurar su cumplimiento; resultados previos han indicado que las combinaciones en una sola píldora (CSP), para el tratamiento de la HTA, aseguran mayor cumplimiento terapéutico y menores costos de salud que los regímenes equivalentes de varias píldoras. Sin embargo, tales hallazgos sólo han sido reportados en CSP de doble componente; no se han publicado, según lo indicado por los autores, estudios sobre el beneficio en cuanto al cumplimiento con regímenes de triple componente en forma de CSP. Igualmente, el criterio de evaluación principal usualmente empleado ha sido la proporción de posesión del medicamento, y ningún estudio ha evaluado el cumplimiento con base en el MEMS. Por ello, el objetivo del estudio fue emplear MEMS para evaluar si un régimen de triple componente, en presentación de CSP, podría mejorar el cumplimiento terapéutico, frente a un régimen equivalente de dos píldoras, en el tratamiento de la HTA.

El estudio fue sin enmascaramiento, multicéntrico, de grupos paralelos, aleatorizado y controlado; los investigadores advirtieron que fue prematuramente concluido por haber alcanzado, en primer lugar, la significación estadística en el criterio de valoración primario y, en segundo término, debido a la dificultad para lograr reclutar más participantes.

Fueron considerados los pacientes con HTA que debían recibir tratamiento combinado con tres fármacos antihipertensivos: un bloqueante de los receptores de angiotensina (BRA), un antagonista de los canales de calcio (ACC) y un diurético tiazídico. Se incluyó a los pacientes con HTA y presión arterial (PA) sistólica (PAS) > 140 mmHg o PA diastólica (PAD) > 90 mmHg que hubiesen recibido tratamiento dual con alguna de las siguientes combinaciones, en CSP o de varias píldoras, en dosis equivalentes a olmesartán 20 mg/día o amlodipina 5 mg/día o hidroclorotiazida 12.5 mg/día: BRA + ACC, BRA + diurético tiazídico o ACC + diurético tiazídico. Los criterios de exclusión fueron: HTA grave, considerada como PAS > 180 mmHg o PAD > 110 mmHg; sospecha de HTA secundaria, presencia de daño grave a cualquier órgano blanco o emergencia hipertensiva que requiriese control urgente de la presión arterial; antecedentes de intolerancia o contraindicaciones al uso de los medicamentos del estudio; comorbilidades que condujesen a modificación en el régimen terapéutico, por ejemplo eventos cardiovasculares de importancia en los últimos seis meses; comorbilidades graves que produjesen dificultad para el consumo regular de

la medicación, por ejemplo insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave o demencia; embarazo o planes de embarazo a futuro; imposibilidad para dar el consentimiento. Durante el estudio, se prohibió el consumo de cualquier medicamento antihipertensivo que no fuese alguno de los fármacos evaluados y vasodilatadores capaces de afectar la PA, como los nitratos.

Los participantes fueron asignados, aleatoriamente, al grupo de una sola píldora (CSP de triple componente, olmesartán/amlodipina/hidroclorotiazida 20 mg/5 mg/12.5 mg) o al grupo de dos píldoras (CSP de doble componente más una píldora adicional, olmesartán/hidroclorotiazida 20 mg/12.5 mg + amlodipina 5 mg); el tratamiento duró 12 semanas. Los medicamentos fueron dispensados en contenedores MEMS, un único contenedor para el grupo de una sola píldora y dos contenedores, uno para cada píldora, para el grupo de dos píldoras. La PA se determinó mediante el método auscultatorio en el centro asistencial, al inicio y al final del estudio, y por método digital, en el hogar, en la semana previa al inicio y en la última semana del estudio.

El criterio principal de valoración fue la diferencia entre el porcentaje de dosis tomadas (PDT) y porcentaje de dosis tomadas correctamente (PDTc) en el grupo de una sola píldora frente al grupo de dos píldoras; el PDTc fue definido como el porcentaje de días en los cuales el medicamento fue ingerido según lo prescrito. Los criterios de valoración secundarios fueron la diferencia en la proporción del PDT y el PDTc \geq 80% de los pacientes en cada grupo, así como la diferencia en cuanto a la PAS entre los regímenes. Se emplearon varias pruebas estadísticas, con valores de $p < 0.05$ considerados significativos.

