

ATEROMA

BOLETIN OFICIAL DE LA SOLAT Y DE LA SILAT BAJO LA RESPONSABILIDAD DE LA ASOCIACION BOLIVIANA DE ATEROESCLEROSIS

Junio 2020

samcordovaroca@yahoo.com.ar • secordovaroca@gmail.com

Volumen 17 N°2

CONSEJO EDITORIAL INTERNACIONAL

Dra. M. Loreto Aguirre	Chile
Dr. Hugo Arbañil	Perú
Dr. Manlio Blanco	México
Dr. Luis Cámara	Argentina
Dr. Manuel Carrageta	Portugal
Dr. Antonio Coca	España
Dr. Lucio Criado	Argentina
Dr. Alejandro Diaz	Colombia
Dr. Miguel Angel Falasco	Argentina
Dr. José E. Fernández-Britto	Cuba
Dr. Francisco Fonseca	Brasil
Dr. Álvaro Huarte	Uruguay
Dra. Gloria Larrabure	Perú
Dr. Patricio López Jaramillo	Colombia
Dr. Jesús Millán	España
Dr. Florencio Olmos	Argentina
Dr. Roberto Reussi	Argentina
Dr. Emilio Ros	España
Dr. Iván Darío Sierra	Colombia
Dr. Raul Santos	Brasil
Dr. Jorge Solano	Paraguay
Dra. Andrea Vaucher	Uruguay
Dr. Hermes Xavier	Brasil

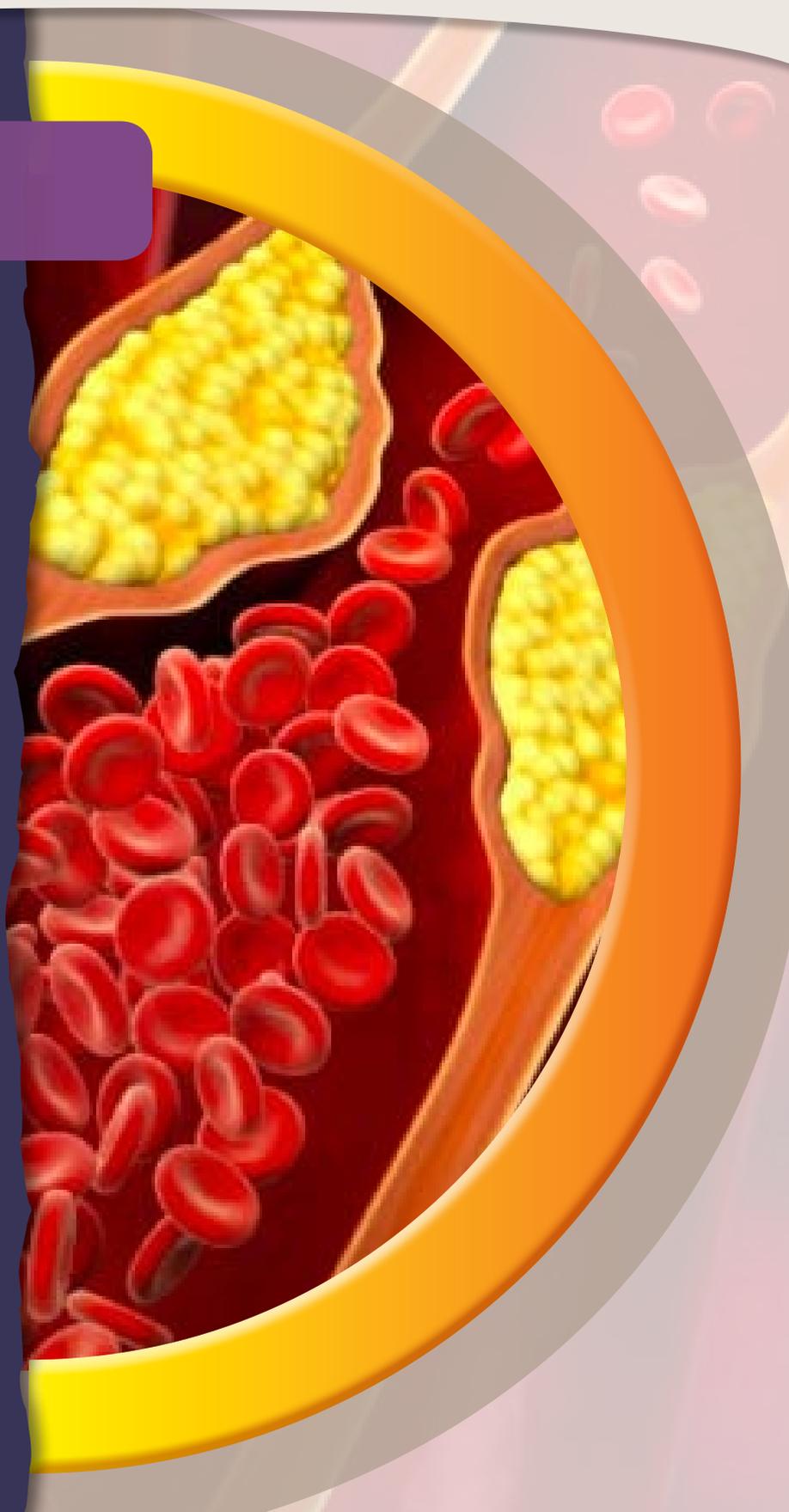
CONSEJO EDITORIAL ATEROMA

Dr. Samuel Córdova Roca (Director)

Dr. Eduardo Aranda Torrelío †

Dr. Félix Loza Chacón

Dr. Rubén Peredo



EDITORIAL

Aterosclerosis: La hora de nuevos desafíos.....3

RESÚMENES

Variabilidad de la PA y demencia4

Albuminuria, sodio y potasio: resultados cardiovasculares.....4

Aceite de pescado y resultados cardiovasculares.....5

Consumo de aceite de oliva y riesgo cardiovascular6

Macronutrientes, peso y riesgo cardiovascular: metaanálisis7

Asociaciones de la ingesta de grasas y carbohidratos con mortalidad y enfermedad cardiovascular8

¿Puede el IMC afectar la supervivencia al tomar una estatina?.....9

Terapia combinada ezetimiba mas estatina vs estatina: metaanálisis.....10

Efectos farmacológicos y clínicos del Apixaban10

Hemorragia reducida con Apixaban vs Warfarina en pacientes con FA y enfermedad renal crónica avanzada11

Filtración glomerular y función renal a largo plazo en terapia intensiva de la presión arterial.....13

La cirugía bariátrica mejora los resultados cardiovasculares a largo plazo13

Efectos de probióticos en pacientes hipertensos: Metaanálisis14

¿La diabetes de reciente comienzo es causada por estatinas o por bajo colesterol?14

Metaanálisis sobre los efectos de las estatinas sobre la inflamación en pacientes diabéticos.....15

Estatinas en prevención primaria en pacientes mayores de 75 años15

Liraglutida en adolescentes obesos16

Metformina en pacientes con enfermedad renal diabética.....16

La PCRhs > 2.3 mg/dL, es un predictor independiente de ASCVD en participantes del ARIC17

Las estatinas reducen la dispersión de QTC y las arritmias ventriculares asociadas en pacientes con IAM-STE17

Control de la PA e incidencia de DM18

Inercia terapéutica en hipertensión18

Corazón y riñón en la diabetes.....19

Progresión de la aterosclerosis subclínica19

Manejo de lípidos en pacientes con ERC: Documento de posición de la Sociedad Italiana de Nefrología20

Análisis de las principales molestias musculares en el IMPROVE-IT20

Efectos de la dapagliflozina en insuficiencia cardiaca.....21

Estatinas y accidente cerebrovascular hemorrágico: otra pieza del rompecabezas21

Metaanálisis sobre estatinas e isquemia cerebral encubierta22

Manejo clínico de la enfermedad coronaria en DM 2.....23

¿Las lipoproteínas remanentes son igual que el LDL?24

Drogas hipoglucemiantes y eventos CV, metaanálisis24

Revisión del ácido bempedoico, una nueva droga para bajar c-LDL26

Ácido bempedoico: el "nuevo fármaco en el bloque"26

¿Dejar las estatinas es peor que ninguna estatina?27

Metaanálisis sobre los efectos de la estatina en CI-AKI para pacientes con enfermedad renal.....28

Efectos de la apabetalona en eventos cardiovasculares28

Estudio ACCORDION, fibratos en pacientes con DM2 y dislipidemia.....29

Mesa redonda: Acidos grasos omega-3 y resultados CV.....29

Uso de iSGLT2 y eventos renales serios31

Colesterol lipoproteico rico en triglicéridos, colesterol LDL pequeño y denso y enfermedad cardiovascular32

Para prevenir la recurrencia del ictus, adherirse a las estatinas y antitrombóticos33

El total de eventos reducidos es el doble del número de primeros eventos en el estudio SPARCL.....33

Cómo manejar la miopatía relacionada con las estatinas – Revisión.....34

¿Qué impacto podemos esperar de las guías de estatinas ESC / EAS 2019 vs 2016?.....35

Usando nuevas rutas para la administración de estatinas.....36

Acidos grasos y riesgo de mortalidad en DM2.....36

Adiposidad y marcadores cardiometabolicos en niños escolares argentinos.....37

Síndrome metabólico, ¿artificio o realidad?38

Enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 239

Efectos cardio-renales y diuréticos de la empagliflozina en pacientes con falla cardiaca39

Participación de mujeres y personas mayores en ensayos clínicos aleatorizados de terapias hipolipemiantes. Una revisión sistemática.....40

La enigmática relación entre la artritis reumatoide y el uso de estatinas.....41

¿Deben los lípidos en las mujeres ser tratados de manera diferente?.....42

Estatinas y enfermedad hepática; los adversarios pueden convertirse en aliados.....42

Sociedad Internacional de Hipertensión Guías 202043

Presión arterial, actividad física y mortalidad44

Presión arterial y riesgo de demencia44

Tratamiento antihipertensivo en ancianos frágiles45

Antagonista de interleucina-1 disminuye PA en obesos.....46

Papel de la inflamación en la enfermedad CV aterosclerótica46

Lagunas en el manejo de la dislipidemia47

Impacto de 15 recetas comunes sobre la mortalidad en diabéticos de edad avanzada.....47

Migraña con aura y otros factores de riesgo CV en mujeres...48

Factores de riesgo en hemorragia intracerebral.....49

Depresión y mortalidad CV.....50

Asociación del nivel de presión arterial sistólica (PAS) normal con enfermedad cardiovascular51

Desmenuzando las recomendaciones de manejo de lípidos de EE. UU. y Europa.....52

Dosis altas de estatinas igual a bajas dosis de estatinas mas ezetimiba?.....53

Acidos grasos Epoxy, sal y regulación del riñón53

Progresión de la diabetes gestacional a DM2.....54

Manejo de la diabetes gestacional en la pandemia COVID-1954

Pruebas de diagnóstico para diabetes mellitus gestacional durante la pandemia de COVID 1955

Control de glicemia y resultados en pacientes con DM y COVID-19.....56

Obesidad y severidad de COVID-1956

Mecanismos para severidad de COVID en Obesidad.....57

Obesidad como predictor para un pobre pronostico de COVID-1958

¿La patogenia del virus SAR-CoV-2 disminuye a gran altitud?.....59

Bloqueadores del SRA en la pandemia de COVID-1960

ECA2 y antihipertensivos en COVID-19.....61

COVID-19 ¿ayudan o dañan las estatinas?.....62

¿Las estatinas un medicamento con potencial en paciente COVID 19?62

NUESTRA ACTIVIDAD

Eventos para Recordar.....63



Editorial

Aterosclerosis: La hora de nuevos desafíos

A lo largo del siglo XX hemos logrado comprender la hipertensión arterial, la dislipemia aterogénica y la diabetes desde sus mecanismos genéticos, pasando por la epigenética y la compleja fisiopatología, logrando obtener fármacos excelentes en el tratamiento de mismas; sin embargo no logramos frenar esta pandemia universal de “obesidad aterogénica”.

Cada vez tenemos mejores recursos terapéuticos y peores resultados en prevención primaria y secundaria. Pensamos que reducir un 40 o 45% es exitoso cuando el otro 55 o 60 % sigue progresando la enfermedad.

Nos hemos centrado en los últimos 50 años en tratar la enfermedad, hemos estado ocupados atendiendo a estos pacientes que cada vez son mas y que insumen agotables recursos profesionales, técnicos y económicos, muchos de ellos llevando a la bancarrota a los sistemas de salud; el costo asistencial y social por discapacidad secundaria es demasiado pesado para los países en desarrollo latinoamericanos y de todo el mundo.

La salud de la población es el producto de una ecuación

(Sistemas de Salud) x (Profesionales de la Salud) x (Recursos Terapéuticos)

Estado Nutricional-Inmune-Social-Cultural-Económico de los ciudadanos

Nos hemos propuesto ser competentes en el diagnóstico y tratamiento y lo hemos logrado; el numerador ha progresado y el denominador de la fórmula aún no.

Ha llegado el tiempo de trabajar en la “Gestión de las Enfermedades Crónicas Transmisibles por el estilo de vida”; debemos asesorar a los políticos para que elaboren leyes que contribuyan a la salud de los ciudadanos; pidamos a los sistemas de seguros, prepagas u obras sociales estatales que ayuden a sus afiliados desarrollando estrategias de educación nutricional, actividad física, hábitos saludables de vida desde la infancia a la adultez. Hay que dejar de estar sentado esperando al enfermo e ir a la comunidad e incidir en su estilo de vida.

Debemos utilizar todas las estrategias tecnológicas para ayudar a la comunidad; desde el cuentapasos a mensajes con recetas saludables, consejos para dejar de fumar, evitar el aumento de peso y consumo excesivo de sal; Cada uno verá en su pueblo, ciudad, provincia o país que puede hacer. Desarrollemos equipos con maestros, nutricionistas, profesores de educación física, psicólogos, medios de comunicación, etc. Involucremos a la comunidad.

Ha llegado el momento de pensar con una mirada “vacunatriz” –intervención con el fin de erradicar- de la obesidad, hipertensión, dislipemia, diabetes llamadas Enfermedades Crónicas No Transmisibles y que en realidad son transmisibles por el estilo de vida. Algunos se pueden preguntar ¿Esto significa que no tendremos más pacientes? Es como pensar que en los años 50 cuando se inició la vacunación universal desaparecería la infectología. ¡Nunca han tenido mas trabajo que desde ahí! Los enfermos no se acabarán, nuestra actividad asistencial no cambiará; lo que cambiará es la mirada sobre la enfermedad y la forma de prevenirla; la sociedad nos ha visto hasta ahora como restauradores de la salud; ampliemos la mirada de la sociedad, deben vernos como líderes en la promoción de vida sana, asesores de decisiones de política en salud. Es el desafío de los tiempos venideros.

Prof. Lucio Criado, MD

Especialista en Clínica Médica Acreditado
por la Academia Nacional de Medicina.

Profesor Posgrado Diabetes y Metabolismo UCA

Director Médico de Obra Social de Farmacéuticos y Bioquímicos

Presidente Sociedad Argentina de Medicina - SAM-

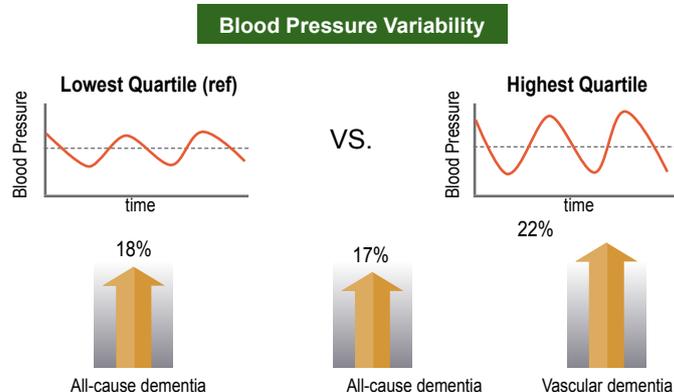
Magister en Farmacopolítica

Variabilidad de la PA y demencia

Yoo JE, Shin DW, Han K, Kim D, Lee S-P, Jeong S-M et al **Blood Pressure Variability and the Risk of Dementia A Nationwide Cohort Study.** *Hypertension* 2020; 75:982–990

El objetivo fue investigar la asociación entre la variabilidad de visita a visita en la PA y la incidencia de demencia y sus subtipos en una población general, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo basado en la población utilizando la base de datos del Sistema Nacional de Seguro de Salud de Corea, identificando a 7,844.814 sujetos sin antecedentes de demencia que se sometieron a ≥ 3 exámenes de salud entre 2005 y 2012.

La variabilidad de la presión arterial (VPA) se midió utilizando la variabilidad independiente de la media, el coeficiente de variación y la DE. Durante el seguimiento medio de 6,2 años, hubo 200,574 casos de demencia por todas las causas (2.8%), 165,112 casos de enfermedad de Alzheimer (2.1%) y 27,443 casos de demencia vascular (0.3%). Hubo una asociación lineal entre la VPA más alta y las medidas de resultado. En el



modelo ajustado multivariable, las razones de riesgo y los IC del 95% de demencia por todas las causas fueron 1.06 (1.04–1.07) para el cuartil de variabilidad más alto, independientemente de la media de la PA diastólica solamente, 1.09 (1.08–1.11) para la de PA sistólica solamente, y 1.18 (1.16–1.19) para la PA sistólica y diastólica en comparación con los sujetos que no tienen cuartil más alto para VPA.

Se observaron resultados consistentes para la enfermedad de

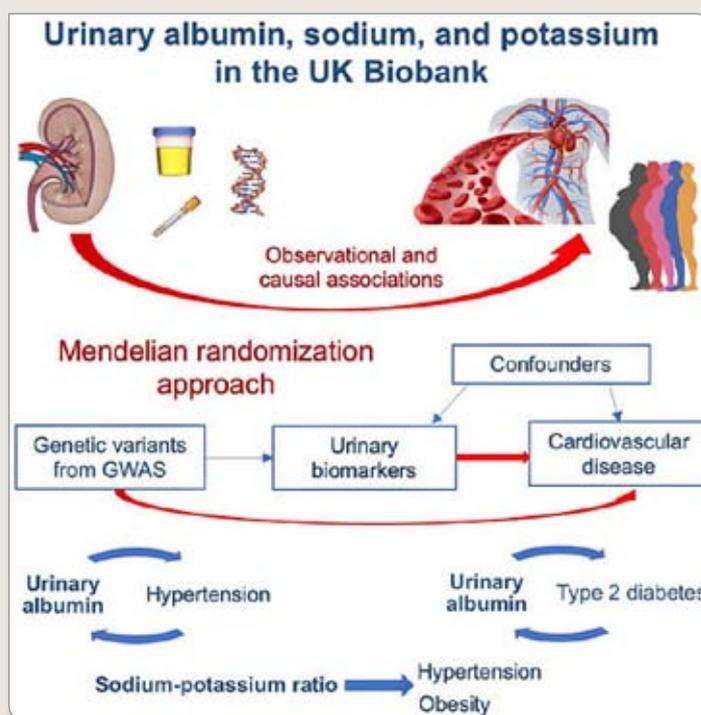
Alzheimer y la demencia vascular utilizando otros índices de variabilidad y en diversos análisis de sensibilidad y subgrupos. La VPA es un predictor independiente para desarrollar demencia y sus subtipos. Se observó una relación dosis-respuesta entre la VPA más alta y la incidencia de demencia. La reducción de VPA puede ser un objetivo para prevenir la demencia en la población general.

Albuminuria, sodio y potasio: resultados cardiovasculares

Zanetti D, Bergman H, Burgess S, Assimes TL, Bhalla V, Ingelsson E. **Urinary Albumin, Sodium, and Potassium and Cardiovascular Outcomes in the UK Biobank** *Observational and Mendelian Randomization Analyses* *Hypertension* 2020; 75:714–722

Los biomarcadores urinarios están asociados con enfermedades cardiovasculares, pero la naturaleza de estas asociaciones no son bien entendidas. Los autores realizaron modelos de regresión ajustados a multivariables para evaluar asociaciones de mediciones puntuales aleatorias de la relación sodio-potasio en orina (UNa/UK) y albúmina urinaria ajustadas para creatinina con factores de riesgo CV, enfermedad CV y DM 2 en 478,311 participantes del Biobanco del Reino Unido. Además, evaluaron las relaciones causales de estos biomarcadores renales, utilizados como indicadores de la función renal, con resultados CV utilizando el enfoque de aleatorización mendeliana de 2 muestras.

En análisis observacional, UNa/UK mostró asociaciones inversas significativas con fibrilación auricular, enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, farmacos hipolipemian-



tes y DM 2. Por el contrario, la albúmina urinaria ajustada por creatinina mostró asociaciones positivas significativas con fibrilación auricular, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, ictus hemorrágico, medicación hipolipemiente y DM 2. Encontraron una asociación positiva entre la UNa/UK y la albúmina con la presión arterial (PA), así como con las medidas relacionadas con la adiposidad. Después de corregir la posible pleiotropía horizontal, encontraron evidencia de asociaciones causales de UNa/UK y albúmina con PA (β PA sistólica ≥ 2.63 ; β PA diastólica ≥ 0.85 SD aumento de PA por cambio SD en UNa / UK y albúmina urinaria ajustada para creatinina; $P \leq 0.04$), y de albúmina con DM2 (OR = 1.33 por cambio SD en albúmina, $P = 0.02$).

Este estudio exhaustivo de biomarcadores urinarios realizado utilizando análisis de vanguardia de la causalidad refleja y extiende los hallazgos de ensayos aleatoriza-

dos de intervención que han establecido a UNa/UK como un factor de riesgo para la hipertensión. Además, detectaron un circuito de retroalimentación causal entre la albúmina y la hipertensión, y el hallazgo de una asociación causal bidireccional entre la albúmina y la DM 2 refleja la bien conocida nefropatía en la DM 2.

NOVEDAD Y SIGNIFICANCIA

¿QUÉ ES NUEVO?

- Utilizando los tamaños de muestra más grandes hasta la fecha para exposiciones y resultados y varios análisis de sensibilidad para minimizar el riesgo de pleiotropía, investigaron el posible papel causal de los biomarcadores urinarios, utilizados como indicadores de la función renal, para el desarrollo de hipertensión y otros rasgos cardiovasculares.

¿QUÉ ES RELEVANTE?

- Este estudio refleja y extiende los hallazgos de ensayos aleatorizados de intervención que han establecido la relación sodio-potasio en la orina como factor de riesgo para la hipertensión. Además, estos hallazgos sugieren retroalimentación causal entre la albúmina urinaria y la hipertensión, y la albúmina urinaria y la DM 2.

RESUMEN

- Este estudio mejora la comprensión biológica de las conexiones entre la función renal y la hipertensión y otros rasgos CV y señala nuevas estrategias terapéuticas para prevenir estas enfermedades comunes.

Aceite de pescado y resultados cardiovasculares

Li Z-H, Zhong W-F, Liu S, Kraus VB, Zhang Y-L, Gao X, et al. Associations of Habitual Fish Oil Supplementation With Cardiovascular Outcomes and All Cause Mortality *BMJ* 2020;368:m456 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m456>

El objetivo fue evaluar las asociaciones de la suplementación habitual de aceite de pescado con enfermedades cardiovasculares (ECV) y mortalidad en una gran cohorte prospectiva.

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo, basado en la población. Configuración del Biobanco del Reino Unido. Un total de 427 678 hombres y mujeres de edades comprendidas entre 40 y 69 años que no tenían ECV ni cáncer al inicio del estudio se inscribieron entre 2006 y 2010 y siguieron hasta finales de 2018.

Todos los participantes respondieron preguntas sobre el uso habitual de suplementos, incluido el aceite de pescado. Principales medidas fueron mortalidad por todas las causas, mortalidad por ECV y eventos de ECV.

Al inicio del estudio, 133,438 (31.2%) de los 427,678 participantes informaron el uso habitual de suplementos de aceite de pescado. Las razones de riesgo ajustadas a multivariantes para usuarios habituales de aceite de pescado versus no usuarios fueron 0.87 (IC 95%: 0.83 a 0.90) para mortalidad por todas las causas, 0.84 (0.78 a 0.91) para mortalidad por ECV y 0.93 (0.90 a 0.96) para incidencia de eventos de ECV. Para los eventos de ECV, la asociación parecía ser más fuerte entre aquellos con hipertensión prevalente (P para interacción = 0.005).

En conclusión, el uso habitual de aceite de pescado parece estar asociado con un menor riesgo de mortalidad CV y de toda causa, y proporciona un beneficio marginal contra los eventos de ECV en la población general.

QUÉ ES LO QUE YA SE SABE SOBRE ESTE TEMA

- La suplementación con aceite de pescado es común en el Reino Unido y otros países desarrollados. Un metaanálisis reciente de 13 ensayos controlados aleatorios mostró un efecto protector marginal significativo de la suplementación con ácidos grasos omega 3 contra la enfermedad CV; sin embargo, el rendimiento de los suplementos de aceite de pescado en ensayos controlados aleatorios se evaluó en circunstancias ideales y controladas, lo que dificulta la generalización de los hallazgos a poblaciones más grandes e inclusivas. Se necesita información complementaria sobre la efectividad de los suplementos de aceite de pescado mediante la evaluación en entornos de la vida real. de estudios de cohorte a gran escala



LO QUE AGREGA ESTE ESTUDIO

- La suplementación habitual de aceite de pescado se asocia con un riesgo 13% menor de mortalidad por todas las causas, un riesgo 16% menor de mortalidad por ECV y un riesgo 7% menor de eventos CV entre la población general. Estos hallazgos indican que la suplementación habitual de aceite de pescado podría tener un beneficio marginal para los resultados de ECV, pero se necesitan más estudios para examinar cómo la dosis de suplementos de aceite de pescado afecta su efectividad clínicamente significativa

MENSAJE A LLEVAR

- Este estudio de cohorte prospectivo utilizó datos del estudio Biobank del Reino Unido para comparar los resultados de la enfermedad CV y la mortalidad en 427,678 personas en función de si habitualmente tomaban suplementos de aceite de pescado según los datos de la encuesta. El uso habitual de suplementos de aceite de pescado fue informado por el 31,2% de los participantes. En un análisis multivariable, los usuarios habituales de aceite de pescado en comparación con los no usuarios tuvieron menores cocientes de riesgo de mortalidad CV (HR, 0.84), eventos incidentes de ECV (HR, 0.93) y mortalidad por todas las causas (HR, 0.87).

Estos datos sugieren que los suplementos de aceite de pescado pueden reducir el riesgo de mortalidad, pero se necesitan estudios aleatorios más grandes para probar estos hallazgos y examinar los efectos de diferentes dosis de aceite de pescado.

Consumo de aceite de oliva y riesgo cardiovascular

Guasch-Ferré M, Liu G, Li Y, Sampson L, Manson JE, Salas-Salvadó JB, et al, **Olive Oil Consumption and Cardiovascular Risk in U.S. Adults**, *Journal of the American College of Cardiology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.036>.

La ingesta de aceite de oliva se ha asociado con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en las poblaciones mediterráneas, pero se sabe poco sobre estas asociaciones en la población estadounidense. El objetivo fue examinar si la ingesta de aceite de oliva se asocia con ECV total, enfermedad coronaria (CHD) y riesgo de accidente cerebrovascular.

Incluyeron a 61,181 mujeres del Nurses' Health Study (1990-2014) y 31,797 hombres del Health Professionals Follow-up Study sin cáncer, enfermedades cardíacas e ictus al inicio del estudio. La dieta se evaluó mediante cuestionarios de frecuencia alimentaria al inicio del estudio y luego cada 4 años. Se utilizaron regresiones de riesgos proporcionales de Cox para estimar las razones de riesgo (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%.

Durante 24 años de seguimiento, documentaron 9,797 casos incidentes de ECV, incluidos 6,034 casos de EC y 3,802 casos de accidente cerebrovascular. Después de ajustar por los principales factores de dieta y estilo de vida, en comparación con los no consumidores, aquellos con una mayor ingesta de aceite de oliva (> 1/2 cucharada/día o >7 g/día) tenían un riesgo 14% menor de ECV [HR pooled (IC 95%): 0.86 (0.79, 0.94)] y 18% menor riesgo de cardiopatía coronaria [HR pooled (IC 95%): 0.82 (0.73, 0.91)]. No se observaron asociaciones significativas para el ictus total o isquémico. Reemplazar 5 g/d de margarina, mantequilla, mayonesa o grasa láctea con la cantidad equivalente de aceite de oliva se asoció con un riesgo 5-7% menor de ECV y ECC total. No se observaron asociaciones significativas cuando se comparó el aceite de oliva con otros aceites vegetales combinados. En un subconjunto de participantes, la mayor ingesta de aceite de oliva se asoció con niveles más bajos de biomarcadores inflamatorios circulantes y un mejor perfil lipídico.

En conclusión, la mayor ingesta de aceite de oliva se asoció con un menor riesgo de cardiopatía coronaria y ECV total en dos grandes cohortes prospectivas de hombres

y

mujeres estadounidenses. La sustitución de la margarina, la mantequilla, la mayonesa y la grasa láctea con aceite de oliva podría reducir el riesgo de ECV y ECC.

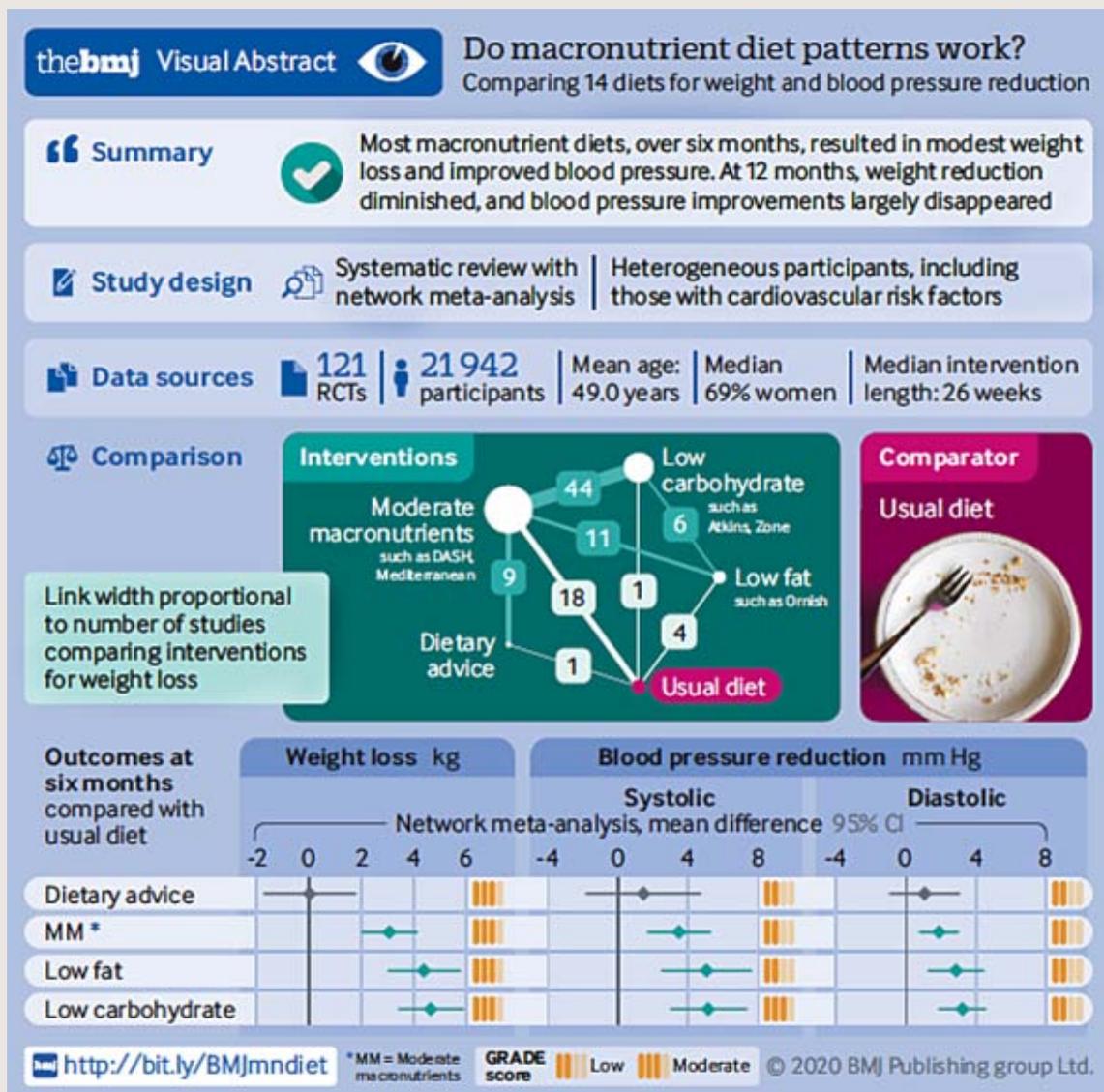
MENSAJE A LLEVAR

- Para examinar si el consumo de aceite de oliva reduce el riesgo de ECV en adultos de EE. UU., Este estudio utilizó datos de 31,797 hombres del Health Professionals Follow-up Study y 61,181 mujeres del Nurses' Health Study sin evidencia basal de cáncer, accidente cerebrovascular o enfermedad cardíaca que completaron cuestionarios de frecuencia alimentaria cada 4 años durante 24 años de seguimiento.
- En un análisis ajustado, hubo un menor riesgo de ECV y enfermedad coronaria con una mayor ingesta de aceite de oliva (> 1/2 cucharada/día o > 7 g/día) en comparación con una menor ingesta de aceite de oliva. No hubo asociaciones entre el consumo de aceite de oliva y el accidente cerebrovascular.



Macronutrientes, peso y riesgo cardiovascular: metaanálisis

Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, da Costa BR, Hitchcock CL, Svendrovski A, et al. **Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials** *BMJ* 2020; 369:m696 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m696> (Published 01 April 2020)



El objetivo fue determinar la efectividad relativa de los patrones de macronutrientes en la dieta y los programas populares de dieta para la pérdida de peso y la mejora del factor de riesgo CV entre los adultos con sobrepeso u obesidad.

Se trata de una revisión sistemática y metaanálisis de red de ensayos aleatorios. Datos de Medline, Embase, CINAHL, AMED y CENTRAL desde el inicio de la base de datos hasta septiembre de 2018, listas de referencias de ensayos elegibles y revisiones relacionadas. Tomaron ensayos aleatorios que incluyeron adultos (≥ 18 años) con sobrepeso (IMC 25-29) u obesos (≥ 30) a una dieta popular conocida o una dieta alternativa. Se midió cambio en el peso corporal, c-LDL, c-HDL, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y proteína C reactiva a los seis y 12 meses de seguimiento.

Se incluyeron 121 ensayos elegibles con 21,942 pacientes y se informaron sobre 14 dietas con nombre y tres dietas de control. En comparación con la dieta habitual, las dietas bajas en carbohidratos y grasas tuvieron un efecto similar a los seis meses sobre la pérdida de peso (4.63 v 4.37 kg, ambas con certeza moderada) y la reducción de la PA sistólica (5.14 mmHg, certeza moderada v 5.05 mm Hg, baja certeza) y PA diastólica (3.21 v 2.85 mmHg, ambas con certeza baja). Las dietas moderadas de macronutrientes resultaron en una pérdida de peso ligeramente menor y reducciones de la PA. Las dietas bajas en carbohidratos tuvieron menos efecto que las dietas bajas en grasas y las dietas moderadas en macronutrientes en la reducción del colesterol LDL (1.01 mg/dL, baja certeza v 7.08 mg/dL, certeza moderada v 5.22 mg/dL, certeza mode-

rada, respectivamente) pero un aumento en el colesterol HDL (2.31 mg/dL, certeza baja), mientras que bajo en grasa (-1.88 mg/dL, certeza moderada) y macronutriente moderado (-0.89 mg/dL, certeza moderada) no lo hizo. Entre las dietas con nombre populares, aquellas con el mayor efecto sobre la reducción de peso y la PA en comparación con la dieta habitual fueron Atkins (peso 5.5 kg, PA sistólica 5.1 mm Hg, PA diastólica 3.3 mmHg), DASH (3.6 kg, 4.7 mmHg, 2.9 mmHg, respectivamente), y Zona (4.1 kg, 3.5 mmHg, 2.3 mmHg, respectivamente) a los seis meses (todos con certeza moderada). Ninguna dieta mejoró significativamente los niveles de colesterol HDL o proteína C reactiva a los seis meses. En general, la pérdida de peso disminuyó a los 12 meses entre todos los patrones de macronutrientes y las dietas populares con nombre, mientras

que los beneficios para los factores de riesgo CV de todas las intervenciones, excepto la dieta Mediterránea, esencialmente desaparecieron.

Los autores concluyen, que la evidencia de certeza moderada muestra que la mayoría de las dietas de macronutrientes, durante seis meses, resultan en una pérdida de peso moderada y mejoras sustanciales en los factores de riesgo CV, particularmente la PA. A los 12 meses, los efectos sobre la reducción de peso y las mejoras en los factores de riesgo CV desaparecen en gran medida.

QUÉ ES LO QUE YA SE SABE SOBRE ESTE TEMA

- Una gran cantidad de recomendaciones han sugerido una variedad de programas dietéticos para el control del peso y la

reducción del riesgo CV, principalmente dietas de estilo Mediterráneo y DASH. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis de ensayos aleatorios han sugerido que las diferencias en la pérdida de peso entre las dietas populares son pequeñas e improbables para ser de importancia para aquellos que buscan perder peso, mientras que los metaanálisis han arrojado resultados contradictorios para la reducción del riesgo CV. Los metaanálisis por parejas son limitados para examinar el mérito relativo del rango de las dietas populares con nombre, y no hay una revisión exhaustiva de efectividad comparativa, utilizando metaanálisis en red de dietas tanto para la pérdida de peso como para los factores de riesgo cardiovascular.

LO QUE AGREGA ESTE ESTUDIO

- Basado en 121 ensayos aleatorizados con 21,942 pacientes, las dietas bajas en carbohidratos (p. Ej., Atkins, Zone), bajas en grasas (p. Ej., Ornish) y macronutrientes moderados (p. Ej., DASH, Mediterránea) tenían, en comparación con la dieta habitual, evidencia convincente de modesta reducción en el peso y una reducción potencialmente importante en la PA sistólica y diastólica a los seis meses. La reducción de peso a los 12 meses de seguimiento disminuyó, y aparte de la dieta Mediterránea para la reducción de c-LDL, las mejoras en los factores de riesgo CV desaparecieron en gran medida. Las diferencias entre las dietas fueron típicamente pequeñas a triviales y a menudo basadas en evidencia de baja certeza.

Asociaciones de la ingesta de grasas y carbohidratos con mortalidad y enfermedad cardiovascular

Ho F. K., Gray S. R., Welsh P., Petermann-Rocha F., Foster H., Waddell H. **Associations of fat and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality: prospective cohort study of UK Biobank participants** *BMJ* 2020;368 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m688> (publicado el 18 de marzo de 2020)

El objetivo fue investigar la asociación de la ingesta de macronutrientes con la mortalidad por toda causa y enfermedad cardiovascular (ECV), y las implicaciones para el asesoramiento dietético.

Se trata de un estudio prospectivo basado en la población donde 195,658 de los 502,536 participantes en el Biobanco del Reino Unido completaron al menos un cuestionario dietético y fueron incluidos en los análisis. La dieta se evaluó utilizando Oxford WebQ, un cuestionario de recuerdo de 24 horas basado en la web, y las ingestas de nutrientes se estimaron utilizando la metodología estándar. Las principales medidas fueron mortalidad por toda causa e incidencia de ECV.

De los participantes 4,780 (2.4%) murieron durante un seguimiento promedio de 10.6 (rango 9.4-13.9) años, y 948 (0.5%) y 9,776 (5.0%) experimentaron eventos de ECV fatales y no fatales, respectivamente, durante un promedio de 9.7 (rango 8.5-13.0) años de seguimiento. Se encontraron asociaciones no lineales para muchos macronutrientes. La ingesta de carbohidratos mostró una asociación no lineal con la mortalidad; sin asociación al 20-50% de la ingesta total de energía, pero una asociación positiva al 50-70% de la ingesta de energía (3.14 v 2.75 por 1000 personas/año, HR promedio 1.14, IC del 95% 1.03 a 1.28 (60-70% v 50% de energía)). Se observó un patrón similar para el azúcar, pero no para el almidón o la fibra. Una mayor ingesta de grasas monoinsaturadas (2.94 v 3.50 por 1000 personas/año, HR promedio 0.58, 0.51 a 0.66 (20-25% v 5% de energía)) y una menor ingesta de grasas poliinsaturadas (2.66 v 3.04 por 1000 personas/año, 0.78, 0.75 a 0.81 (5-7% v 12% de energía) y grasas saturadas (2.66 v 3.59 por 1000 personas/año, 0.67, 0.62 a 0.73 (5-10% v 20% de energía) se asociaron con menor riesgo de mortalidad. Se desarrolló una matriz de riesgo dietético para ilustrar cómo se puede dar asesoramiento dietético basado en el consumo actual.



En conclusión, muchas asociaciones entre la ingesta de macronutrientes y los resultados de salud no son lineales. Por lo tanto, el asesoramiento dietético podría adaptarse a la ingesta actual. Las pautas dietéticas sobre macronutrientes (p. Ej., carbohidratos) también deben tener en cuenta las asociaciones diferenciales de sus componentes (p. Ej., azúcar y almidón).

Qué es lo que ya se sabe sobre este tema

A menudo se supone que las asociaciones entre macronutrientes y salud son lineales, especialmente en el análisis de sustitución isocalórica. Se sugirió que la ingesta de carbohidratos tiene una asociación lineal o curvilínea lineal con el riesgo de mortalidad y enfermedad cardiovascular.

QUÉ AGREGA ESTE ESTUDIO

En este estudio, muchas de las asociaciones entre la ingesta de macronutrientes y la salud (riesgo de mortalidad y enfermedad car-

diovascular) no fueron lineales, y los componentes de los carbohidratos (azúcar total y almidón) tenían una asociación diferencial con la salud. adaptado a la ingesta actual y la consideración dada a los componentes de los macronutrientes

LLEVAR EL MENSAJE A CASA

Este estudio prospectivo basado en la población utilizó datos de 195,658 participantes en el estudio Biobank del Reino Unido para examinar la relación entre la ingesta de macronutrientes y dos resultados, la mortalidad por todas las causas y la incidencia de ECV. El seguimiento medio fue de 10.6 años, tiempo durante el cual el 2.4% de los participantes fallecieron, el 0.5% experimentó un evento ECV fatal y el 5.0% experimentó un evento ECV no fatal. No hubo asociación entre la ingesta de carbohidratos y la mortalidad cuan-

do la ingesta de carbohidratos representaba del 20% al 50% de la ingesta total, pero se desarrolló una asociación positiva cuando la ingesta de carbohidratos fue del 50% al 70% de la ingesta total de energía. Aunque esta relación no estaba presente para el almidón o la fibra, el consumo de azúcar mostró un patrón similar al consumo de carbohidratos. La menor ingesta de grasas poliinsaturadas, una menor ingesta de grasas saturadas y una mayor ingesta de grasas monoinsaturadas se asociaron con un menor riesgo de mortalidad.

Este estudio encontró relaciones tanto lineales como no lineales entre la ingesta de macronutrientes y el riesgo de mortalidad y la incidencia de ECV. Los autores sugieren adaptar las recomendaciones y distinguir cuidadosamente los tipos de macronutrientes como el almidón y el azúcar.

¿Puede el IMC afectar la supervivencia al tomar una estatina?

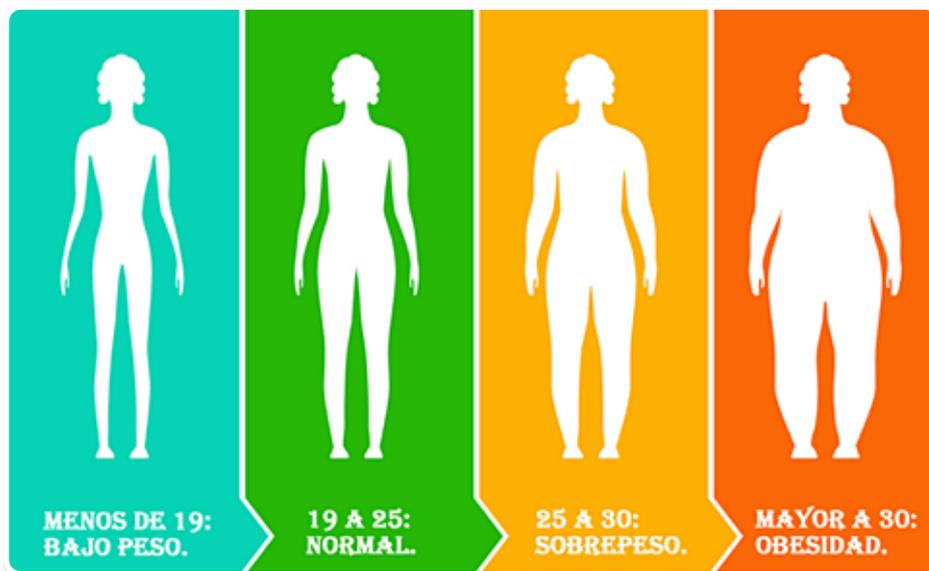
Khan SU, Khan MU, Riaz H, Krupica T Alkhouli M, Navarese EP, et al. Meta-analysis of the Relation of Body Mass Index to Cardiovascular Outcomes in Patients Receiving Intensive Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering Therapy. *Am J Cardiol* 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31898964>

El impacto del índice de masa corporal (IMC) en los resultados cardiovasculares en pacientes que reciben terapia intensiva de reducción de c-LDL es incierto. ¿Puede

el IMC modular las amenazas de ECV en pacientes de alto riesgo que usan estatinas? Para abordar esta pregunta, utilizaron un metanálisis para comparar el IMC en pacientes que participaron en los grandes ensayos de punto final cardiovascular que compararon diferentes estrategias de reducción de lípidos.

Incluyeron 29 ensayos clínicos controlados aleatorios (N = 365,766) desde el inicio hasta abril de 2019. Los pacientes se agruparon en estudios intensivos de reducción de c-LDL (estatinas, estatinas + ezetimiba o iPCSK9) y estrategias menos intensivas (control activo menos potente o placebo). Se utilizaron análisis de metarregresión y regresión para examinar el impacto del IMC en las complicaciones de las ECV.

Al comparar los dos grupos de estrategias, intensiva versus menos intensiva, cada aumento de 1 kg/m² de IMC se asoció con un riesgo aumentado de 7% de muerte por ECV, HR: 1.07 (1.02-1.13); un riesgo 3% mayor de muerte por todas las causas, HR 1.03 (0.99-1.06); Aumento del riesgo del 6% para el IAM; HR: 1.06 (1.02-1.09), una probabilidad 8% mayor de revascularización; HR: 1.08 (1.03-1.12); Riesgo MACE montado 4%; HR: 1.04 (1.01-1.07). Los pacientes en los que el IMC era <25 kg/m² estaban mejor protegidos (criterios de valoración CV y mortalidad) mediante un tratamiento hipolipemiente de alta intensidad en comparación con los pacientes con un IMC



>30/m². Los autores proporcionan algunas explicaciones posibles para este hallazgo: los pacientes con un IMC elevado tienen un mayor riesgo de ECV/mortalidad; El aumento del IMC se

asocia con un aumento de TG/c-HDL bajo pero un impacto marginal en las concentraciones de c-LDL. Los regímenes de reducción de lípidos utilizados en los estudios de este metanálisis emplearon fármacos que redujeron el c-LDL, con o sin propiedades limitantes de reducción de TG. La inflamación también podría desempeñar un papel; Los niveles plasmáticos de PCRhs son más altos en pacientes obesos; Esto se asocia con la progresión / inestabilidad de la placa y un mayor riesgo de ECV. La expresión del receptor de LDL se reduce en pacientes obesos, lo que limita la eficacia de las estatinas.

En general, se demostró que la reducción intensiva de c-LDL proporciona los mejores beneficios en pacientes no obesos, subrayando que los factores de riesgo de estilo de vida óptimos deben seguir siendo una prioridad en pacientes con alto riesgo de ECV, incluso cuando se tratan de manera óptima con medicamentos para reducir el c-LDL.

En conclusión, los pacientes con IMC normal tratados con regímenes intensivos de reducción de c-LDL pueden obtener un beneficio clínico mayor en comparación con los pacientes con IMC mayor. Los resultados podrían deberse a la mayor tasa de mortalidad de pacientes obesos que puede disminuir artificialmente la eficacia de la terapia, o debido a una verdadera limitación terapéutica en estos pacientes.

Terapia combinada ezetimiba mas estatina vs estatina: metaanálisis

Yu M, Liang C, Kong Q, Wang Y, Li M. Efficacy of combination therapy with ezetimibe and statins versus a double dose of statin monotherapy in participants with hypercholesterolemia: a meta-analysis of literature. *Lipids Health Dis.* 2020 Jan 4;19(1):1. doi: 10.1186/s12944-019-1182-5.

El objetivo de este estudio fue comparar y resumir los efectos que alteran los lípidos de la terapia combinada con ezetimiba y estatinas (E/S) y una dosis doble de monoterapia con estatinas (D/S) en pacientes con hipercolesterolemia.

Realizaron una búsqueda en 2 bases de datos médicas, PubMed y EMBASE para identificar todos los estudios relevantes. Realizaron un metaanálisis para aclarar la eficacia en los dos grupos. Solo un estudio controlado aleatorio doble ciego (ECA) de evaluación de la eficacia en los dos grupos, uno con ezetimiba y estatinas y otro con dosis doble de estatina en participantes con hipercolesterolemia que examinaron el c-LDL, el colesterol total (TC) y el c-HDL.

Un total de 11 estudios doble ciego, activos o placebo-control con 1,926 adultos con hipercolesterolemia asignados al azar a ezetimiba 10 mg añadidos a las estatinas (N = 994) o la titulación de estatinas (duplicación) (N = 932) se agruparon para el meta-análisis global. El resultado mostró que los participantes en el grupo E/S obtienen niveles de c-LDL evidentemente más bajos [DM = -13.14 mg/dL, IC del 95% (-16.83, -9.44), p = 0.00001] y concentración de TC [DM = -23.79 mg/dL, IC

95% (-38.65, -8.93), p = 0.002] desde el inicio hasta el seguimiento, en comparación con el grupo D/S. Además, no observaron diferencias significativas entre los grupos para las concentraciones de c-HDL [DM = 0.46 mg/dL, IC del 95% (-1.14, 2.06), p = 0.57]. Según el análisis de subgrupos, la combinación de ezetimiba y atorvastatina (10 mg) [DM = -16.98 mg/dL, p <0.0001] o simvastatina (20 mg) [MD = -17.35 mg/dL, p <0.0001] mostraron una mayor capacidad para reducir el c-LDL que la combinación

de ezetimiba y rosuvastatina (10 mg) [DM = -9.29 mg/dL, p = 0.05]. La eficacia del tratamiento a corto plazo (tiempo final entre 6 y 16 semanas) y a largo plazo (52 semanas) en el c-LDL entre dos grupos no mostró diferencias significativas.

En conclusión, la adición de ezetimiba a la estatina parece ser más efectiva para reducir las concentraciones de c-LDL y TC que duplicar la dosis de estatina.



Efectos farmacológicos y clínicos del Apixaban

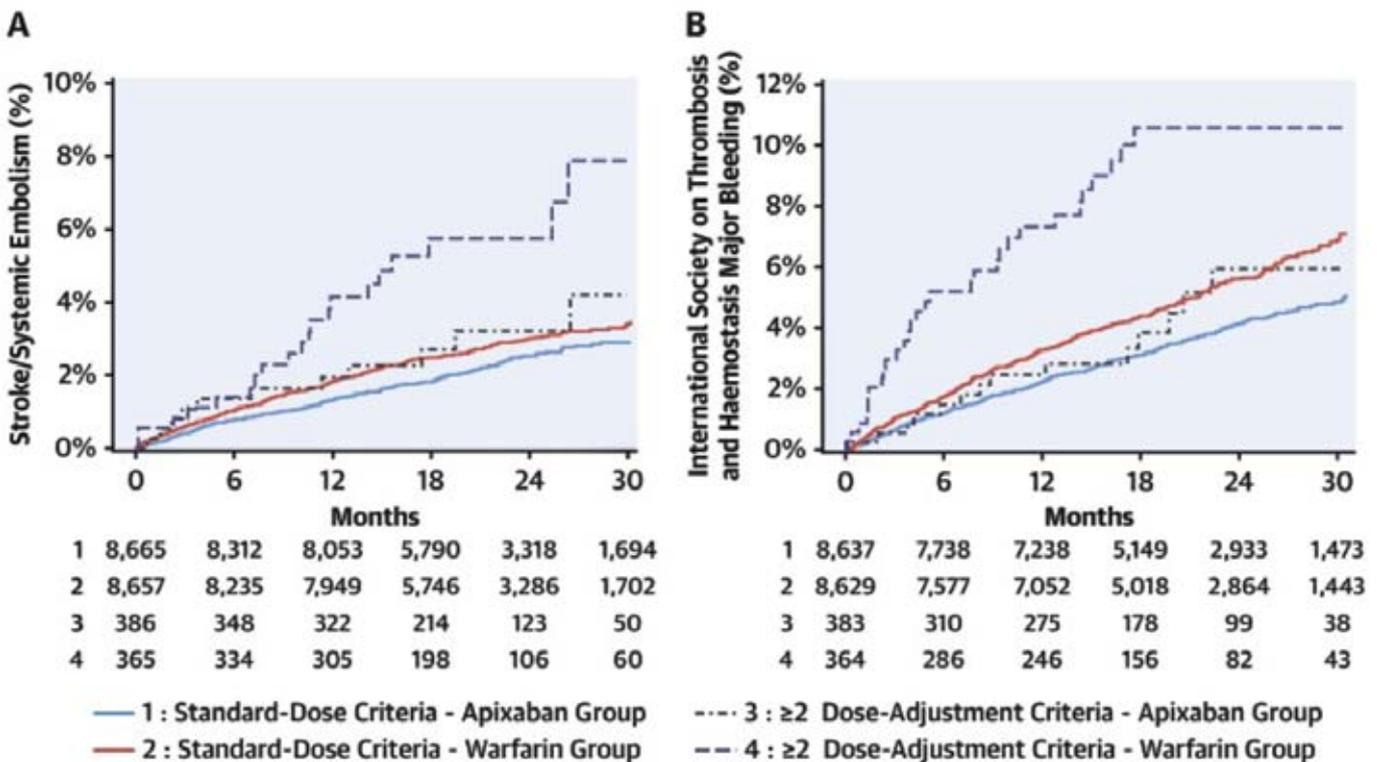
Zeito M, Giczewska A, Lopes RD, Wojdyla DM, Christersson C, Siegbahn A and coll. ARISTOTLE Investigators. Clinical and Pharmacological Effects of Apixaban Dose Adjustment in the ARISTOTLE Trial *J Am Coll Cardiol* 2020;75, (10): 1145-1155

En el estudio ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), los pacientes con fibrilación auricular y ≥ 2 criterios de ajuste de dosis (edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina ≥ 1.5 mg/dL [133 $\mu\text{mol/L}$]) fueron aleatorizados para recibir apixaban 2.5 mg dos veces al día o warfarina. El propósito de este estudio fue describir los efectos del ajuste de la dosis de apixaban en los resultados clínicos y farmacológicos.

Se incluyeron pacientes que recibieron la dosis correcta del fármaco del estudio (n = 18,073). El efecto de apixaban 2.5 mg dos veces al día versus warfarina en la farmacocinética de la población, el dímero D, el fragmento de protrombina 1 + 2 (PF1 + 2) y los resultados clínicos se compararon con la dosis estándar (5 mg dos veces al día).

Los pacientes que recibieron 2.5 mg de apixaban dos veces al día exhibieron una exposición más baja de apixaban (área media bajo la curva de tiempo de concentración en estado estacionario 2.720 ng/mL frente a 3.599 ng/mL; p <0.0001) que aquellos que recibieron la dosis estándar. En pacientes con ≥ 2 criterios de ajuste de dosis, las reducciones en los dímeros D (interacción p = 0.20) y PF1 + 2 (interacción p = 0.55) fueron consistentes con los observados en la población de dosis estándar. Los pacientes con ≥ 2 criterios de ajuste de dosis (n = 751) tenían un riesgo más alto de accidente cerebrovascular / embolia sistémica, hemorragia mayor y muerte por todas las causas que la población de dosis estándar (criterio de ajuste de dosis 0 o 1, n = 17,322). El efecto de apixaban 2.5 mg dos veces al día versus warfarina en la población de criterios de ajuste de dosis ≥ 2 fue consistente con la dosis estándar en las reduccio-

CENTRAL ILLUSTRATION: Apixaban Dose Adjustment



Zeitouni, M. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(10):1145-55.

nes en apoplejía o embolia sistémica (interacción $p = 0.26$), hemorragia mayor (interacción $p = 0.25$) y muerte (interacción $p = 0.72$).

En conclusión, las concentraciones de fármaco Apixaban fueron más bajas en pacientes que recibieron 2.5 mg dos veces al día en comparación con 5 mg dos veces al día. Sin embargo, los efectos del ajuste de la dosis de apixaban a 2.5 mg versus warfarina fueron consistentes para los biomarcadores de coagulación y los resultados clínicos, proporcionando datos tranquilizadores sobre la eficacia y la seguridad.

LLEVAR MENSAJE A CASA

- Los pacientes con fibrilación auricular y dos o más criterios de

ajuste de dosis tratados con apixaban 2.5 mg dos veces al día fueron considerados para evaluar los efectos del ajuste de dosis en los resultados clínicos y farmacológicos. Aunque la exposición a apixaban fue menor en pacientes con dosis ajustadas en comparación con aquellos que recibieron la dosis estándar, las reducciones en los dímeros D y PF1 + 2 fueron comparables en las dos poblaciones. Del mismo modo, la eficacia de la dosis más baja para prevenir el ictus o la embolia sistémica y la muerte fue similar a la de la dosis estándar.

- La dosis más baja de apixaban para pacientes con dos o más criterios de ajuste de dosis parece ser segura y efectiva.

Hemorragia reducida con Apixaban vs Warfarina en pacientes con FA y enfermedad renal crónica avanzada

Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, Hohnloser SH, Wojdyla DM, Garonzik S. *Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease* 10.1161/ CIRCULATION.AHA.119.044059

En comparación con la población general, los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERC) tienen una carga >10 veces mayor de fibrilación auricular (FA). Se dispone de datos limitados que guían el uso de anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K en esta población.

En este estudio compararon la seguridad de apixaban con warfarina en 269 pacien-

tes con FA y ERC avanzada (definida como aclaramiento de creatinina [CrCl] 25-30 mL/min) reclutados en el ARISTOTLE. Se utilizaron modelos proporcionales de Cox para estimar las razones de riesgo (HR) para hemorragias graves y graves o clínicamente no relevantes (CRNM).

Entre los pacientes con CrCl 25-30 mL/min, el apixaban causó menos hemorragia mayor (HR 0.34, IC del 95%: 0.14-0.80) y

hemorragia grave o CRNM (HR 0.35, IC del 95% 0.17-0.72) en comparación con warfarina. Los pacientes con CrCl 25-30 mL/min asignados al azar a apixaban demostraron una tendencia hacia tasas más bajas de hemorragia mayor en comparación con aquellos con CrCl >30 mL/min (interacción $p = 0.08$) y hemorragia mayor o CRNM (interacción $p = 0.05$). Las medias diarias de áreas bajo la curva (AUCss) para apixaban

	Events Rates* (n/N) CrCl 25–30 mL/min			Events Rates (n/N) CrCl >30 mL/min			Interaction p-value
	Apixaban Rate* (Events)	Warfarin Rate* (Events)	HR (95% CI)	Apixaban Rate* (Events)	Warfarin Rate* (Events)	HR (95% CI)	
Apixaban 2.5 mg / Placebo	(n=87)	(n=85)		(n=337)	(n=317)		
Major bleeding	3.42 (4)	11.1 (11)	0.34 (0.11–1.07)	3.25 (16)	5.75 (26)	0.57 (0.31–1.07)	0.41
Major or CRNM bleeding	4.28 (5)	17.9 (17)	0.27 (0.20–0.73)	5.14 (25)	8.08 (36)	0.64 (0.38–1.06)	0.12
Apixaban 5.0 mg / Placebo	(n=48)	(n=47)		(n=8578)	(n=8567)		
Major bleeding	4.39 (3)	13.3 (8)	0.34 (0.09–1.29)	2.08 (303)	2.91 (415)	0.72 (0.62–0.83)	0.26
Major or CRNM bleeding	7.45 (5)	15.0 (9)	0.51 (0.17–1.53)	4.01 (575)	5.83 (812)	0.69 (0.62–0.77)	0.56

*Rate per 100 patient-years.

CI indicates confidence interval; CrCl, creatinine clearance; CRNM, clinically relevant non-major; HR, hazard ratio.

Table 3. Bleeding rates and hazard ratios for apixaban versus warfarin, stratified by prescribed apixaban dose

5 mg dos veces al día fueron 5,512 ng/mL* hr y 3,406 ng/mL* hr para pacientes con CrCl 25-30 mL/min o > 30 mL/min, respectivamente. Para apixaban 2.5 mg dos veces al día, la exposición media fue 2,780 ng/mL* hr para pacientes con CrCl 25-30 mL/min. Los valores de AUC para pacientes con CrCl 25-30 mL/min cayeron completamente dentro de los rangos demostrados para pacientes con CrCl >30 mL/min.

En conclusión, entre los pacientes con FA y CrCl 25-30 mL/min, apixaban causó menos sangrado que la warfarina, con reducciones aún mayores en el sangrado que en pacientes con CrCl >30 mL/min. Observaron una superposición sustancial en el rango de exposición a 5 mg de apixaban dos

veces al día para pacientes con o sin ERC avanzada, lo que respalda la dosificación convencional en pacientes con CrCl 25-30 mL/min. Se necesitan con urgencia estudios controlados aleatorios que evalúen la seguridad y la eficacia de apixaban en pacientes con ERC avanzada, incluidos aquellos que reciben diálisis.

LLEVAR MENSAJE A CASA

La carga de la fibrilación auricular (FA) es relativamente alta en pacientes ERC. Este estudio utilizó datos de los 269 participantes en el ensayo ARISTOTLE que tenían CrCl 20-30 mL/min y que fueron asignados al azar al tratamiento con apixaban o warfarina. Además de tener FA, los participantes elegibles tenían al menos un factor

de riesgo de accidente cerebrovascular. El sangrado mayor y el sangrado no mayor o clínicamente no relevante (CRNM) fueron menores en el grupo de apixaban que en el grupo de warfarina (HR, 0.34 y 0.35, respectivamente). Hubo tendencias para tasas más bajas de hemorragia mayor o CRNM en pacientes con CrCl 25-30 mL/min versus > 30 mL/min. La dosificación en estos pacientes fue consistente con la dosificación en pacientes sin ERC avanzada.

Estos datos sugieren que apixaban se asocia con menos sangrado en comparación con warfarina en pacientes con ERC avanzada, y los autores recomiendan estudios controlados aleatorios para examinar su uso en esta población de pacientes.

Manti-xa apixabán
EL ANTICOAGULANTE SUPERIOR



- ✓ **Superior** en el descenso de la mortalidad por toda causa.
- ✓ **Superior** eficacia en la prevención del ICTUS y Embolia Sistémica.
- ✓ **Superior** en la reducción del sangrado mayor.

Filtración glomerular y función renal a largo plazo en terapia intensiva de la presión arterial

Collard D, Brouwer TF, Olde Engberink RHG, Zwinderman AH, Vogt L, van den Born B-JH. **Initial Estimated Glomerular Filtration Rate Decline and Long-Term Renal Function During Intensive Antihypertensive Therapy A Post Hoc Analysis of the SPRINT and ACCORD-BP Randomized Controlled Trials.** Originally published *Hypertension* 30 Mar 2020 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14659> ;0:HYPERTENSIONAHA.119.14659

La disminución de la presión arterial (PA) puede conducir a una disminución inicial en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe). Sin embargo, existe un debate sobre la cantidad de disminución de eGFR aceptable.

Realizaron un análisis post hoc del estudio ACCORD-BP (Acción para controlar el riesgo cardiovascular en diabetes-presión arterial) y del SPRINT (Ensayo de intervención de presión arterial sistólica), que aleatorizó a los pacientes a objetivos de presión arterial sistólica intensivo o estándar. Determinaron la relación entre la disminución inicial de la PA media y la TFGe. Posteriormente, estratificaron a los pacientes según el objetivo de PA y la disminución inicial de eGFR y evaluaron la relación con la disminución anual de eGFR después de 1 año.

Se analizaron un total de 13,266 pacientes con 41,126 mediciones de TFGe. Hasta 10 mmHg de disminución de la PA, el eGFR no cambió. De aquí en adelante, hubo una disminución lineal de 3.4% eGFR

(IC 95%, 2.9%–3.9%) por cada 10 mmHg de disminución de la PA media. La disminución observada de eGFR basada en el 95% de los sujetos varió del 26% después de 0 mm Hg al 46% con una disminución de la PA media de 40 mmHg. No hubo diferencia en la pendiente de TFGe ($P = 0.37$) según la disminución inicial de la TFGe y el objetivo de PA, con una disminución de 1.24 (IC del 95%, 1.09–1.39), 1.20 (IC del 95%, 0.97–1.43) y 1.14 (IC del 95%, 0.77–1.50) en el estrato de 5%, 5% a 20% y > 20% durante intensivo y 0.95 (IC 95%, 0.81–1.09), 1.23 (IC 95%, 0.97–1.49) y 1.17 (IC 95%, 0.65–1.69) mL/min por 1.73 m² por año durante el tratamiento estándar. En pacientes con alto riesgo CV con y sin diabetes mellitus, no encontramos asociación entre la TFGe inicial y la disminución anual de TFGe durante el tratamiento de reducción de la PA.

Estos resultados respaldan que se puede aceptar una disminución de la TFGe hasta un 20% después de la disminución de la PA y sugieren que el límite se puede extender hasta un 46% dependiendo de la reducción de la PA lograda.

La cirugía bariátrica mejora los resultados cardiovasculares a largo plazo

Moussa O, Ardisino M, Heaton T, Tang A, Khan O, Ziprin P, et al. **Effect of bariatric surgery on long-term cardiovascular outcomes: a nationwide nested cohort study** *European Heart Journal*, ehaa069, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa069>

Este estudio tiene como objetivo evaluar el efecto a largo plazo de la cirugía bariátrica en los resultados cardiovasculares de los pacientes con obesidad.

Se realizó un estudio de cohorte dentro del Clinical Practice Research Datalink. La cohorte del estudio incluyó a los 3,701 pacientes en la base de datos que se habían sometido a cirugía bariátrica y 3,701 controles pareados de índice de masa corporal, edad y sexo. El objetivo primario fue la combinación de infarto de miocardio fatal o no fatal e ictus isquémico fatal o no fatal. Los puntos finales secundarios incluyeron infarto de miocardio mortal o no mortal, ictus isquémico mortal o no mortal, insuficiencia cardíaca incidente y mortalidad. El seguimiento medio alcanzado fue de 11.2 años.

Los pacientes que se habían sometido a cirugía bariátrica tuvieron una incidencia significativamente menor de eventos CV

adversos importantes [HR 0.410, IC del 95%: 0.274-0.615; $P < 0.001$]. Esto se debió principalmente a una reducción en el infarto de miocardio (HR 0.412, IC 95% 0.280-0.606; $P < 0.001$) y no en el accidente cerebrovascular isquémico agudo (HR 0.536, IC 95% 0.164-1.748; $P = 0.301$). También se observó una reducción en nuevos diagnósticos de insuficiencia cardíaca (HR 0.403, IC 95% 0.181-0.897; $P = 0.026$) y mortalidad (HR 0.254, IC 95% 0.183-0.353; $P < 0.001$).

En conclusión, los resultados de este gran estudio de cohorte a nivel nacional respaldan la asociación de la cirugía bariátrica con un menor riesgo a largo plazo de eventos cardiovasculares importantes e insuficiencia cardíaca incidente en pacientes con obesidad.

LLEVAR MENSAJE A CASA

- Los pacientes con obesidad que se sometieron a cirugía bariátrica y una cohorte



de controles fueron seguidos durante una media de 11.2 años para evaluar el efecto de la cirugía bariátrica en los resultados cardiovasculares. El riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes, particularmente infarto de miocardio, fue significativamente menor en el grupo de intervención en comparación con el grupo control. La cirugía bariátrica también se asoció con una reducción en la insuficiencia cardíaca incidente pero no con una reducción en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico agudo.

Efectos de probióticos en pacientes hipertensos: Metaanálisis

Chi C, Li C, Wu D, Buys N, Wang W, Fan H, et al. **Effects of Probiotics on Patients with Hypertension: a Systematic Review and Meta-Analysis** *Curr Hypertens Rep.* 2020 Mar 21; 22(5): 34



Este metaanálisis y revisión sistemática se realizó para evaluar el efecto de los probióticos sobre la presión arterial, el índice de masa corporal (IMC) y los cambios de glucosa en sangre en pacientes con hipertensión.

Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Cochrane, Embase y ProQuest utilizando una combinación de MeSH y texto libre, desde el inicio de estas bases de datos hasta el 20 de enero de 2020, sin restricciones de idioma. El método cuantitativo de la escala PEDro se utilizó para evaluar la calidad de los estudios incluidos. Se utilizaron los modelos de efectos aleatorios para estimar los resultados, con heterogeneidad entre los estudios evaluados mediante la estadística Q de Cochran.

Se incluyeron 14 estudios publicados entre 2002 y 2019, informan-

do los resultados de 846 participantes con hipertensión. Una reducción significativa en PA sistólica por - 2.05 mmHg (IC 95% - 3.87, -0.24, P = 0.03), PA diastólica por - 1.26 mmHg (IC 95% - 2.51, -0.004, P = 0.047), IMC por - 1.03 (95 % CI - 1.28, - 0.97, P <0.01), y glucosa en sangre por - 0.18 mmol/L (IC 95% - 0.30 - 0.05, P = 0.007) después de la intervención con probióticos.

Este metaanálisis mostró una reducción modesta pero significativa de la PA sistólica y diastólica en pacientes con hipertensión, particularmente en aquellos con DM, después de la suplementación con probióticos. Este efecto se asoció con la duración del tratamiento, la dosis y la edad del sujeto, pero no se asoció con el uso de cepas simples o múltiples. Además, el suplemento probiótico tuvo un efecto beneficioso para reducir el IMC y la glucosa en sangre.

¿La diabetes de reciente comienzo es causada por estatinas o por bajo colesterol?

Ndrepepa G, Cassese S, Xhepa E, Fusaro M, Laugwitz KL, Schunkert H, et al. **Relation of Hypocholesterolemia With Diabetes Mellitus in Patients With Coronary Artery Disease.** *Am J Cardiol* 2020. Apr 1;125(7):1026-1032. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.12.044. Epub 2020 Jan 8.

Además de las molestias musculares, los efectos pro diabéticos de las estatinas se consideran uno de los eventos adversos más comunes. La asociación entre hipocolesterolemia y diabetes mellitus (DM) en pacientes con enfermedad coronaria (CAD) sigue siendo poco investigada. Los autores realizaron este estudio para investigar si existe una asociación entre la hipocolesterolemia y las probabilidades de DM en estos pacientes.

Este estudio observacional incluyó a 14,952 pacientes con CAD: 8,592 sin estatinas (grupo sin estatinas) y 6,360 con estatinas al ingreso (grupo tratado con estatinas). La hipocolesterolemia se definió como un colesterol total dentro del primer quintil de la concentración de colesterol total (CT) (CT <157 mg/dL). La medida de resultado primario de este estudio fue la presencia de DM.

La hipocolesterolemia estuvo presente en 2,926 pacientes (20%; 1,102 pacientes sin tratamiento con estatinas y 1,824 pacientes tratados con estatinas). La DM se presentó en 1,029 pacientes con hipocolesterolemia y 2,793 pacientes sin hipocolesterolemia

(35% frente a 23%; odds ratio [OR] 1.79, IC del 95% 1.64 a 1.96; p <0.001). Después del ajuste, la hipocolesterolemia se asoció independientemente con las probabilidades de DM en todos los pacientes (OR ajustado 1.55 [1.38 a 1.74]; p <0.001), pacientes sin tratamiento con estatinas (OR ajustado 1.51 [1.25 a 1.82]; p <0.001) y estatina pacientes tratados (OR ajustado 1,64 [1,41 a 1,91]; p <0,001). Por cada 20 mg/dL de CT más bajo, las probabilidades de estar con DM aumentaron en un 14% (OR ajustado 1.14 [1.11 a 1.16]; p <0.001) sin interacción de colesterol por estatina (Pint = 0.803). La asociación entre la hipocolesterolemia y las probabilidades de DM fue impulsada por el c-LDL. Por cada 20 mg/dL de c-LDL más bajo, las probabilidades de DM aumentaron en un 14% (OR ajustado 1.14 [1.11 a 1.16]; p <0.001).

En conclusión, en pacientes con CAD, la hipocolesterolemia se asoció independientemente con las probabilidades de DM con una relación dosis-respuesta y sin interacción de colesterol por estatina.

Metaanálisis sobre los efectos de las estatinas sobre la inflamación en pacientes diabéticos

Milajerdi A, Sadeghi A, Mousavi SM, Larijani B, and Esmailzadeh A. **Influence of Statins on Circulating Inflammatory Cytokines in Patients with Abnormal Glucose Homeostasis: A Meta-Analysis of Data From Randomized Controlled Trials.** *Clinical therapeutics* 2020

La inflamación crónica aumenta los riesgos de enfermedad CV, DM 2 y cáncer. Recientemente, se han considerado los efectos antiinflamatorios de las estatinas, como medicamentos para reducir el colesterol. Este estudio revisó y resumió sistemáticamente los hallazgos anteriores de ensayos clínicos aleatorizados sobre los efectos de las estatinas en las concentraciones séricas de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR) e interleucina (IL) -6 en pacientes con homeostasis anormal de glucosa.

Realizaron búsquedas en los artículos relevantes publicados hasta octubre de 2019 en las bases de datos PubMed / MEDLINE, SCOPUS, EMBASE y Google Scholar. Incluyeron ECA si comparaban los efectos de las estatinas sobre las concentraciones séricas de PCR e IL-6 en adultos con homeostasis anormal de glucosa.

Incluyeron 17 publicaciones con 21 tamaños de efecto reclutando a 3,766 sujetos (1,895 participantes en intervención y 1,871 en grupos de control). Combinando 13 tamaños de efecto de 10 estudios, se encontró una reducción significativa en la concentración sérica de PCR después de la administración de atorvastatina (DMP, -0.35; IC del 95%, -0.54 a -0.17; $I^2 = 90.6\%$). Con base en 5 tamaños de efecto de 4 estudios, encontraron una reducción estadísticamente significativa en la concentración de IL-6 en suero después de la terapia con atorvastatina (DMP, -0.44; IC del 95%, -0.65 a -0.22; $I^2 =$



93.9%). La combinación de 6 tamaños de efecto de 5 estudios reveló una concentración sérica significativamente reducida de PCR después del tratamiento con simvastatina (DMP, -0.66; IC del 95%, -0.79 a -0.54; $I^2 = 97.6\%$).

En conclusión, la administración de atorvastatina o simvastatina en pacientes con hemostasia anormal de glucosa se asoció con una concentración reducida de PCR sérica. La terapia con atorvastatina también podría ayudar a disminuir la concentración sérica de IL-6 en estos pacientes.

Estatinas en prevención primaria en pacientes mayores de 75 años

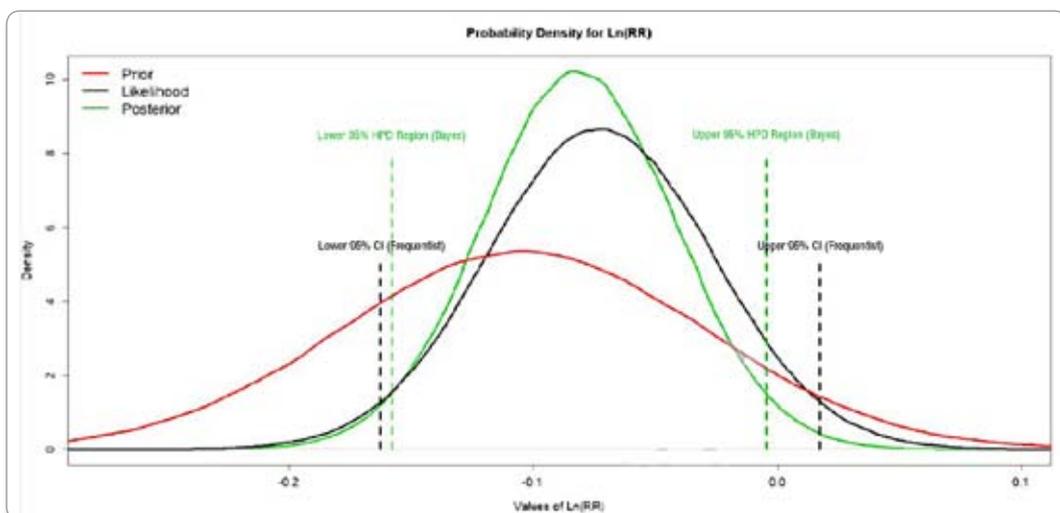
Kostis JB, Giakoumis M, Zinonos S, Cabrera J, Kostis WJ. **Meta-Analysis of Usefulness of Treatment of Hypercholesterolemia With Statins for Primary Prevention in Patients Older Than 75 Years** *The American Journal of Cardiology* (2020)

Las guías clínicas de los Estados Unidos y Europa no recomiendan el tratamiento con estatinas para la prevención primaria en pacientes con hipercolesterolemia mayores de 75 años.

Analizaron los datos de 35 ensayos controlados aleatorios en este grupo de edad donde se comparó el tratamiento con estatinas para la prevención primaria con placebo o atención habitual. Como resultado muerte por todas las causas, realizaron 2 tipos de análisis: frecuentista y bayesiano. El análisis frecuente no indicó diferencias

significativas en la mortalidad entre los casos (con estatinas) y los controles (con placebo o atención habitual, $p = 0,16$). Sin embargo, en el análisis bayesiano, los pacientes > 75 años tuvieron menor mortalidad por el tratamiento con estatinas ($p = 0.03$).

En conclusión, el análisis bayesiano indica un definido beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante del tratamiento con estatinas para la prevención primaria en pacientes mayores de 75 años de edad.



For all-cause death frequentist analysis indicated a non-significant effect for treating patients older than 75 with statins. However, using Bayesian analysis, a significant benefit in terms of all-cause death is observed. Red line is the prior distribution. Black line shows data in studies on patients older than 75. Green line is posterior distribution after consideration of the prior distribution and the data available on patients older than 75 using Bayes' rule

Liraglutida en adolescentes obesos

Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity This article was published on March 31, 2020, at NEJM.org

La obesidad es una enfermedad crónica con opciones de tratamiento limitadas en pacientes pediátricos. La liraglutida puede ser útil para controlar el peso en adolescentes con obesidad.

En este ensayo aleatorizado, doble ciego, que consistió en un período de tratamiento de 56 semanas y un período de seguimiento de 26 semanas, incluyeron adolescentes (12 a <18 años de edad) con obesidad y una respuesta deficiente a solo cambios de estilo de vida. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1: 1) para recibir liraglutida (3.0 mg) o placebo por vía subcutánea una vez al día, además de la terapia de estilo de vida. El punto final primario fue el cambio desde la línea basal en el índice de masa corporal (IMC) en la semana 56.

Un total de 125 participantes fueron asignados al grupo de liraglutida y 126 al grupo de placebo. La liraglutida fue superior al placebo con respecto al cambio desde el inicio en el puntaje de SD del IMC en la semana 56 (diferencia estimada, -0.22 ; IC del 95%, -0.37 a -0.08 ; $P = 0.002$). Se observó una reducción en el IMC de al menos 5% en 51 de 113 participantes en el grupo de liraglutida y en 20 de 105 participantes en el grupo de placebo (porcentaje estimado, 43.3% vs. 18.7%), y se observó una reducción en el IMC de al menos 10% en 33 y 9, respectivamente (porcentaje estimado, 26.1% vs. 8.1%). Se observó una mayor reducción con liraglutida que con placebo para el IMC (diferencia estimada, -4.64 puntos porcentuales) y para el peso corporal (diferencia estimada, $-4,50$ kg [para cambio absoluto] y -5.01 puntos porcentuales [para cambio relativo]). Después de



la interrupción, se observó un mayor aumento en la puntuación de desviación estándar del IMC con liraglutida que con placebo (diferencia estimada, 0.15; IC del 95%, 0.07 a 0.23).

Más participantes en el grupo de liraglutida que en el grupo de placebo tuvieron eventos adversos gastrointestinales (81 de 125 [64.8%] versus 46 de 126 [36.5%]) y eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento del ensayo (13 [10.4%] vs. 0). Pocos participantes en cualquiera de los grupos tuvieron eventos adversos graves (3 [2.4%] versus 5 [4.0%]).

En conclusión, en adolescentes con obesidad, el uso de liraglutida (3.0 mg) más terapia de estilo de vida condujo a una reducción significativamente mayor en el puntaje de desviación estándar de IMC que el placebo más la terapia de estilo de vida. (Funded by Novo Nordisk; NN8022-4180 ClinicalTrials.gov number, NCT02918279).

Metformina en pacientes con enfermedad renal diabética

Kwon S, Kim YC, Park JY, Lee J, An JN, Kim CT, The Long-term Effects of Metformin on Patients With Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online March 4, 2020

La metformina es la primera opción farmacológica para tratar la DM2. Sin embargo, el uso de este medicamento no se recomienda en personas con insuficiencia renal debido al riesgo percibido de acidosis láctica. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de la metformina en pacientes con enfermedad renal diabética tipo 2 (DKD).

Realizaron un estudio de cohorte observacional retrospectivo de 10,426 pacientes con DKD tipo 2 de dos hospitales terciarios. Los resultados primarios fueron la mortalidad por todas las causas y la progresión de la enfer-

medad renal en etapa terminal (ESRD). El resultado secundario fue la acidosis láctica asociada a metformina. Teniendo en cuenta la posibilidad de que a los pacientes con enfermedad menos grave se les prescribiera metformina, se realizó una coincidencia de puntaje de propensión (PSM).

La mortalidad por todas las causas y la ESRD incidente fueron menores en el grupo de metformina según el análisis multivariado de Cox. Debido a que los dos grupos tenían características basales significativamente diferentes, se realizó PSM. Después del emparejamiento, el uso de metformina todavía se asoció con una mortalidad por todas las causas más baja (razón de riesgo ajustada [aHR] 0.65; IC del 95%: 0.57–0.73; $P < 0.001$) y progresión de ESRD (aHR 0.67; IC del 95% 0.58–0.77; $P < 0.001$). Solo se registró un evento de acidosis láctica asociada a metformina. Tanto en el grupo original como en el PSM, el uso de metformina no aumentó el riesgo de eventos de acidosis láctica por todas las causas (aHR 0.92; IC del 95%: 0.668 a 1.276; $P 0.629$).



En conclusión, en el presente estudio retrospectivo, el uso de metformina en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERC), especialmente aquellos con ERC 3B, disminuyó el riesgo de mortalidad por todas las causas y la ERT incidente. Además, la metformina no aumentó el riesgo de acidosis láctica. Sin embargo, teniendo en cuenta los sesgos restantes incluso después de PSM, se necesitan más ensayos controlados aleatorios para cambiar la práctica del mundo real.

La PCRhs > 2.3 mg/dL, es un predictor independiente de ASCVD en participantes del ARIC

Quiispe R, Michos ED, Martin SS, Puri R, Toth PP, Suwaidi JA et al. **High-Sensitivity C-Reactive Protein Discordance With Atherogenic Lipid Measures and Incidence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Primary Prevention: The ARIC Study.** *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e013600. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32013698>

La inflamación es un factor de riesgo causal independiente para las enfermedades CV ateroscleróticas (ASCVD). Sin embargo, si la PCRhs (proteína C reactiva de alta sensibilidad) es pronóstica en varios niveles de medidas de lípidos aterogénicos, como el c-LDL, el colesterol NO HDL, la apolipoproteína B y la relación colesterol total/c-HDL, en la prevención primaria es desconocida.

Estudiaron a 9,748 participantes del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) que estaban libres de ASCVD al inicio del estudio (visita 4, 1996–1998) y tenían mediciones de lípidos, apolipoproteína B y PCRhs. Utilizaron modelos de Cox ajustados a multivariantes para estimar el riesgo de eventos ASCVD incidentes asociados con los niveles de PCRhs (menor que/mayor que o igual a la media) en individuos donde se combinaron medidas de triple lípidos (c-LDL + No HDL colesterol + apolipoproteína B) o las medidas cuádruples combinadas [colesterol triple + CT/HDL] fueron menores que versus mayores o iguales que los puntos de corte medios.

La edad media de los participantes fue de 62.6 ± 5.6 años; 59% mujeres, 22% negras. Hubo 1,574 eventos de ASCVD durante un seguimiento medio (rango intercuartil) de 18.4 (12.8–19.5) años, y la discordancia entre las medidas de PCRhs y lípidos fue prevalente en el 50% de la población. La PCRhs mayor o igual a la media (2.4 mg/L), en comparación con menor a la media, se asoció con un mayor riesgo de ASCVD en individuos con niveles inferiores a la media del triple (razón de riesgo ajustada, 1.33; IC 95%, 1.09–1.60) y cuádruple (HR ajustada, 1.47; IC 95%, 1.18–1.85) medidas lipídicas. Tal aumento del riesgo fue consistente entre individuos con riesgo estimado bajo (<7.5%) o alto (≥7.5%) según la ecuación de cohorte agrupada. No hubo interacciones por sexo, diabetes mellitus o uso de estatinas.

En conclusión, estos hallazgos sugieren que la inflamación se asocia independientemente con ASCVD, no dependiente de los niveles de lípidos aterogénicos y el puntaje de riesgo de ecuación de cohorte agrupada en individuos sin ASCVD conocida.

PERSPECTIVA CLÍNICA

¿Qué es nuevo?

- En una cohorte de prevención primaria de EE. UU., La discordancia entre los

niveles de PCRhs, un marcador de inflamación subclínica y lípidos aterogénicos fue común usando diferentes definiciones de discordancia (≈50% usando la definición de los puntos de corte promedio), y elevada PCRhs aumentó constantemente el riesgo de ASCVD en individuos, independientemente de su riesgo absoluto inicial determinado por varias medidas de lípidos aterogénicos y la puntuación de la ecuación de cohorte agrupada.

- Las personas con niveles favorables de lípidos aterogénicos (c-LDL, No HDLcolesterol, apolipoproteína B y CT/HDL, todos relativamente bajos), pero un nivel de PCRhs discordantemente elevado, tuvieron un 30% a un 60% mayor riesgo relativo de desarrollar eventos de ASCVD durante un largo período de tiempo (seguimiento medio ≈18 años) en comparación con aquellos con menor PCRhs; los individuos con niveles de lípidos aterogénicos desfavorables (todos relativamente altos) y un nivel elevado de PCRhs tenían un riesgo ASCVD similarmente mayor.
- Las personas con niveles más altos de PCRhs también tenían un riesgo independientemente mayor de incidencia de insuficiencia cardíaca y mortalidad por todas las causas en comparación con aquellos con niveles más bajos de PCRhs.

¿Cuáles son las implicaciones clínicas?

- Los niveles de PCRhs deben considerarse regularmente junto con las medidas de lípidos aterogénicos en un enfoque holístico y personalizado basado en el riesgo para la evaluación del riesgo de ASCVD y la prevención primaria.
- Los niveles elevados de PCRhs pueden servir como un potenciador del riesgo independiente del riesgo absoluto inicial determinado por varias medidas de lípidos aterogénicos y la puntuación de riesgo de la ecuación de cohorte agrupada.
- Las personas con elevada PCRhs también pueden beneficiarse de un estilo de vida antiinflamatorio intensivo y también posiblemente de medicamentos antiinflamatorios como la terapia con estatinas de alta intensidad o la colchicina; sin embargo, esto requiere una validación prospectiva adicional en ensayos clínicos.

Las estatinas reducen la dispersión de QTC y las arritmias ventriculares asociadas en pacientes con IAM-STE

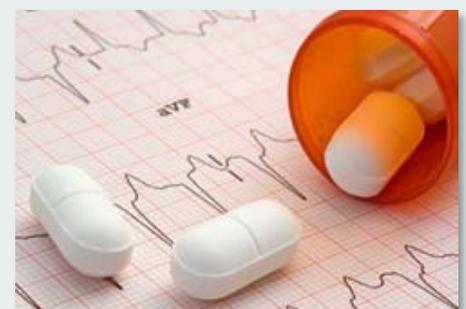
Munhoz DB, Carvalho LSF, Venancio FNC, Rangel de Almeida OL, Quinaglia E Silva JC, Coelho-Filho OR, et al. **Statin Use in the Early Phase of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Is Associated With Decreased QTc Dispersion.** *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020 May;25(3):226-231. doi: 10.1177/1074248420902302. Epub 2020 Feb 3.