En total, 145 pacientes participaron en el estudio, con edad, en promedio, de 55 años, más hombres que mujeres, duración de la enfermedad de 8.6 años; no hubo diferencias en cuanto al número de medicamentos concomitantes, valores iniciales de PA en el centro asistencial, índice de masa corporal ni factores del estilo de vida (por ejemplo, hábito tabáquico); se utilizaron los datos de 132 pacientes cuyo registro del MEMS pudo recabarse para el análisis estadístico. Los valores de PDT y PDTc solo indicaron diferencias moderadas entre los grupos, en cuanto al criterio principal de valoración, aunque en el grupo de dos píldoras hubo mayor número de pacientes con menor cumplimiento del tratamiento. Respecto de los criterios secundarios, se informó una tendencia a mayor proporción de PDT y PDTc \geq 80% en el grupo de una sola píldora frente al grupo de dos píldoras, pero sólo se halló significación estadística para el PDT; el análisis *post hoc* para evaluar el muy bajo cumplimiento del tratamiento (\leq 30% del PDT y PDTc) indicó que la proporción de PDT \leq 30% tuvo tendencia a ser mayor en el grupo de dos píldoras, frente al grupo de una sola píldora, aunque la diferencia no fue significativa, mientras que la proporción de PDTc \leq 30% fue significativamente mayor en el grupo de dos píldoras frente al grupo de una sola píldora ($p = 0.01$).

Hubo mayor tendencia a la disminución de la PA, particularmente la PAS, tanto en el centro asistencial como en el hogar, en el grupo de una sola píldora frente al grupo de dos píldoras, aunque la diferencia no fue significativa. El análisis de regresión logística con el PDT \geq 80% indicó que el empleo del régimen de una sola píldora sirvió como predictor de mayor cumplimiento del tratamiento, luego del ajuste estadístico por las posibles variables de confusión; igualmente, en los pacientes con tres o más medicamentos concomitantes fue más probable observar un PDT \geq 80%. En cuanto a eventos adversos, no hubo diferencia significativa entre los grupos, aunque las reacciones adversas relacionadas con los medicamentos fueron reportadas en 24 pacientes, con mayor prevalencia en el grupo de una sola píldora. En este sentido, en el grupo de una sola píldora se informaron mareos, fatiga, palpitaciones y edema, mientras que en el grupo de dos píldoras se comunicaron mareos o debilidad, palpitaciones y diplopía. En cuanto a la gravedad, la mayoría de los eventos adversos fueron informados como leves por los pacientes, aunque dos de los participantes los clasificaron como moderados. De los sujetos que abandonaron el estudio prematuramente, en el grupo de una sola píldora, 2 de los 8 pacientes adujeron, como razón para el cese, los eventos adversos, mientras que en el grupo de dos píldoras, 2 de los 10 participantes indicaron haber abandonado el estudio por los eventos adversos, sin diferencias significativas.

Se registró mayor tendencia, en cuanto a los parámetros de cumplimiento del tratamiento, en los pacientes que no reportaron eventos adversos (PDT 87.1% y PDTc 80.5%), frente a los pacientes con eventos adversos (PDT 80.8% y PDTc 76.8%), aunque la diferencia no fue significativa. Se registraron dos eventos adversos serios, en el grupo de una sola píldora, pero no estuvieron relacionados directamente con el ensayo clínico.

Los autores resaltaron la ventaja, modesta pero significativa, del régimen de CSP para asegurar el cumplimiento del tratamiento, con la mayor diferencia observada en el grupo de bajo cumplimiento terapéutico. Se hizo hincapié en el hecho de que en el grupo de dos píldoras hubo varios pacientes que no lograron el PDTc, puesto que ignoraron por completo alguno de los contenedores de medicamentos, por razones desconocidas, aunque se planteó que, probablemente, los pacientes con mayor motivación para cumplir el tratamiento farmacológico cabalmente, por ejemplo pacientes con mayor número de comorbilidades, podrían no verse afectados por el número de píldoras, mientras que los sujetos con menor motivación y, por ende, menor tendencia a cumplir el tratamiento, podrían ser más susceptibles al número de píldoras que deben ingerir; en este sentido, se subrayó el hallazgo adicional según el cual, en los individuos con mayor consumo de medicamentos concomitantes, el cumplimiento terapéutico fue superior.

Ensayos previos sobre el beneficio de los regímenes de CSP en el cumplimiento terapéutico han sido principalmente ejecutados con combinaciones de dos fármacos; no obstante, muchos pacientes con HTA necesitan la combinación de tres fármacos, y los hallazgos del presente estudio, puntualizaron los investigadores, otorgaron evidencia convincente de la superioridad del régimen de CSP de triple componente sobre el régimen equivalente de dos píldoras. Respecto del efecto sobre la PA se propuso que estudios futuros incluyan la determinación más precisa de este parámetro en el hogar, de modo que pueda establecerse con mayor certeza el impacto del cumplimiento terapéutico. Por otro lado, se destacó la necesidad de vigilar estrechamente la presencia de eventos adversos en pacientes con régimen de CSP, en los cuales el ajuste de la dosis es más difícil.

Los autores reconocen algunas limitaciones en el estudio; así, aunque a los pacientes se les instruyó para que registrasen los valores de PA en puntos específicos del estudio, no se les prohibió que lo hicieran en otros momentos, de modo que la vigilancia continua, no sólo en el tiempo designado, podría haber influido sobre el cumplimiento terapéutico registrado; además, aunque el MEMS es el método de referencia para la evaluación del cumplimiento terapéutico, otros dispositivos, como los dispensadores de multidosis, podrían contribuir más positivamente a lograr el cumplimiento farmacológico ideal, aunque su posible eficacia ha de ser establecida en ensayos próximos; finalmente, la muestra pequeña pudo haber dificultado la interpretación de los resultados en cuanto a los criterios secundarios de valoración.

En conclusión, según los hallazgos del estudio, la combinación de tres componentes en una sola píldora podría ser un método simple y factible para mejorar el cumplimiento del tratamiento en la HTA, frente a regímenes de varias píldoras, y su uso ha sido incluido en las recomendaciones de varias sociedades especializadas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167177

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

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 22 (2021) 26

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 es el objetivo de presión arterial recomendado por las guías clínicas internacionales?	A) 140/80 mmHg. B) 130/70 mmHg. C) 135/85 mmHg. D) 130/80 mmHg. E) Ninguno de los anteriores.
2	¿Cuáles factores podrían explicar el uso insuficiente de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes de los receptores de angiotensina en pacientes hipertensos con albuminuria?	A) Identificación inadecuada de la albuminuria por los médicos. B) Desconocimiento de las recomendaciones internacionales por parte del médico. C) Existencia de contraindicaciones al uso de los fármacos. D) Todas las anteriores. E) Ninguna es correcta.
3	¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas podría estar relacionada con la disminución en el riesgo de infarto del miocardio no fatal, en pacientes con síndrome coronario crónico?	A) Intervención coronaria percutánea primaria en combinación con la terapia médica óptima. B) Cirugía de revascularización aortocoronaria en combinación con la terapia médica óptima. C) Terapia médica óptima sola. D) Todas las anteriores. E) Ninguna es correcta.
4	¿Cuáles parámetros lipídicos serían particularmente útiles para predecir el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica en mujeres de mediana edad?	A) El colesterol total. B) El colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad. C) El cociente entre colesterol total y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDL). D) Los niveles séricos de colesterol no asociado con HDL. E) C y D son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	130/80 mmHg.	La recomendación es llegar a un objetivo de presión arterial menor de 130/80 mmHg.	D
2	Todas las anteriores.	De acuerdo con un estudio reciente, algunos de los posibles factores son la falta en la identificación de la albuminuria por parte de los médicos tratantes, el desconocimiento de las recomendaciones y los lineamientos basados en la evidencia, o las posibles contraindicaciones clínicas al empleo de los fármacos.	D
3	Cirugía de revascularización aortocoronaria en combinación con la terapia médica óptima.	Según los resultados de un metanálisis reciente, la cirugía de revascularización aortocoronaria en combinación con la terapia médica óptima podría reducir el riesgo de infarto del miocardio no fatal frente a la terapia médica óptima, a diferencia de la intervención coronaria percutánea primaria en combinación con la terapia médica óptima frente a la terapia médica óptima sola, con repercusiones clave para las decisiones terapéuticas en distintos pacientes.	B
4	C y D son correctos.	Estos dos parámetros lipídicos se asocian fuertemente con el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica en mujeres de mediana edad.	E