Aunque existen pruebas sólidas que respaldan el uso de la terapia con estatinas después del infarto de miocardio (IM), existen algunas lagunas mecanísticas con respecto a los beneficios de esta terapia al inicio del IM. Entre los posibles mecanismos beneficiosos, las estatinas pueden mejorar la estabilidad eléctrica del miocardio y reducir la arritmia ventricular potencialmente mortal, como se informó en condiciones clínicas estables. Este estudio fue diseñado para evaluar si este mecanismo también podría ocurrir durante la fase aguda del IM.

Los pacientes consecutivos con IM y elevación del segmento ST fueron tratados sin estatina (n = 57) o con una dosis de simvastatina de 20 a 80 mg (n = 87) dentro de las primeras 24 horas después del inicio de los síntomas de IM. Los pacientes se sometieron a electrocardiografía digital dentro de las primeras 24 horas y al tercer y quinto día después del IM. La dispersión QTC (QTcD) se midió con y sin las ondas U.

Aunque los valores de QTcD fueron equivalentes entre los grupos el primer día (80.6 ± 36.0 frente a 80.0 ± 32.1; P = 0.36), fueron más cortos entre los individuos que usaron simvastatina que en aquellos que no recibieron estatinas en el tercero (90.4 ± 38.6 frente a 86.5 ± 36.9; P = .036) y quinto día (73.1 ± 31 vs 69.2 ± 32.6; P = .049). Obtuvieron resultados similares al analizar la duración de QTcD, incluida la onda U. Todos los valores se ajustaron mediante un modelo ANCOVA después de la coincidencia de puntaje de propensión.

Los autores concluyen, que las estatinas administradas dentro de las 24 horas posteriores al IM con elevación del segmento ST redujeron la dispersión de QTc, lo que puede atenuar el sustrato para arritmias ventriculares potencialmente mortales.

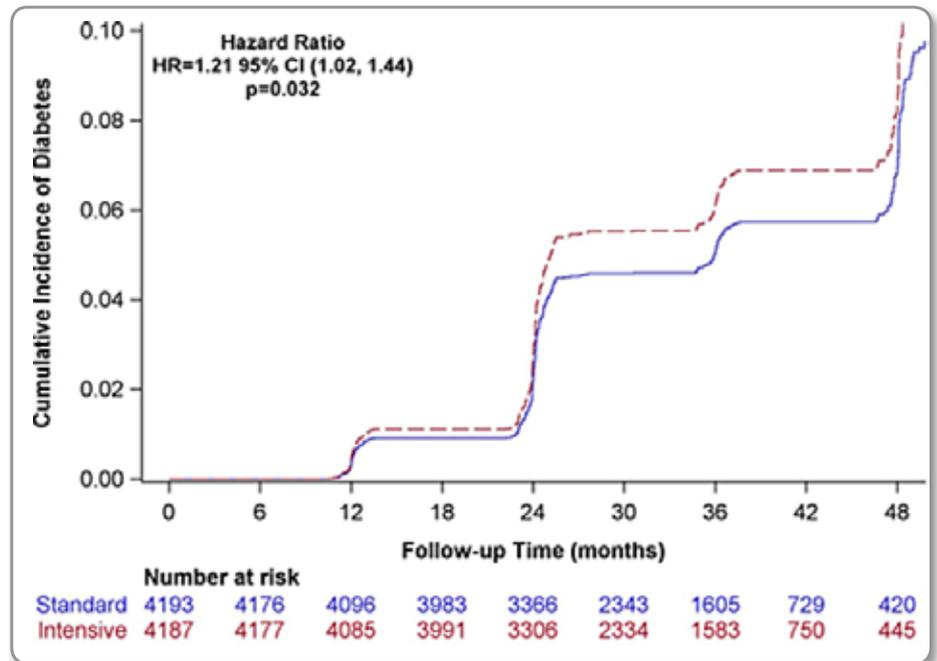


Control de la PA e incidencia de DM

Roumie CL, Hung AM, Russell GB, Basile J, Kreider KE, Nord J, et al for the SPRINT Research Group **Blood Pressure Control and the Association With Diabetes Mellitus Incidence Results From SPRINT Randomized Trial** *Hypertension*. 2020; 75:331–338,

El estudio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) demostró reducción de resultados CV. Evaluaron la incidencia de DM en este ensayo aleatorizado que comparó la estrategia de PA intensiva (PA sistólica <120 mm Hg) versus la estrategia estándar (<140 mm Hg). Los participantes tenían ≥50 años de edad, con 130 a 180 mm Hg de PA sistólica y un mayor riesgo CV. Los participantes fueron excluidos si tenían DM, enfermedad renal poliúrica, proteinuria >1 g/d, insuficiencia cardíaca, demencia o accidente cerebrovascular. Las exclusiones post randomización incluyeron participantes que tenían glucosa en sangre ≥126 mg/dL (6,99 mmol/L) o con hipoglucemia.

El resultado fue DM incidente: glucosa en sangre en ayunas ≥126 mg/dL (6,99 mmol/L), autoinforme de DM o nuevo uso de hipoglucemiantes. El resultado secundario fue glicemia alterada en ayunas (100–125 mg/dL [5.55–6.94 mmol/L]) entre aquellos con normoglucemia (<100 mg/dL [5.55 mmol/L]). Hubo 9,361 participantes asignados al azar y 981 excluidos, lo que arrojó 4,187 y 4,193 participantes asignados a estrategias intensiva y estándar. Hubo 299 eventos de incidencia de DM (2.3% por año) para intensivos y 251 eventos (1.9% por año) para estándar, tasas de 22.6 (20.2–25.3) versus 19.0 (16.8–21.5) eventos por 1000 personas-año de tratamiento, respectivamente



(HR ajustada, 1.19 [IC 95%, 0.95–1.49]). Las tasas de glucosa alterada en ayunas fueron 26.4 (24.9–28.0) y 22.5 (21.1–24.1) por 100 personas-año para estrategias intensiva y estándar (HR ajustada, 1.17 [1.06–1.30]).

En conclusión, la estrategia de tratamiento intensivo no se asoció con un aumento de la DM, pero sí con más glucosa alterada en ayunas. Los riesgos y beneficios de los objetivos de PA intensiva deben tenerse en cuenta en los objetivos de tratamiento individualizado del paciente.

Inercia terapéutica en hipertensión

Sabio R., Parodi R., Coca A. **Impacto de los sesgos cognitivos en la inercia terapéutica en hipertensión arterial: no todo es lo que parece.** *Hipertens Riesgo Vasc* 2020; 37:78-81

La inercia terapéutica se define como la omisión de tomar una conducta terapéutica, tal como iniciar, adicionar un fármaco o incrementar su dosis durante el seguimiento del paciente, a pesar de tener indicación para ello. En hipertensión arterial, actualmente se considera que la inercia terapéutica es un notable impedimento para lograr un adecuado control y esto tiene implicaciones en el pronóstico de la enfermedad.

La inercia terapéutica puede deberse a distintos factores que involucran al médico, al paciente y al sistema sanitario. Gran número de estudios han intentado encontrar determinantes que condicionen la presentación de inercia terapéutica en hipertensión arterial y explicar las causas por las que el profesional sanitario responsable del tratamiento no realiza las modificaciones terapéuticas adecuadas. Entre las múltiples causas que podrían motivar la aparición de inercia terapéutica por parte del médico, se describen la presencia de diversos sesgos cognitivos y afectivos que influyen en el razonamiento clínico y en la toma de decisiones durante la actividad asistencial en el consultorio.

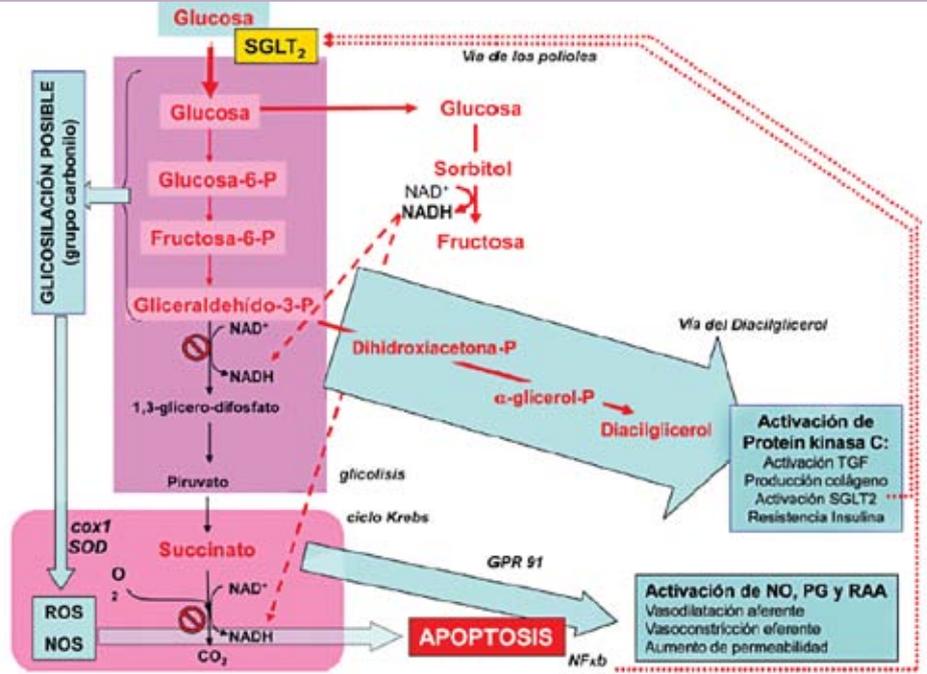
Identificar y reconocer estos sesgos cognitivos y afectivos podría ser importante para plantear estrategias educativas en los profesionales de la salud. Para esto se requiere un abordaje multidimensional, incluyendo otros conocimientos más allá de lo observado hasta ahora en relación con el déficit de información y actualización en la patología, abriendo el análisis a la consideración de otras causas. Evitar la inercia terapéutica debería considerarse una prioridad junto a otras importantes medidas, para lograr el control de la hipertensión arterial y minimizar sus consecuencias.

Corazón y riñón en la diabetes

Tejedor A. † **Corazón y riñón en la diabetes: efectos de los glucosúricos** *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020; 37:64-71

Efecto sobre el metabolismo del túbulo renal del aumento en la disponibilidad de glucosa. El exceso de entrada de glucosa vía SGLT2 causa la derivación hacia vías generadoras de equivalentes de reducción. La oxidación de triosas se ve entrecortada, acumulándose los intermediarios con capacidad glicosilativa. Su degradación genera apoptosis mediada por radicales libres. La activación de PKC y la de NFκB cierran dos asas de amplificación del daño renal al inducir la expresión de más SGLT2. Ambas causan asimismo resistencia local y a distancia a la insulina.

El riñón del diabético presenta un exceso de expresión y actividad del transportador SGLT2 del túbulo proximal. Esta situación aumenta la reabsorción renal de Na y glucosa, y reduce la oferta distal de los mismos. Además de los efectos metabólicos sobre el medio interno de este exceso de glucosa reabsorbida, el túbulo renal se ve sometido a un estrés glicosilativo capaz de activar localmente tanto apoptosis como inflamación. El resultado es la pérdida progresiva de unidades nefronales, la activación de la transición epitelio mesangial y del depósito de colágeno. Se produce la activación de la señalización de



insulina por la vía de la MAP quinasa y la resistencia a los efectos metabólicos de la insulina. Simultáneamente se superpone una vasodilatación aferente por la hiperglucemia, una inhibición del feed-back túbulo-glomerular por la reducción en la oferta distal de fluido, la desdiferenciación de los podocitos y la reducción en su número, estos últimos efectos debidos a la resistencia a la insulina

El resultado es un daño renal autoalimentado, con hiperpresión intraglomerular, desdiferenciación podocitaria, apoptosis tubular y activación local y a distancia del inflammasoma. Todos estos efectos son susceptibles de corregirse total o parcialmente al inhibir el transporte de glucosa a través de los SGLT2.

Progresión de la aterosclerosis subclínica

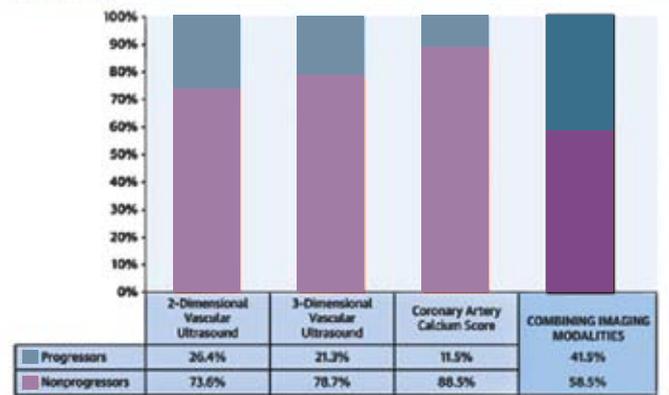
López-Melgar B, Fernández-Friera L, Oliva B, García-Ruiz JM, Sánchez-Cabo F, Bueno H, et al. **Short-Term Progression of Multiterritorial Subclinical Atherosclerosis** *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75 (14) april Volume 75, Issue 14, April 2020 DOI: 10.1016/j.jacc.2020.02.026

La progresión de la aterosclerosis predice eventos CV; sin embargo, la progresión de la aterosclerosis subclínica multiterritorial se comprende de manera incompleta. Este estudio buscó estudiar la progresión a corto plazo de la aterosclerosis utilizando diferentes técnicas de imagen no invasivas y su relación con el riesgo cardiovascular.

El estudio incluyó a 3,514 participantes en el estudio PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) de 45.7 ± 4.2 años de edad; 63% hombres. Los participantes se sometieron a una ecografía vascular bidimensional (2DVUS) de aorta abdominal, carótida, ilíaca y territorios femorales para determinar la puntuación del número de placa; 3DVUS para cuantificar el volumen de la placa carotídea y femoral; y puntaje de calcio en la arteria coronaria (CACS) al inicio del estudio y 2.8 años después. Los autores calcularon la tasa de incidencia de nuevas enfermedades y los cambios en la extensión de la enfermedad. Se utilizaron modelos de regresión logística para evaluar asociaciones de tasas de progresión con factores de riesgo cardiovascular basales y riesgo estimado a 10 años.

Las imágenes detectaron la progresión de la aterosclerosis a corto plazo (3 años) en el 41.5% de los participantes (26.4% por 2DVUS, 21.3% por 3DVUS y 11.5% por CACS), particularmente en territorios periféricos examinados por ultrasonido vascular. El nuevo inicio de la aterosclerosis representó aproximadamente un tercio de la progresión total, también con mayor frecuencia por 2DVUS y 3DVUS (29.1% y 16.6%, respectivamente), que por CACS (2.9%). Los participantes con enfermedad basal en las 3 modalidades (n = 432) también mostraron una progresión significativa de la aterosclerosis (mediana: 1 placa [rango intercuartil (RIC): -1 a 3 placas] por 2DVUS; 7,6 mm³ [RIC: -32,2 a 57,6 mm³] por 3DVUS, y 21.6 unidades Agatston [IQR: 4.8 a 62.6 unidades Agatston] por CACS). La edad, el sexo, la dislipidemia, la hipertensión, el tabaquismo y los antecedentes familiares de enfermedad CV prematura contribuyeron a la progresión,

CENTRAL ILLUSTRATION: 3-Year Progression Rates of Subclinical Atherosclerosis Evaluated by 3 Imaging Techniques, Separately and in Combination



López-Melgar, B. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(14):1617-27.

siendo la dislipidemia el factor de riesgo modificable más fuerte. Aunque la progresión de la enfermedad se correlacionó con el riesgo CV, la progresión se detectó en el 36,5% de los participantes clasificados como de bajo riesgo.

En conclusión, con este enfoque multimodal y multiterritorial, los autores detectaron la progresión a corto plazo de la aterosclerosis subclínica temprana en una proporción sustancial (41.5%) de hombres y mujeres de mediana edad aparentemente sanos, más frecuentemente por VUS/2D periférico que por CACS. La progresión de la enfermedad, como se define en este estudio, se correlacionó con casi todos los factores de riesgo cardiovascular y el riesgo estimado.

Manejo de lípidos en pacientes con ERC: Documento de posición de la Sociedad Italiana de Nefrología

Pontremoli R, Bellizzi V, Bianchi S, Bigazzi R, Cernaro V, Del Vecchio L et al. **Management of dyslipidaemia in patients with chronic kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology.** *Journal of nephrology* 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32065354>

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un importante problema de salud pública en todo el mundo y conlleva una gran carga de eventos cardiovasculares y mortalidad. La ERC es una afección médica grave relativamente frecuente y asociada con un mayor riesgo de complicaciones y muerte por ECV. Para aumentar no solo la vida útil sino también la calidad de vida, los factores de riesgo convencionales deben ser manejados adecuadamente para prevenir complicaciones de ASCVD. Estos incluyen presión arterial y dislipidemia.

La dislipidemia es común en pacientes con ERC y se caracteriza por un perfil altamente aterogénico con niveles relativamente bajos

de colesterol HDL y niveles altos de triglicéridos y colesterol LDL oxidado. En general, la literatura actual indica que reducir el c-LDL es beneficioso para prevenir eventos CV ateroscleróticos importantes en pacientes con ERC y en receptores de trasplante de riñón, mientras que la evidencia es menos clara en pacientes en diálisis.

Se recomienda el tratamiento hipolipemiente en todos los pacientes con ERC en estadio 3 o mayor, independientemente de los niveles basales de c-LDL. Las seis clases de medicamentos revisadas son estatinas, ezetimiba, fibratos, secuestrantes de ácidos biliares, ácidos grasos omega-3 y PCSK9ab. Objetivos terapéuticos para LDL-c

y triglicéridos, según lo avalan las principales directrices: KDIGO, ACC / AHA y ESC / EAS. La estatina y la ezetimiba son las piedras angulares en el manejo de la dislipidemia en pacientes con ERC, sin embargo, las terapias alternativas y emergentes para reducir los lípidos pueden adquirir un papel central en el futuro cercano.

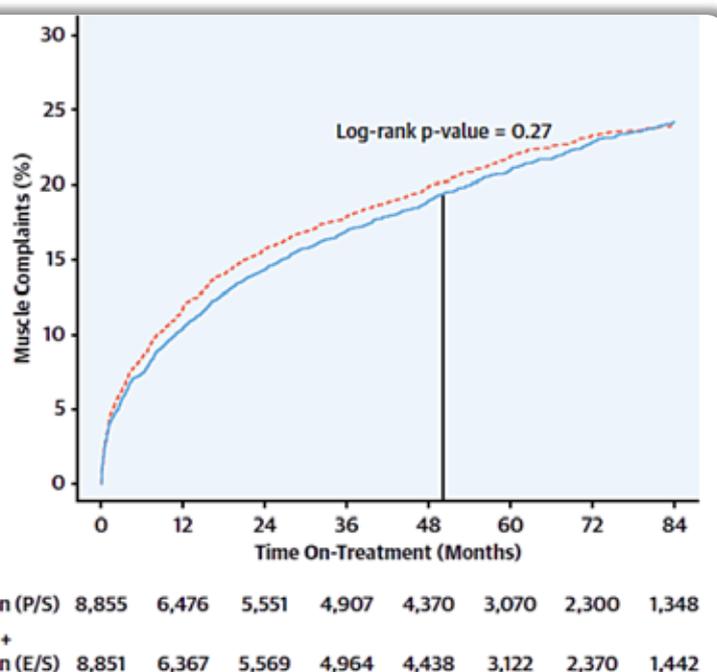
Este documento de posición avalado por la Sociedad Italiana de Nefrología tiene como objetivo proporcionar información útil sobre el tema de la dislipidemia en la ERC y ayudar a la toma de decisiones en el tratamiento de estos pacientes.

Análisis de las principales molestias musculares en el IMPROVE-IT

Nanna MG, Navar AM, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Mitchel YB, et al. **Muscle Complaints or Events in Patients Randomized to Simvastatin or Ezetimibe/Simvastatin.** *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:835-837. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32081289>

Las dolencias musculares son una razón frecuentemente citada para detener las estatinas. El estudio IMPROVE-IT comparó simvastatina 40 mg versus simvastatina 40 mg + ezetimiba 10 en 18,144 pacientes post-SCA. No solo se informaron eventos poco frecuentes relacionados con los músculos, no hubo diferencias entre los dos brazos de tratamiento en rabdomiólisis, miositis y elevaciones de CK informadas; 58 de 9,077 (0.6%) vs. 53 de 9,067 (0.6%), ($p = 0.64$) respectivamente.

Este estudio no utilizó una fase inicial, y los pacientes incapaces de alcanzar un c-LDL <80 mg/dL fueron titulados por encima de 80 mg de simvastatina. Molestias musculares, después de 48 meses de seguimiento se informaron en 1,598 de 8,855 (18.0%) en P/S vs. 1,658 de 8,851 (18.7%) usuarios de E/S. Se observaron eventos musculares importantes en 55 de 8,855 (0.62%) en comparación con 47 de 8,851 (0.53%) de los usuarios de P/S y E/S, respectivamente. Se observó una menor incidencia de quejas musculares en pacientes de edad avanzada HR: 0.91 por 5 años a partir de los 65 años (0.88 a 0.95), y diabéticos, HR: 0.86 (0.79 a 0.94). Asociados con una mayor incidencia fueron el sexo femenino, HR: 1.29 (1.18 a 1.40), enfermedad inflamatoria, HR: 1.24 (1.10 a 1.40), CK basal elevada, HR: 1.04 por 10 U/L hasta un nivel de CK de 90 U/L (1.02 a 1.05), e índice de masa



Kaplan-Meier Estimates of Time to First Muscle Complaint by Treatment Arm at 84 Months. Treatment effect was nonproportional over time for muscle complaints. The solid blue line denotes censoring at 50 months, which corrected the nonproportionality of treatment. Time to first muscle complaint remained similar between treatment groups (log-rank p value ≈ 0.09).

corporal, HR: 1.08 por 5 kg/m²; (1.04 a 1.11). Uso de modelos multivariables para eventos musculares importantes, sexo femenino, FC: 2.14 (1.40 a 3.26), CK basal elevada, FC: 1.20 (1.10 a 1.30) y titulación ascendente de simvastatina a la dosis de 80 mg, FC: 2.01 (1.21 a 3.34) se asociaron con una mayor incidencia de eventos musculares mayores.

Los autores concluyeron que los hallazgos del estudio IMPROVE-IT, en línea con los ensayos anteriores, confirman que los médicos y los pacientes pueden estar seguros de que no se observan efectos secundarios importantes musculares y que la adición de ezetimiba al tratamiento con estatinas no aumentará estos efectos secundarios.

Efectos de la dapagliflozina en insuficiencia cardíaca

Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Bělohávek J et al; **Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes** JAMA. 2020;323(14):1353-1368. doi:10.1001/jama.2020.1906

Se necesitan tratamientos adicionales para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF). Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (iSGLT2) pueden ser un tratamiento efectivo para pacientes con HFrEF, incluso aquellos sin diabetes. El objetivo fue evaluar los efectos de la dapagliflozina en pacientes con HFrEF con y sin diabetes (DM).

Se trata de un análisis exploratorio de un ensayo aleatorizado de fase 3 realizado en 410 sitios en 20 países. Los pacientes con clasificación II a IV de la Asociación del Corazón de Nueva York con una fracción de eyección menor o igual al 40% y péptido natriurético tipo B N-terminal en plasma elevado se inscribieron entre el 15 de febrero de 2017 y el 17 de agosto de 2018, con seguimiento final hasta el 6 de junio de 2019. Se adicionó 10 mg una vez al día de dapagliflozina o placebo a la terapia recomendada. El resultado primario fue la combinación de un episodio de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte CV. Este resultado se analizó por el estado de DM basal y, en pacientes sin DM, por un nivel de hemoglobina glucosilada menor de 5.7% versus mayor o igual a 5.7%.

Entre 4,744 pacientes asignados al azar (edad media, 66 años; 1,109 [23%] mujeres; 2,605 [55%] sin DM), 4,742 completaron el ensayo. Entre los participantes sin DM, el resultado primario ocurrió en 171 de 1,298 (13.2%) en el grupo de dapagliflozina y 231 de 1,307 (17.7%) en el grupo de placebo (HR, 0.73 [IC 95%, 0.60-0.88]). En pacientes con DM, el resultado primario ocurrió en 215 de 1,075 (20.0%) en el grupo

de dapagliflozina y 271 de 1,064 (25.5%) en el grupo de placebo (HR, 0.75 [IC 95%, 0.63-0.90]) (Pvalor para la interacción = .80). Entre los pacientes sin DM y con un nivel de HbA1c inferior al 5.7%, el resultado primario se produjo en 53 de 438 pacientes (12.1%) en el grupo de dapagliflozina y 71 de 419 (16.9%) en el grupo de placebo (HR, 0.67 [95 % CI, 0.47-0.96]). En pacientes con una HbA1c de al menos 5.7%, el resultado primario ocurrió en 118 de 860 pacientes (13.7%) en el grupo de dapagliflozina y 160 de 888 (18.0%) en el grupo de placebo (HR, 0.74 [IC 95%, 0.59-0.94]) (valor de P para la interacción = .72). La depleción de volumen se informó como un evento adverso en el 7.3% de los pacientes del grupo de dapagliflozina y 6.1% en el grupo de placebo entre pacientes sin DM y en 7.8% de los pacientes en el grupo de dapagliflozina y 7.8% en el grupo de placebo en pacientes con DM. Se notificó un evento adverso renal en el 4.8% de los pacientes en el grupo de dapagliflozina y el 6.0% en el grupo de placebo entre pacientes sin DM y en el 8.5% de los pacientes en el grupo de dapagliflozina y el 8.7% en el grupo de placebo entre pacientes con DM.

En conclusión, en este análisis exploratorio de un ensayo aleatorizado de pacientes con HFrEF, la dapagliflozina en comparación con el placebo, cuando se agregó a la terapia recomendada, redujo significativamente el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte CV independiente del estado de la DM.



PUNTOS CLAVE

Pregunta ¿El efecto de la dapagliflozina en pacientes HFrEF es consistente en pacientes con y sin DM tipo 2?

Hallazgos En este análisis exploratorio de un estudio clínico aleatorizado que incluyó a 4,744 pacientes, la dapagliflozina, en comparación con el placebo, agregada a la terapia recomendada redujo significativamente el riesgo del resultado compuesto primario de un primer episodio o empeoramiento de insuficiencia cardíaca (hospitalización por insuficiencia cardíaca o urgente visita por falla cardíaca que requiere terapia intravenosa) o muerte CV en pacientes con DM (HR, 0.75) y en pacientes sin DM (HR, 0.73). En pacientes sin DM, la HR fue de 0.74 en individuos con una HbA1c de al menos 5.7% y la HR fue de 0.67 en aquellos con una HbA1c de menos de 5.7%.

Significado La dapagliflozina fue efectiva para reducir la morbilidad y mortalidad CV en pacientes con HFrEF independientemente del estado de la DM.

Estatinas y accidente cerebrovascular hemorrágico: otra pieza del rompecabezas

Ribe AR, Vestergaard CH, Vestergaard M, Pedersen HS, Prior A, Lietzen LW, et al. **Statins and Risk of Intracerebral Hemorrhage in Individuals With a History of Stroke**. *Stroke*. 2020 Apr;51(4):1111-1119. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027301. Epub 2020 Mar 2.

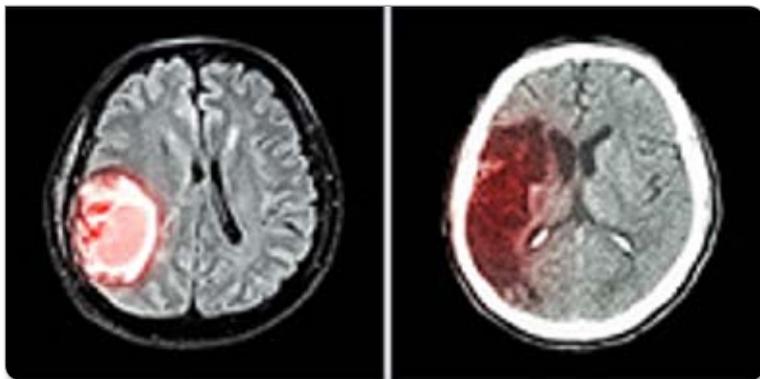
Se ha sugerido que las estatinas aumentan el riesgo de hemorragia intracerebral en personas con antecedentes de accidente cerebrovascular, lo que ha llevado a un principio de precaución para evitar las estatinas en pacientes con hemorragia intracerebral previa. Sin embargo, tal reticencia de prescripción puede ser infundada y potencialmente dañina cuando se consideran los beneficios bien establecidos de las estatinas. Este estudio, hasta el momento, es el más grande para explorar el riesgo asociado a las estatinas de hemorragia intracerebral en individuos con accidente cerebrovascular previo.

Es un estudio de cohorte poblacional basado en la puntuación de propensión utilizando información de registros nacionales daneses. Incluyeron a todas las personas que iniciaron el tratamiento con estatinas después de un diagnóstico de accidente cerebrovascular por primera vez (hemorragia intracerebral, N = 2,728 o accidente cerebrovascular isquémico, N = 52,964) durante 2002 a 2016. El seguimiento fue de diez años, y los pacientes tenían un puntaje de propensión similar (1:5) a pacientes con accidente cerebrovascular similares que no usaban estatinas. El punto final primario fue la incidencia de ictus hemorrágico expresada como una HR ajustada calculada por el

tipo de accidente cerebrovascular primario y la duración del uso de estatinas.

Dentro del período de estudio, 118 nuevas hemorragias intracerebrales ocurrieron entre usuarios de estatinas con hemorragia intracerebral previa y 319 nuevas hemorragias intracerebrales en usuarios con ictus isquémico previo. El riesgo de hemorragia intracerebral fue similar para los usuarios de estatinas y los no usuarios cuando se evaluó entre aquellos con hemorragia intracerebral previa, y se redujo a la mitad en aquellos con ictus isquémico previo. Estos hallazgos fueron consistentes con el tiempo desde el inicio de las estatinas y no pudieron explicarse por el inicio concomitante de otros medicamentos, por la dilución del efecto del tratamiento (debido a cambios en el estado de exposición a lo largo del tiempo) o por un sesgo de iniciador saludable.

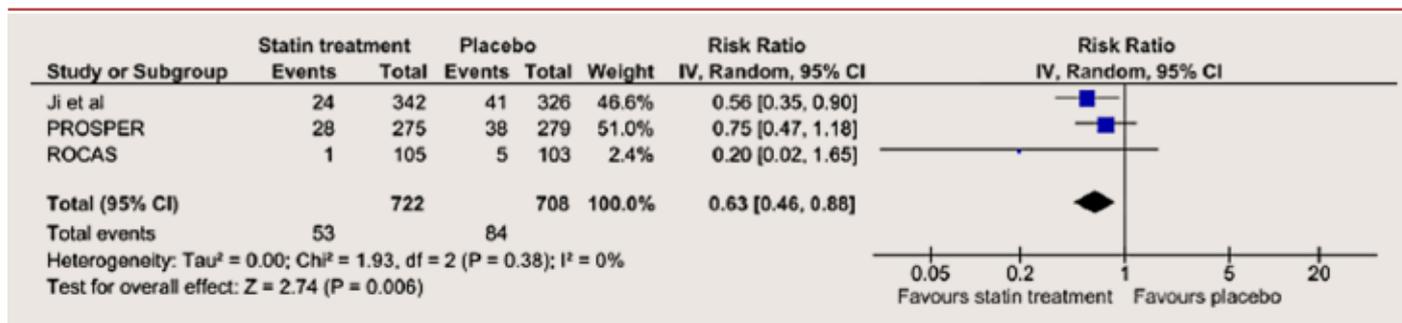
En conclusión, este gran estudio no encontró evidencia de que las estatinas aumenten el riesgo de hemorragia intracerebral en indivi-



duos con accidente cerebrovascular previo; quizás el riesgo es aún menor en el subgrupo de individuos con accidente cerebrovascular isquémico previo.

Metaanálisis sobre estatinas e isquemia cerebral encubierta

Katsanos AH, Lioutas VA, Charidimou A, Catanese L, Ng KKH, Perera K, et al. **Statin treatment and accrual of covert cerebral ischaemia on neuroimaging: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.** *Eur J Neurol.* 2020 Mar 4. doi: 10.1111/ene.14196. [Epub ahead of print]



Risk of incident covert brain ischemic infarcts in follow-up neuroimaging between individuals randomized to statin treatment or placebo

Este metaanálisis exploró los efectos protectores de la lesión cerebral isquémica por estatinas mediante resonancia magnética (IRM) para visualizar infartos cerebrales pequeños encubiertos. La prevención del ictus y los eventos CV es un beneficio establecido de la terapia con estatinas, pero los efectos del tratamiento con estatinas en la acumulación de marcadores de IRM de la lesión cerebral isquémica siguen siendo desconocidos. Realizaron una revisión sistemática para identificar todos los estudios que asignaron al azar a pacientes con factores de riesgo CV al tratamiento con estatinas y evaluaron el efecto del mismo sobre los infartos encubiertos (asintomáticos, evidentes solo en neuroimagen) y la acumulación de hiperintensidad de la sustancia blanca (WMH) en la IRM.

Realizaron una revisión sistemática en MEDLINE y Scopus desde el inicio hasta octubre

2019. Utilizaron un modelo de efectos aleatorios para calcular las estimaciones agrupadas de las razones de riesgo bruto y las diferencias de medias estandarizadas.

Incluyeron datos de tres ensayos controlados aleatorios (1,430 participantes) que evaluaron el efecto de rosuvastatina (10 mg/día) durante 5 años de seguimiento en 668 pacientes hipertensos mayores de 60 años, pravastatina durante 3 años (40 mg/día) en 554 personas de edad avanzada más de 70 años de edad y simvastatina

durante 2 años (20 mg/día) en 208 pacientes con estenosis asintomática de la arteria cerebral media. Los pacientes asignados al azar al tratamiento con estatinas habían disminuido la acumulación de nuevos infartos encubiertos (HR 0.63, IC del 95% 0.46-0.88) durante un seguimiento medio de 2-6 años. Solo un estudio informó que WMH disminuyó el cambio de volumen en pacientes asignados al azar al tratamiento con estatinas en comparación con los pacientes asignados al azar al tratamiento sin estatinas (diferencia de medias estandarizada -1.17; IC del 95% -1.33 -1.00).

En conclusión, estos hallazgos sugieren que, además de la prevención del accidente cerebrovascular, el tratamiento con estatinas puede reducir la acumulación de marcadores de IRM encubiertos de lesión cerebral isquémica.



Manejo clínico de la enfermedad coronaria en DM 2

Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE.
AHA: Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes. Originally published 13 Apr 2020 <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000766> *Circulation*; 0:CIR.0000000000000766.



Aunque los cardiólogos han tratado durante mucho tiempo a pacientes con enfermedad de las arterias coronarias (CAD) y DM concomitante, la DM se ha considerado tradicionalmente solo una comorbilidad que afectaba el desarrollo y la progresión de la enfermedad. Durante la última década, han cambiado una serie de factores que han obligado a la comunidad de cardiología a reconsiderar el papel de la DM en CAD.

Primero, además de estar asociado con un mayor riesgo CV, la DM tiene el potencial de afectar una serie de opciones de tratamiento para la CAD. En este documento, discuten el papel que tiene la DM en la selección de pruebas para CAD, en el tratamiento médico (estrategias de prevención secundaria y tratamiento de la angina estable), y en la selección de la estrategia de revascularización. En segundo lugar, aunque se ha recomendado el control glucémico como parte del manejo integral del factor de riesgo en pacientes con CAD, existe una creciente evidencia de que el mecanismo por el cual la glucosa es manejada puede tener un impacto sustancial en los resultados CV.

En este documento, discuten el papel del manejo glucémico (tanto en la intensidad del control como en la elección de los medicamen-

tos) en los resultados CV.

Cada vez está más claro que el cardiólogo necesita considerar la DM2 en las decisiones de tratamiento CV y, potencialmente, ayudar a guiar la selección de medicamentos para reducir la glicemia.

LLEVAR COMO MENSAJE

- Esta Declaración Científica de la AHA revisa el impacto de la DM 2 en la selección de pruebas para CAD, manejo médico y estrategias de revascularización. También discute el papel del manejo glucémico y la elección de medicamentos para reducir la glucosa.
- Este resumen exhaustivo enfatiza la evidencia emergente, que es cada vez más importante dada la prevalencia de la DM2 y el creciente conocimiento sobre el impacto de la DM2 en las decisiones de tratamiento.



LA VIDA AL MÁXIMO

Promoviendo estados cardiosaludables

Hypertension Specialists:

TELMISARTAN
Procardio

Hipertensión y Diabetes

LISINOPROPIL
Acerdil

Hipertensión

EPROSARTAN
TEVETENZ

Sistólica aislada

OLMESARTAN
Cardioplus

Hipertensión e Inflamación

LOSARTAN
Corodin

Hipertensión y ácido úrico

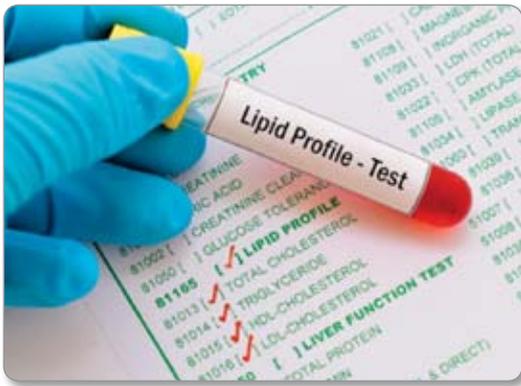
MATERIAL EXCLUSIVO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

R.S.: PROCARDIO® 40 mg II-37027/2014 • 80 mg II-37627/2014 • PROCARDIO® D 40/12.5 mg II-37213/2014 • PROCARDIO® D FORTE 80/12.5 mg II-37104/2014
 ACERDIL® 10mg II-23447/2016 • 20 mg II-24468/2018 • ACERDIL® D 20/12.5 mg II-24914/2018 • TEVETENZ® 600 mg II-56640/2015 • TEVETENZ® D 600/12.5 mg II-56639/2015
 CARDIOPPLUS® 20mg II-38306/2014 • 40mg II-38352/2015 • CARDIOPPLUS® D 20/12.5 mg II-38296/2015 • 40/12.5 mg II-38183/2015 • CORODIN® 50 mg II-18344/2014
 100 mg II-28929/2014 • CORODIN® D 50/12.5 mg II-19487/2014 • CORODIN® D FORTE 100/25 mg II-28489/2014

Fabricado por Laboratorios Recalcine SA Chile Av. Carrascal 5670 Santiago, Importado y Distribuido en Bolivia por Pharmatech Boliviana S.A. B/ Sirari, Av. Las Ramblas N° 100, Edificio ITC Tower piso 4L - Teléfono + 591 3340150 - Santa Cruz de la Sierra.



Cardiopharm



Este trabajo evalúa críticamente nuevas ideas sobre la biología de las lipoproteínas remanentes y su supuesto papel en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), y compara la aterogenicidad de las partículas remanentes con la de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Los nuevos estudios de rastreo de isótopos estables in vivo de la cinética de las lipoproteínas que contienen apoB48 y apoB100 en condiciones posprandiales han revelado que las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que contienen apoB48 se acumulan notablemente en pacientes con hipertrigliceridemia. Estas partículas derivadas del intestino se eliminaron lentamente y representaron hasta el 25% de los VLDL circulantes; Como parte de la población de partículas remanentes, pueden aumentar el

¿Las lipoproteínas remanentes son igual que el LDL?

Aguilar Salinas CA and Chapman MJ. **Remnant lipoproteins: are they equal to or more atherogenic than LDL?** *Curr Opin Lipidol* 2020, 31:000-000

riesgo CV. Es importante destacar que demostraron que el inhibidor de PCSK9, evolocumab, reduce los niveles remanentes (! 29%) durante el período posprandial en pacientes diabéticos en tratamiento con estatinas, un efecto que puede ser aditivo al de la reducción del colesterol LDL para conferir beneficio cardiovascular.

En estudios de aleatorización mendelianos recientes, el efecto de reducir las lipoproteínas ricas en triglicéridos o el colesterol LDL se tradujo en un beneficio clínico similar por unidad de apoB. Finalmente, en ensayos aleatorios que incluyeron pacientes tratados con estatinas con ECVA, los niveles de colesterol remanente se asociaron con la progresión del ateroma coronario independientemente del colesterol LDL.

Resumiendo, en general, los datos de estudios observacionales en grandes cohortes, estudios de aleatorización mendeliana, análisis de metaregresión y análisis post-hoc de ensayos aleatorios son consistentes con la afirmación de que los remanentes son partículas altamente aterogénicas y contribuyen

a la carga aterosclerótica de manera equivalente a la de LDL.

PUNTOS CLAVE

- Los datos de recambio in vivo en pacientes con hipertrigliceridemia no en ayunas indican que el intestino produce VLDL que contiene apoB48 además de quilomicrones, y que tales VLDL dan lugar a remanentes con prolongada residencia en plasma.
- La base de evidencia para LDL y partículas remanentes cumple ocho criterios clave de causalidad para ECVA.
- Partícula por partícula, el potencial aterogénico de un remanente rico en colesterol es similar al de una partícula de LDL.
- El colesterol remanente constituye un objetivo complementario al del c-LDL en la prevención de ECVA.
- Hallazgos recientes (epidemiológicos, metaanálisis y análisis post-hoc de ensayos aleatorios) confirman el riesgo aterogénico asociado con la acumulación de remanentes en plasma.

Drogas hipoglicemiantes y eventos CV, metaanálisis

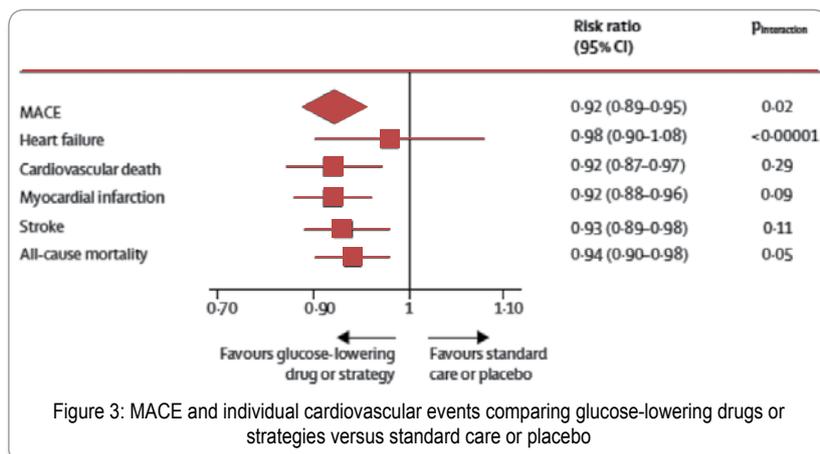
Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, Cheng A, Connelly KA, Fitchett D, et al. **Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials.** *The Lancet.com/diabetes-endocrinology* Vol 8 May 2020

En la revisión sistemática y metaanálisis del 2015 de los ensayos de resultados CV para medicamentos o estrategias para reducir la glucosa en personas con o con riesgo de DM tipo 2, informaron una reducción modesta en los eventos CV ateroscleróticos y un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, pero con efectos heterogéneos por droga o tipo de intervención. En vista de la finalización de muchos ensayos de resultados CV grandes desde el análisis anterior, incluidos los ensayos de nuevos medicamentos que han mostrado efectos beneficiosos sobre los resultados CV, el objetivo fue actualizar el análisis para incorporar estos hallazgos.

Hicieron una revisión sistemática actualizada y un metaanálisis de grandes ensayos de resultados CV de fármacos que reducen la glucemia o estrategias en personas

con o con riesgo de DM 2. Se realizaron búsquedas en las bases de datos Ovid MEDLINE, PubMed y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados para obtener informes de ensayos publicados del 15 de noviembre de 2013 al 20 de noviembre de 2019. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios con un mínimo de 1000 adultos (≥ 19 años) con o en riesgo de DM 2, con eventos CV adversos mayores (MACE) como resultado, y con un seguimiento de al

menos 12 meses. Se excluyeron los ensayos con pacientes reclutados con un evento CV agudo. Los principales resultados de interés fueron MACE (generalmente definido como un compuesto de muerte CV, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) e insuficiencia cardíaca. Calcularon las razones de riesgo agrupadas (RR) y los IC del 95% con modelos de efectos aleatorios de varianza inversa,



realizaron una metarregresión para analizar los efectos del tratamiento por diferencia en el peso corporal alcanzado y exploraron los resultados estratificados por subgrupos de referencia.

Esta búsqueda actualizada arrojó 30 ensayos elegibles (n = 225,305). La edad media de los participantes fue de 63.0 años (DE 8.4) y la duración media de la DM fue de 9.4 años (6.6). Después de un seguimiento medio de 3.8 años (1.8), 23,016 (10. 2%) participantes tuvieron MACE y 8,169 (3.6%) tuvieron un evento de insuficiencia cardíaca. Los fármacos o estrategias para reducir la glucosa redujeron el riesgo de MACE en comparación con la atención estándar o placebo (HR 0.92, IC 95% 0.89–0.95, p <0.0001), sin ningún efecto general sobre el riesgo de falla cardíaca (0.98, 0.90–1.08, p = 0.71). Sin embargo, a través de las clases o estrategias de drogas, la magnitud y la direccionalidad de la HR para la insuficiencia cardíaca variaron ($P_{interacción} <0.0001$), y la meta-regresión mostró que una disminución en el peso corporal de 1 kg se asoció con un 5.9% (3.9–8.0) disminución relativa del riesgo de insuficiencia cardíaca (p <0.0001). Entre los ensayos que evaluaron las clases de medicamentos o las estrategias asociadas con la pérdida de peso (cambios intensivos en el estilo de vida, agonistas del receptor GLP-1 o inhibidores de SGLT2), la reducción del riesgo de MACE fue consistente entre los participantes con (0.87, 0.83–0.92) y sin (0.92, 0.83–1.02) enfermedad CV establecida al inicio del estudio ($P_{interacción} = 0.33$). Para la insuficiencia cardíaca, la HR para las clases de medicamentos o estrategias asociadas con la pérdida de peso fue consistente entre los participantes con (0.80, 0.73–0.89) y sin (0.84, 0.74–0.95) enfermedad CV al inicio del estudio ($P_{interacción} = 0.63$).

En conclusión, las drogas o estrategias reductoras de la glicemia en general disminuyeron el riesgo de eventos ateroscleróticos fatales y no fatales. El efecto sobre la insuficiencia cardíaca fue neutral en general, pero varió sustancialmente según el tipo de intervención, y las intervenciones asociadas con la pérdida de peso mostraron un efecto beneficioso. Los beneficios cardiovasculares y de insuficiencia cardíaca de las intervenciones asociadas con la pérdida de peso podrían extenderse a pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida.

INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO

Evidencia antes de este estudio

■ El 2015, realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de grandes ensayos de resultados CV de medicamentos o estrategias para reducir la glucosa entre personas con o con riesgo de DM tipo 2. El efecto neto de cualquier terapia nueva en comparación con la atención estándar fue una reducción moderada del riesgo relativo del 5% en los eventos CV, impulsada por una reducción del 8% en el infarto de miocardio no mortal, a expensas de un aumento general en el riesgo relativo de insuficiencia cardíaca. Hubo una considerable heterogeneidad en el riesgo de insuficiencia cardíaca en varias terapias, con agonistas de los receptores activados por la proliferación de peroxisomas que aumentaron el riesgo de insuficiencia cardíaca y ningún enfoque redujo el riesgo de manera concluyente. Posteriormente, varios ensayos de resultados CV han mostrado efectos beneficiosos

de algunas terapias novedosas para la diabetes (agonistas del receptor GLP-1 e inhibidores de SGLT2) sobre los resultados CV. Para esta revisión sistemática actualizada y metaanálisis, se realizaron búsquedas en Ovid MEDLINE, PubMed y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados para obtener informes de ensayos controlados aleatorios publicados del 15 de noviembre de 2013 al 20 de noviembre de 2019, utilizando los términos de búsqueda clave “agentes hiperglucémicos”, “control de glucosa”, “diabetes tipo 2”, “enfermedad cardiovascular”, “e” insuficiencia cardíaca”, sin restricciones de idioma. Se incluyeron grandes ensayos de resultados CV (≥1000 participantes) que investigaron las terapias para reducir la glucosa durante al menos 12 meses en personas con o con riesgo de DM 2. Los estudios fueron considerados si la terapia de intervención se comparaba con la atención estándar o placebo y resultó en una mejora en el control glucémico.

Valor agregado de este estudio

■ En comparación con el metaanálisis anterior, se incorporaron 16 ensayos adicionales en este análisis actualizado, para dar un total de 30 ensayos y 225,305 participantes. En general, los medicamentos o estrategias para reducir la glucosa disminuyeron el riesgo de un resultado compuesto de eventos CV adversos mayores (que generalmente consisten en muerte CV, infarto de miocardio e ictus), cada uno de los componentes de este resultado compuesto y mortalidad por todas las causas, con sin efecto general sobre la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, el riesgo de insuficiencia cardíaca varió sustancialmente según la clase o estrategia del fármaco, y la meta-regresión mostró una asociación potencial entre el riesgo de insuficiencia cardíaca y la diferencia en el peso corporal alcanzado entre los tratamientos. Los nuevos medicamentos o estrategias para reducir la glucosa que reducen el peso corporal (es decir, agonistas del receptor GLP-1, inhibidores de SGLT2 o cambios intensivos en el estilo de vida) dieron como resultado reducciones significativas de riesgo en eventos CV ateroscleróticos y eventos de insuficiencia cardíaca entre personas con y sin enfermedad CV aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica.

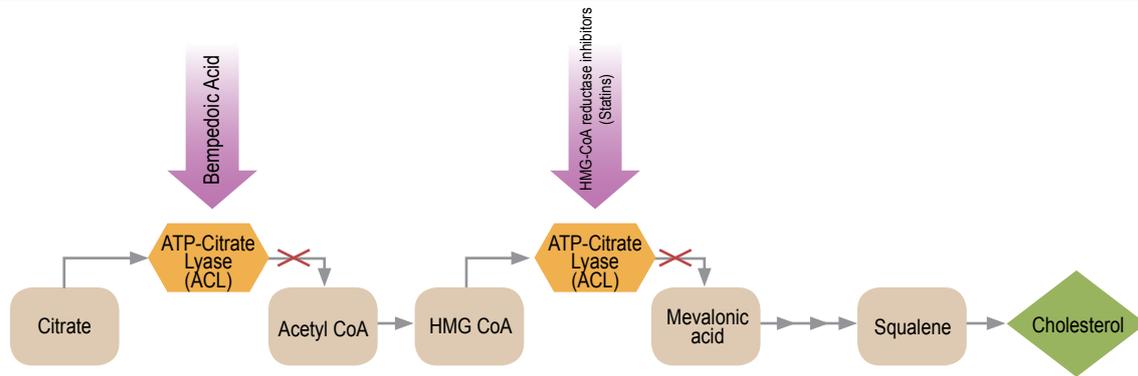
Implicaciones de toda la evidencia disponible.

■ En general, los medicamentos o estrategias para reducir la glucosa redujeron el riesgo de eventos CV ateroscleróticos fatales y no fatales y mortalidad por todas las causas. A pesar de no tener un efecto general sobre la insuficiencia cardíaca, el riesgo variaba según la clase de medicamento o la estrategia, con un posible efecto beneficioso relacionado con el grado de pérdida de peso alcanzado. Entre las personas con DM 2 y enfermedad CV establecida, los médicos pueden seleccionar entre cualquier clase de nuevas terapias para la DM que reducen el peso (agonistas de GLP-1 e iSGLT2) para reducir los eventos ateroscleróticos y de insuficiencia cardíaca. Los beneficios CV de estas terapias podrían extenderse a personas con o sin enfermedad CV aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica.



Revisión del ácido bempedoico, una nueva droga para bajar c-LDL

Niman S, Rana K, Reid J, Sheikh-Ali M, Lewis T, Choksi RR, et al. **A Review of the Efficacy and Tolerability of Bempedoic Acid in the Treatment of Hypercholesterolemia.** *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020 Mar 13. doi: 10.1007/s40256-020-00399-w. [Epub ahead of print]



Mechanism of action: bempedoic acid and HMG-CoA reductase inhibitors. ATP adenosine triphosphate, HMG-CoA 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA

A pesar del uso generalizado de estatinas y ezetimiba para bajar los niveles de colesterol LDL y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica asociada (ASCVD), muchos pacientes no logran una disminución adecuada de c-LDL según las guías del ACC/AHA y las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) / Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) y demuestran el riesgo CV residual.

La introducción de los inhibidores de proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK-9) el 2015 fue una adición prometedora a las terapias de hipercolesterolemia, pero su costo y administración subcutánea ha limitado su uso y, por lo tanto, las nuevas estrategias de tratamiento asequibles y amigables para el paciente son cruciales para ayudar a reducir el riesgo de ASCVD.

El ácido bempedoico (AB) es un nuevo fármaco reductor de c-LDL dirigido a la síntesis de colesterol hepático al inhibir la enzima ACL y, por lo tanto, limitar la producción de Acetil-CoA, el primer paso de la síntesis de colesterol. El AB es un profármaco que necesita ser activado por otra enzima acil-CoA sintetasa. Esta enzima solo está presente en los hepatocitos y ausente en otras células, incluidas las células musculares.

El AB, una droga actualmente bajo investigación, es una molécula pequeña que se ha demostrado que regula al alza los receptores de LDL, disminuye el c-LDL y reduce la formación de placa aterosclerótica en pacientes hipercolesterolémicos. Además, el ácido bempedoico al ser un profármaco que se activa mediante una en-

zima expresada principalmente en el hígado, lo que permite evitar la posible miotoxicidad asociada con el tratamiento con estatinas.

El propósito de esta revisión es resumir los principales estudios clínicos que evalúan el ácido bempedoico y describir su posible incorporación a las terapias hipolipemiantes aprobadas actualmente. lo que le permite evitar la posible miotoxicidad asociada con la terapia con estatinas.

PUNTOS CLAVE

- El ácido bempedoico es una nueva terapia hipolipemiente que inhibe la adenosina trifosfato (ATP)-citrato liasas y se ha demostrado que disminuye el c-LDL en aproximadamente un 15-24%.
- El ácido bempedoico se administra por vía oral como un profármaco que solo se activa en el hígado, lo que le permite evitar la posible miotoxicidad asociada con el tratamiento con estatinas.
- En enero de 2020, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó la aprobación del ácido bempedoico y la combinación de dosis fija de ácido bempedoico/ezetimiba para tratar a adultos con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.
- En febrero de 2020, la FDA aprobó el uso de ácido bempedoico y la combinación de ácido bempedoico y ezetimiba como un complemento de la dieta y la terapia con estatinas a dosis máxima tolerada para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o enfermedad CV aterosclerótica establecida. quienes requieren una reducción adicional de LDL.

Ácido bempedoico; el “nuevo fármaco en el bloque”

Markham A. **Bempedoic Acid: First Approval.** *Drugs* 2020; 80:747-753. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32314225>

El ácido bempedoico es un fármaco antihiperlipidémico sin estatina desarrollado por Esperion Therapeutics para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Basado en los resultados positivos en el programa de ensayos clínicos III BORRAR fase, ácido bempedoico ha sido aprobado en los EE.UU. y en la UE como monoterapia (NEXLETOL® en los EE.UU., Nilemdo® en la UE) y como una combinación de dosis fija con ezetimiba (NEXLIZET® en los EE. UU., Nustendi® en la UE). Este artículo resume los hitos en el desarrollo del ácido bempedoico que conducen a estas primeras aprobaciones.

doico que conducen a estas primeras aprobaciones.

El ácido bempedoico disminuye la concentración plasmática de c-LDL mediante la regulación positiva del receptor de LDL. Inhibe, como las estatinas, la vía de síntesis de colesterol. Las estatinas bloquean uno de los principios metabólicos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El ácido bempedoico se dirige al citrato de trifosfato de adenosina (ATP) (pro-S)-liasa (ACL), una enzima hacia arriba de la HMG-CoA reductasa.

Una característica importante del ácido bempedoico es que se ingiere por vía oral como un profármaco inactivo. La enzima acil-CoA sintetasa-1 (ACSVL1) de cadena muy larga necesita escindir la y transformar el ácido bempedoico en su forma activa. La enzima ACSVL1 solo está presente en las células hepáticas y no en las células musculares. Esta característica única impulsa el ácido bempedoico a una opción atractiva de reducción de c-LDL para pacientes que experimentan SAMS (síntomas musculares asociados a estatinas).

El ácido bempedoico ha sido aprobado recientemente en la UE (febrero de 2020) y en los EE. UU. (marzo de 2020), como monoterapia y también dosis fija con 10 mg de ezetimiba. Cuando se usa monoterapia, se ha observado una reducción de c-LDL de 5 a 25%; combinado con ezetimiba 10 mg, se redujo el c-LDL 20%-40%. En los estudios de fase II/III, se observaron reacciones adversas que condujeron a la interrupción en 11% y 8% de los receptores de ácido bempedoico vs placebo. Con mayor frecuencia, espasmos musculares (0,5% vs 0,3%), diarrea (0,4% vs 0,1%) y dolor en las extremi-

dades (0,3% vs 0%). El ácido bempedoico se asoció con un mayor riesgo de ruptura del tendón (0,5% vs 0%), gota (1,5% vs 0,4%), hiperplasia prostática benigna (HPB) o prostatomegalia en hombres sin antecedentes de HPB (1,3% vs 0,1%) y fibrilación auricular (1,7% vs. 1,1%). Un gran ensayo clínico de fase III de resultado clínico que evalúa si el ácido bempedoico reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con intolerancia a las estatinas que tienen enfermedad cardiovascular o un alto riesgo de enfermedad CV, el ensayo CLEAR Outcomes se completará en 2022.

¿Dejar las estatinas es peor que ninguna estatina?

Jeong HY, Lee S-Y, Kim SH, Kim J. Long-Term Benefit and Withdrawal Effect of Statins After Percutaneous Coronary Intervention: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Patient Preference and Adherence* 2020;14:717-724

A pesar de la evidencia indudable de los beneficios CV de las estatinas, ha habido preocupaciones de que la interrupción de estatinas puede causar efectos negativos conocidos como "síndrome de abstinencia de estatinas". Este estudio tuvo como objetivo evaluar el beneficio y el efecto de abstinencia de las estatinas después de la intervención coronaria percutánea (ICP).

Realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en 5,218 pacientes que se sometieron a ICP entre 2002 y 2013 utilizando los datos de reclamos de seguro de salud a nivel nacional en Corea. Según los datos de prescripción, el uso de estatinas durante el seguimiento se clasificó en tres períodos de riesgo: "período de estatinas" (período con cobertura de estatinas), "período de abstinencia de estatinas" (retirada de estatinas dentro de los 30 días) y "período sin estatinas" (sin exposición a estatinas durante más de 30 días). El punto final primario fue el resultado compuesto de infarto de miocardio, revascularización coronaria, ictus y muerte por todas las causas. Realizaron análisis de regresión proporcional de Cox multivariados que trataron el uso de estatinas como una variable dependiente del tiempo.

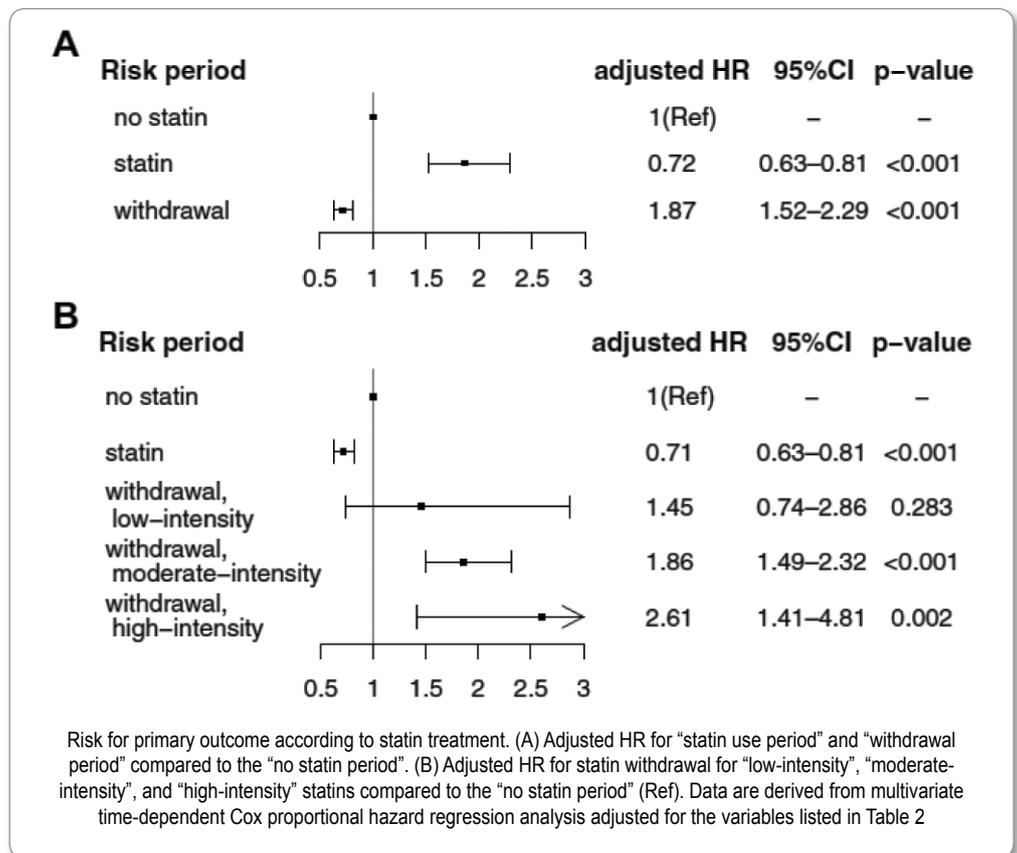
Durante el período de seguimiento de 3.54 ± 2.91 años (media ± desviación estándar), 1,515 (29.0%) pacientes tuvieron un resultado primario. En comparación con el "período sin estatinas", el "período con estatinas" se asoció con un menor riesgo del

resultado primario (razón de riesgo ajustada [HR] 0.72, IC del 95% [IC, 0.63-0.81]). Mientras que el "período de abstinencia de estatinas" planteó un riesgo significativamente mayor (HR ajustado 1.87, IC 95% [1.52-2.29]). Con respecto a la intensidad de las estatinas asociadas con la abstinencia, se observó un mayor riesgo dependiente de la dosis para la abstinencia de estatinas de baja, moderada y alta intensidad; HR ajustada [IC 95%] fueron 1.45 [0.74-2.86], 1.86 [1.49-2.32] y 2.61 [1.41-4.81], respectivamente.

En conclusión, después de la ICP, hubo un mayor riesgo CV durante el período de abstinencia de estatinas, especialmente con el uso de estatinas de alta intensidad. Para maximizar el efecto beneficioso y evitar el

efecto de abstinencia de las estatinas, los pacientes de alto riesgo deben adherirse a tomar estatinas sin interrupción.

Este estudio observacional retrospectivo muestra que suspender las estatinas se asocia con un aumento agudo y dependiente de la intensidad de las estatinas en el riesgo de ASCVD. Se necesitan estudios de confirmación adicionales, pero esto tendrá graves consecuencias para las estatinas recomendadas por la guía en pacientes con problemas de tolerabilidad con estatinas. La disminución de la dosis en lugar de la terminación de las estatinas podría ser una estrategia más segura en pacientes de muy alto riesgo que no pueden tolerar las estatinas de alta intensidad.



Metanálisis sobre los efectos de la estatina en CI-AKI para pacientes con enfermedad renal

Cho A1, Lee YK1, Sohn SY2. **Beneficial effect of statin on preventing contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency: A meta-analysis.** *Medicine* (Baltimore). 2020 Mar;99(10): e19473. doi: 10.1097/MD.00000000000019473

La insuficiencia renal es un predictor importante de lesión renal aguda inducida por contraste (CI-AKI). Los autores realizaron un metaanálisis para examinar los efectos de la terapia con estatinas a corto plazo sobre la incidencia de CI-AKI, particularmente en pacientes con insuficiencia renal. Hicieron una búsqueda sistemática para recuperar ensayo controlados aleatorios (ECA) que investigaron el impacto del pretratamiento con estatinas antes de la administración de medios de contraste en el desarrollo de CI-AKI en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. El resultado primario fue el desarrollo de CI-AKI. El resultado secundario fue la incidencia de lesión renal aguda que requirió hemodiálisis.

El análisis de datos de ocho ECA, que incluyeron un total de 2,313 sujetos en el grupo tratado con estatinas y 2,322 en el grupo control, mostró que el pretratamiento con estatinas se asoció con una reducción significativa del riesgo de IC-AKI (riesgo relativo [RR] = 0.59; IC del 95% 0.44-0.79; P = .0003, I = 0%). Un efecto beneficioso de la estatina en la prevención de la CI-AKI fue constante, independiente de la dosis de estatina y el uso de N-acetilcisteína. En el análisis de subgrupos basado en la tasa de filtración glomerular estimada basal (TFGe), los pacientes con TFGe basal <60 mL/min/1.73 m² (RR = 0.63; IC del 95%: 0.41-0.98; P = 0.04, I = 0%) y 30 <eGFR <90 mL/min/1.73 m² (RR = 0.56; IC 95% 0.39-0.82; P = .003, I = 0%) mostró una reducción significativa del riesgo de CI-AKI.

En conclusión, el pretratamiento con estatinas es eficaz para prevenir la CI-AKI y debe considerarse en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

Efectos de la apabetalona en eventos cardiovasculares

Ray KK, Nicholls SJ, Buhr KA, Ginsberg HN, Johansson JO, Kalantar-Zadeh K et al **Effect of Apabetalona Added to Standard Therapy on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Recent Acute Coronary Syndrome and Type 2 Diabetes A Randomized Clinical Trial...** *JAMA*. 2020;323(16):1565-1573. doi:10.1001/jama.2020.3308

El bromodominio y las proteínas extraterminales son reguladores epigenéticos de la transcripción génica. La apabetalona es un inhibidor selectivo del bromodominio y proteína extraterminal dirigido al bromodominio 2 y se presume que tiene efectos potencialmente favorables en las vías relacionadas con la aterotrombosis. Los datos agrupados de la fase 2 sugieren efectos favorables en los resultados clínicos.

El objetivo fue probar si la apabetalona reduce significativamente los eventos CV adversos importantes. Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 190 sitios en 13 países. Los pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA) en los 7 a 90 días anteriores, DM 2 y niveles bajos de C-HDL fueron elegibles para la inscripción, que comenzó el 11 de noviembre de 2015 y finalizó el 4 de julio de 2018, con el final del seguimiento, hasta el 3 de julio de 2019. Los pacientes fueron asignados al azar (1: 1) para recibir apabetalona, 100 mg por vía oral dos veces al día (n = 1,215), o un placebo equivalente (n = 1,210) además de la atención estándar. El resultado primario fue una combinación de tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular.

Entre 2,425 pacientes que fueron asignados al azar (edad media, 62 años; 618 mujeres [25.6%]), 2,320 (95.7%) tuvieron una evaluación completa del resultado primario. Durante una media de seguimiento de 26.5 meses, se produjeron 274 puntos finales primarios: 125 (10.3%) en pacientes tratados con apabetalona y 149 (12.4%) en pacientes tratados con placebo (HR, 0.82 [IC 95%, 0.65-1.04]; P = .11). Más pacientes asignados a apabetalona que placebo interrumpieron el fármaco del estudio (114 [9.4%] frente a 69 [5.7%]) por razones que incluyen elevaciones de los niveles de enzimas hepáticas (35 [2.9%] frente a 11 [0.9%]).

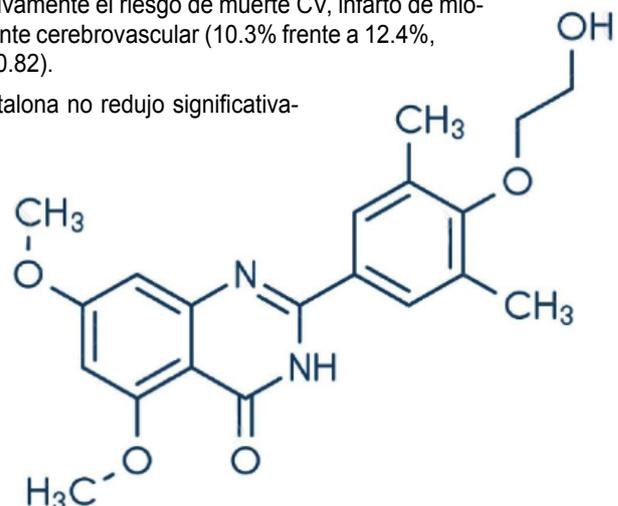
En conclusión, entre los pacientes con SCA reciente, DM 2 y niveles bajos de c-HDL, el bromodominio selectivo y el inhibidor de proteínas extraterminales apabetalona añadido a la terapia estándar no redujeron significativamente el riesgo de eventos CV adversos mayores.

PUNTOS CLAVE

Pregunta En pacientes con síndrome coronario agudo reciente, ¿la apabetalona (un inhibidor selectivo del bromodominio y las proteínas extraterminales) reduce el riesgo de eventos CV adversos importantes cuando se agrega a la atención estándar?

Hallazgo En este ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 2,425 pacientes con síndrome coronario agudo, DM 2 y niveles bajos de c-HDL, el tratamiento con apabetalona en comparación con placebo y agregado a la terapia estándar no redujo significativamente el riesgo de muerte CV, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular (10.3% frente a 12.4%, respectivamente; HR, 0.82).

Significado La apabetalona no redujo significativamente los eventos CV adversos importantes después del síndrome coronario agudo.



apabetalona

Estudio ACCORDION, fibratos en pacientes con DM2 y dislipidemia

Zhu L, Hayen A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovascular diabetology* 2020; 19:28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32138746>

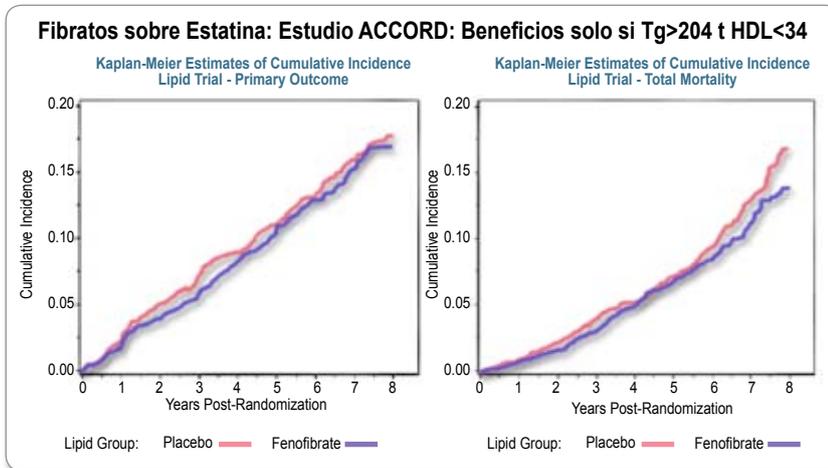


Fig. 9. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes: ACCORD. (Data from The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.)

El estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)-Lípidos no encontró evidencia de un efecto beneficioso del tratamiento combinado de estatina y fibrato, en comparación con las estatinas solas, sobre los resultados CV y la mortalidad en la DM 2 después de 5 años de tratamiento activo. Sin embargo, se mostró una reducción beneficiosa en los principales eventos de ECV en un subgrupo de participantes con especificidad previamente especificada. El seguimiento extendido de este ensayo brinda la oportunidad de investigar más a fondo los posibles efectos beneficiosos de los fibratos en este grupo de pacientes. El objetivo fue evaluar los posibles “efectos heredados” de la terapia complementaria de fibrato sobre la mortalidad y los principales resultados CV en pacientes con dislipidemia.

El estudio ACCORD-lipid fue un ensayo controlado aleatorio de 5,518 participantes asignados para recibir simvastatina más fenofibrato versus simvastatina más placebo. Una vez finalizada la asignación al azar del tratamiento al final del ensayo, se invitó a todos los participantes sobrevivientes a asistir a un estudio de seguimiento extendido (ACCORDION) para continuar la recopilación prospectiva de resultados clínicos. Realizaron un análisis secundario de los datos de prueba y post prueba en pacientes que tenían dislipidemia. El resultado primario fue la mortalidad CV y por todas las causas, y los resultados secundarios fueron infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad coronaria mayor. Utilizaron un enfoque de análisis por intención de tratar para hacer comparaciones entre los grupos de tratamiento aleatorizados originales.

Sobrevivieron al final del ensayo 853 participantes con dislipidemia. La mayoría de los participantes continuaron usando estatinas, pero pocos usaron fibratos en cualquiera de los grupos durante el período posterior al ensayo. Las tasas de incidencia en el grupo de fenofibrato fueron más bajas con respecto a la mortalidad por todas las causas, mortalidad por ECV, infarto de miocardio no mortal, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad coronaria mayor que las del grupo placebo durante un seguimiento posterior al ensayo. La asignación al grupo de tratamiento combinado de fibrato-estatina durante el período de prueba tuvo un efecto heredado beneficioso sobre la mortalidad por todas las causas (HR ajustada = 0.65; IC del 95%: 0.45 a 0.94; P = 0.02).

En conclusión, el tratamiento con fibrato durante el período de prueba inicial se asoció con un beneficio heredado de una mejor supervivencia durante un seguimiento posterior al ensayo. Estos hallazgos respaldan la reevaluación de los fibratos como una estrategia adicional para las estatinas a fin de reducir el riesgo CV en pacientes diabéticos con dislipidemia.

Mesa redonda: Ácidos grasos omega-3 y resultados CV

Bittner VA, Jacobson TA, Ballantyne CM, Guyton JR. JCL roundtable: Omega-3 fatty acids and cardiovascular outcomes. *J Clin Lipidol* 2020; 14:4-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32192643>

El estudio REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial) el 2018 demostró el valor de una formulación de ácidos grasos omega-3, icosapent etil (éster etílico del ácido eicosapentaenoico) para el tratamiento preventivo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD).

Esta discusión de la Mesa Redonda de JCL reúne a tres expertos para explorar los orígenes y las implicaciones de REDUCE-IT y, en general, de los ácidos grasos omega-3 para mitigar el riesgo de ASCVD.

El REDUCE-IT logró una reducción muy significativa del 25% de los principales eventos cardiovasculares adversos. Es el primer ensayo de un fármaco reductor de triglicéridos para obtener un éxito inequívoco en pacientes de alto riesgo tratados de forma intensiva con estatinas.

Corroborar los resultados positivos de una prueba importante anterior que usa el éster etílico del ácido eicosapentaenoico (EPA), El estudio JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study), que incluyó sujetos hipercolesterolémicos tratados con dosis bajas de estatinas principalmente en prevención primaria.

Juntos, estos estudios marcan una nueva vía para el tratamiento preventivo de ASCVD. Los ácidos grasos Omega-3 también son prometedores, aunque de manera menos decisiva, para reducir la inflamación y la mortalidad cardiovascular en un contexto más amplio.

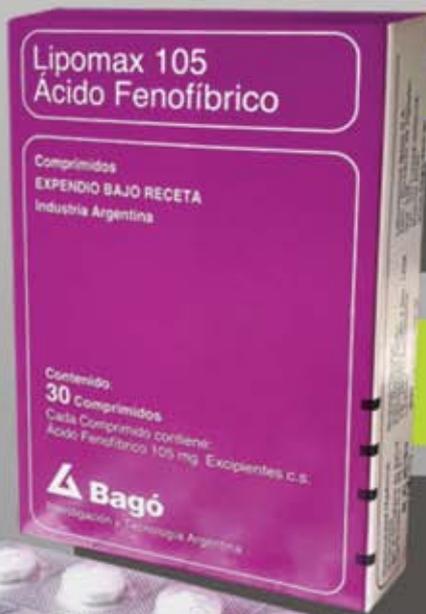


MÁXIMA
BIODISPONIBILIDAD

LIPOMAX

Ácido Fenofíbrico

“Máximo efecto normolipemiante”



- Baja los niveles de Triglicéridos.

- Sube los niveles de colesterol HDL.

- Aumenta los niveles de Lipoproteína lipasa.

- Aprobado por la FDA para su utilización en forma concomitante con estatinas.

Uso de iSGLT2 y eventos renales serios

Pasternak B, Wintzell V, Melbye M, Eliasson B, Svensson A-M, Franzén S et al. **Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study.** *BMJ* 2020; 369:m1186(Published 29 April 2020)

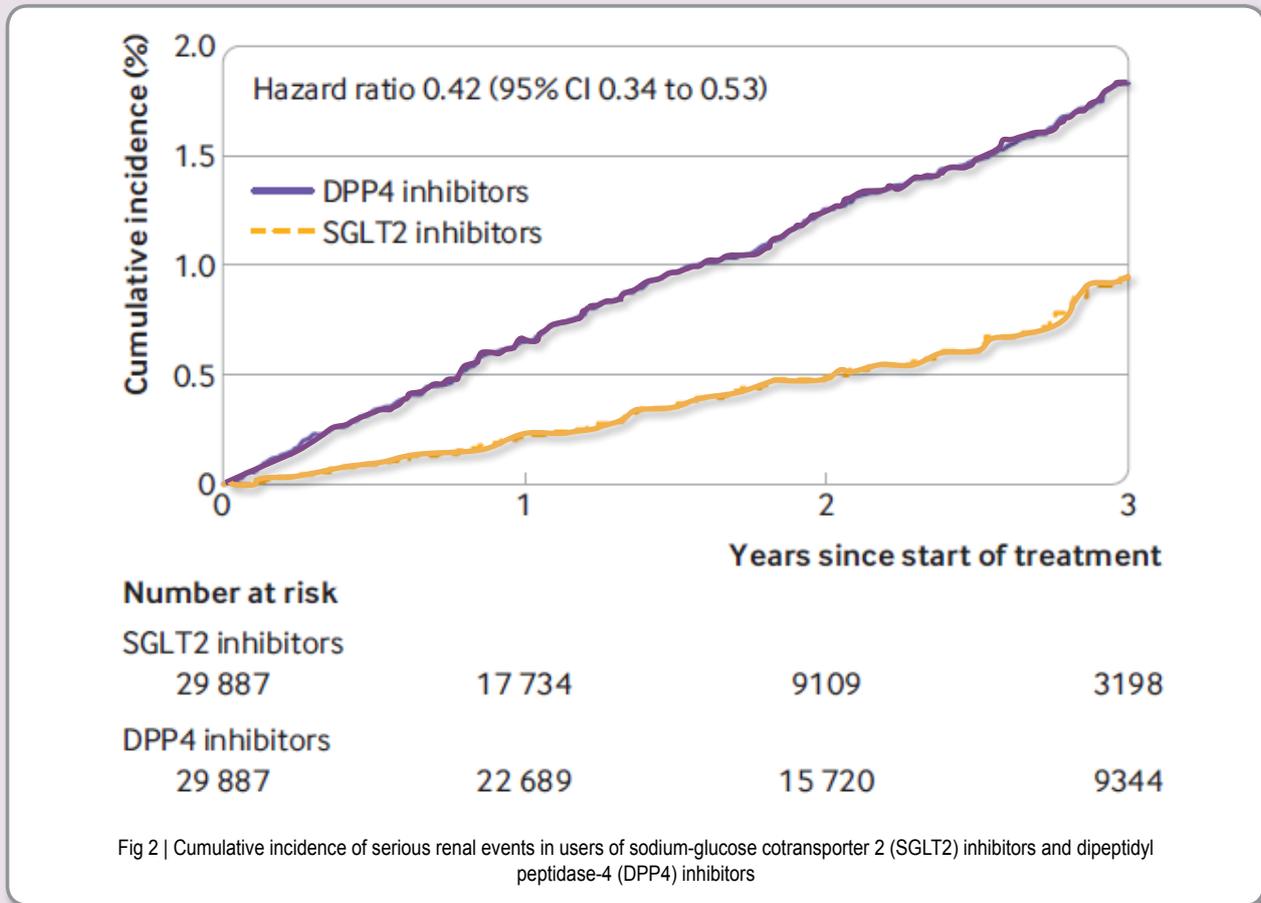


Fig 2 | Cumulative incidence of serious renal events in users of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitors

Evaluar la asociación entre el uso de inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) y el riesgo de eventos renales graves en los datos de la práctica clínica habitual. Estudio de cohorte de diseño utilizando un comparador activo, diseño de nuevos usuarios y datos de registro a nivel nacional, en Suecia, Dinamarca y Noruega, 2013-18.

Cohorte de 29,887 nuevos usuarios de iSGLT2 (tiempo de seguimiento: dapagliflozina 66.1%; empagliflozina 32.6%; canagliflozina 1.3%) y 29,887 nuevos usuarios de un comparador activo, inhibidores de la DPP-4, emparejado 1: 1 en el base de un puntaje de propensión con 57 variables. El tiempo medio de seguimiento fue de 1.7 (DE 1,0) años. El resultado principal fue eventos renales graves, un compuesto que incluyó terapia de reemplazo renal, muerte por causas renales y hospitalización por eventos renales. Los resultados secundarios fueron los componentes individuales del resultado principal.

La edad media de la población de estudio fue de 61.3 años (DE 10,5); 11,108 (19%) tenían enfermedad CV y 1,974 (3%) tenían enfermedad renal crónica. El uso de iSGLT2, en comparación con los inhibidores de DPP-4, se asoció con un riesgo reducido de eventos renales graves (2.6 eventos por 1000 personas/año versus 6.2 eventos por 1000 personas/año; HR 0.42 (IC del 95%: 0.34 a 0.53); diferencia absoluta -3.6 (-4.4 a -2.8) eventos por 1000 personas/año). En los análisis de resultados secundarios, la HR para el uso de iSGLT2 versus inhibidores de DPP-4 fue 0.32 (0.22 a 0.47) para la terapia de reemplazo renal, 0.41 (0.32 a 0.52) para ingreso hospitalario por eventos renales y 0.77 (0.26 a 2.23) por muerte por causas renales. En los análisis de sensibilidad en cada una de las partes sueca y danesa de la cohorte, el modelo se ajustó aún más para la

hemoglobina glucosilada y la tasa de filtración glomerular estimada (Suecia y Dinamarca) y para la presión arterial, el índice de masa corporal y el tabaquismo (solo en Suecia); En estos análisis, la HR pasó de 0.41 (0.26 a 0.66) a 0.50 (0.31 a 0.81) en Suecia y de 0.42 (0.32 a 0.56) a 0.55 (0.41 a 0.74) en Dinamarca.

En conclusión, en este análisis utilizando datos a nivel nacional de tres países, el uso de iSGLT2, en comparación con los inhibidores de DPP-4, se asoció con un riesgo significativamente menor de eventos renales graves.

QUÉ ES LO QUE YA SE SABE SOBRE ESTE TEMA

- Los ensayos clínicos han demostrado que los inhibidores de SGLT2 protegen la función renal en pacientes con DM 2 y alto riesgo CV o nefropatía establecida.
- El efecto de los inhibidores de SGLT2 sobre los eventos renales graves en grupos más amplios de pacientes no seleccionados en la práctica clínica habitual sigue siendo incierto.

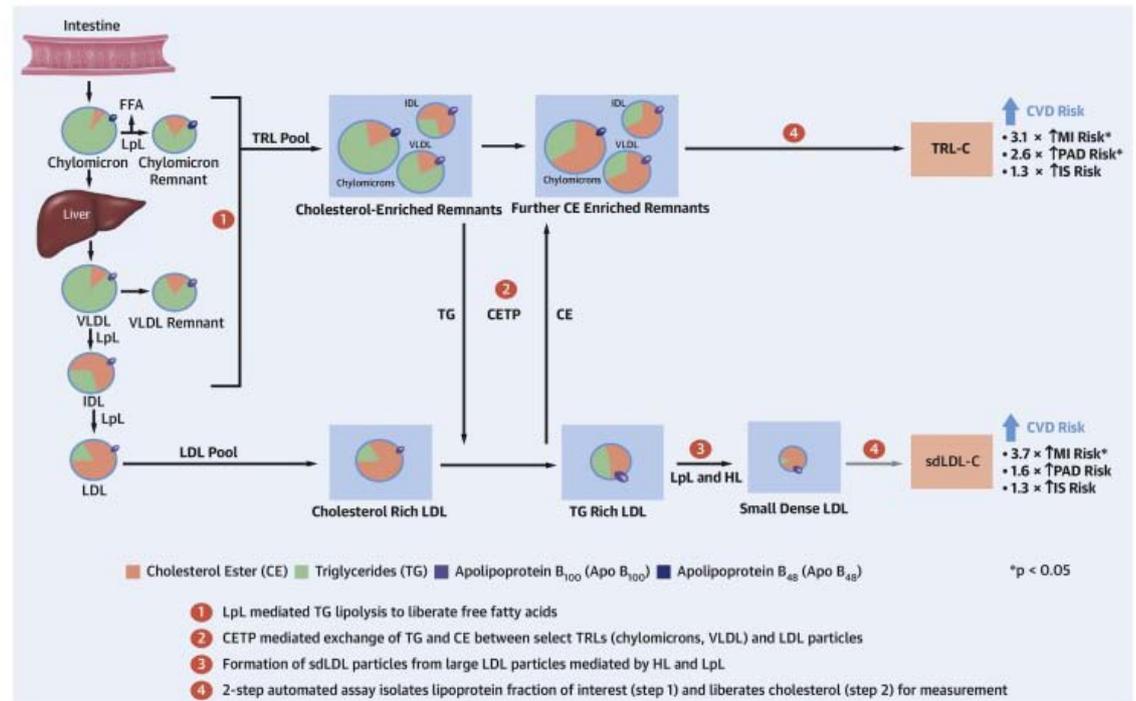
LO QUE AGREGA ESTE ESTUDIO

- Este estudio de cohorte utilizó datos de registros nacionales de Suecia, Dinamarca y Noruega para comparar el uso de inhibidores de SGLT2 e inhibidores de DPP-4. El uso de inhibidores de SGLT2 se asoció con un riesgo 58% menor de un resultado compuesto de eventos renales graves, incluido el reemplazo renal, terapia, muerte por causas renales y hospitalización por eventos renales.
- Complementando los resultados de los ensayos aleatorios, estos datos sugieren que los inhibidores de SGLT2 pueden reducir el riesgo de eventos renales graves en la práctica clínica habitual.

Colesterol lipoproteico rico en triglicéridos, colesterol LDL pequeño y denso y enfermedad cardiovascular

Duran EK, Aday AW, Cook NR, Buring JE, Ridker PM, Pradhan AD. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol, Small Dense LDL Cholesterol, and Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;75: 2136–2139.

CENTRAL ILLUSTRATION: Cholesterol Content of Triglyceride-Rich Lipoproteins and Small-Dense Low-Density Lipoprotein



Duran, E.K. et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(17):2122-35.

Lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) elevadas y partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad (sdLDL) son características de la dislipidemia aterogénica, y su contenido de colesterol tiene la hipótesis de conducir el riesgo aterosclerótico. Los datos epidemiológicos prospectivos relacionados con el contenido de colesterol de TRL y sdLDL en poblaciones de prevención primaria se limitan principalmente a la enfermedad coronaria. El propósito de este estudio fue evaluar prospectivamente si las concentraciones de colesterol de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL-C) y las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas (sdLDL-C) se asocian con los resultados de la enfermedad cardiovascular incidente (ECV) compuesta e individual, incluido el infarto de miocardio (MI), accidente cerebrovascular isquémico (IS) y enfermedad arterial periférica (PAD).

En un estudio prospectivo de casos y cohortes dentro del Women's Health Study, TRL-C y sdLDL-C (mg/dL) se midieron directamente en muestras de sangre basales de casos sujetos (n = 480) y la subcohorte de referencia (n = 496). Se evaluaron las asociaciones de riesgo para la ECV total (MI, IS, PAD y muerte por ECV), enfermedad coronaria y cerebrovascular (MI, IS, muerte por ECV) y resultados individuales (MI, IS

y PAD). Los modelos se ajustaron por factores de riesgo tradicionales, colesterol de lipoproteínas de baja densidad y proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs).

El riesgo de ambos resultados compuestos aumentó significativamente en los cuartiles de TRL-C y sdLDL-C. TRL-C se asoció significativamente con MI y PAD (HR_{Q4} de MI: 3.05 [IC del 95%: 1.46 a 6.39]; P_{tendencia} = 0.002; PAD H: 2.58 [IC 95%: 1.18 a 5.63]; P_{tendencia} = 0.019), mientras que sdLDL-C se asoció significativamente con MI solo (HR_{Q4}: 3.71 [IC 95%: 1.59 a 8.63]; P_{tendencia} < 0.001). Ambos marcadores débilmente asociados con IS. Los patrones de asociación fueron similares para exposiciones continuas y, para TRL-C, entre sujetos con bajas concentraciones de partículas aterogénicas (apolipoproteína B < 100 mg/dL).

En conclusión, TRL-C se asocia fuertemente con futuros eventos de MI y PAD, mientras que sdLDL-C se asocia fuertemente solo con MI. Estos hallazgos indican que el contenido de colesterol de TRL y sdLDL influye en la aterogénesis independientemente del c-LDL y la PCRhs, con potencialmente diferente potencia a través de los lechos vasculares.

LLEVAR EL MENSAJE A CASA

- Este estudio prospectivo de casos y cohortes utilizó datos del Women's Health Study para examinar si las concentraciones de TRL-C y sdLDL-C están asociadas con los resultados de ECV. Se analizaron muestras de sangre de 480 casos sujetos y de una subcohorte de referencia de 496 sujetos. Los niveles de TRL-C y sdLDL-C se dividieron en cuartiles. El riesgo de un resultado compuesto de ECV (incluyendo infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular isquémico y muerte cardiovascular) aumentó con el aumento de los cuartiles de TRL-C y sdLDL. Aunque sdLDL-C solo se asoció con infarto de miocardio, hubo una fuerte asociación entre TRL-C y la enfermedad arterial periférica y el infarto de miocardio.
- Tanto TRL-C como sdLDL-C son marcadores útiles asociados con un mayor riesgo de resultados CV, especialmente infarto de miocardio. Una mejor comprensión de TRL-C y sdLDL-C puede mejorar la evaluación de riesgos y la comprensión de la patogénesis de la aterosclerosis.

Para prevenir la recurrencia del ictus, adherirse a las estatinas y antitrombóticos

Yeo SH, Toh MPHs, Lee SH, Seet RCS, Wong LY, Yau WP. **Impact of medication nonadherence on stroke recurrence and mortality in patients after first-ever ischemic stroke: Insights from registry data in Singapore.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020 Mar 19. doi: 10.1002/pds.4981. [Epub ahead of print]

Este estudio de cohorte retrospectivo tiene como objetivo examinar la adherencia a los medicamentos preventivos de accidente cerebrovascular secundario y su asociación con el riesgo de recurrencia y mortalidad por accidente cerebrovascular en pacientes después del primer accidente cerebrovascular isquémico.

Utilizando datos del National Healthcare Group y el Singapore Stroke Registry, se incluyeron y clasificaron a los pacientes con el primer ictus isquémico entre 2010 y 2014 en función de la adherencia antitrombótica o con estatinas utilizando la proporción de días cubiertos: alto ($\geq 75\%$), intermedio (50% -74%), bajo (25% -49%) y muy bajo ($< 25\%$). El resultado primario fue el primer accidente cerebrovascular isquémico recurrente dentro de un año después del alta hospitalaria, mientras que los resultados compuestos secundarios fueron (a) recurrencia del ictus y mortalidad por



todas las causas y (b) recurrencia del accidente cerebrovascular y mortalidad CV. El modelo de riesgo proporcional de Cox se utilizó para examinar la asociación entre el cumplimiento de la medicación y los resultados. Se informaron las razones de riesgo ajustadas (aHR) y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%.

Entre los pacientes con ictus isquémico recetados con antitrombóticos (n=1,139)

o estatinas (n=1,160) al alta hospitalaria, aproximadamente un tercio eran muy adherentes a sus medicamentos. Los pacientes con menor adherencia a la medicación tendían a ser más jóvenes, ingresaron a clases privadas y no tenían hipertensión. En comparación con los pacientes con alta adherencia a la medicación, el riesgo de recurrencia del ictus fue mayor en pacientes con adherencia a antitrombóticos muy bajos (aHR = 4.65; IC 95%: 1.45-14.89) o a estatinas (aHR=3.44; IC95%: 0.93-12.74). Se observaron hallazgos similares para los resultados secundarios.

En conclusión, la mala adherencia al tratamiento antitrombótico y con estatinas aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente y mortalidad en pacientes después del primer ictus isquémico. Se necesitan medidas adicionales para mejorar la adherencia a la medicación entre los sobrevivientes de un accidente cerebrovascular.

El total de eventos reducidos es el doble del número de primeros eventos en el estudio SPARCL

Szarek M, Amarencu P, Callahan A, DeMicco D, Fayyad R, Goldstein LB, et al; Comités e Investigadores SPARCL. **Atorvastatin Reduces First and Subsequent Vascular Events Across Vascular Territories: The SPARCL Trial.** *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 5;75(17):2110-2118. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.015. Epub 2020 Mar 16

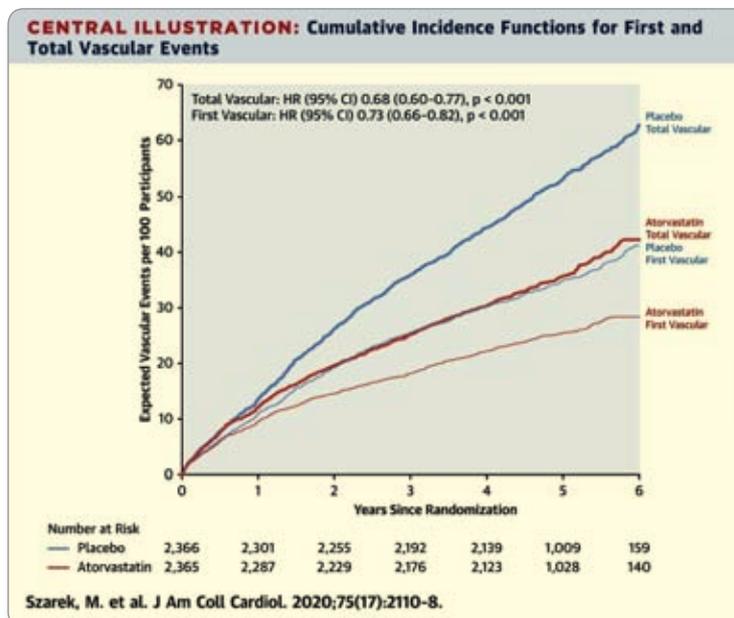
En el estudio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), se comparó atorvastatina con placebo en 4,731 participantes con ictus reciente o ataque isquémico transitorio y ninguna enfermedad coronaria conocida. La atorvastatina redujo la primera aparición de ictus y la primera aparición de un compuesto de eventos vasculares. El objetivo de este análisis post hoc fue evaluar la aparición de todos los eventos vasculares (primero y posteriores) y el efecto de la atorvastatina para reducir estos eventos por territorio vascular (cerebrovascular, coronario o periférico) en el SPARCL.

Los efectos del tratamiento sobre los eventos vasculares adjudicados totales, en general y por territorio vascular, se resumieron mediante modelos de riesgos proporcionales marginales. Las tasas de eventos vasculares se estimaron para cada grupo de tratamiento con funciones de incidencia acumulada.

El grupo placebo tuvo un estimado de 41.2 primeros y 62.7

eventos vasculares totales por cada 100 participantes durante 6 años. Hubo 164 menos eventos vasculares totales y 390 menos en el grupo de atorvastatina (HR de eventos totales: 0,68; IC del 95%: 0.60 a 0.77). La reducción total de eventos incluyó 177 menos eventos cerebrovasculares, 170 menos coronarios y 43 menos eventos periféricos. Durante 6 años, se evitaron aproximadamente 20 eventos vasculares por cada 100 participantes con el tratamiento con atorvastatina.

En conclusión, en los participantes con accidente cerebrovascular reciente o ataque isquémico transitorio, el número total de eventos vasculares prevenidos con atorvastatina fue más del doble del número de primeros eventos prevenidos. La reducción total de eventos proporciona una métrica integral para capturar la totalidad de la eficacia clínica de atorvastatina para reducir la carga de la enfermedad después de un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio.



Cómo manejar la miopatía relacionada con las estatinas – Revisión

Nikolic D, Banach M, Chianetta R, Luzzu LM, Stoian AP, Diaconu CC, et al. **An Overview of Statin-Induced Myopathy and Perspectives for the Future.** *Expert Opin Drug Saf.* 2020 May;19(5):601-615. doi: 10.1080/14740338.2020. 1747431



Las estatinas siguen siendo la clase de fármacos hipolipemiantes más comúnmente prescrita para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sus efectos secundarios bien reconocidos se conocen como síntomas musculares asociados a estatinas (SAMS).

Se han hecho algunos avances en este campo en los últimos años, pero la comprensión de los mecanismos ha quedado rezagada. El objetivo fue investigar el papel específico del autoanticuerpo anti-HMGCR, las variantes genéticas farmacocinéticas, la caracterización de los fenotipos conocidos de toxicidad por estatinas, en relación con los marcadores clínicos de la enfermedad, es de gran importancia.

Resumieron los resultados disponibles actualmente (en PubMed) relacionados con SAMS y discutieron los enfoques terapéuticos, los factores de riesgo, las interacciones farmacológicas, los nuevos sistemas potenciales, los algoritmos y los biomarcadores para la detección de SAMS. La suplementación con CoQ10 se ha sugerido como un enfoque complementario para manejar SAMS, mientras que los niveles de vitamina D pueden ser útiles tanto para el diagnóstico como para el manejo.

Se ha demostrado que las estrategias simples, como el uso de dosis reducidas, la dosificación en día alternativo o dos veces por semana, y la terapia combinada, son efectivas para mejorar la tolerabilidad y la adherencia. Las estatinas son esenciales para reducir el aumento del riesgo de ECV y se recetan de manera efectiva, incluso en aquellos en riesgo de miopatía, o han informado problemas musculares mientras usan estatinas.

Otros estudios podrían ayudar a comprender la forma más fácil de diagnosticar SAMS, la prevención adecuada y una terapia

efectiva sin estatinas. Esta revisión arroja nueva luz sobre las direcciones futuras tanto en la investigación como en la práctica clínica, lo que ayudará con la evaluación rápida del riesgo, la identificación de los factores de riesgo SAMS para disminuir la incidencia de los efectos adversos de las estatinas y la terapia más efectiva.

Este artículo proporciona una visión general elegante, actualizada y completa de la miopatía por estatinas para los médicos que manejan pacientes con un mayor riesgo de CV.

PARA DESTACAR

- Los síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS) representan un espectro de trastornos desde la mialgia hasta la rabdomiólisis asociada a la interrupción del tratamiento con estatinas.
- La fisiopatología y los mecanismos subyacentes siguen sin entenderse completamente.
- Los clínicos deben considerar cuidadosamente las predisposiciones genéticas, los antecedentes personales y familiares de los sujetos, incluidos los trastornos / factores de riesgo coexistentes, así como las interacciones farmacológicas.
- El uso de algoritmos novedosos, así como biomarcadores, podría prevenir y / o reducir la incidencia de SAMS, incluida la administración de suplementos de vitamina D.
- La evaluación de riesgos y el diagnóstico de SAMS mejorarán en los próximos cinco años, mientras que la investigación genética futura podría conducir a un enfoque terapéutico personalizado.

¿Qué impacto podemos esperar de las guías de estatinas ESC / EAS 2019 vs 2016?

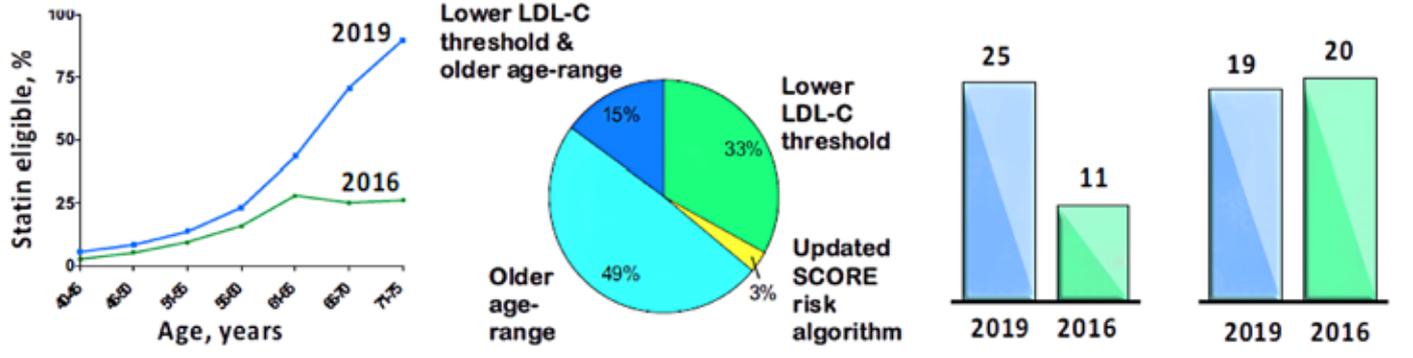
Mortensen MB, Nordestgaard BG. 2019 vs. 2016 ESC/EAS statin guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2020 Mar 30; ehaa150. doi: 10.1093/eurheartj/ ehaa150. Online ahead of print.

2019 versus 2016 ESC/EAS statin guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)

**45,750 individuals aged 40-75 and free of ASCVD and statin use at baseline
3337 experienced ASCVD during 9.2 years follow-up**

**Statin eligible individuals at baseline
15% for 2016 & 32% for 2019** **If fully implemented:
high-intensity statin 10 yrs**

Increased statin eligibility due to **% prevented** **NNT**



Take home figure 2019 vs. 2016 ESC/EAS statin guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; NNT10: number needed to treat for 10 years to prevent one ASCVD event; SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.

Las guías de dislipidemia de la Sociedad Europea de Cardiología 2019/2016 / Sociedad Europea de Aterosclerosis (ESC / EAS) contienen nuevas recomendaciones para la prevención primaria con estatinas; sin embargo, el impacto potencial de estos cambios no está claro. Compararon las pautas de 2019 y 2016 con respecto a la elegibilidad de estatinas y el impacto potencial en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) en la población general.

Examinaron 45,750 individuos de 40-75 años del Copenhagen General Population Study, todos libres de ASCVD y el uso de estatinas al inicio del estudio. Durante el seguimiento de 9.2 años, 3,337 experimentaron ASCVD (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular). Para las recomendaciones de Clase I/A, el 32.3% (IC del 95%: 31.8-32.7) y el 15.4% (15.1-15.7) de los individuos fueron elegibles para estatinas de acuerdo con las pautas de 2019 y 2016. El aumento de la elegibilidad a las estatinas según las pautas de 2019 se explicó por los umbrales más bajos de colesterol de li-

poproteína de baja densidad (C-LDL) solo (explicando 33.2%), el rango de edad mayor solo (49.4%), el rango de edad más avanzada en combinación con los umbrales más bajos de C-LDL (14.7%), y algoritmo de riesgo SCORE actualizado (2.8%). Si está completamente implementado, el porcentaje estimado de eventos de ASCVD que se pueden prevenir mediante el uso de estatinas de alta intensidad durante 10 años fue del 25% y del 11% con las guías de 2019 y 2016. Principalmente debido al rango de edad más avanzado en las pautas de 2019, los números estimados correspondientes necesarios para tratar (NNT) para prevenir un evento de ASCVD fueron 19 y 20.

En general, los autores concluyeron que las directrices actualizadas de 2019 dieron como resultado una duplicación de las personas elegibles para estatinas para la prevención primaria y, en última instancia, si se implementaran por completo darían lugar a más del doble de eventos prevenidos de ASCVD durante una vida útil de diez años.

Usando nuevas rutas para la administración de estatinas

Matsumoto T, Yamashita S, Yoshino S, Kurose S, Morisaki K, Nakano K, et al. **Therapeutic Arteriogenesis/Angiogenesis for Peripheral Arterial Disease by Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin into Vascular Endothelial Cells** *Ann Vasc Dis* 2020 Advance Published Date: March 11,

Han pasado dos décadas desde que se propuso la angiogénesis terapéutica para promover el crecimiento colateral reparador como una terapia alternativa para las enfermedades isquémicas en pacientes para quienes ni la revascularización quirúrgica ni la terapia endovascular eran adecuadas. Cuando comenzó la angiogénesis terapéutica, la administración local se realizó utilizando proteínas de factor de crecimiento recombinante o factores de crecimiento que codifican genes para células endoteliales.

Desde entonces, se han desarrollado células madre autólogas y terapia de trasplante de células progenitoras endoteliales. Aunque se han realizado muchos ensayos clínicos en pacientes, la mayoría de las terapias no se han convertido en tratamientos estándar.

Los autores han desarrollado un sistema de administración a fármacos dirigido por nanopartículas (NP) utilizando NP bioabsorbibles de ácido poliláctico/glicólico (PLGA). En varios modelos animales, los NP incorporados a pitavastatina (Pitava) mostraron efectos terapéuticos significativos sobre la isquemia crítica de las extremidades. Debido a que las NP de PLGA se administran selectivamente a las células endoteliales vasculares después de la administración intramuscular, se sugiere que la angiogénesis / arteriogénesis terapéutica desempeñe un papel importante en el mecanismo por el cual los NP de Pitava ejercen efectos terapéuticos beneficiosos.

Para trasladar este medicamento clínico, han realizado estudios y producido Pitava-NP de conformidad con las buenas prácticas de laboratorio/buenas regulaciones de fabricación, y completaron un ensayo clínico de fase I/II, informando la seguridad y eficacia de la

inyección intramuscular de Pitava-NP para pacientes con isquemia crítica de las extremidades.

Los pacientes fueron tratados durante 26 semanas con escalas de dosis de 0.5 mg a 1 mg, 2 mg y 4 mg cada 4 semanas. El objetivo principal fue evaluar la seguridad y los parámetros farmacocinéticos de pitavastatina. Los puntos finales secundarios incluyeron mediciones fisiológicas, así como mejoras clínicas.

Los resultados prometedores de este estudio de fase I/II con pitavastatina NP garantizan ensayos clínicos adicionales para establecer la seguridad y la eficacia clínicamente relevante de pitavastatina NP para la isquemia crónica crítica de extremidades (angiogénesis/arteriogénesis).

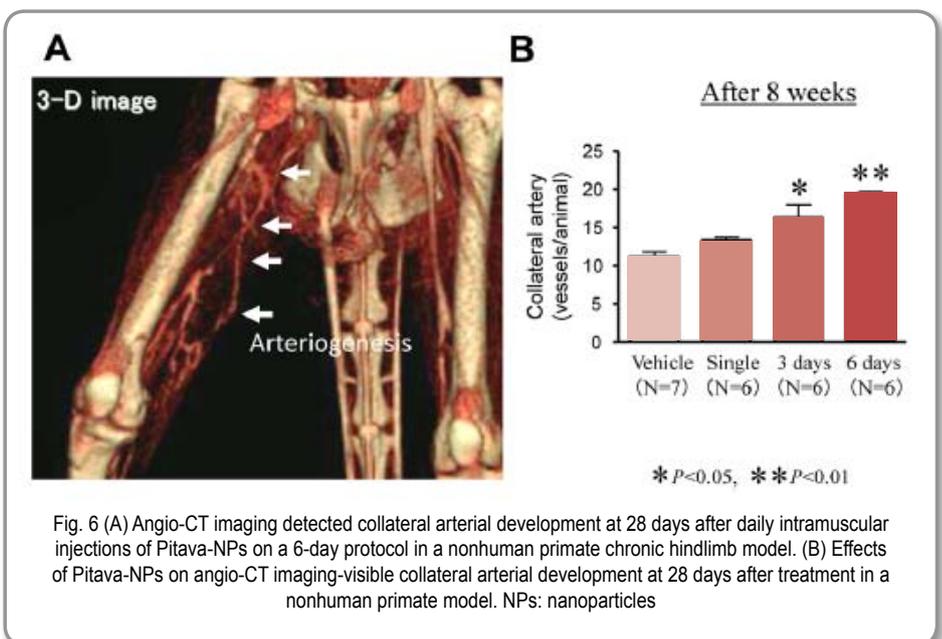


Fig. 6 (A) Angio-CT imaging detected collateral arterial development at 28 days after daily intramuscular injections of Pitava-NPs on a 6-day protocol in a nonhuman primate chronic hindlimb model. (B) Effects of Pitava-NPs on angio-CT imaging-visible collateral arterial development at 28 days after treatment in a nonhuman primate model. NPs: nanoparticles

Acidos grasos y riesgo de mortalidad en DM2

Harris K, Oshima M, Sattar N, Würtz P, Jun M, Welsh P et al. **Plasma fatty acids and the risk of vascular disease and mortality outcomes in individuals with type 2 diabetes: results from the ADVANCE study.** *Diabetologia* 2020 Accepted: 1 April 2020

Este estudio de biomarcadores tuvo como objetivo cuantificar la asociación de biomarcadores esenciales y otros biomarcadores de ácidos grasos en plasma con enfermedad macrovascular, enfermedad microvascular y muerte en individuos con diabetes tipo 2.

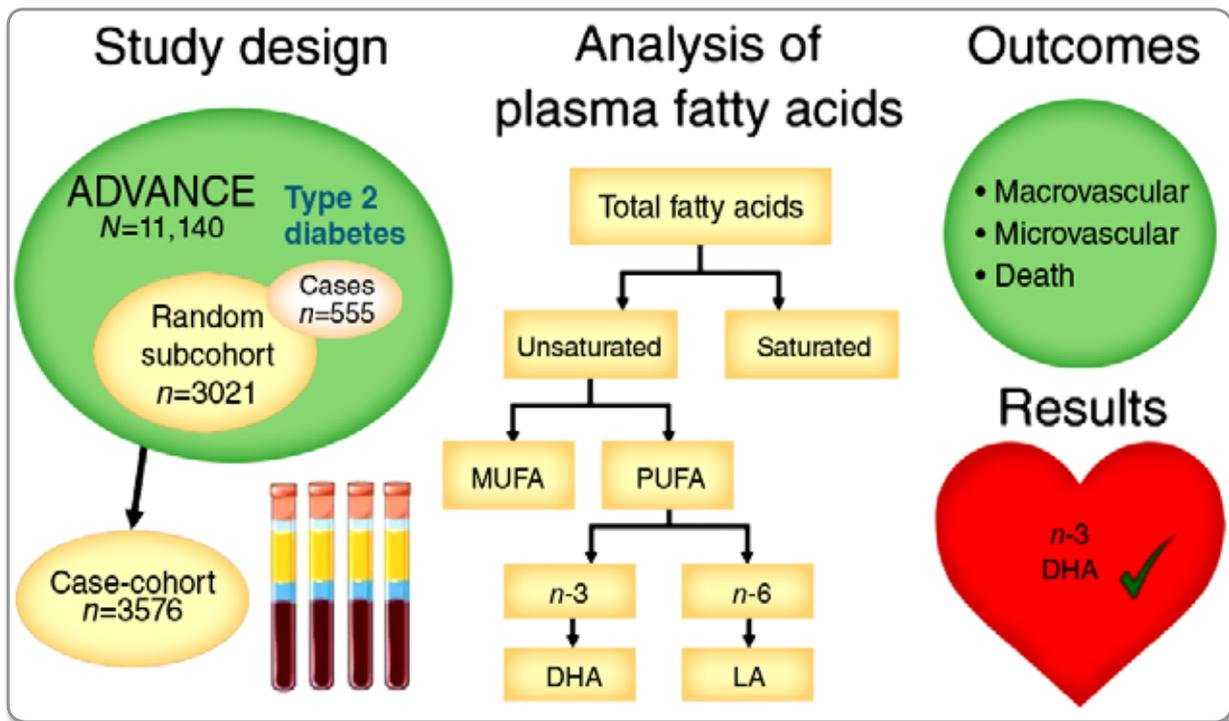
Se realizó un estudio de cohorte de casos (N = 3,576), que incluyó 654 eventos macrovasculares, 341 eventos microvasculares y 631 muertes durante 5 años de seguimiento (mediana), como un análisis secundario del estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and DiamiconModified-Release Controlled Evaluation) (ADVANCE). Este estudio actual considera nuevos datos: ácidos grasos

medidos a partir de muestras de plasma de referencia mediante análisis de protón NMR. Los ácidos grasos medidos fueron n-3, ácido docosahexaenoico (DHA), n-6, ácido linoleico y ácidos grasos poliinsaturados, monoinsaturados y saturados. Las HR se modelaron por SD de ácido graso superior (porcentaje). Las estadísticas de C y la mejora continua de la reclasificación neta se utilizaron para evaluar el valor agregado de los ácidos grasos en comparación con los factores de riesgo CV tradicionales.

Después del ajuste de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, se observó una asociación inversa para los ácidos grasos n -3 y DHA con el riesgo de eventos macrovasculares (HR [IC 95%]: 0,87 [0,80,

0,95] y 0,88 [0,81, 0,96], respectivamente, por 1 SD mayor porcentaje), y para n -3 ácidos grasos con riesgo de muerte (HR 0,91 [IC 95% 0,84, 0,99] por 1 SD mayor porcentaje). Tales asociaciones también fueron evidentes al investigar los niveles absolutos de ácidos grasos. No hubo asociaciones estadísticamente significativas entre los ácidos grasos y la enfermedad microvascular después del ajuste. Sin embargo, hubo una mejora limitada en la capacidad predictiva de los modelos cuando se agregó cualquier ácido graso.

En conclusión, se descubrió que los ácidos grasos n -3 en plasma y el DHA estaban inversamente asociados con la enfermedad macrovascular, mientras que los ácidos



grasos n-3 también estaban inversamente asociados con la mortalidad. Estos resultados respaldan los efectos cardioprotectores de los ácidos grasos n-3 y el DHA y merecen una prueba adicional del papel de la suplementación con dosis altas de ácidos grasos n-3 en individuos con DM 2.

INVESTIGACIONES EN CONTEXTO

¿Que es lo conocido?

- Ácidos grasos n-3 y DHA, que generalmente son conocidos como ácidos grasos derivados de pescados marinos, se ha reportado estar asociados con un riesgo menor de enfermedad CV, mientras ha habido reportes conflictivos acerca de los beneficios de la ingesta dietaria de estos ácidos grasos.

- Estudios limitados han evaluado los beneficios de medir los ácidos grasos circulantes en personas con DM2 en averiguar los riesgos de enfermedades macro y microvasculares.

¿Cual es la pregunta clave?

- ¿Son los niveles plasmáticos de ácidos grasos asociados con riesgos de resultados clínicos mayores en personas con DM2?

¿Que es lo nuevo?

- Hay una asociación inversa entre los niveles de omega 3 y DHA con el riesgo de eventos macrovasculares (HR, 95% IC: 0.87 (0.80, 0.95) y 0.88 (0.81, 0.96), respectivamente, por 1 porcentaje ma-

yor SD, y de ácidos grasos omega 3 con el riesgo de muerte, HR 0.91, 95%IC 0.84, 0.99, por 1 porcentaje mayor SD, aun después de ajustar con factores de riesgo CV tradicionales.

- No se observaron asociaciones significativas entre ningún ácido graso y el riesgo de eventos microvasculares.

¿Como puede este impacto afectar la practica clínica en un futuro?

- Estos resultados soportan los efectos cardioprotectores de los ácidos grasos omega 3 y DHA y futuras pruebas sobre el papel del suplemento de altas dosis de omega 3 en personas con DM2

Adiposidad y marcadores cardiometabolicos en niños escolares argentinos

Hirschlera V, Lapertosa S, Scaiola ES, Garcia C, Maldonado N, Guntsche Z. **Adiposity, lifestyle behaviors, and cardiometabolic markers in Argentinean schoolchildren** *Clinica Chimica Acta* 507 (2020) 280–285 Available online 07 May 2020 0009-8981/ © 2020

Determinaron la asociación entre el OW/OB de los escolares con la edad, el sexo, los comportamientos de estilo de vida y los marcadores cardiometabólicos.

Se registraron edad, sexo, medidas antropométricas y presión arterial (PA) en 1,249 (554 M) escolares. OW/OB se definió como IMC >85% percentil e IMC >95% percentil respectivamente. Se realizó un cuestionario validado para comportamientos de estilo de vida.

Los escolares de 8.8 ± 2.1 años de 9 escuelas primarias en 4 áreas de Argentina fueron examinados entre abril y septiembre de 2019. Eran OM 265 niños (21,2%), 265 (21,2%) eran OB y 425 (35%) tenían OB central. OW/OB se asoció con una baja ingesta de leche (OR = 1.92; IC 95%, 1.1–3.3), saltarse el desayuno (OR = 2.00; IC 95%, 1.2–3.4), antecedentes familiares de hipertensión

(OR=1.74; 95 % CI, 1.1–2.9), y PA sistólica (OR = 1.03; IC 95%, 1.01–1.05); ajustado por variables de confusión. El análisis de subgrupos mostró que los niños OW/OB tenían niveles más bajos de hierro (83 vs 94 ug/ dL, respectivamente) y c-HDL (43 vs 47 mg/dL), pero mayores niveles de no HDL-C (107 vs 99 mg/dL) que los niños de peso normal. El análisis de regresión logística múltiple mostró que OW/OB estaba inversamente asociado con los niveles de hierro (OR = 0.99; IC del 95%, 0.98 a 0.998) y c-HDL (OR = 0.94; IC del 95%, 0.91 a 0.97); ajustado por variables de confusión

En conclusión, la adiposidad en los escolares se asoció con comportamientos de estilo de vida poco saludables, mayor riesgo aterogénico y menores concentraciones de hierro, lo que sugiere que los niños con OM/OB tienen un mayor riesgo de anemia y enfermedad cardiometabólica.

LIPOMEGA[®]

Atorvastatina (20 mg) + Omega 3 (1 g)

La evidencia científica
ES UN HECHO



Única combinación de **estatina + omega 3** en una sola cápsula



Exclusivo Sistema Avanzado de administración oral

- **Exclusiva e innovadora forma farmacéutica en Bolivia que garantiza comodidad y adherencia.**
- **Reduce el riesgo residual aún no cubierto.**
- **Brinda mayor sobrevida Es un hecho...**



Síndrome metabólico, ¿artificio o realidad?

Garmendia Lorena F. El síndrome metabólico, ¿artificio o realidad? *An Fac med.* 2020;81(1):92-8. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i1.17787>

Tabla 3. Poder predictivo de enfermedad cardíaca coronaria del SM y FRCV independientes

El presente artículo analiza la validez del síndrome metabólico (SM) para predecir el riesgo cardiovascular (RCV). Se revisó literatura científica peruana e internacional sobre la propuesta original del síndrome X y de las principales guías del SM, consensuadas por diferentes organizaciones e instituciones médico-científicas.

Se destaca la gran diversidad de criterios utilizados por las guías que, en la comparación de la prevalencia del SM, demostró una amplia y significativa diversidad de resultados. La evaluación del poder predictivo del desarrollo de eventos cardiovasculares de las guías y de sus componentes singulares mostró que los componentes independientes de RCV tienen igual o mayor poder que el conjunto del SM.

Documentos o factores	Hombres (n=4041)		Mujeres (n=3812)	
	Eventos (n=235)	Hazard ratio	Eventos (n=50)	Hazard ratio
Guías de SM				
OMS	104	1,57(1,21-2,04)	14	1,32(0,69-2,51)
NCEP original	78	1,51 (1,15-1,99)	18	1,54 (0,85-2,79)
NCEP revisado	98	1,63 (1,25-2,13)	23	1,81 (1,02-3,21)
IDF	109	1,46 (1,12-1,89)	30	2,47 (1,37-4,45)
FRCV independientes				
Glicemia > 100 mg/dl	126	1,64 (1,26-2,13)	16	0,91(0,49-1,68)
Triglicéridos > 150 g/dL	94	1,31 (1,0-1,73)	19	1,58 (0,85-2,92)
HDL ♂<40 ♀<50 mg/dl	62	1,35 (1,01-1,82)	20	1,94 (1,10-3,44)
HTA ≥140/90 mmHg	177	1,73 (1,27-2,35)	37	2,31 (1,17-4,54)
HTA ≥ 135/85 mmHg	210	2,27 (1,49-3,48)	40	1,49 (0,71-3,11)
IMC >30	188	1,18 (0,86-1,63)	28	1,98 (1,11-3,50)
CA >♂ 102 ♀ 88 cms	56	1,27 (0,94-1,72)	22	1,62 (0,92-2,86)
ICC >♂ 94 ♀ 80 cms	134	1,16 (0,90-1,51)	38	1,89 (0,98-3,66)

Adaptado de Qiao y col. ⁽²⁹⁾ ICC: índice cintura/cadera; CA: circunferencia abdominal

Se concluye que es innecesario utilizar las guías propuestas del SM para establecer el RCV, desde que cada uno de sus componentes es un factor independiente de riesgo cardiovascular, inclusive para predecir eventos cardiovasculares en estudios longitudinales

Enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Saeedi P, Karuranga S, Hammond L, Kaundal A, Malanda B, Prystupik M et al. **Cardiovascular Diseases Knowledge and Awareness in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Global Evaluation.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 May 7;108:194. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108194. Online ahead of print

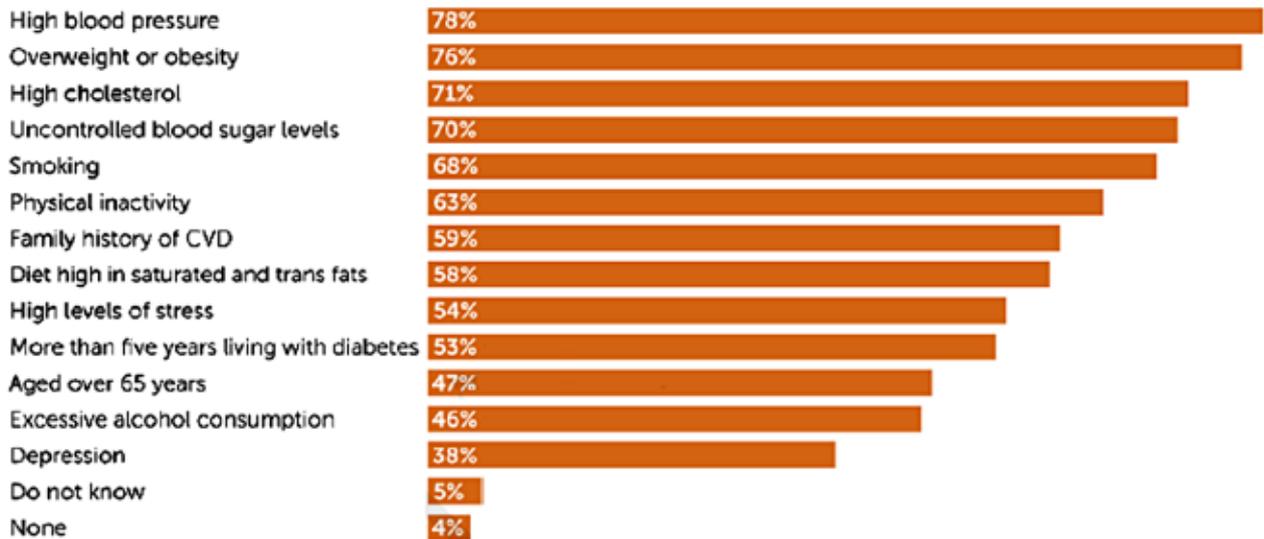


Figure 1. Knowledge of Cardiovascular diseases risk factors in people with type 2 diabetes mellitus

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en personas con DM2. El objetivo de este estudio fue explorar el conocimiento y la conciencia de las ECV y los factores de riesgo relacionados en personas que viven con DM2, a nivel mundial.

Usaron un cuestionario que consta de 17 preguntas para realizar la encuesta Taking Diabetes to Heart, entre septiembre de 2017 y mayo de 2018 entre las personas que viven con DM2. Todas las variables categóricas se presentan como números y porcentajes. La prueba de chi-cuadrado

de Pearson y la prueba exacta de Fisher utilizaron para evaluar la asociación entre variables categóricas.

Un total de 12,695 encuestados que viven con DM2 en 133 países completaron el cuestionario. Casi la mitad de los encuestados (44%) informaron haber vivido con DM durante más de nueve años. Solo uno de cada seis (17%) se consideraba en alto riesgo de ECV, lo cual fue sorprendente dado que casi todos los encuestados tenían al menos un factor de riesgo de ECV y alrededor del 28% de los encuestados habían experimentado uno o más eventos de ECV

en el pasado. Aunque la mayoría de los encuestados indicaron que tenían factores de riesgo de ECV, uno de cada seis (17%) nunca había discutido su riesgo con un profesional de la salud. Además, uno de cada once (9%) no sabía sobre ECV y sus factores de riesgo asociados.

En conclusión, para mitigar la prevalencia de ECV en personas con DM, se requiere trabajar con el personal de salud para aumentar el conocimiento y la conciencia de las personas con DM 2 sobre las complicaciones de la diabetes, en particular las ECV.

Efectos cardio-renales y diuréticos de la empagliflozina en pacientes con falla cardíaca

Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C et al. **Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardio-Renal** *Circulation* 2020 15 May 2020 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION.AHA.120.045691>

Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (iSGLT-2) mejoran los resultados relacionados con la insuficiencia cardíaca (IC). Los mecanismos subyacentes a estos beneficios no se conocen bien, pero las propiedades diuréticas pueden contribuir. Los diuréticos tradicionales, como la furosemida, inducen una activación neurohormonal sustancial que contribuye a la mejora limitada en el volumen intravascular que a menudo se observa con estos agentes. Sin embargo, el sitio de acción tubular proximal de los iSGLT-2 puede ayudar a sortear estas limitaciones.

Veinte pacientes con DM2 e insuficiencia

cardíaca crónica estable completaron un estudio cruzado aleatorizado controlado con placebo de empagliflozina 10 mg diarios versus placebo. Los pacientes se sometieron a una recolección intensiva de muestras biológicas de 6 horas y al fenotipo cardio-renal al inicio del estudio y nuevamente después de 14 días de estudio del fármaco. Después de un lavado de 2 semanas, los pacientes pasaron a la terapia alternativa con la repetición del protocolo anterior.

La empagliflozina oral se absorbió rápidamente como lo demuestra un aumento de 27 veces en la excreción urinaria de glu-

cosa en 3 horas ($p < 0.0001$). La excreción fraccional de sodio (FENa) aumentó significativamente con la monoterapia con empagliflozina versus placebo ($FENa 1.2 \pm 0.7\%$ vs. $0.7 \pm 0.4\%$ $p = 0.001$) y hubo un efecto sinérgico en combinación con bumetanida ($FENa 5.8 \pm 2.5\%$ vs. $3.9 \pm 1.9\%$, $p = 0.001$). A los 14 días, el efecto natriurético de la empagliflozina persistió, lo que resultó en una reducción en el volumen sanguíneo (-208mL , IQR -536 a 153 mL vs -14mL , IQR -282 a 335 mL , $p = 0.035$), y el volumen plasmático (-138mL , IQR -379 a 154 mL $\pm 453\text{ mL}$, $p = 0.04$). Sin embargo, esta natriuresis no se asoció con evidencia de activa-

ción neurohormonal ya que el cambio en la noradrenalina fue superior ($p = 0.02$) y todas las demás neurohormonas similares ($p < 0.34$) durante el período de empagliflozina versus placebo.

En conclusión, la empagliflozina causa natriuresis significativa, particularmente cuando se combina con diuréticos de asa, lo que resulta en una mejora en el volumen sanguíneo. Sin embargo, no se observó desgaste electrolítico fuera del objetivo, disfunción renal y activación neurohormonal. Este perfil diurético favorable puede ofrecer una ventaja significativa en el manejo del estado del volumen en pacientes con IC y puede representar un mecanismo que contribuye a los resultados superiores de IC a largo plazo observados con estos agentes.

PERSPECTIVA CLÍNICA

¿Qué es nuevo?

- Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes, la terapia con empagliflozina resultó en un aumento de la natriuresis como monoterapia y demostró un efecto sinérgico clínicamente

significativo cuando se combina con un diurético de asa.

- Esta natriuresis mejorada persistió durante el período de estudio de 14 días, lo que resultó en una reducción en el volumen plasmático. Sin embargo, no ocurrió a expensas de la pérdida de electrolitos fuera del objetivo, disfunción renal o activación neurohormonal.

¿Cuáles son las implicaciones clínicas?

- Este perfil diurético favorable puede ofrecer una ventaja significativa en el manejo del estado del volumen en pacientes con IC y puede ser un mecanismo contribuyente a los resultados superiores de IC a largo plazo observados con estos agentes.
- Se justifica el estudio adicional de la utilidad clínica de los iSGLT-2 como agentes natriuréticos.

Mensaje para casa

- Este estudio cruzado comparó los resultados en 20 pacientes con DM 2 e insuficiencia cardíaca crónica y estable

que fueron aleatorizados para recibir empagliflozina 10 mg diarios o placebo durante 14 días antes de un lavado de 2 semanas y luego cruzar a la terapia alternativa. Hubo un aumento de 27 veces en la excreción urinaria de glucosa en 3 horas en pacientes que tomaban empagliflozina, lo que sugiere una rápida absorción de estos medicamentos. En comparación con el placebo, la monoterapia con empagliflozina condujo a un aumento significativo en la excreción fraccional de sodio. La adición de bumetanida aumentó sinérgicamente este efecto. El volumen sanguíneo y el volumen plasmático fueron menores después de 14 días de tratamiento con empagliflozina. No hubo evidencia de activación neurohormonal asociada con el tratamiento con empagliflozina. No se detectó evidencia de disfunción renal.

- Estos hallazgos ayudan a explicar el mecanismo por el cual la empagliflozina y otros iinhibidores de la SGLT2 mejoran los resultados a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Participación de mujeres y personas mayores en ensayos clínicos aleatorizados de terapias hipolipemiantes. Una revisión sistemática

Khan SU, Khan MZ, Subramanian CR, Riaz H, Khan MU, Lone AN, et al. **Participation of Women and Older Participants in Randomized Clinical Trials of Lipid-Lowering Therapies A Systematic Review** *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (5): e205202. doi: 10.1001 / jamanetworkopen.2020.5202

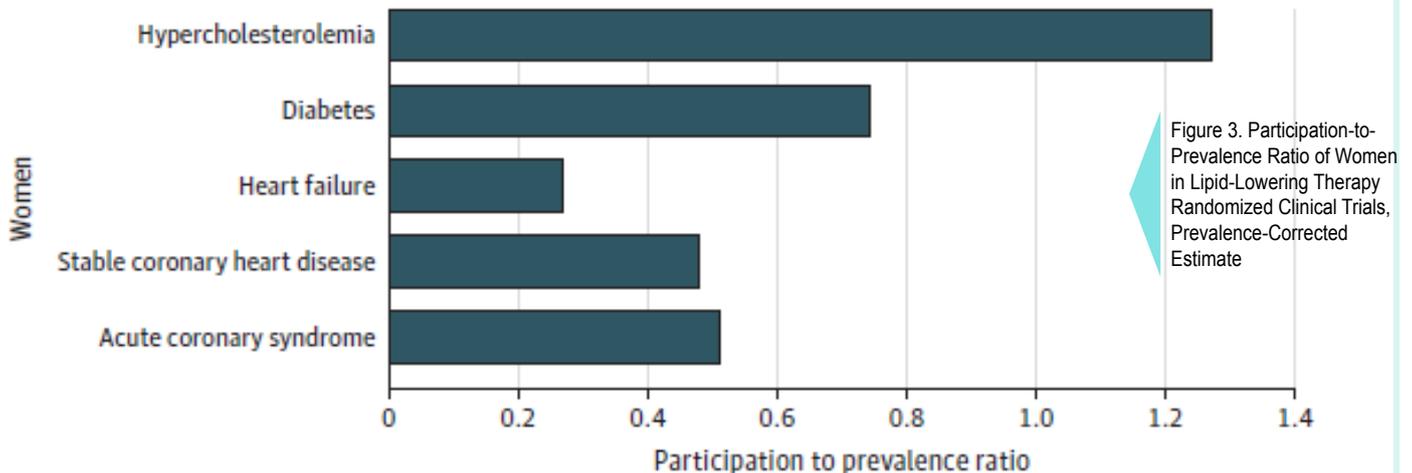


Figure 3. Participation-to-Prevalence Ratio of Women in Lipid-Lowering Therapy Randomized Clinical Trials, Prevalence-Corrected Estimate

Los ensayos clínicos aleatorios (ECA) de terapias hipolipemiantes forman la base de evidencia para las guías nacionales e internacionales. Sin embargo, existe la preocupación de que las mujeres y los pacientes mayores estén subrepresentados en los ECA. El objetivo fue determinar las tendencias de representación de mujeres y pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en ECA de terapias hipolipemiantes de 1990 a 2018.

Se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas de MEDLINE y ClinicalTrials.gov desde enero de 1990 hasta diciembre de 2018. Incluyeron ECA de selección de estudios de terapias hipolipemiantes con tamaños de muestra de al menos 1,000 pacientes y períodos de seguimiento de al menos 1 año.

Se incluyeron un total de 60 ECA con 485,409 participantes. La media (rango intercuartil) de participantes por ensayo

fue de 5,264 (1,062-27,564). En general, la representación de las mujeres fue del 28,5% (IC 95%, 24,4%-32,4%). Hubo un aumento en la inscripción de mujeres desde el período 1990 a 1994 (19,5%; IC 95%, 18,4% -20,5%) al período 2015-2018 (33,6%; IC 95%, 33,4% -33,8%) (PAGS para tendencia = .01). Entre los factores limitantes comunes estaban la inclusión de mujeres posmenopáusicas o mujeres quirúrgicamente estériles (28,3%;

IC 95%, 18.5% -40.7%) o la exclusión de embarazadas (23.3%; IC 95%, 14.4% -35.4%) y mujeres lactantes (16.6 %; IC 95%, 9.3% -28.1%). Las mujeres estaban subrepresentadas en comparación con su carga de enfermedad en ECA lipídicos de diabetes (PPR, 0.74), insuficiencia cardíaca (PPR, 0.27), enfermedad coronaria estable (PPR, 0.48) y síndrome coronario agudo (PPR, 0.51). Solo 23 ECA con 263,628 participantes informaron la proporción de participantes mayores. La representación general de los participantes mayores fue del 46.7% (IC del 95%, 46.5% -46.9%), que aumentó numéricamente del 31.6% (IC del 95%, 30.8% -32.3%) en el período de 1995 a 1998 al 46.2% (IC del 95%, 46.0% -46.5%) en el período 2015 a 2018 (Ppara tendencia = .43). Un total de 53.0% (IC 95%, 41.8% -65.3%) y 36.6% (IC 95%, 25.6% a 49.3%) informaron resultados según el sexo y los participantes mayores, respectivamente, que no mejoraron con el tiempo.

En conclusión, en esta revisión sistemática de ECA de terapias hipolipemiantes, la inscripción de mujeres y participantes mayores aumentó con el tiempo, pero las mujeres y las personas mayores permanecieron constantemente subrepresentados. Esto limita la base de evidencia para la eficacia y seguridad en estos subgrupos.

PREGUNTA

¿Las mujeres y los participantes mayores están adecuadamente representados en los ensayos clínicos aleatorios de la terapia hipolipemiente?

RESULTADOS

En esta revisión sistemática de 60 ensayos con 485, 409 participantes que se realizaron entre 1990 y 2018, hubo un aumento modesto en la inscripción de mujeres (del 19.5% al 33.6%) y participantes mayores (del 31.6% al 46.2%); sin embargo, la representación general fue baja (28.5% mujeres y 46.7% adultos mayores). Las mujeres estaban subrepresentadas en los ensayos en comparación con su carga de enfermedad relativa.

SIGNIFICADO

Los resultados de este estudio sugieren que a pesar de los continuos esfuerzos para aumentar la representación de mujeres y participantes mayores, estos subgrupos permanecieron constantemente subrepresentados en ensayos clínicos aleatorios de terapias hipolipemiantes, lo que limita la base de evidencia.

La enigmática relación entre la artritis reumatoide y el uso de estatinas

Myasoedova E, Karmacharya P, Duarte-García A, Davis JM III, Murad MH, Crowson CS. **Effect of statin use on the risk of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis** *Seminars in Arthritis and Rheumatism* Available online 9 April 2020



La artritis reumatoide (AR) y las estatinas tienen una relación compleja. Los síntomas relacionados con los músculos pueden superponerse, y los efectos antiinflamatorios de las estatinas podrían ayudar a prevenir o reducir las exacerbaciones de la AR. Los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de las estatinas sugieren que pueden desempeñar un papel en el riesgo de artritis reumatoide (AR). El objetivo fue realizar una revisión sistemática y un metanálisis de estudios que evaluaran el riesgo de AR en usuarios de estatinas versus no usuarios.

Realizaron búsquedas en Medline desde el inicio hasta el 22/01/2019 y en Embase desde 1988 hasta la semana 03 2019 en busca de estudios que examinaran la asociación entre el uso de estatinas y la AR sin restricciones de idioma.

Identificaron 1,161 referencias; de los cuales, 8 estudios (5 de cohortes y 3 de casos y controles) se incluyeron en la revisión sistemática. Para este metanálisis tomaron cuatro estudios de cohorte que comparaban usuarios de estatinas versus no usuarios. El índice de riesgo agrupado (RR) fue de 1.01; IC del 95%: 0.93 a 1.10; I² = 17%. Los estudios de casos y controles mostraron resultados altamente heterogéneos (I² = 92%) y no se incluyeron en el metanálisis. Un estudio de cohorte y un estudio de casos y controles que evaluaron la persistencia o la intensidad del tratamiento con estatinas mostraron un menor riesgo de AR con una persistencia o intensidad de tratamiento de estatinas mayor o menor (RR agrupado 0.66; IC del 95%: 0.5-0.87; I² = 83%) La certeza en la evidencia era baja.

Los autores concluyeron que, en esta revisión sistemática y metanálisis, no observaron diferencias en el riesgo de AR en usuarios de estatinas versus no usuarios. El riesgo de AR puede ser menor en pacientes con mayor o menor persistencia o intensidad del tratamiento con estatinas. Se necesitan futuros estudios observacionales para responder a esta pregunta clínicamente relevante. Para evitar el sesgo de confusión y selección, las poblaciones de estudio deben seleccionarse cuidadosamente y la información sobre el tipo de medicamento, la dosis y la duración del uso deben estar presentes en el conjunto de datos

PARA DESTACAR

- La evidencia actual sugiere un riesgo similar de usuarios de estatinas con artritis reumatoide (AR) versus no usuarios.
- El riesgo de AR puede disminuir con una mayor persistencia o intensidad del tratamiento con estatinas.
- Los estudios que evalúan la exposición acumulativa a estatinas sobre el riesgo de AR están garantizados.

¿Deben los lípidos en las mujeres ser tratados de manera diferente?

Mosca L, Navar AM, and Wenger NK. **Reducing Cardiovascular Disease Risk in Women Beyond Statin Therapy: New Insights 2020.** *Journal of Women's Health* Volume 00, Number 00, 2020

El paradigma prevaleciente de que las mujeres están protegidas de enfermedad cardiovascular (ECV) es incorrecto. Según esta falsa noción, muchas mujeres son propensas a experimentar complicaciones de ECV aterosclerosa que podrían haberse evitado si su riesgo se hubiera abordado adecuadamente.

El manejo del riesgo de ECV residual y persistente entre individuos tratados con estatinas surgió como una importante estrategia preventiva. El propósito de este artículo es revisar el panorama de ECV en mujeres y los estudios de prevención previos relevantes, y discutir cómo los resultados recientes del estudio REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl—Intervention Trial) podrían aplicarse al manejo contemporáneo del riesgo de ECV en mujeres tratadas con estatinas.

Las mujeres tienen factores de riesgo únicos que pueden afectar la ECV y su prevención. Históricamente, las mujeres han estado subrepresentadas en los ensayos de ECV, lo que representa un desafío para el desarrollo de recomendaciones clínicas para mujeres. Los blancos dirigidos al c-LDL han demostrado una reducción del riesgo de ECV, con efectos comparables en ambos sexos. Se observaron efectos protectores similares en los estudios de tratamiento complementario sin estatinas, combinando estatinas con ezetimiba (IMPROVE-IT) y con PCSK9ab (FOURIER).

También discuten las intervenciones dirigidas sin C-LDL. Los estudios que utilizaron fenofibrato, niacina y ácidos grasos omega-3 informaron resultados mixtos tanto en hombres como en mujeres (CAMPO,

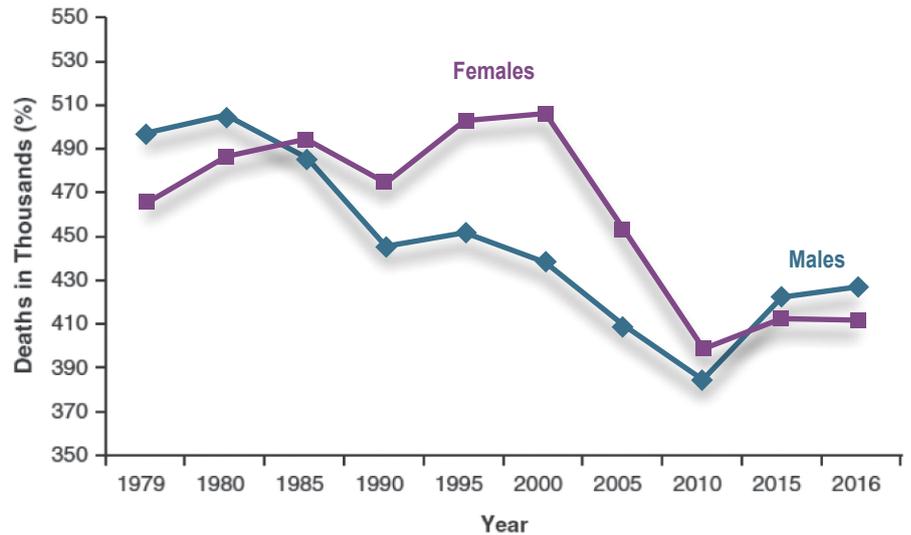


Fig. 1. Cambio en las muertes cardiovasculares en hombres y mujeres desde 1979. Reprinted with permission, Benjamin et al., ©2019 American Heart Association, Inc.

ACCORD, AIM-HIGH, HPS2-THRIVE, JELLIS, VITAL, MARINE, ANCHOR, JELLIS). Ensayos clínicos recientes de la combinación de ácidos grasos omega-3 (ácido docosahexaenoico/eicosapentaenoico ácido [EPA]) no han encontrado una reducción significativa del riesgo de ECV.

El estudio REDUCE-IT recientemente publicado mostró resultados muy prometedores en pacientes tratados con una combinación de estatinas mas EPA encontró que el icosapent etil, un ácido graso omega-3 solo EPA, en combinación con estatinas, redujo los eventos CVD en forma significativa en pacientes de alto riesgo. El grupo etil icosapent tuvo una ocurrencia significativamente menor del punto final primario com-

puesto CVD (17.2%) que el grupo placebo (22.0%; HR 0.75; IC del 95% 0.68–0.83; $p < 0.001$). La reducción del riesgo de ECV con el tratamiento con icosapent etil fue comparable entre mujeres y hombres (p para interacción, 0.33). Los datos del REDUCE-IT sugieren que las mujeres se benefician de manera similar a los hombres con respecto a icosapent etil, una nueva terapia para la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Para cerrar la brecha de género, los proveedores de atención médica ahora deben sentirse seguros de manejar los lípidos con los mismos medicamentos y objetivos de guía en todos sus pacientes con riesgo alto y muy alto de ECV.

Estatinas y enfermedad hepática; los adversarios pueden convertirse en aliados

Markova AA, Deterding K, Port K, Bantel H, Manns MP, Cornberg M. **Liver Stiffness Across Different Chronic Liver Disease Under Therapy With Statin in a Real Life Cohort** *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr 8. doi: 10.1097/MEG.0000000000001719

La relación entre las estatinas y la enfermedad hepática ha sido testigo de un cambio sorprendente. Cuando se introdujeron las estatinas, y los ensayos clínicos destinados a estudiar la eficacia y la seguridad, los aumentos de las transaminasas se interpretaron como que la estatina causó daño a las células hepáticas, y los pacientes con un aumento de las transaminasas tuvieron que suspender su medicación.

En los últimos años, las estatinas se han asociado con mejores resultados clínicos en pacientes con un amplio espectro de enfermedades hepáticas. Las estatinas han mostrado mejores resultados clínicos en pacientes con hepatitis viral y después del sangrado varicoso. Aún así, el beneficio clínico de las estatinas no está bien definido para diferentes enfermedades hepáticas. Además, no se han establecido asociaciones entre el uso de estatinas y la rigidez hepática, así como la supervivencia libre de eventos.

Evaluaron la rigidez hepática en 6,490 pacientes con enfermedad hepática (enero de 2012 hasta diciembre de 2016). Dosecientos treinta y cuatro de los que recibieron terapia con estatinas, 468 controles sin estatinas fueron seleccionados por una comparación caso por caso 1: 2 usando edad, sexo, enfermedad hepática subyacente e IMC.

Administraron estatinas a 234 pacientes con hepatitis crónica por virus ($n = 104$), enfer-

Sociedad Internacional de Hipertensión. Guías 2020

Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. **2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines** *Hypertension*. 2020; 75:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.)

Category	Systolic (mm Hg)		Diastolic (mm Hg)
Normal BP	<130	and	<85
High-normal BP	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	≥160	and/or	≥100

Classification of Hypertension Based on Office Blood Pressure (BP) Measurement

medad del hígado graso no alcohólico (n= 52), enfermedad hepática autoinmune que incluye hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria (n =31) y hepatitis de origen desconocido (n =47). Los datos de seguimiento estaban disponibles para 96 y 119 pares (seguimiento medio de 2 años). Los usuarios de estatinas mostraron actividad inflamatoria reducida. Se informaron enzimas hepáticas elevadas en el 57% de los tratados con estatinas en comparación con el 70% de los controles (nivel medio de alanina aminotransferasa 53 frente a 74 U/L; P <0.001). El uso de estatinas fue bien tolerado en esta cohorte. Los valores medios de rigidez hepática fueron 10.7 kPa (SEM 0.7) y 15.5 kPa (SEM 0.7) en consecuencia (P <0.0001). La descompensación fue menos probable en el grupo de estatinas, ambos grupos no difieren en la incidencia de aparición, trasplante o muerte del tumor hepático (odds ratio = 1, P = no significativo).

Los hallazgos en este registro observacional del mundo real confirman informes anteriores de que la estatina se puede usar de manera segura en pacientes con enfermedad hepática, independientemente de la naturaleza de la patología subyacente. En los usuarios de estatinas, los marcadores inflamatorios transaminasas, la rigidez hepática y la hipertensión portal fueron menos graves en comparación con los controles pareados. Estos beneficios observados justifican ensayos más grandes y adecuadamente diseñados para confirmar estos hallazgos prometedores.



Para alinearse con su misión de reducir la carga global de la presión arterial elevada (PA), la Sociedad Internacional de Hipertensión (ISH) ha desarrollado guías de práctica a nivel mundial para el manejo de la hipertensión en adultos, mayores de 18 años. El Comité de Guías de la ISH extrajo el contenido basado en evidencia presentado en pautas recientemente revisadas ampliamente revisadas y estándares de atención ESENCIALES y ÓPTIMOS adaptados en un formato práctico que es fácil de usar, particularmente en entornos de bajos recursos, pero también de altos recursos, por parte de los médicos, pero también enfermeras y trabajadores de salud comunitarios, según corresponda. Aunque la distinción entre entornos de recursos bajos y altos a menudo se refiere a países de ingresos altos (HIC) y de ingresos bajos y medios (LMIC), está bien establecido que en HIC hay áreas con entornos de recursos bajos, y viceversa.

Aquí, la atención óptima se refiere al estándar de atención basado en evidencia articulado en las guías recientes y resumidas aquí, mientras que los estándares ESENCIALES reconocen que los estándares OPTIMOS no siempre serían posibles. Por lo tanto, los estándares esenciales se refieren a los estándares mínimos de atención. Para permitir la especificación de estándares esenciales de atención para entornos de bajos recursos, el Comité a menudo se enfrentó con la limitación o ausencia de evidencia clínica, y por lo tanto aplicó la opinión de expertos.

En las guías, la diferenciación entre estándares óptimos y esenciales no siempre fue posible, y se hicieron en secciones donde era más práctico y sensato. El Comité de Guías también es consciente de que algunos estándares esenciales recomendados pueden no ser factibles en entornos de bajos recursos, por ejemplo, mediciones de PA fuera de la oficina, el requisito de múltiples visitas para el diagnóstico de hipertensión, o aconsejar la terapia combinada de una sola píldora. Aunque es difícil de implementar, estas pautas pueden ayudar en iniciativas locales para motivar cambios en las políticas y servir como un instrumento para impulsar mejoras locales en los estándares de atención. Se debe hacer todo lo posible para lograr estándares esenciales de atención para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular inducida por la hipertensión.

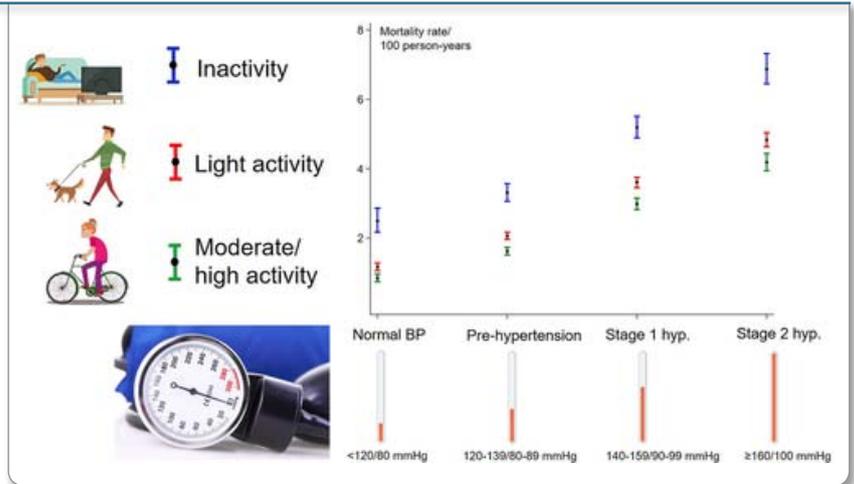


Presión arterial, actividad física y mortalidad

Joseph G, Marott JL, Torp-Pedersen C, Biering-Sørensen T, Nielsen G, Christensen A-E, et al. **Dose-Response Association Between Level of Physical Activity and Mortality in Normal, Elevated, and High Blood Pressure** Originally published 14 Oct 2019 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13786> *Hypertension*. 2019; 74:1307–1315

Ha sido un desafío verificar la dosis de ejercicio que producirá los máximos beneficios para la salud en la hipertensión. Este estudio tuvo como objetivo explorar la asociación entre el nivel de actividad física diaria, la mortalidad por todas las causas y el resultado CV a diferentes niveles de presión arterial.

Se examinó una muestra aleatoria de 18,974 hombres y mujeres blancos de entre 20 y 98 años en un estudio prospectivo poblacional cardiovascular. El nivel de actividad autoinformado en el tiempo libre se extrajo del Physical Activity Questionnaire (nivel I: inactividad; II: actividad ligera; y III: actividad de nivel moderado/alto). La PA se definió como la PA normal: <120 / <80 mm Hg; Prehipertensión: 120–139 / 80–89 mm Hg; Hipertensión en estadio I: 140–159 / 90–99 mm Hg; Hipertensión en estadio II ≥ 160 / ≥ 100 mm Hg. El tiempo medio de seguimiento fue de 23.4 ± 11.7 años. En todos los niveles de PA, los niveles más altos de actividad física se asociaron con una mortalidad por todas las causas más baja en un patrón de dosis-respuesta. El patrón se mantuvo sin cambios después del ajuste para los siguientes factores de confusión: sexo, edad, tabaquismo, educación, DM, enfermedad CV previa, IMC y tiempo calendario. En comparación con la inactividad, se encontraron las siguientes razones de riesgo para la hipertensión en estadio I: actividad ligera, HR 0.78 (0.72–0.84; $P < 0.001$), actividad de nivel moderado/alto, HR 0.69 (0.63–0.75; $P < 0.001$). En todos los niveles de PA, el riesgo de



eventos CV se redujo significativamente independiente del nivel de actividad física.

En conclusión, la asociación entre la actividad física y la mortalidad por todas las causas estuvo presente en un patrón inverso de dosis-respuesta en todos los niveles de PA. La actividad física se asoció con una reducción de los eventos CV independientemente del nivel de actividad física.

NOVEDAD Y SIGNIFICACIÓN

¿Qué es nuevo?

- Los niveles más altos de actividad física se asocian con mejores beneficios para la salud en un patrón de dosis-respuesta en todos los niveles de presión arterial.

¿Qué es relevante?

- El nivel ligero de actividad física, que casi todos pueden realizar, es responsable de la mayoría de los beneficios para

la salud en todos los niveles de presión arterial.

Resumen

- En este estudio de cohorte basado en la población que comprende 18,974 personas, hubo una asociación dosis-respuesta entre el nivel de actividad diaria y la mortalidad por todas las causas en todos los niveles de PA: PA normal, prehipertensión, hipertensión en etapa 1, hipertensión en etapa 2. En comparación con la inactividad, cualquier nivel de actividad física se asoció con una reducción en los resultados CV independientemente del nivel de PA. La actividad física leve a moderada es beneficiosa en personas con hipertensión. En comparación con la inactividad, incluso un nivel ligero de actividad física diaria se asocia con importantes beneficios para la salud en la hipertensión.

Presión arterial y riesgo de demencia

Ou Y-N, Tan C-C, Shen X-N, Xu W, Hou X-H, Dong Q, et al. **Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia. A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies** Originally published *Hypertension* 26 May 2020 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993>;0

Persisten las controversias con respecto a la asociación entre la presión arterial (PA) y los riesgos de deterioro cognitivo y demencia debido a las definiciones inconsistentes de la exposición a la PA y las características variables de la población.

Buscaron en PubMed y realizaron un metanálisis de la influencia de la exposición a la PA en los riesgos de trastornos cognitivos en estudios prospectivos. Se realizaron análisis de dosis-respuesta para ilustrar la existencia de relaciones lineales/no lineales. La credibilidad de cada metanálisis se evaluó de acuerdo con el riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión. De las 31,628 citas, 209 se incluyeron en esta revisión sistemática, entre las cuales 136 fueron elegibles para el metanálisis.

En general, se encontraron asociaciones más fuertes en la mediana edad que en la vejez. La evidencia de calidad moderada indicó que la hipertensión en la mediana edad estaba relacionada con un exceso de riesgo de 1.19 a 1.55 veces de trastornos cognitivos. Los

análisis de respuesta a la dosis de 5 estudios indicaron que la PA sistólica de mediana edad > 130 mm Hg se asoció con un mayor riesgo de trastornos cognitivos. Con respecto a la exposición a la PA al final de la vida, la PA sistólica alta, la PA diastólica baja, la variabilidad excesiva de la PA y la hipotensión ortostática se asociaron con un mayor riesgo de demencia. De manera alentadora, el uso de medicamentos antihipertensivos exhibió una reducción del 21% en el riesgo de demencia. La curva de dosis-respuesta en forma de U indicó que la ventana protectora del nivel de PA diastólica estaba entre 90 y 100 mm Hg para el bajo riesgo de enfermedad de Alzheimer.

Las relaciones entre las variables de la PA y los trastornos cognitivos dependen de la edad y del tipo de PA. Los medicamentos antihipertensivos se asociaron con un menor riesgo de demencia. Sin embargo, la dosis óptima, la duración y el tipo para prevenir los trastornos cognitivos requieren una mayor investigación.

NOVEDAD Y SIGNIFICACIÓN

¿Qué es nuevo?

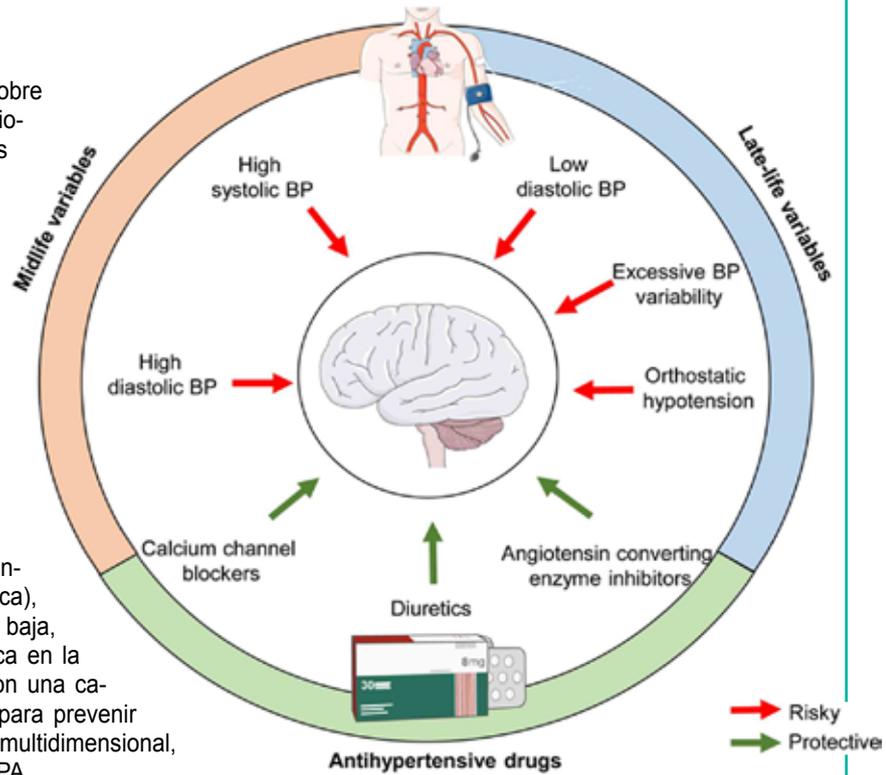
- Este metanálisis resumió la evidencia más reciente sobre la asociación entre la hipertensión, las variables relacionadas con la PA y los medicamentos antihipertensivos con el riesgo de demencia y deterioro cognitivo según estudios prospectivos. Realizamos una evaluación detallada de cada metanálisis para determinar la credibilidad de la evidencia y los análisis de sensibilidad y meta-regresión para investigar las fuentes de heterogeneidad.

¿Qué es relevante?

- Persisten las controversias con respecto a la asociación entre PA con el riesgo de deterioro cognitivo y demencia debido a definiciones inconsistentes de exposición a PA y características de población variables.

Resumen

- Este análisis evaluó la influencia del riesgo de hipertensión en la mediana edad (PA sistólica alta/PA diastólica), en la edad avanzada la PA sistólica alta, PA diastólica baja, variabilidad excesiva de la PA e hipotensión ortostática en la incidencia de trastornos cognitivos, que proporcionaron una calidad de moderada a alta evidencia, sugiriendo que para prevenir los trastornos cognitivos, se necesita una estrategia multidimensional, omnidireccional e individualizada para el manejo de la PA



Tratamiento antihipertensivo en ancianos frágiles

Rea F, Cantarutti A, Merlino L, Ungar A, Corrao G, Mancina G. Antihypertensive Treatment in Elderly Frail Patients. Evidence From a Large Italian Database. *Hypertension*. 2020; 76:00-00.

El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre la adherencia a los fármacos antihipertensivos y el riesgo de muerte en individuos ancianos frágiles versus no frágiles. Utilizando la base de datos de la Región de Lombardía (Italia), identificaron 1,283 602 residentes de ≥65 años (edad media 76) que tenían ≥3 recetas de medicamentos antihipertensivos entre 2011 y 2012.

Aplicaron un diseño de casos y controles, siendo los casos los miembros de la cohorte que murieron durante el periodo de observación (7 años). La regresión logística se utilizó para modelar la asociación de interés, con ajustes por posibles factores de confusión. La adherencia se midió por la proporción del seguimiento cubierto por las recetas, y el análisis se realizó por separado en pacientes con un estado clínico bueno, medio, pobre y muy pobre, según lo evaluado por un puntaje que ha demostrado ser sensible predictor de muerte en la población italiana.

La probabilidad de muerte a los 7 años aumentó del 16% (bueno) al 64% (muy pobre)



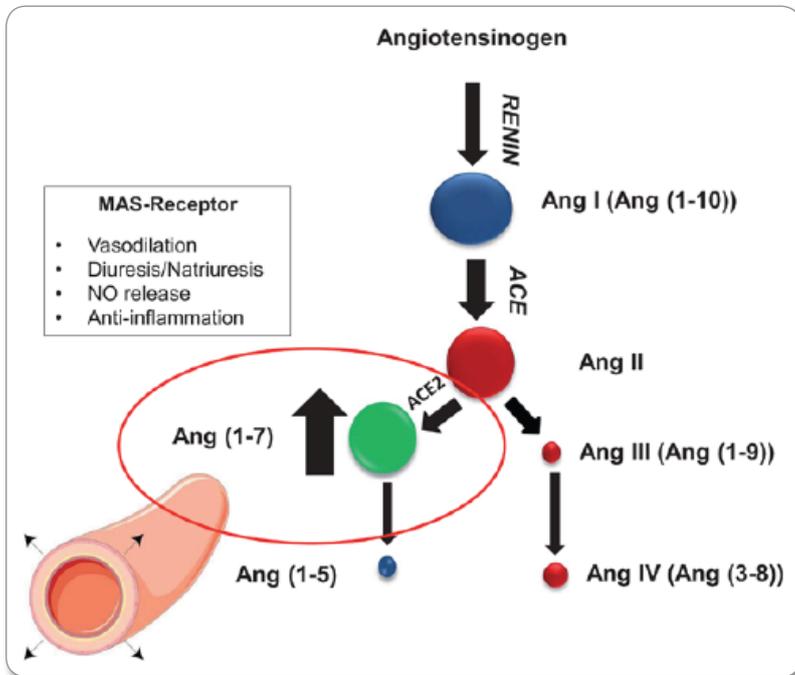
del estado clínico. En comparación con los pacientes con muy baja adherencia al tratamiento antihipertensivo (<25% del tiempo de seguimiento cubierto por las recetas), aquellos con alta adherencia (> 75% del tiempo cubierto por las recetas) mostraron un menor riesgo de mortalidad por todas las causas en cada grupo, la diferencia disminuye progresivamente (-44%, -43%, -40% y -33%) del estado clínico bueno al muy pobre. La adherencia al tratamiento con medicamentos antihipertensivos también se

asoció con un menor riesgo de mortalidad cardiovascular.

En conclusión, la adherencia al tratamiento antihipertensivo redujo notablemente el riesgo de muerte en pacientes de edad avanzada. Este es el caso también en pacientes de edad avanzada con una alta tasa de comorbilidades y una corta esperanza de vida, aunque en estos pacientes, el beneficio parece ser menor que en pacientes con buenas condiciones clínicas.

Antagonista de interleucina-1 disminuye PA en obesos

Urwiler SA, Ebrahimi F, Burkard T, Schuetz P, Poglitsch M, Mueller B, et al. Marc Y. IL (Interleukin)-1 Receptor Antagonist Increases Ang (Angiotensin [1-7]) and Decreases Blood Pressure in Obese Individuals. Originally published 10 Apr 2020 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13982> Hypertension. 0: HYPERTENSIONAHA.119.13982



El antagonismo de IL (interleucina) -1 disminuye la presión arterial en individuos obesos. Los mecanismos subyacentes son desconocidos. Con base en datos experimentales, plantearon la hipótesis de un efecto del antagonismo de IL-1 mediante la modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En este estudio exploratorio, examinaron los efectos a corto plazo (2 días) y a más largo plazo (4 semanas) del antagonismo de IL-1 (anakinra/Kineret) en los perfiles de péptidos del sistema renina-angiotensina y en los parámetros hemodinámicos evaluados por medición no invasiva en obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) de 2 ensayos intervencionistas (uno intervencionista prospectivo [n=73] y el otro intervencionista doble ciego controlado con placebo [n = 67]). Se incluyeron un total de 140 pacientes. La PA sistólica disminuyó después de corto plazo (diferencia absoluta -5.2 mm Hg [IC 95%, -8.5 a -1.8]; P = 0.0006) y después del tratamiento a largo plazo con anakinra (diferencia absoluta -3.9 mm Hg [IC 95%, -7.59 a -0.21]; P = 0.04), sin cambios en la PA en el grupo placebo. Tras el antagonismo de IL-1, los niveles de equilibrio de Ang II (angiotensina II), Ang I, aldosterona y renina permanecieron sin cambios. En contraste, los niveles de péptido Ang (1-7) aumentaron después de 4 semanas (diferencia entre grupos 16.35 pmol / L [IC 95%, 1.22-30.17], P= 0.03), así como Ang (1-7) / Relación Ang II (diferencia entre grupos 0,42 [IC 95%, 0,17-0,67], P= 0,02) en comparación con placebo. Consistentemente, el índice de resistencia vascular sistémica del accidente cerebrovascular disminuyó significativamente en el grupo anakinra (diferencia entre grupos de -62.65 dyn/seg por cm⁻⁵ por m² [IC 95%, -116.94 a -18.36], P = 0.008, consistente con una disminución del 25%).

El antagonismo de IL-1 aumentó el péptido Ang (1-7) vasodilatador después de 4 semanas de tratamiento en individuos obesos, en paralelo con una disminución de la resistencia vascular periférica. Estos hallazgos apuntan a un mecanismo de disminución de la PA mediado por IL-1 a través de la modulación de Ang (1-7).

Papel de la inflamación en la enfermedad CV aterosclerótica

Roman YM, Hernandez AV, White CM. The Role of Suppressing Inflammation in the Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease *Ann Pharmacother* 2020 May 19;10600280209 22994. doi: 10.1177/1060028020922994. Online ahead of print

El objetivo fue revisar los 3 medicamentos antiinflamatorios, canakinumab, colchicina y metotrexato, que se han investigado en ensayos clínicos importantes para el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD).

Realizaron una búsqueda en la literatura de Ovid MEDLINE (1946 al 2 de febrero de 2020) utilizando la estrategia de búsqueda [(proteína C reactiva o ASCVD o enfermedad cardíaca o enfermedad CV) y (canakinumab o metotrexato o colchicina)]. Incluyeron estudios en inglés que evalúan el impacto de estos 3 fármacos en la inflamación, medido por la PCR-hs o la asociación con la reducción de los eventos de ASCVD.

El canakinumab y la colchicina redujeron significativamente los eventos de ASCVD en pacientes de alto riesgo con niveles medios de PCR-hs basales de ~ 4.0 mg/L. El metotrexato fue ineficaz para reducir los eventos de ASCVD en pacientes de alto riesgo, pero sus concentraciones basales de PCR hs fueron una media de <2 mg/L. En los análisis de subgrupos del estudio CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) los pacientes cuya PCR hs basal fue de 2 a 4 mg/L tuvieron beneficios de la terapia con canakinumab similar a aquellos con niveles basales superiores a 4.

Incluso con las mejores terapias farmacológicas actuales, los pacientes con inflamación subyacente pueden beneficiarse de la adición de colchicina y canakinumab para reducir aún más los eventos CV. Dado su costo, la colchicina es una opción más atractiva.

En conclusión, los pacientes con alto riesgo de eventos recurrentes de enfermedad CV con una PCR-hs de 2 mg/L o más pueden reducir la aparición de eventos ASCVD con canakinumab o con colchicina. La colchicina es la opción preferible, en particular para las personas con infarto de miocardio, dado su costo más razonable.



Lagunas en el manejo de la dislipidemia

Barter PJ, Yamashita S, Laufs U, Ruiz AJ, Sy R, Fang MDG et al. Gaps in beliefs and practice in dyslipidaemia management in Japan, Germany, Colombia and the Philippines: insights from a web-based physician survey. *Lipids in Health and Disease* (2020) 19:131

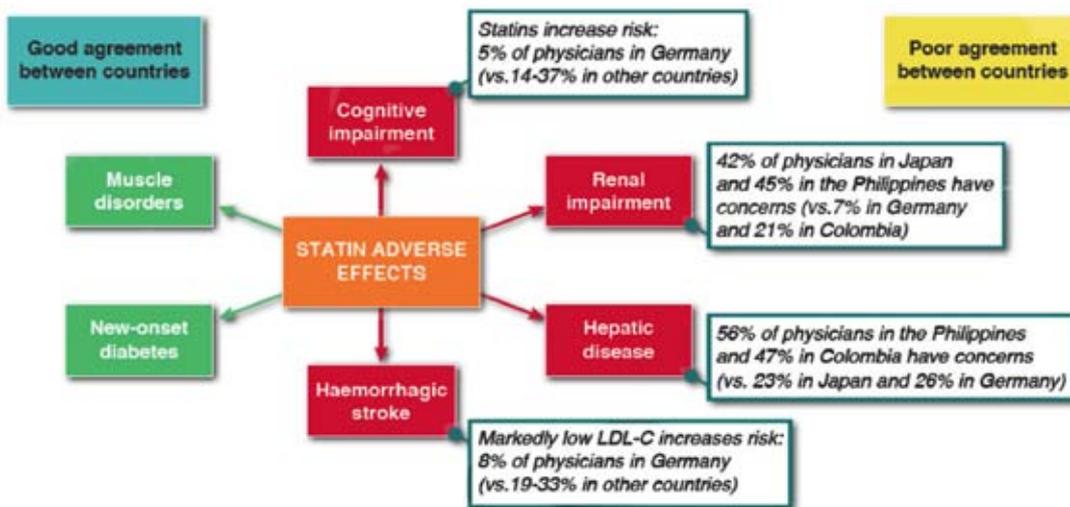


Fig 2. Acuerdo y desacuerdo entre médicos en Japón, Alemania, Colombia y Filipinas sobre los efectos adversos de terapia con estatinas. Abreviaturas: colesterol de lipoproteína de baja densidad LDL-C

La implementación del manejo basado en la evidencia de la dislipidemia es un desafío en todo el mundo. El objetivo fue comprender las creencias y el comportamiento de los médicos e identificar incertidumbres en el manejo de la dislipidemia en cuatro regiones del mundo.

Se trata de una encuesta en línea de 1,758 médicos en Japón, Alemania, Colombia y Filipinas que fueron

seleccionados al azar de las bases de datos existentes. Los criterios clave de inclusión fueron 1) para cardiólogos y especialistas en endocrinología/diabetes: ≥ 50 pacientes con dislipidemia examinados en el último mes; 2) para especialistas en neurología / neurocirugía / medicina de stroke: ≥ 50 pacientes con dislipidemia y ≥ 20 pacientes

con antecedentes de ictus isquémico examinados en el último mes; y 3) para especialistas en nefrología y medicina general: en centros con ≥ 20 camas y ≥ 50 pacientes con dislipidemia examinados en el último mes. La encuesta de autoinforme cubrió la dislipidemia manejo, objetivos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en diferentes grupos de pacientes y seguridad de las estatinas. Todos los médicos dieron su consentimiento voluntario y todos los datos fueron anonimizados. El análisis fue únicamente descriptivo.

La encuesta destacó áreas clave de incertidumbre en el manejo de la dislipidemia en los cuatro países. Esto relacionado con los objetivos de C-LDL en diferentes grupos de pacientes, la seguridad de niveles bajos de C-LDL, la seguridad de las estatinas, espe-

cialmente para los efectos sobre la función cognitiva, renal y hepática y para el riesgo de ictus hemorrágico y estrategias del manejo de los lípidos en pacientes con enfermedad renal crónica, incluidos aquellos con hipertrigliceridemia concomitante.

En conclusión, esta encuesta de médicos en Japón, Alemania, Colombia y Filipinas ha identificado brechas clave en conocimiento sobre el manejo de la dislipidemia. Estas se relacionan con la seguridad de niveles bajos de C-LDL, la seguridad de las estatinas, y manejo de lípidos de la enfermedad renal crónica. Los resultados de esta encuesta resaltan la necesidad de más educación para mejorar la implementación de recomendaciones de guías para el manejo de la dislipidemia

Impacto de 15 recetas comunes sobre la mortalidad en diabéticos de edad avanzada

Baik SH, McDonald CJ. Independent effects of 15 commonly prescribed drugs on all-cause mortality among US elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ open diabetes research & care* 2020; 8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32341050>

El tratamiento de pacientes con DM2 ha mejorado significativamente con los nuevos medicamentos que se han introducido en los últimos años. Seleccionar los tratamientos apropiados se ha vuelto más desafiante, especialmente en los diabéticos de edad avanzada, eligiendo los mejores medicamentos para garantizar resultados superiores sin los daños de los efectos secundarios.

La mayoría de los pacientes con DM2 también tienen hipertensión e hiperlipidemia. En consecuencia, están tomando medicamentos para las tres afecciones al mismo tiempo y el efecto de un medicamento podría confundirse con el de otro. Este estudio tuvo como objetivo determinar los efectos independientes de 15 medicamentos comúnmente recetados para tres afecciones sobre el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes de edad avanzada con DM2.

Se rastreó una cohorte de datos de Medicare US de 360,437 pacientes de edad avanzada con DM2 entre 2007 y 2016, junto con usos acumulativos de 8 medicamentos para la diabetes, 6 para la hipertensión y 1 para la hiperlipidemia. El riesgo relativo de mortalidad por todas las causas para cada fármaco del estudio se estimó utilizando un análisis de regresión de Cox extendido que se ajusta al uso concurrente de otros fármacos del estudio.

En comparación con el no uso de cada medicamento del estudio, el riesgo de mortalidad disminuyó con el uso de 3 fármacos para diabetes, iSGLT2 (HR = 0.73; IC del 95%: 0.64 a 0.84), agonistas GLP1 (HR = 0.75; IC del 95%: 0.70 a 0.80) e inhibidores de la DPP-4 (HR = 0.94; IC del 95%: 0.91 a 0.98), el uso de 3 medicamentos para la presión arterial, diuréticos (HR = 0.89; IC del 95%: 0.87 a 0.92), bloqueadores de los receptores de angiotensina (HR = 0.86; IC del 95%: 0.84 a 0.89), inhibidores ECA (HR = 0.98; IC del 95%: 0.95 a 1.01),

así como estatinas (HR = 0.83; IC del 95%: 0.80 a 0.85). Aumentó moderadamente con insulina (HR = 1.55; IC del 95%: 1.51 a 1.59), sulfonilureas (HR = 1.16; IC del 95%: 1.13 a 1.20), una pequeña cantidad inconsistente con metformina (HR = 1.05), betabloqueantes (HR = 1.07), bloqueadores de los canales de calcio de dihidropiridina (HR = 0.99) y bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridinicos (HR = 1.05). El uso de tiazolidinediona no tuvo efecto.

Entre los pacientes mayores con DM, el riesgo de mortalidad disminuyó significativamente con tres nuevos medicamentos para la DM, tres medicamentos para la presión arterial y estatinas. Aumentó moderadamente con sulfonilurea e insulina. Se necesitan estudios sobre el uso agresivo de nuevos medicamentos para DM2 en lugar de sulfonilureas e insulina.

Según estas observaciones, los BRA podrían ser una mejor opción que los inhibidores de la ECA para pacientes de edad avanzada con DM2. De todas las drogas, las estatinas exhibieron la mayor y más constante reducción del riesgo de mortalidad, hasta -49%, en pacientes que usaron estatinas durante más de 6 meses, validando, pautas recientes de manejo de lípidos actualizadas, sin embargo, el 23% de los diabéticos ancianos nunca usaron estatinas, lo que sugiere oportunidades perdidas para la prevención.

SIGNIFICADO DE ESTE ESTUDIO

¿Qué se sabe sobre este tema?

- La mayoría de los pacientes con DM2 toman metformina, estatinas y uno o más medicamentos para la presión arterial.
- Los estudios del efecto de cada una de estas clases sobre la supervivencia existen, pero no están ajustados para el uso concurrente de otras drogas.

¿Cuáles son los nuevos hallazgos?

- De los medicamentos para la DM2, los iSGLT-2 y los agonistas del

GLP-1, se asociaron con grandes reducciones (hasta -59%) en el riesgo de mortalidad, pero fueron utilizados por pocos pacientes (6% de los pacientes con DM2 en 2017), mientras que el 27.9% y el 17.5% de los pacientes con DM2 utilizaron inhibidores de insulina y DPP-4 que tenían mayores costos, respectivamente.

- Entre los medicamentos para la PA, los diuréticos y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) se asociaron con las mayores reducciones en el riesgo de mortalidad (hasta -29%); Por lo tanto, los BRA podrían ser una mejor opción que los inhibidores de la ECA para pacientes de edad avanzada con DM2. Las estatinas exhibieron la mayor y más constante reducción del riesgo de mortalidad (hasta -49%). El 23% de la población de nuestro estudio nunca recibió una estatina, lo que sugiere una oportunidad perdida para la prevención.

SIGNIFICADO DE ESTE ESTUDIO

¿Cómo podrían estos resultados cambiar el enfoque de la investigación o la práctica clínica?

- Para el tratamiento de la DM2 en pacientes de edad avanzada, los médicos pueden usar agonistas de GLP-1 e inhibidores de SGLT-2 con mayor frecuencia y sulfonilureas e insulina con menor frecuencia.
- Para el control de la presión arterial, los médicos pueden aumentar su uso de diuréticos y BRA.
- Para la hiperlipidemia, podrían estar más atentos a las pautas de estatinas entre el 23% de los pacientes mayores con diabetes que nunca los han tomado.
- Se necesita más investigación para determinar si un menor uso de insulina y un mayor uso de los nuevos agentes para la diabetes reduce la mortalidad.

Migraña con aura y otros factores de riesgo CV en mujeres

Kurth T, Rist PM, Ridker PM, Kotler G, Bubes V, Buring JE. Association of Migraine With Aura and Other Risk Factors With Incident Cardiovascular Disease in Women. *JAMA*. 2020;323(22):2281-2289

Se sabe que la migraña con aura aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). La contribución absoluta de la migraña con aura a la incidencia de ECV en relación con otros factores de riesgo de ECV sigue sin estar clara. El objetivo fue estimar la tasa de incidencia de ECV para mujeres con migraña con aura en relación con mujeres con otros factores de riesgo vascular importantes.

Realizaron seguimiento en mujeres profesionales de la salud en los US (theWomen's Health Study cohort) con mediciones de lípidos y sin ECV al inicio (1992-1995) hasta el 31 de diciembre de 2018. Migraña autoinformada con aura en comparación con migraña sin aura o sin migraña al inicio del estudio.

El resultado primario fue ECV mayor (primer infarto de miocardio, ictus o muerte por ECV). Los procedimientos de modelado generalizado se utilizaron para calcular las tasas de incidencia ajustadas multivariadas para los eventos de ECV mayores por estado del factor de riesgo que incluyó a todas las mujeres en la cohorte.

La población estudiada incluyó a 27,858 mujeres (edad media [DE] al inicio del estudio, 54.7 [7.,1] años), de las cuales 1,435 (5.2%) te-



nían migraña con aura y 26,423 (94.8%) no (2,177 [7.8%] tenían migraña sin aura y 24,246 [87.0%] no tenían migraña en el año anterior al inicio del estudio). Durante un seguimiento medio de 22.6 años (629,353 personas-año), se produjeron 1,666 eventos importantes de ECV. La tasa de incidencia ajustada de ECV mayor por 1000 personas-año fue 3.36 (IC 95%, 2.72-3.99) para mujeres con migraña con aura vs 2.11 (IC 95%, 1.98-2.24) para mujeres con migraña sin aura o sin migraña (P <.001). La tasa de incidencia para las mujeres con migraña con aura fue significativamente mayor que la tasa de incidencia ajustada entre las mujeres con obesidad (2.29 [IC 95%, 2.02-2.56]), con triglicéridos altos (2.67 [IC 95%, 2.38-2.95]), o bajo C-HDL (2.63 [IC 95%, 2.33-2.94]), pero no fue significativamente diferente de las tasas entre aquellos con PA sistólica elevada (3.78 [IC 95%, 2.76-4.81]), colesterol total alto (2.85 [IC 95%, 2.38-3.32]), o antecedentes familiares de infarto de miocardio (2.71 [IC 95%, 2.38-3.05]). Las tasas de incidencia entre las mujeres con DM (5.76 [IC del 95%, 4.68 a 6.84]) o que fumaban actualmente (4.29 [IC del 95%, 3.79 a 4.79]) fueron significativamente más altas que aquellas con migraña con aura. El aumento in-

mente mayor que la tasa de incidencia ajustada entre las mujeres con obesidad (2.29 [IC 95%, 2.02-2.56]), con triglicéridos altos (2.67 [IC 95%, 2.38-2.95]), o bajo C-HDL (2.63 [IC 95%, 2.33-2.94]), pero no fue significativamente diferente de las tasas entre aquellos con PA sistólica elevada (3.78 [IC 95%, 2.76-4.81]), colesterol total alto (2.85 [IC 95%, 2.38-3.32]), o antecedentes familiares de infarto de miocardio (2.71 [IC 95%, 2.38-3.05]). Las tasas de incidencia entre las mujeres con DM (5.76 [IC del 95%, 4.68 a 6.84]) o que fumaban actualmente (4.29 [IC del 95%, 3.79 a 4.79]) fueron significativamente más altas que aquellas con migraña con aura. El aumento in-

cremental en la tasa de incidencia de migraña con aura varió de 1.01 casos adicionales por 1000 personas-años cuando se agrega a la obesidad a 2.57 casos adicionales por 1000 personas-año cuando se agrega a la diabetes.

En conclusión, en este estudio de profesionales de la salud de mujeres de al menos 45 años, las mujeres con migraña con aura tenían una tasa de incidencia ajustada de ECV más alta en comparación con las mujeres con migraña sin aura o sin migraña. La importancia clínica de estos hallazgos, y

si ellos son generalizables más allá de esta población de estudio, requieren más investigación.

PUNTOS CLAVE

Pregunta ¿Existe una asociación entre la migraña con aura y las tasas de incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) en las mujeres, en relación con la de otros factores de riesgo vascular importantes?

Hallazgos En este estudio de cohorte que incluyó a 27,858 profesionales de la salud de mujeres de al menos 45 años, la tasa

de incidencia ajustada de ECV mayor fue de 3.36 por 1000 personas-año para las mujeres que informaron migraña con aura y 2.11 por 1000 personas-año para las mujeres que informaron migraña sin aura o sin migraña, una diferencia que fue estadísticamente significativa.

Significado Entre las profesionales de la salud de mujeres de al menos 45 años, la migraña con aura autoinformada se asoció con mayores tasas de incidencia de ECV, pero la importancia clínica de este hallazgo aún no se ha determinado.

Factores de riesgo en hemorragia intracerebral

Lioutas V-A, Beiser AS, Aparicio HJ, Himali JJ, Selim MH, Romero JR et al. **Assessment of Incidence and Risk Factors of Intracerebral Hemorrhage Among Participants in the Framingham Heart Study Between 1948 and 2016.** *JAMA Neurol.* Published online June 8, 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1512

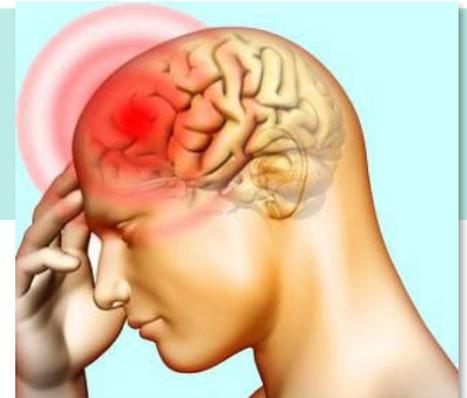
La hemorragia intracerebral (HIC) tiene la mayor mortalidad de todos los tipos de accidente cerebrovascular y es la complicación más grave de la anticoagulación. Los datos sobre las tendencias en la incidencia de HIC y los factores de riesgo específicos de la ubicación a nivel de la población son contradictorios. El objetivo fue evaluar las tendencias poblacionales a largo plazo en la incidencia de HIC, examinar las tasas de incidencia estratificadas por ubicaciones profundas y lobares, y caracterizar los factores de riesgo específicos de la ubicación.

Se trata de un estudio prospectivo longitudinal de cohorte basado en la comunidad comprendió 10,333 participantes originales (n = 5,209; rango de edad, 28-62 años) y participantes descendientes (n = 5,124; rango de edad, 5-70 años) del Framingham Heart Study que fue seguido desde el 1 de enero de 1948 hasta el 31 de diciembre de 2016. Se confirmó que las cohortes de pacientes originales y descendientes experimentaron un evento espontáneo de HIC a través de imágenes o pruebas patológicas. Un total de 129 participantes fueron identificados con un incidente primario de HIC. Después de las exclusiones, los 99 pacientes restantes se dividieron en 2 muestras de casos y controles, que se crearon estratificando el primer incidente de HIC por región cerebral (HIC lobar o HIC profundo), con 55 pacientes incluidos en la muestra de HIC lobar y 44 pacientes incluido en la muestra de HIC profundo. Los pacientes fueron emparejados por edad y sexo (relación 1:4) con 396 individuos sin ningún evento de accidente cerebrovascular (el grupo control). Ningún participante en las muestras de pacientes fue excluido o abordado para obtener su consentimiento, ya que su consentimiento inicial para participar en el

Framingham Heart Study incluía el consentimiento para el seguimiento de los resultados CV. Los datos fueron analizados en octubre de 2019.

Las medidas fueron, tasas de incidencia de HIC no ajustadas y ajustadas por edad, evaluadas en 3 períodos (período 1, de 1948-1986; período 2, de 1987-1999; y período 3, de 2000-2016) para estudiar las tendencias de incidencia. Las muestras de casos y controles se utilizaron para examinar los factores de riesgo basales y las exposiciones a medicamentos con la incidencia de eventos de HIC ubicados en las regiones lobulares y cerebrales profundas dentro de los 10 años antes de que los participantes experimentaran un evento de accidente cerebrovascular.

De 10,333 participantes originales y descendientes en el Framingham Heart Study, 129 pacientes (72 mujeres [55.8%]; edad media [DE], 77 [11] años) experimentaron un incidente primario de HIC durante un período de seguimiento de 68 años (301,282 personas-año), con una tasa de incidencia de 43 casos por 100,000 personas-año. La tasa de incidencia no ajustada aumentó con el tiempo, pero la tasa de incidencia ajustada por edad disminuyó ligeramente entre los períodos 2 y 3. Un análisis estratificado por edad indicó un aumento continuo en la incidencia de HIC entre pacientes de 75 años y mayores, llegando a 176 casos por cada 100,000 personas-año en el período 3. Se observó un aumento simultáneo de 3 veces en el uso de medicamentos anticoagulantes, del 4.4% en el período 2 al 13.9% en el período 3. La tasa de incidencia aumentó sustancialmente con la edad para HIC lobar y profundo. La PA sistólica y diastólica más alta y el uso de estatinas (odds ratio [OR], 4.07; IC 95%, 1.16-14.21; P = .03) se asociaron con la incidencia de HIC profunda. La



PA sistólica más alta y la homocigosidad del alelo de apolipoproteína Eε4 (OR,3.66; IC 95%, 1.28-10.43; P =.02) se asociaron con la incidencia de HIC lobular.

En conclusión, este estudio encontró que la incidencia de HIC aumentó en los pacientes de mayor edad. La hipertensión es un factor de riesgo tratable para la HIC profunda y lobar, mientras que el uso de medicamentos con estatinas se asocia con el riesgo de un evento de HIC profundo.

PUNTOS CLAVE

Pregunta ¿La incidencia de hemorragia intracerebral disminuye con el tiempo, y los perfiles de factores de riesgo para hemorragia intracerebral ubicados en las regiones cerebrales profundas versus lobulares difieren?

Hallazgos En este estudio de cohorte de 10,333 participantes del Framingham Heart Study, se encontró una tasa de incidencia de hemorragia intracerebral ajustada por edad generalmente estable entre 1985 y 2016; Un análisis estratificado por edad indicó un aumento continuo en la tasa de incidencia entre los mayores de 75 años, coincidiendo con un aumento de tres veces con el uso de medicamentos anticoagulantes. La hipertensión se asoció con hemorragia intracerebral localizada en las regiones cerebrales profundas y lobulares.

Significado Los resultados de este estudio sugieren que, aunque la tasa de incidencia de hemorragia intracerebral se ha estabilizado en los últimos 30 años en esta cohorte, no ha disminuido sustancialmente; Es probable que la carga acumulada continúe aumentando.

Depresión y mortalidad CV

Rajan S, McKee M, Rangarajan S, Bangdiwala S, Rosengren A, Gupta R, et al for the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators Association of Symptoms of Depression With Cardiovascular Disease and Mortality in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *JAMA Psychiatry*. Published online June 10, 2020 doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.1351

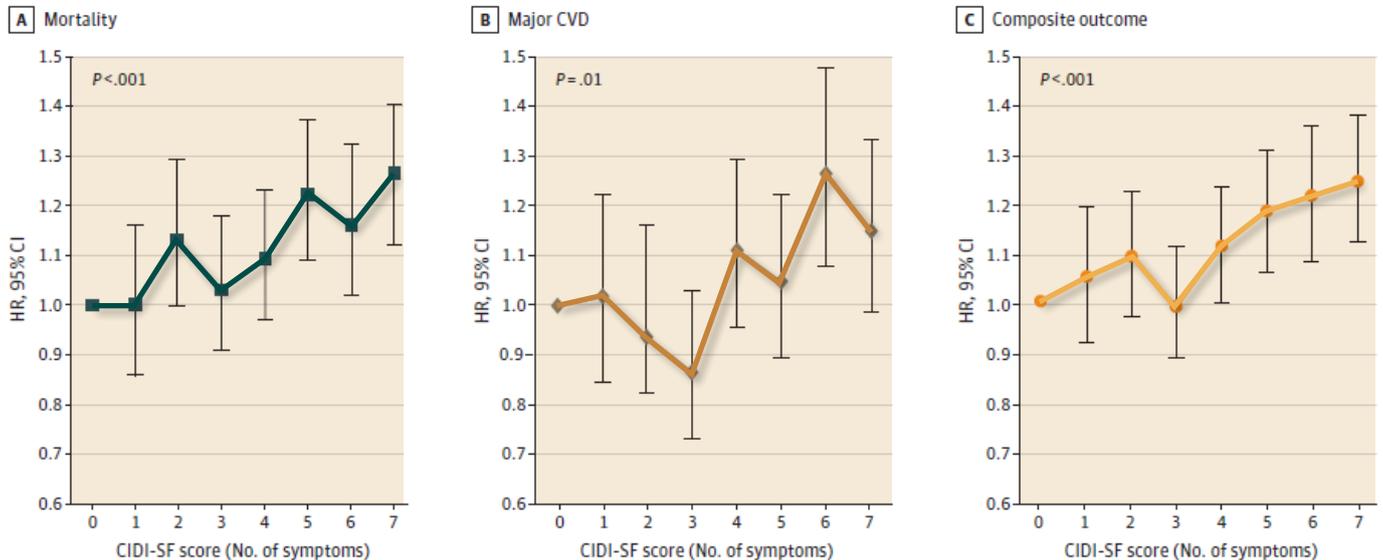


Figure 1. Associations Between Number of Depressive Symptoms and Primary Outcomes

La depresión está asociada con la incidencia y muerte prematura por enfermedad cardiovascular (ECV) y cáncer en países de altos ingresos, pero no se sabe si esto es cierto en países de bajos y medianos ingresos y en áreas urbanas, donde la mayoría de las personas con depresión ahora vive. El objetivo fue identificar cualquier asociación entre los síntomas depresivos y las ECV incidentes y la mortalidad por todas las causas en países con diferentes niveles de desarrollo económico y en áreas urbanas y rurales.

Este estudio de cohorte multicéntrico, basado en la población, se realizó entre enero de 2005 y junio de 2019 (seguimiento medio, 9.3 años) e incluyó 370 comunidades urbanas y 314 rurales de 21 países económicamente diversos en los 5 continentes. Se incluyeron participantes elegibles de entre 35 y 70 años. El análisis comenzó en febrero de 2018 y terminó en septiembre de 2019. Expusieron cuatro o más síntomas depresivos autoinformados de la Short-Form Composite International Diagnostic Interview, y las medidas fueron incidencia de ECV, mortalidad por todas las causas y un resultado combinado de ECV incidente o mortalidad por todas las causas.

De 145,862 participantes, 61,235 (58%) eran hombres y la edad media (DE) era de 50.05 (9.7) años. De ellos, 15, 83 (11%) informaron 4 o más síntomas depresivos al inicio del estudio. La depresión se asoció con ECV incidente (razón de riesgo [HR], 1.14; IC 95%, 1.05-1.24), mortalidad por todas las causas (HR, 1.17; IC 95%, 1.11-1.25), el resultado combinado de ECV/mortalidad (HR, 1.18; IC 95%, 1.11-1.24), infarto de miocardio (HR, 1.23; IC 95%, 1.10-1.37) y muerte no cardiovascular (HR, 1.21; IC 95%, 1.13-1.31) en modelos multivariables. El riesgo del resultado combinado aumentó progresivamente con el número de síntomas, siendo mayor en aquellos con 7 síntomas (HR, 1.24; IC del 95%, 1.12-1.37) y más bajo con 1 síntoma

(HR, 1.05; IC del 95%, 0.92-1.19; P para tendencia < .001). Las asociaciones entre tener 4 o más síntomas depresivos y el resultado combinado fueron similares en 7 regiones geográficas diferentes y en países de todos los niveles económicos, pero fueron más fuertes en urbano (HR, 1.23; IC 95%, 1.13-1.34) en comparación con rural (HR, 1.10; IC 95%, 1.02-1.19) comunidades (P para interacción = .001) y en hombres (HR, 1.27; IC 95%, 1.13-1.38) en comparación con mujeres (HR, 1.14; IC 95%, 1.06-1.23; P para interacción < .001).

En conclusión, en este gran estudio de cohorte basado en la población, los adultos con síntomas depresivos se asociaron con un mayor riesgo de incidencia de ECV y mortalidad en entornos económicamente diversos, especialmente en áreas urbanas. Mejorar la comprensión y la conciencia de estos riesgos para la salud física debe priorizarse como parte de una estrategia integral para reducir la carga de enfermedades no transmisibles en todo el mundo.

PUNTOS CLAVE

Pregunta ¿El mayor riesgo de incidencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad en adultos de mediana edad con síntomas depresivos varía de un país a otro?

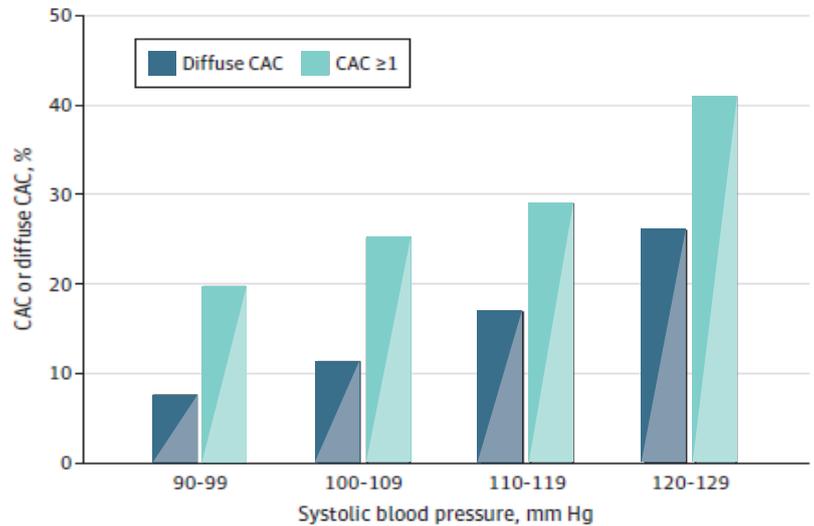
Resultados En este estudio de cohorte de 21 países y 145,862 participantes, los eventos cardiovasculares y la muerte aumentaron en un 20% en personas con 4 o más síntomas depresivos en comparación con personas sin depresión. El riesgo relativo aumentó en los países en todos los niveles económicos, pero fue más del doble en las zonas urbanas que en las rurales.

Significado Los adultos con síntomas depresivos experimentan resultados de salud física y un mayor riesgo de mortalidad en todo el mundo y en diferentes entornos, especialmente en las zonas urbanas.

Asociación del nivel de presión arterial sistólica (PAS) normal con enfermedad cardiovascular

Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, et al; Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiol.* doi:10.1001/jamacardio.2020.1731. Published online June 10, 2020.

Figura 1. Proporción de participantes con calcio en la arteria coronaria (CAC) y calcio difuso por grupo de presión arterial sistólica



El riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) en los niveles de PA sistólica (PAS) normales definidos actualmente en personas sin factores de riesgo de ASCVD según las definiciones actuales no está bien definido. El objetivo fue examinar la asociación de los niveles de PAS con calcio en las arterias coronarias y ASCVD en personas sin hipertensión u otros factores de riesgo de ASCVD tradicionales basados en las definiciones actuales.

Se trata de una cohorte de 1,457 participantes sin ASCVD del Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis que no tenían dislipidemia (nivel de C-LDL ≥ 160 mg/dL o nivel de C-HDL < 40 mg/dL), diabetes (nivel de glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL), tratamiento para hiperlipidemia o diabetes, o fumador, y con un nivel de PAS entre 90 y 129 mmHg. Los participantes que recibieron medicamentos para la hipertensión fueron excluidos. El calcio en la arteria coronaria se clasificó como ausente o presente y se calcularon las razones de riesgo ajustadas (aHR) para el ASCVD incidente. El estudio se realizó del 27 de marzo de 2018 al 12 de febrero de 2020. Resultado principal, presencia o ausencia de calcio en la arteria coronaria y eventos incidentes de ASCVD.

De los 1,457 participantes, 894 eran mujeres (61.4%); la edad media (DE) fue de 58.1 (9.8) años y el seguimiento medio (DE) fue de 14.5 (3.9) años. Hubo un aumento en los factores de riesgo de ASCVD tradicionales, calcio en las arterias coronarias y eventos de ASCVD incidentes con niveles crecientes de PAS. El aHR para ASCVD fue 1.53 (IC 95%, 1.17-1.99) por cada aumento de 10 mmHg en los niveles de PAS. En comparación con las personas con niveles de PAS de 90 a 99 mm Hg, el aHR para el riesgo de ASCVD fue 3.00 (IC del 95%, 1.01-8.88) para los niveles de PAS de 100 a 109 mm Hg, 3.10 (IC del 95%, 1.03-9.28) para los niveles de PAS 110 a 119 mmHg, y 4.58 (IC 95%, 1.47-14.27) para niveles de PAS de 120 a 129 mm Hg.

Los autores concluyen, que comenzando con un nivel de PAS tan baja como 90 mm Hg, parece haber un aumento gradual en la presencia de calcio en las arterias coronarias y el riesgo de ASCVD incidente con niveles crecientes de PAS. Estos resultados resaltan la importancia de la prevención primordial para el aumento del nivel de PAS y otros factores de riesgo de ASCVD tradicionales, que generalmente parecen tener trayectorias similares de aumen-

to gradual en el riesgo dentro de los valores tradicionalmente considerados normales.

PUNTOS CLAVE

Pregunta ¿Existe una asociación entre los valores normales de PAS como se define actualmente y la ASCVD entre personas sin factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular?

Hallazgos En este estudio de cohorte que incluyó a 1,457 participantes sin ASCVD, comenzando con un nivel de PAS de 90 mmHg, hubo un aumento gradual en la prevalencia de factores de riesgo de ASCVD, calcio en las arterias coronarias y riesgo de ASCVD. Por cada aumento de 10 mmHg en la PAS, había un 53% más de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Significado Estos resultados destacan la importancia de la prevención primordial para mantener niveles óptimos de PAS, así como valores óptimos de otros factores de riesgo tradicionales de ASCVD, que generalmente tienen trayectorias de riesgo similares dentro de los rangos normales considerados convencionalmente.

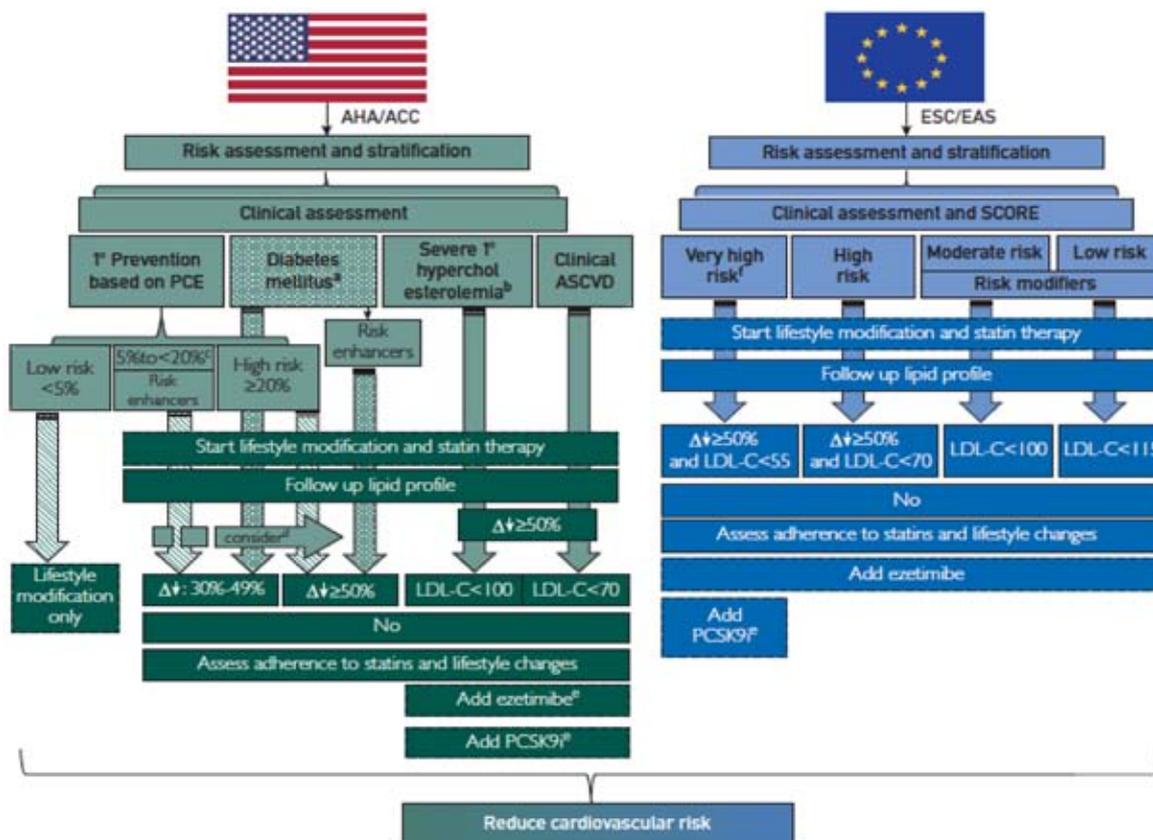
MENSAJE PARA LLEVAR

Este estudio utilizó datos de 1,457 participantes del Estudio Multi-Étnico de Aterosclerosis para examinar la relación entre la PAS y la ASCVD en pacientes sin factores de riesgo de ASCVD o hipertensión. Los pacientes elegibles no tenían dislipidemia o DM y no estaban en tratamiento para la DM o dislipidemia ni consumían tabaco. La PAS de los participantes estaba entre 90 y 129 mmHg. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 14.5 años. A medida que el nivel de PAS aumentó, los factores de riesgo de ASCVD, la incidencia de ASCVD y el calcio en las arterias coronarias aumentaron. Por cada aumento de 10 mmHg en PAS, la HR ajustada para ASCVD fue 1.53. Utilizando individuos con PAS entre 90 y 99 mmHg como grupo de comparación, las HR ajustadas para el riesgo de ASCVD aumentaron desde 3.00 para PAS entre 100 y 109 mm Hg a 4.58 para PAS entre 120 y 129 mmHg.

Estos datos sugieren que los aumentos en la PAS de 100 a 129 mm Hg están asociados con un mayor riesgo de ASCVD incidente y de calcio en las arterias coronarias. Los autores sugieren que la prevención primordial debería usarse para mantener la PAS dentro de un rango óptimo.

Desmenuzando las recomendaciones de manejo de lípidos de EE. UU. y Europa

Singh M, McEvoy JW, Khan SU, Wood DA, Graham IA, Blumenthal RS, et al. **Comparison of Transatlantic Approaches to Lipid Management: The AHA/ACC/ Multisociety Guidelines vs the ESC/EAS Guidelines.** *Mayo Clinic proceedings* 2020; 95:998-1014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32370858>



Muchos médicos utilizan las directrices actualizadas para el manejo de los lípidos en Estados Unidos y Europa cuando no se han desarrollado o actualizado las recomendaciones nacionales. Ambas pautas se basan en los mismos datos científicos y ensayos clínicos, y a pesar de las similitudes esperadas, existen diferencias.

Las guías de la American Heart Association / American College of Cardiology / Multisociety (AHA / ACC) de 2018 y las pautas de la Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Europea de Aterosclerosis (ESC / EAS) de 2019 se publicaron con menos de un año de diferencia. Ambas guías se centran en reducir el riesgo cardiovascular, pero siguen diferentes enfoques en términos de métodos de estimación de riesgos, definiciones de grupos en riesgo y objetivos de tratamiento para lograr este objetivo subyacente común.

Ambas recomiendan lograr reducciones porcentuales basadas en el riesgo de los niveles de C-LDL con la terapia con estatinas. Las guías ESC / EAS también recomiendan niveles objetivo de C-LDL y son más liberales al apoyar el uso de terapias con estatinas y sin estatinas en grupos de pacientes más amplios. Las pautas de AHA / ACC pueden considerarse más conservadoras, reservando la adición de no estatinas

a las estatinas máximas toleradas solo para grupos de pacientes seleccionados según los umbrales específicos de C-LDL.

Las pautas europeas agregaron EPA (ácidos grasos Omega-3) para ciertos pacientes de muy alto riesgo con hipertrigliceridemia. Esto falta en las guías estadounidenses simplemente porque los resultados del ensayo se publicaron después de que se publicaron las directrices. La guía terapéutica para pacientes fuera del grupo de edad estándar de 40-75 años se discute en ambas recomendaciones, pero existen diferencias basadas en la evidencia disponible y las diferentes extrapolaciones utilizadas.

Los pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica se clasifican como de alto riesgo, pero las recomendaciones terapéuticas son ligeramente diferentes en las guías EAS / EAS y ACC / AHA. Ambas pautas para el manejo de los lípidos coinciden en principios generales, pero difieren en varios aspectos del manejo de los lípidos.

Una de las principales razones de estas diferencias es la incorporación de consideraciones de valor de costo por las pautas de AHA / ACC, mientras que las pautas de ESC / EAS consideran un entorno ideal con recursos ilimitados al hacer recomendaciones. En esta revisión, se discuten las similitudes y diferencias entre las 2 pautas de

lípidos para ayudar a los médicos a ser más conscientes de estas recomendaciones y brindar la mejor atención individualizada al paciente.

PUNTOS DESTACADOS

- Las pautas de la American Heart Association / American College of Cardiology / Multisociety (AHA / ACC) y la European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society (ESC / EAS) para el manejo de los lípidos, publicadas con menos de un año de diferencia, son conceptualmente similares, pero tienen múltiples áreas de diferencias.
- Las guías ESC / EAS suponen un entorno ideal con recursos ilimitados y proporcionan recomendaciones más liberales para el uso de terapias más nuevas, como los iPCSK9. Sin embargo, las pautas de AHA / ACC tienen en cuenta el valor de costo de estas terapias y son más conservadoras.
- Otras áreas principales de desacuerdo incluyen la clasificación de los grupos de riesgo, los umbrales para el tratamiento y los objetivos del tratamiento.
- La rentabilidad de los nuevos medicamentos PCSK9i en la actualidad sigue siendo una barrera para un uso más generalizado, pero es probable que mejore en el futuro.

Dosis altas de estatinas igual a bajas dosis de estatinas mas ezetimiba?

Oh M, Kim H, Shin EW, Sung C, Kim D-H1, Moon DH et al. **Comparison of High-Dose Rosuvastatin Versus Low-Dose Rosuvastatin Plus Ezetimibe on Carotid Atherosclerotic Plaque Inflammation in Patients with Acute Coronary Syndrome.** *Journal of cardiovascular translational research* 2020. May 4



Un dilema familiar para los médicos que atienden a pacientes con dislipidemia es si una dosis baja de estatinas de alta intensidad mas 10 mg de ezetimiba es equivalente a una dosis alta de una estatina de alta intensidad. Los estudios que evaluaron los efectos simples de reducción del colesterol mostraron que ambos tenían efectos similares en la reducción de C-LDL. Lo que sigue siendo difícil es si otros parámetros clínicos relevantes también se mejoran de manera similar.

Este pequeño estudio coreano tuvo como objetivo mostrar la no inferioridad de rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg frente a rosuvastatina 20 mg para la inflamación de la pared vascular. Cincuenta pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) fueron asignados aleatoriamente a los grupos ezetimiba / rosuvastatina 10/5 mg y rosuvastatina 20 mg.

El resultado primario fue el cambio porcentual en la relación objetivo-fondo (TBR) del índice vaso en el segmento más enfermo (MDS), según lo evaluado por 18FDG PET / CT al inicio y a los 6 meses. Cuarenta y ocho pacientes completaron el seguimiento PET/CT. MDS TBR fue $-6.2 \pm 13.9\%$ para los pacientes en el grupo de ezetimiba/rosuvastatina y $-10.8 \pm 17.7\%$ para los del grupo de rosuvastatina (diferencia, 4.6 puntos porcentuales; limitación superior del IC unilateral = 13.8; $p = 0.60$ para no inferioridad).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los cambios de colesterol total, C-LDL, C-HDL y niveles de PCR de alta sensibilidad. Los autores concluyeron que la terapia combinada con ezetimiba y dosis bajas de rosuvastatina podría ser una alternativa razonable a la dosis alta de rosuvastatina para pacientes intolerantes a las estatinas en dosis altas.



Acidos grasos Epoxy, sal y regulación del riñon

Imig JD, Jankiewicz WK, Khan AH. **Epoxy Fatty Acids: From Salt Regulation to Kidney and Cardiovascular Therapeutics** 2019 Lewis K. Dahl Memorial Lecture. *Hypertension*. 2020; 76:00-00.

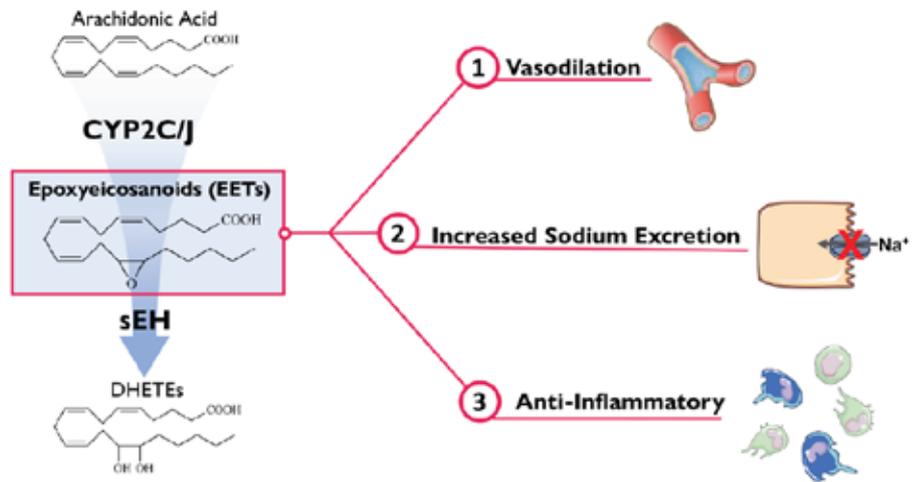


Figure 1. Epoxyeicosatrienoic acids (EETs) cause vasodilation, increased sodium excretion, and are anti-inflammatory. sEH indicates soluble epoxide hydrolase.

Los ácidos epoxieicosatrienoicos (EET) son ácidos grasos epoxi que tienen acciones biológicas que son esenciales para mantenimiento de la homeostasis del agua y electrolitos. La incapacidad de aumentar los EET en respuesta a una dieta alta en sal da como resultado hipertensión sensible a la sal. La vasodilatación, la inhibición del canal epitelial de sodio y la inhibición de la inflamación son las principales acciones de EET que son beneficiosas para el corazón, las arterias de resistencia y los riñones.

La genética y medios farmacológicos para elevar los EET demostraron acciones antihipertensivas, antiinflamatorias y de protección de órganos. Aproximaciones terapéuticas para incrementar EETs fueron desarrolladas para las enfermedades cardiovasculares. Los inhibidores sEH (epóxido hidrolasa soluble) se desarrollaron y progresaron a estudios clínicos para hipertensión, diabetes mellitus y otras enfermedades.

Los análogos EET fueron otro enfoque terapéutico adoptado y estos medicamentos están entrando en las primeras fases del desarrollo clínico. Incluso con la promesa de estos enfoques terapéuticos, todavía hay varios desafíos, áreas inexploradas y oportunidades para los ácidos grasos epoxídicos.



Progresión de la diabetes gestacional a DM2

Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. **Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis** *BMJ* 2020;369:m1361(Published 13 May 2020)

El objetivo fue estimar y comparar las tasas de progresión a DM2 en mujeres con diabetes gestacional (DMG) y controles sanos. Se trata de una revisión sistemática y metaanálisis de datos de Medline y Embase entre enero de 2000 y diciembre de 2019. Estudios observacionales que investigan la progresión a DM2. Los criterios de inclusión fueron el seguimiento posparto durante al menos 12 meses, el diagnóstico de diabetes basado en el diagnóstico médico, la DM2 se informó como un resultado separado, mientras con glucosa en ayunas o tolerancia a la glucosa alterada, y estudios con un grupo de pacientes con DMG y un grupo de control.

Este metaanálisis de 20 estudios evaluó un total de 1,332.373 individuos (67,956 mujeres con DMG y 1, 264.417 controles). Los datos se agruparon mediante modelos de metaanálisis de efectos aleatorios, y la heterogeneidad se evaluó mediante el uso de I² estadística. Estimaron el riesgo relativo agrupado de la incidencia de DM2 entre los participantes con DMG y controles. Las razones de la heterogeneidad entre los estudios se investigaron mediante análisis de sub-grupos y meta-regresión especificados previamente. Los sesgos de publicación evaluaron mediante gráficos en embudo y, en general, consideraron que los estudios tenían un bajo riesgo de sesgo ($P = 0.58$ y $P = 0.90$).

El riesgo relativo general de DM2 fue casi 10 veces mayor en mujeres con DMG previa que en controles sanos (9.51, IC del 95% 7.14 a 12.67, $P < 0.001$). En las poblaciones de mujeres con DMG previa, la incidencia acumulada de DM2 fue 16.46% (IC del 95% 16.16% a 16.77%) en mujeres de etnia mixta, 15.58% (13.30% a 17.86%) en una población predominantemente no blanca, y 9.91% (9.39% a 10.42%) en una población blanca. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los subgrupos (poblaciones blancas vs mixtas, $P = 0.26$; poblaciones blancas vs no blancas, $P = 0.54$). Los análisis de metarregresión mostraron que el tamaño del efecto del estudio no se asoció significativamente con la media de edad del estudio, el índice de masa corporal, el año de publicación y la duración del seguimiento vs poblaciones mixtas, $P = 0.26$; po-

blaciones blancas vs no blancas, $P = 0.54$).

En conclusión, las mujeres con antecedentes de DMG parecen tener un riesgo casi 10 veces mayor de desarrollar DM2 que aquellas con un embarazo normoglucémico. La magnitud de este riesgo resalta la importancia de intervenir para prevenir la aparición de DM2, particularmente en los primeros años después del embarazo.

QUÉ ES LO QUE YA SE SABE SOBRE ESTE TEMA

- La diabetes gestacional es un factor de riesgo establecido para desarrollar DM 2 en la edad adulta
- Las revisiones sistemáticas anteriores publicadas hacen más de una década han investigado el riesgo de progresión posterior a DM 2 en mujeres con diabetes gestacional
- Revisiones sistemáticas recientes de alta calidad que cuantifican la magnitud de este riesgo, en poblaciones étnicamente diversas y a largo plazo,

LO QUE AGREGA ESTE ESTUDIO

Este estudio sugiere que las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional tienen casi 10 veces más probabilidades de desarrollar DM 2 que los controles sanos

- La evidencia existente sobre el riesgo de DM 2 posparto es actualizada por incluir estudios publicados recientemente con un seguimiento más largo
- Promoción del cribado posparto entre mujeres con previa diabetes gestacional y estímulo para adoptar dietas, estilos de vida y terapia farmacológica
- Se necesitan urgentemente intervenciones para prevenir o retrasar la aparición de DM 2



Manejo de la diabetes gestacional en la pandemia COVID-19

McIntyre HD and. Moses RG. **The Diagnosis and Management of Gestational Diabetes Mellitus in the Context of the COVID-19 Pandemic.** *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online May 14, 2020

La prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) se ha considerado, hasta la fecha, la piedra angular del diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (DMG). Esto a pesar del desacuerdo nacional e internacional en curso sobre qué mujeres requieren pruebas, si las pruebas de “un paso” o “dos pasos” son óptimas, y qué umbrales de glucosa deben usarse.

Sin embargo, en el contexto de la actual pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la evidencia anecdótica generalizada sugiere que tanto los médicos como las mujeres embarazadas están cada vez más dispuestos a recomendar o someterse a la OGTT. Esto se basa en preocupaciones válidas con respecto al viaje, la posible necesidad de dos visitas y el tiempo (hasta 3 h) que se pasa en el entorno potencialmente infeccioso de los centros de recolección de muestras. Además, el diagnóstico de DMG generalmente implica visitas adicionales al servicio de salud para educación sobre diabetes, revisión de monitoreo de glucosa y ecografía fetal, todo lo cual conlleva riesgos de exposición durante una pandemia.

En resumen, los graves riesgos graves para la vida y la salud que plantea la pandemia de COVID-19 han requerido grandes cambios en muchos aspectos de la vida para millones de personas en todo el mundo. En este “nuevo mundo COVID”, la GDM no debe ignorarse, sino que merece una prioridad menor que evitar la exposición al virus COVID-19. Parece que no existe una estrategia única que sea de aplicación universal para lograr un equilibrio razonable en este contexto. Las medidas locales pragmáticas con una documentación cuidadosa de los resultados ofrecen la mejor solución o, quizás con mayor precisión, la “peor” solución.



Pruebas de diagnóstico para diabetes mellitus gestacional durante la pandemia de COVID 19

This advice is provided by the Australasian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS), the Australian Diabetes Society (ADS), the Australian Diabetes Educators Association (ADEA), and Diabetes Australia (DA). **Diagnostic Testing for Gestational diabetes mellitus (GDM) during the COVID 19 pandemic: Antenatal and postnatal testing advice** Diabetes Australia ADS

Screening and diagnosis of GDM during COVID-19 pandemic

COVID-19 pandemia

- Applies to: Pregnant women regardless of COVID -19 status
- Rationale: To support social distancing and minimise blood collection time (i.e. not based on new evidence)
- Implementation: Commence as practical and convenient. Seek expert advice as clinically appropriate

Risk factors for GDM

- BMI > 30 kg/m² (pre-pregnancy or on entry to care)
- Ethnicity (Asian, Indian subcontinent, Aboriginal, Torres Strait Islander, Pacific Islander, Maori, Middle Eastern, non-white African)
- Previous GDM
- Previous elevated BGL
- Maternal age ≥ 40 years
- Family history DM (1st degree relative or sister with GDM)
- Previous macrosomia (birth weight > 4500 g or > 90th percentile)
- Previous perinatal loss
- Polycystic ovarian syndrome
- Medications (corticosteroids, antipsychotics)
- Multiple pregnancy

Access all women for risk factors

Risk factors or GDM clinical concerns?

Yes
First trimester HbA1c

No
Check fasting FBG

- At 24–28 weeks gestation or
- If clinical concerns after first trimester

Yes
HbA1c > 41 mmol/mol (6.8%)?

No
If FBG ≤ 4.8 mmol/L
• OGTT not required

If FBG 4.7–6.0 mmol/L
• OGTT recommended

- If COVID-19 suspected or confirmed seek expert clinical advice
- OGTT advice for women
- Fast (except for water) for 8–14 hours prior to OGTT
- Take usual medications

Yes
If FBG ≥ 6.1 mmol/L
• OGTT not required

Yes
OGTT normal?

Routine antenatal care
• Unless clinical concerns

No
GDM care

HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)
5.0	31
6.0	42
6.5	40
7.0	50
8.0	64
9.0	75
10.0	88
11.0	97
12.0	106

GDM diagnosis
HbA1c first trimester only
• ≥ 41 mmol/mol (or 5.9%)
OGTT one or more of:
• Fasting ≥ 5.1 mmol/L
• 1 hour ≥ 10 mmol/L
• 2 hour ≥ 8.5 mmol/L

BGL: blood glucose level, BMI: body mass index, DM: diabetes mellitus, FBG: fasting blood glucose, GDM: gestational diabetes mellitus, HbA1c: glycated haemoglobin, OGTT: oral glucose tolerance test, ≥ greater than or equal to, >: greater than

- La evaluación universal de todos los embarazos para la diabetes gestacional es el estándar de atención en Australia y Nueva Zelanda. La identificación y el tratamiento de la hiperglucemia en el embarazo mejoran los resultados del embarazo.
- Para reducir la propagación de COVID-19, es fundamental reducir los contactos persona-persona, incluso dentro del entorno de atención médica. Esto incluye contactos en centros de recogida de patología.
- Durante la pandemia de COVID-19, habrá cambios temporales en el proceso recomendado de pruebas de diagnóstico para la diabetes gestacional durante el embarazo y para controles post-natales en mujeres que han tenido diabetes gestacional.
- Estos cambios tienen la intención de limitar el número de mujeres que asisten a los centros de recolección de patología y la cantidad de tiempo que pasan en los centros de recolección de patología.
- En algunas poblaciones de alto riesgo, puede ser apropiado continuar con los procedimientos actuales si se puede asegurar el distanciamiento social apropiado.

Control de glicemia y resultados en pacientes con DM y COVID-19

Zhu L, She Z-G, Cheng X, Guo J, Zhang B-H, Li H et al. **Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes.** *Cell Metabolism* 2020; 31, 1–10. June 2, 2020 © 2020 Elsevier Inc.

La DM2 es una comorbilidad importante de COVID-19. Sin embargo, el impacto del control de la glucosa en sangre (BG) sobre el grado de intervenciones médicas requeridas y sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19 y T2D permanece incierto.

Por lo tanto, realizaron un estudio retrospectivo y multicéntrico de 7,337 casos de COVID-19 en Hubei, Provincia, China, entre los cuales 952 tenían DM2 preexistente. Descubrieron que los sujetos con DM2 requerían más intervenciones médicas y tuvo una mortalidad significativamente mayor (7.8% versus 2.7%; razón de riesgo ajustada [HR], 1.49) y lesión de múltiples órganos que los individuos no diabéticos. Además, encontraron que bien controlada la BG (variabilidad glucémica dentro de 3.9 a 10.0 mmol / L) se asoció con una mortalidad notablemen-

te menor en comparación con Individuos con BG mal controlada (límite superior de variabilidad glucémica superior a 10.0 mmol / L) (ajustado HR, 0,14) durante la hospitalización.

Estos hallazgos proporcionan evidencia clínica que correlaciona el control glucémico mejorado con mejores resultados en pacientes con COVID-19 y DM2 preexistente.

PARA DESTACAR

- Una cohorte de 7,337 pacientes con COVID-19 con o sin DM2 fue estudiada retrospectivamente
- El estado de la diabetes aumentó la necesidad de intervenciones médicas du-



rante COVID-19

- La diabetes aumentó el riesgo de mortalidad de pacientes con COVID-19
- La glucosa en sangre bien controlada correlaciona con mejoría resultados en pacientes infectados

Obesidad y severidad de COVID-19

Gao F, Zheng KI, Wang X-B, Sun Q-F, Pan K-H, Wang T-Y et al. **Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity.** *Diabetes Care* 2020, May 14

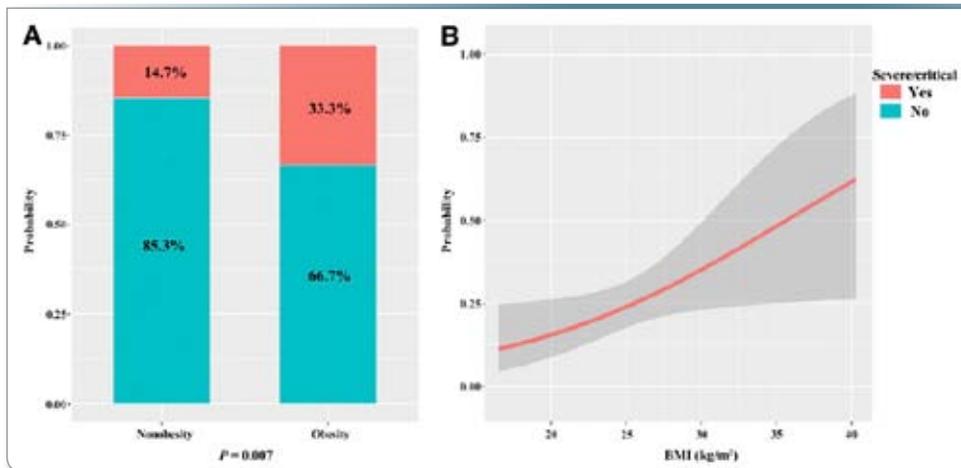


Figure 1—A: Prevalence of clinical subtypes of COVID-19 severity among infected patients with and without obesity. B: Association between increasing BMI values and COVID-19 severity.

La pandemia de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID19), causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), ha atraído una creciente atención mundial. La obesidad generalmente agrava la severidad de las enfermedades respiratorias, pero actualmente no se sabe si los pacientes obesos también tienen más probabilidades de tener una mayor gravedad de la enfermedad COVID-19. Investigaron la asociación entre la obesidad y la gravedad de la enfermedad con COVID-19 entre pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio.

Inscribieron pacientes adultos con CO-

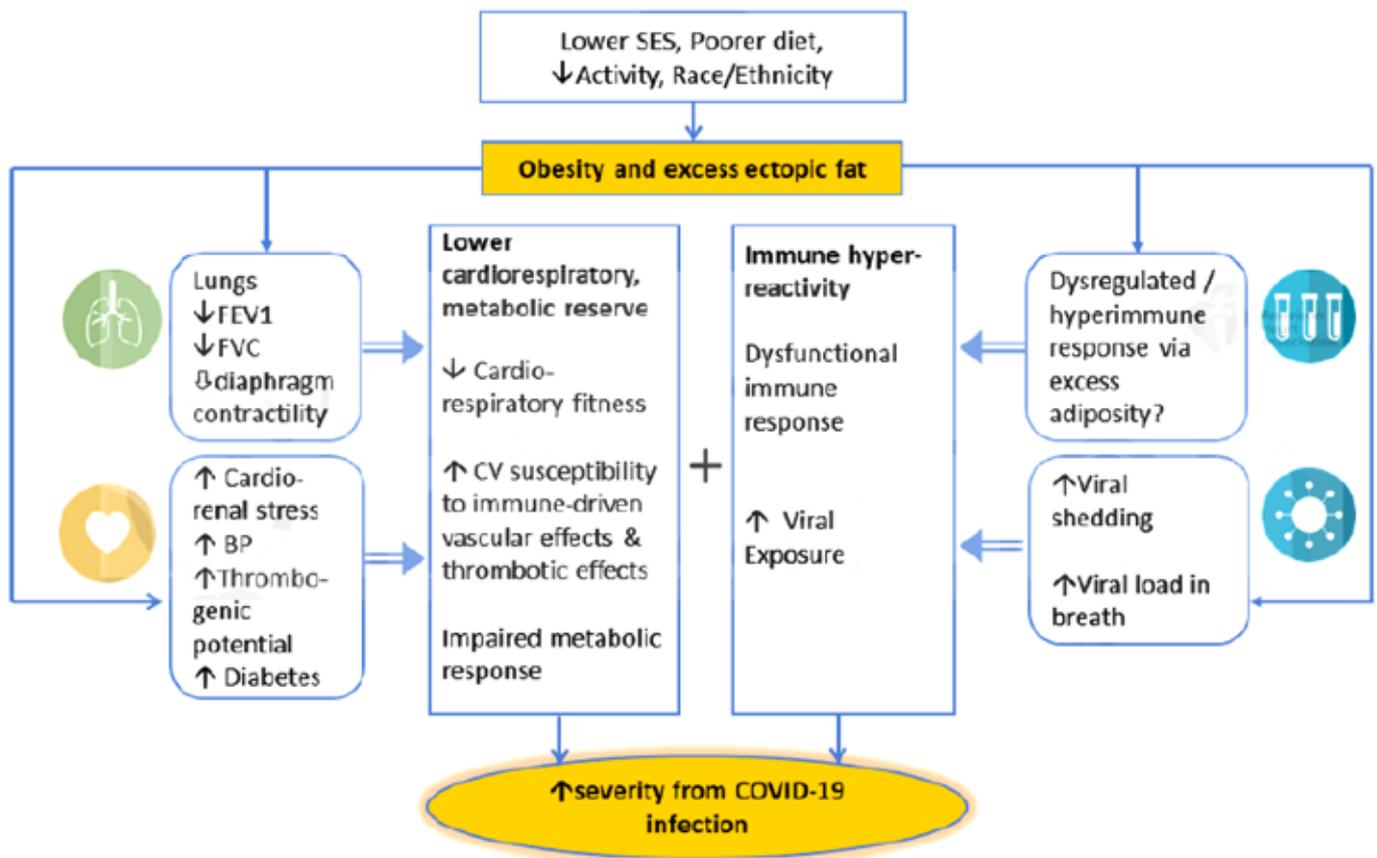
VID19 de tres hospitales en China entre el 17 de enero de 2020 y el 11 de febrero de 2020. Setenta y cinco pacientes fueron diagnosticados como obesos (es decir, caso sujeto). Al azar, emparejaron cada caso sujeto con un sujeto de control (no obeso) por sexo (1: 1) y edad (6 5 años). La cohorte comprendió 150 pacientes con COVID-19. La edad media de los pacientes fue de 48 años, y el 62.7% eran hombres. Veintinueve pacientes (19.3%) tenían DM; los pacientes obesos tenían más probabilidades de tener DM que aquellos sin obesidad (24.0% vs. 14.7%). El IMC medio para pacientes no obesos y obesos fue de 21.8 + 2.3 y 27.7 + 2.7 kg/m², respectivamente. Al ingresar al hospital, los pacien-

tes obesos tenían niveles más altos de proteína C reactiva en plasma y recuentos linfocitarios más bajos, que se consideran dos indicadores tempranos de COVID-19 grave. En particular, los pacientes obesos también tuvieron una estadía hospitalaria más larga (mediana 23 [rango intercuartil 17-30] frente a 18 [13-24] días; P = 0,037) y una mayor proporción tuvo COVID-19 grave (33.3% frente a 14.7%, P = 0.007 por prueba x2) en comparación con pacientes no obesos. Como se muestra en la figura 1B, hubo una clara relación dosis-efecto entre los valores crecientes de IMC y la proporción de pacientes con COVID-19 grave.

Los profesionales de la salud que atienden a pacientes con COVID-19 deben ser conscientes de la mayor probabilidad de COVID19 grave en pacientes obesos. En particular, la presencia de obesidad aumenta el riesgo de enfermedad grave aproximadamente tres veces con la consecuente mayor estadía en el hospital.

Mecanismos para severidad de COVID en Obesidad

Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV, **Obesity a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms** *Circulation* 2020 April. 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659



La pandemia COVID-19 ha llevado a esfuerzos de investigación en todo el mundo para identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar enfermedades críticas y morir. Los datos iniciales apuntaban a que las personas mayores eran particularmente vulnerables, así como aquellos con DM2 o enfermedades CV (incluida la hipertensión), respiratorias o renales. Estos problemas a menudo se concentran en ciertos grupos raciales (p. Ej., Afroamericanos y asiáticos) que también parecen ser más propensos a peores resultados de COVID-19.

Un número creciente de informes ha relacionado la obesidad con enfermedades y muertes más graves de COVID-19. En un estudio francés, el riesgo de ventilación mecánica invasiva en pacientes con infección por COVID-19 ingresados en la Unidad de Tratamiento Intensivo fue más de siete veces mayor para aquellos con IMC > 35 en comparación con IMC <25 Kg/m². Entre los individuos con COVID-19 de menos de 60 años en la ciudad de Nueva York, aquellos con un IMC entre 30-34 Kg/m² y > 35 Kg/m² tenían 1.8 veces y 3.6 veces más probabilidades de ser admitidos en cuidados críticos, respectivamente, que las personas con un IMC <30 Kg / m².

Sugieren que la obesidad o el exceso de deposición de grasa ectópica puede ser un factor de riesgo unificador para la infección grave por COVID-19, reduciendo tanto la reserva cardiorrespiratoria protectora como potenciando la desregulación inmune que parece, al menos en parte, mediar la progresión a

enfermedades y órganos críticos. fracaso en una proporción de pacientes con COVID-19 (Figura). Si la obesidad es un factor de riesgo independiente para la susceptibilidad a la infección requiere más investigación.

La comprensión mecanicista de la relación entre la obesidad y COVID-19 puede sugerir intervenciones terapéuticas (por ejemplo, medicamentos probados para la pérdida de peso, dietas bajas en calorías) para reducir potencialmente el riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID-19. Con respecto a la salud pública, es importante comunicar los riesgos sin causar ansiedad. Se debe alentar a todo el mundo a mejorar su estilo de vida para disminuir el riesgo tanto en la actualidad como oleadas posteriores de COVID-19. Además de aumentar los niveles de actividad, debe haber mensajes mejorados sobre una mejor dieta, centrándose en consejos más simples para ayudar a las personas a adoptar de manera sostenible cambios

Esto es particularmente desafiante con las reglas actuales de quedarse en casa que limitan los niveles de actividad: el “costo de bloqueo de aumento de peso”. Aún más preocupante, la recesión económica resultante puede empeorar la obesidad, especialmente en los más vulnerables, un riesgo que los gobiernos deben abordar cuando salimos de la pandemia actual. De hecho, esta pandemia ha puesto de manifiesto que más, no menos, debe hacerse para combatir y prevenir la obesidad en nuestras sociedades para la prevención de enfermedades crónicas y mayores reacciones adversas a las pandemias virales.

Obesidad como predictor para un pobre pronóstico de COVID-19

Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14 (2020) 655e659

Authors	Date (MM/DD)	Study location	Age (years)	Sample size			BMI (kg/m ²)					Comorbidities; N(%)			Findings (OR to develop severe COVID-19)
				Total	M/F		Mild-moderate	Severe		Hypertension	Respiratory diseases	CVD	DM	Dyslipidaemia	
Wu J et al. [17]	03/27	China	43.12 ± 19.02	280	151/129	23.6 (20.4 -26.8)	25.8 (24.0 -27.6)	NA	6 (2.14)	57 (20.36)	34 (12.14)	Obesity grade I ^a : 1.30 (1.09 -1.54; p = 0.003)			
Lighter J et al. [18]	04/09	USA	<60	402	NA	30-34	≥35	NA	NA	NA	NA	Obesity grade I ^a : 1.8 (1.2-2.7; p < 0.006) Obesity grade II ^b : 3.6 (2.5-5.3; p < 0.0001)			
Simonnet A et al. [19]	04/09	France	60 (51-70)	124	90/34	27 (25.3 -30.8)	31.1 (27.3 -37.5)	60 (49)	NA	NA	28 (23)	34 (28)	Obesity grade II ^b : 7.36 (1.63 -33.14; p = 0.021)		

Table 2 Summary of baseline characteristics and outcomes of the included studies

Notes. CVD: Cardiovascular Disease. DM: Diabetes Mellitus. NA: not available/not known/not stated. a Normo- and over-weight comparator group. b Normoweight comparator group

Más de 60 años
**CONTRIBUYENDO
 A MEJORAR
 LA CALIDAD
 de vida de
 sus pacientes**

Líderes en diabetes

GlucoPhage®
Metformina 500-850 mg

GLUCOPHAGE XR®
metformina 500 - 750 mg

glucoVance®
Metformina + Glibenclamida

INTI CON SALUD
TODO ES POSIBLE

MERCK

COVID-19 es una pandemia emergente debido a la infección por gotas del nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV). Debido a su rápida transmisión y alta tasa de letalidad, el reconocimiento de su factor de riesgo y pronóstico es importante. La obesidad se ha asociado con un sistema inmunitario deteriorado, lo que aumenta la susceptibilidad a la infección 2019-nCoV. El objetivo fue estudiar el impacto de la obesidad en el pronóstico y la gravedad de la enfermedad de COVID-19.

Realizaron una búsqueda sistemática y manual en cuatro bases de datos: Cochrane, MEDLINE, EMBASE y PubMed. Los artículos identificados se examinaron utilizando los criterios de elegibilidad. Obtuvieron tres estudios de cohorte retrospectivos (Wu J et al., Lighter J et al., Y Simonnet A et al.) para evaluarlos críticamente utilizando la Escala de Newcastle Ottawa.

Los hallazgos de todos los estudios incluidos fueron consistentes al indicar la contribución de la obesidad como un factor de riesgo para aumentar el requisito de atención médica avanzada. El estudio con la más alta calidad, Simonnet A et al., informó un aumento en la necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 con un IMC superior a 35 kg/m², OR: 7.36 (1.63 - 33.14; p = 0.021). Esto se asocia con una mayor tasa de mortalidad en la población obesa infectada con COVID-19.

En conclusión, la obesidad es un factor independiente de riesgo y pronóstico para la gravedad de la enfermedad y el requerimiento de atención médica avanzada en COVID-19. Esta revisión sistemática destaca un grupo de personas obesas particularmente vulnerables y enfatiza la importancia de la agresión en el tratamiento y la prevención de la enfermedad en este grupo poblacional.

¿La patogenicidad del virus SAR-CoV-2 disminuye a gran altitud?

Arias-Reyes C, Zubieta-DeUrioste N, Poma-Machicao L, Aliaga-Raudan F, Carvajal-Rodriguez F, Dutschmann M, et al. **Does the pathogenesis of SAR-CoV-2 virus decrease at high-altitude?** *Respir Physiol Neurobiol.* 2020 Apr 22: 103443. doi: 10.1016/j.resp.2020.103443 [Epub ahead of print] Comentario Huerta H en CNN



En el presente estudio analizaron los datos epidemiológicos del COVID-19 del Tíbet y las regiones de gran altitud de Bolivia y Ecuador, y compararon con los datos de tierras bajas, para probar la hipótesis de que los habitantes de gran altitud (más de 2500 m sobre el nivel del mar) están menos susceptibles a desarrollar efectos adversos graves en la infección aguda por el virus del SARS-CoV-2.

Bolivia, por ejemplo, tiene varias ciudades en la altura. La Paz es una de ellas; está situada entre 2.400 y 4.000 metros sobre el nivel del mar y con gran parte de su población ubicada en la región de El Alto, a 4.150 metros sobre el nivel del mar. Oruro se ubica a 3.735 metros sobre el nivel del mar; Potosí, a 4.090 metros sobre el nivel del mar; y Sucre, a 2.810 metros sobre el nivel del mar.

Al comparar los casos de covid-19 en las ciudades bolivianas, los autores encuentran que la frecuencia de la enfermedad es tres veces menor en estas ciudades, comparadas con ciudades del llano, como Santa Cruz de la Sierra, localizada a solo 400 metros sobre el nivel del mar.

Cambios drásticos en la temperatura entre la noche y el día, la sequedad del aire y los altos niveles de radiación de luz ultravioleta, podrían explicar la reducción en la capacidad del virus de permanecer activo y disminuya su virulencia.

El análisis de los datos epidemiológicos disponibles sugiere que las adaptaciones fisiológicas que contrarrestan la altitud del am-

biente hipóxico pueden proteger del impacto severo de la infección aguda por el virus del SARS-CoV-2.

También plantean una hipótesis, que los habitantes de gran altitud (es decir, expuestos crónicamente a condi-

ciones hipóxicas) expresan niveles reducidos de ECA2 en sus pulmones (y otros tejidos). Por lo tanto, la adaptación al entorno de gran altitud podría hacer que los habitantes locales sean menos susceptibles a la penetración del virus SARS-CoV-2 y, en consecuencia, estén protegidos del desarrollo de la enfermedad que define el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Los autores concluyen que -debido a factores ambientales y fisiológicos- la prevalencia y el impacto de la infección causada por el nuevo coronavirus es menor en poblaciones que viven a una altitud de más de 3.000 metros sobre el nivel del mar.

Bloqueadores del SRA en la pandemia de COVID-19

Danser AHJ, Epstein M, Battie D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers *Hypertension*. 2020;75:1382-1385

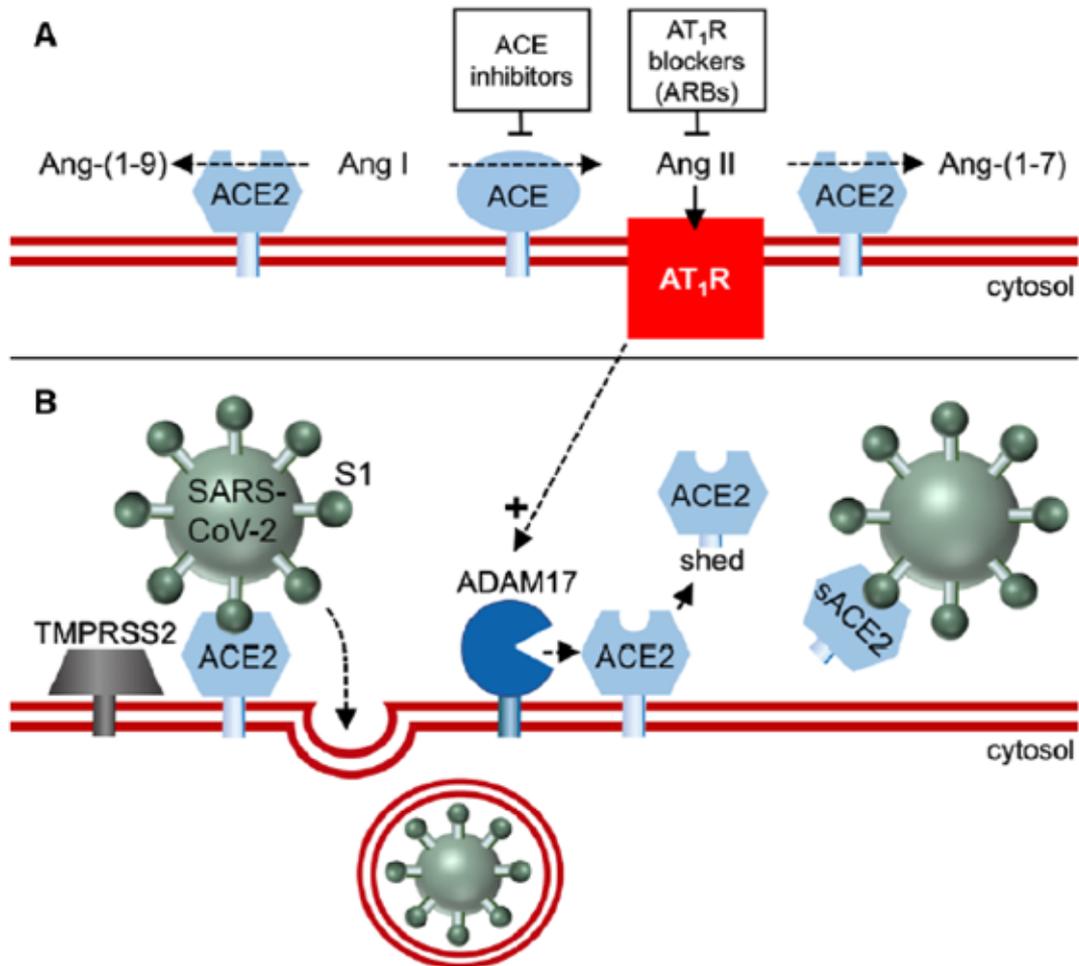


Figura. Descripción general de las conexiones entre los bloqueadores del sistema renina-angiotensina, ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) y el coronavirus. La carboxipeptidasa ACE2 convierte Ang II (angiotensina II) en Ang- (1-7) y Ang I en Ang- (1-9) (A), pero no está bloqueada por los inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina), que impiden conversión de Ang I a Ang II. ACE2 también se une e internaliza el SARS-Cov-2 (coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo); (B), después de cebar con la serina proteasa TMPRSS2 (proteasa transmembrana, serina 2). La eliminación de ACE2 unida a la membrana por una desintegrina y metaloproteasa 17 (ADAM17) da como resultado la aparición de ACE2 soluble (s), que ya no puede mediar la entrada de SARS-Cov-2 y que incluso podría evitar dicha entrada al mantener el virus en solución. AT1R (Ang II, a través de su receptor tipo 1) regula al alza ADAM17, y los bloqueadores AT1R (ARB) evitarían esto.

Durante la propagación del coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo, algunos informes de datos aún emergentes y que necesitan un análisis completo indican que ciertos grupos de pacientes están en riesgo de COVID-19. Esto incluye pacientes con hipertensión, enfermedades cardíacas, diabetes mellitus y claramente los ancianos.

Muchos de esos pacientes son tratados con bloqueadores del sistema renina-angiotensina. Debido a que la proteína ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) es el receptor que facilita la entrada del coronavirus en las células, se ha popularizado la idea de que el tratamiento con bloqueadores del sistema renina-angiotensina podría aumentar el riesgo de desarrollar una severa y fatal infección aguda por SARS CoV2. i.

El presente artículo discute este concepto. La ECA2 en su forma completa es una enzima unida a la membrana, mientras que su forma más corta (soluble) circula en la sangre a niveles muy bajos. Como monoxido de carbono, la ECA2 contribuye a la de-

gradación de varios sustratos, incluidas las angiotensinas I y II. Los inhibidores de la ECA no inhiben la ECA2 porque la ECA y la ECA2 son enzimas diferentes. Aunque se ha demostrado que los bloqueadores de los receptores de angiotensina II tipo 1 aumentan la regulación de ECA2 en animales experimentales, la evidencia no siempre es consistente y difiere entre los diversos bloqueadores de los receptores de angiotensina II tipo 1 y los diferentes órganos. Además, no hay datos que respalden la idea de que la administración de inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 facilita la entrada del coronavirus al aumentar la expresión de la ECA2 en animales o humanos. De hecho, los datos en animales respaldan la expresión elevada de ECA2 que confiere potenciales efectos protectores pulmonares y cardiovasculares.

En resumen, según la evidencia disponible actualmente, el tratamiento con bloqueadores del sistema renina-angiotensina no debe suspenderse debido a preocupaciones con la infección por coronavirus

ECA2 y antihipertensivos en COVID-19

Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, Henry BM, Lippi G. **Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019.** *Mayo Clin Proc.* June 2020;95(6):1222-1230

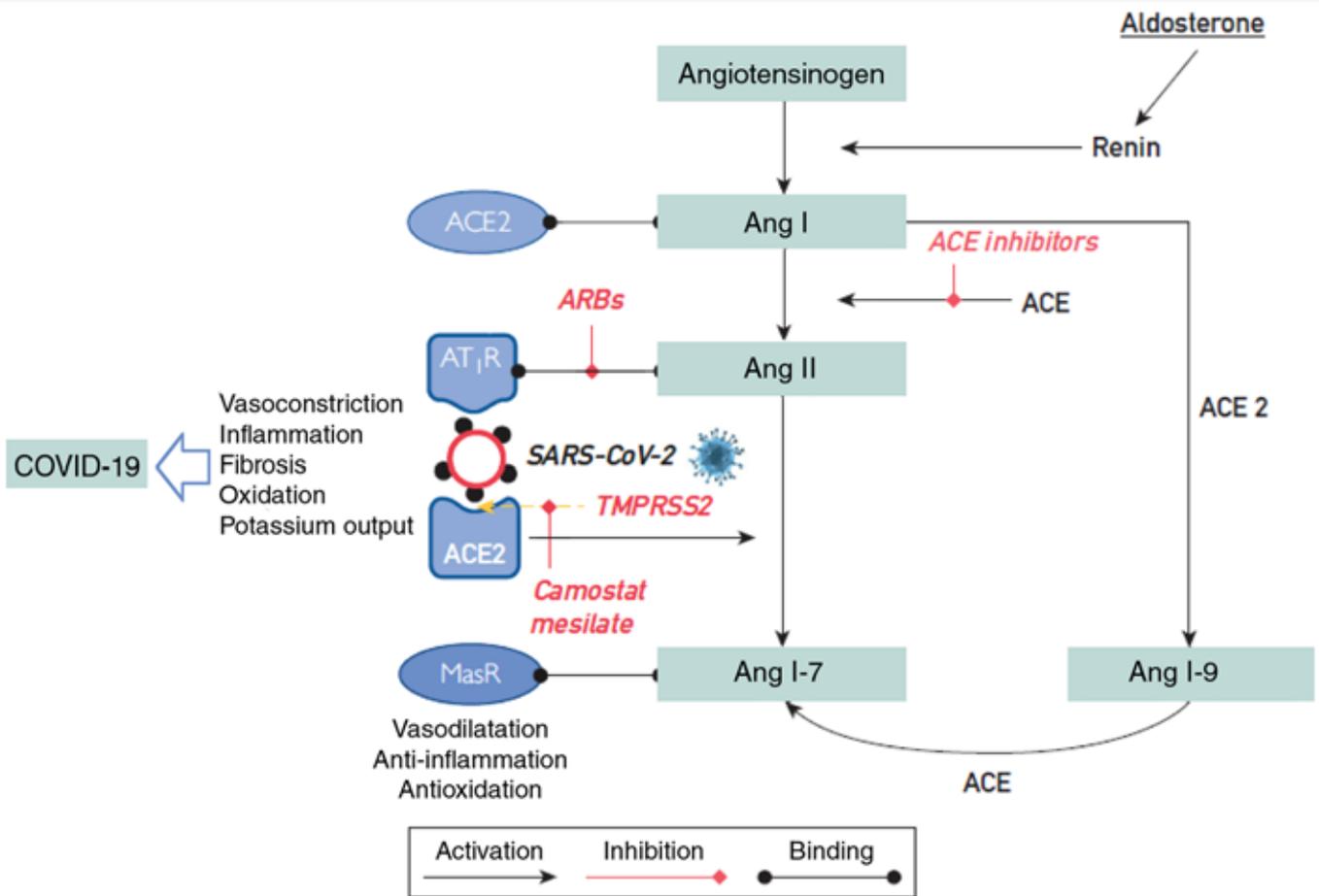


FIGURE 2. Scheme of the renin-angiotensin-aldosterone system and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection mechanism. ACE = angiotensin-converting enzyme; Ang = angiotensin; ARB = angiotensin receptor blocker; AT1R = angiotensin II type 1 receptor; MasR = Mas receptor; TMPRSS2 = type II transmembrane serine proteases

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo, es definiéndose como la peor enfermedad pandémica de los tiempos modernos. Varias organizaciones profesionales de salud han publicado documentos de posición que afirman que no hay evidencia para cambiar el uso de IECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) en el tratamiento de presión arterial elevada en el contexto de evitar o tratar la infección por COVID-19.

En este artículo, los autores revisan la evidencia sobre la relación entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y contagio de COVID-19. De acuerdo con las guías actuales, los pacientes con hipertensión deben continuar tomando medicamentos antihipertensivos según lo prescrito sin interrupción.

Porque los IECA y los BRA también se usan para retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica, sugieren que estas recomendaciones también se apliquen al uso de estos agentes en la enfermedad renal crónica. No existen diferencias en general entre los BRA y los IECA en términos de eficacia para disminuir la presión arterial y mejorar otros resultados, como mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y enfermedad renal en etapa terminal.

Los IECA están asociados con tos secundaria a la acumulación de bradiquinina y angioedema, y las tasas de abstinencia debido a eventos adversos son más bajas con los BRA. Dada su eficacia igual pero menos eventos adversos, los BRA podrían ser potencialmente una opción de tratamiento más favorable en pacientes con COVID-19 con mayor riesgo de formas graves de enfermedad.

COVID-19 ¿ayudan o dañan las estatinas?

Dashti-Khavidaki S, Khalili H. **Considerations for Statin Therapy in Patients With COVID-19** *Pharmacotherapy* 2020 May;40(5):484-486. doi: 10.1002/phar.2397. Epub 2020 May 4.

El sistema cardiovascular es directamente blanco por el virus COVID-19 y es responsable de una gran cantidad de complicaciones que atentan contra la vida y mortales. ¿Se pueden continuar las estatinas en pacientes que las usan para reducir su riesgo CV? ¿O deberían evitarse por interacciones farmacológicas injustificadas? Es probable que los pacientes sean tratados con una amplia cartera de medicamentos (nuevos) para mejorar sus posibilidades de supervivencia.

En esta breve revisión, los autores destacan los beneficios potenciales de las esta-

tinias para aliviar el daño inmunomediado provocado por la infección por COVID-19 y sus cualidades cardioprotectoras. En pacientes que usan estatinas, de acuerdo con las recomendaciones dictadas por las guías, se recomienda continuar con estos medicamentos cardioprotectores. Esto se convierte en un dilema más desafiante en aquellos que sufren complicaciones más graves relacionadas con COVID. Frecuentemente acompañado de deterioro de la función hepática y renal. El riesgo de daño relacionado con los músculos, incluida la rabdomiólisis, debe minimizarse. Los efec-

tos metabólicos también podrían afectar la concentración plasmática de otros medicamentos.

Las interacciones farmacológicas con inhibidores de la proteasa, medicamentos antivirales o medicamentos utilizados en el entorno de la UCI podrían, por lo tanto, provocar la interrupción de las estatinas en estos pacientes gravemente afectados. En pacientes con riesgo o sin infecciones o síntomas leves de COVID19, las estatinas pueden continuar para preservar sus efectos reductores de riesgo de ECV.

¿Las estatinas un medicamento con potencial en paciente COVID 19?

Castiglione V, Chiriaco M, Emdin M, Taddei S and Vergaro G. **Statin therapy in COVID-19 infection.** *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy* 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32347925>

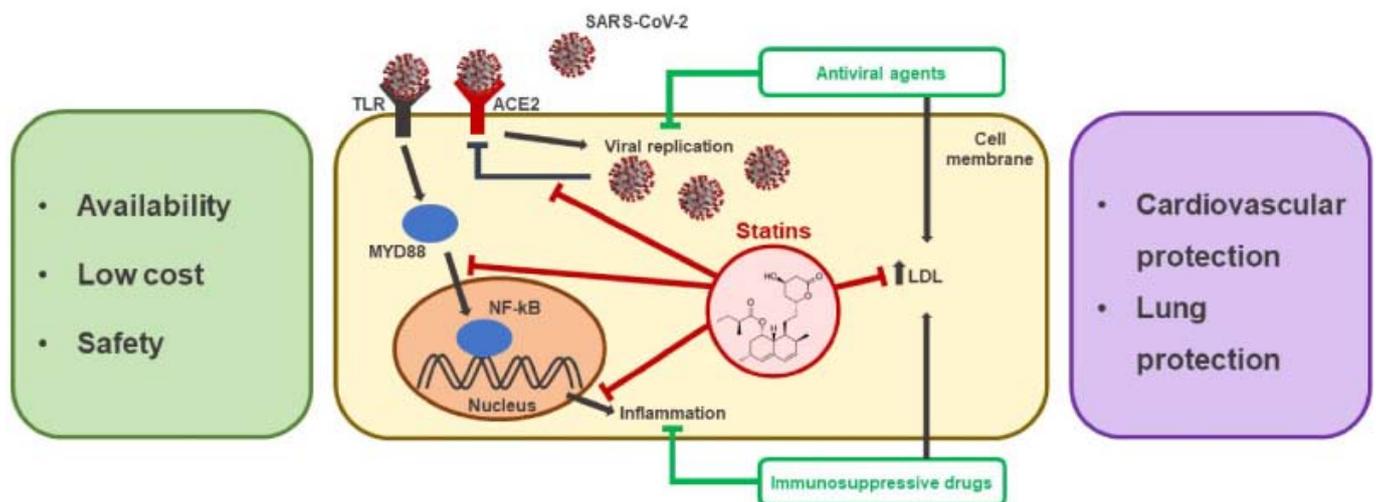
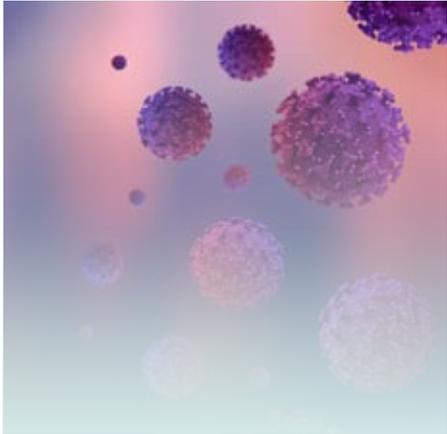


Figura 1 Mecanismo molecular de acciones y ventajas propuestas de estatinas en COVID-19. El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), el agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ingresa a la célula a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Una vez en la célula, el SARS-CoV-2 causa la regulación negativa de ACE2, reduciendo así sus efectos protectores en varios tejidos. Se sabe que los coronavirus inducen una respuesta proinflamatoria del huésped mediante la activación de la vía del receptor Toll-like (TLR) –MYD88 – NF- κ B. Las estatinas están disponibles en todo el mundo y son medicamentos seguros y de bajo costo con efectos reductores de lípidos e inmunomoduladores. En modelos experimentales, las estatinas inhiben la vía proinflamatoria MYD88 – NF- κ B y promueven la regulación positiva de ACE2. A través de estos mecanismos, las estatinas pueden resultar beneficiosas en pacientes con COVID-19. Las estatinas también pueden contrarrestar la hiperlipidemia causada por algunos tratamientos antivirales e inmunosupresores utilizados actualmente para COVID-19.

La pandemia de COVID-19 ha capturado nuestras vidas y nuestra atención. Todos los días se produce una avalancha de artículos que intentan frenéticamente ayudarnos a comprender mejor y, en última instancia, a tratar mejor a las personas infectadas y en riesgo de sufrir complicaciones potencialmente mortales. Curiosamente, los factores de riesgo clásicos para las enfermedades no transmisibles son también predictores de complicaciones

graves de COVID-19. La edad, el sexo masculino, las enfermedades cardiovasculares, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes y la obesidad se observan con mayor frecuencia en aquellos que terminan en la UCI y en ventilación. Los lípidos no están en la lista, pero las estatinas podrían considerarse en pacientes infectados con síntomas leves o no, así como en aquellos en riesgo de infectarse.

La razón es en parte para proteger al paciente con un riesgo (muy) alto de complicaciones de ASCVD, y en parte porque las estatinas podrían potencialmente apoyar nuestras defensas contra infecciones virales. En este comentario, los autores justifican usar estatinas, un medicamento barato, seguro y ampliamente disponible con excelente tolerabilidad como tratamiento adicional en pacientes con COVID-19. Las estatinas tienen propiedades inmunomo-



« Nuestra Actividad »

duladoras y moderan la respuesta inmune a diferentes niveles, incluida la adhesión y migración de las células inmunes, la presentación de antígenos y la producción de citocinas. Además, restauran el equilibrio redox vascular al reducir las especies reactivas de oxígeno, aumentar los antioxidantes, mejorar la biodisponibilidad del óxido nítrico, la función endotelial y la integridad. Los estudios con estatinas en pacientes con afecciones inflamatorias autoinmunes han demostrado beneficios.

Los estudios de observación en infecciones virales H1N1, gripe aviar y ébola y un ensayo controlado aleatorio en pacientes con influenza mostraron mejores resultados en pacientes que usaron estatinas. En los modelos experimentales de roedores SARS y MERS, atorvastatina redujo la respuesta hiperinmune. Las estatinas y los ARB aumentan la expresión de ACE2 a través de vías epigenéticas, se sugiere que esto es beneficioso para prevenir las complicaciones pulmonares de COVID-19. Los efectos cardioprotectores intrínsecos de las estatinas también son importantes, ya que previenen complicaciones que podrían evolucionar a secuelas letales, a menudo observadas en pacientes de edad avanzada ingresados con complicaciones cardiovasculares agudas. Por último, los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa antiviral experimentan fuertes aumentos en las lipoproteínas plasmáticas; esto puede abordarse con estatinas.

Los pacientes que ya usan estatinas no deben suspender su medicación y las estatinas pueden considerarse como un tratamiento adyuvante en pacientes con COVID-19, los autores advierten sobre posibles interacciones con medicamentos (experimentales) COVID-19 que son metabolizados por el sistema Citocromo P450-3A4, esto podría aumentar el riesgo de toxicidad muscular y hepática cuando se usan dosis más altas de estatinas.

La Asociación Boliviana de Aterosclerosis (ASOBAT) se reúne el tercer miércoles de cada mes.

Las últimas sesiones fueron:

14/04/20	Obesidad, síndrome metabólico y alteraciones del sueño	<i>Dra. Ximena Alvarado</i>
23/04/20	COVID-19	
20/05/20	Bioseguridad extrahospitalaria COVID-19	<i>Dra. Patricia Pommier</i>
16/06/20	QT en tiempos de COVID-19	<i>Dr. Félix Loza</i>

2020 Eventos para Recordar

29 a 2 septiembre	European Society of Cardiology (ESC) Congress 2020. Amsterdam, Noord Holland
17 a 19 de septiembre	2nd Anitschkow Days IAS Conference on Atherosclerosis. Moscow, Russia
21 a 25 de septiembre	AACE 29th Annual Scientific & Clinical Congress. Vienna, Austria
17 a 19 de octubre	45° Congreso Argentino de Cardiología. Buenos Aires, Argentina
30 y 31 de octubre	XVII Congreso Brasileiro de Cardiogeriatría. Porto Alegre, Brasil
12 a 14 de noviembre	XI Congreso Internacional de Nutrición, Diabetes y Cardiometabólica. APOA. Virtual. Lima, Perú
14 a 16 de noviembre	American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2020. Dallas, Texas. USA
17 a 20 de noviembre	XXVIII Congreso Nacional de Medicina. Buenos Aires, Argentina
1 a 4 de diciembre	XXXV WCIM 2020. Internal Society of Internal Medicine. Cancun, Mexico

La mejor y mas avanzada tecnología
al servicio de la salud y la medicina Boliviana

LABORATORIO CENTRAL:

Calle Manuel Campos Nro. 334
esq. 6 de Agosto Edif. Iturri Telf. 2430846

SUCURSAL 1: UNIMED Av. Arce Nro. 2630
Telf. 2431133

SUCURSAL 2: Zona Sur Calle Julio Patiño
Nro. 1548 (lado TIGO) Telf. 2791270

SUCURSAL 3: El Alto: Av. Unión Nro. 234,
Zona Bolivar A, TOMOCENTRO

SUCURSAL 4: CIES San Pedro: c. Colombia
Nro. 539 Tel. 2485111-2483351

SUCURSAL 5: Los Pinos Av. Jose Aguirre Achá
Nro. 200 - Clínica Los Andes - Telf. 2795701

**ATENCION LAS 24 HORAS
LOS 365 DIAS DEL AÑO**
La Paz - Bolivia



Certificación ISO 9001:2015



www.labclinics.net



CONSULTA LOS RESULTADOS

Consejo Directivo de la Asociación Peruana de Obesidad y Aterosclerosis (APOA) 2019-2021:

Presidente:	Dr. Ramiro Noé Carbajal Nicho
Vice-Presidente:	Dr. Walter Arturo Maceda Núñez
Secretaria General:	Dra. Marlene Betzi Pantoja Torre
Secretario de Acción Científica:	Dr. Hugo César Arbañil Huamán
Secretario de Finanzas:	Dr. William Lovel Torres Damas
Secretario de Filiales:	Lic. Flor Elena Sayers Rodríguez
Vocal de Ética y Calificación	Dra. María Luisa Bardelli Guibovich
Vocal de Publicaciones:	Dr. Harold Lizardo Torres Aparcana
Paspresidente:	Dra. Rosa María Pando Álvarez

Junta Directiva del Capítulo Colombiano de la SOLAT 2018 - 2020

Presidente:	Prof. Dr. Iván Darío Sierra Ariza
Vicepresidente:	Dr. Joaquín Armenta Ferreira
Secretaria:	Dra. Helen María Barreto Quintana
Tesorera:	Dra. Clara Eugenia Pérez Gualdrón
Vocales:	Dr. Alejandro Díaz Bernier Dr. José Alfonso Morón Dr. Virgil Carballo Zarate Dr. Edward Martínez Dr. María Lucía Iregui
Director Ejecutivo:	Prof. Dr. Iván Darío Sierra Ariza
Fiscal Médico:	Dr. Duvert Gutiérrez Duran

DIRECTIVA Sociedad Paraguaya de Aterosclerosis – SPA 2019 - 2020

Presidente:	Dr. César Elizeche
Vicepresidente:	Dr. Hugo Celauro
Secretaria:	Dra. Diana Yuruhan
Tesorero:	Dr. Gustavo Arbo
Vocales:	Dr. Javier Gómez
	Dr. Jorge Solano
	Dra. Carolina Scott
	Dra. Lourdes Chamorro
Síndico:	Dr. Jorge Gonzales Ruiz Díaz
Paspresidente:	Dr. Fábian Ruschel

DIRECTIVA Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis (SUDEAT)

Presidente:	Comité de educación:
Dr. Álvaro Huarte	Dra. Andrea Arbelo
Vicepresidente:	Dr. Mario Llorens
Dra. Natalia Miranda	Dr. Álvaro Niggemeyer
Secretaria:	Dr. Fernando Ramos
Dra. Andrea Vaucher	Dr. Edgardo Sandoya
Secretaria Científica:	Dra. Estela Skapino
Dra. Rosana Gambogi	Dra. Verónica Torres
Tesorera:	Lic. Marcela Baldizzoni
Dra. Silvia Lissmann	Lic. Isabel Wald
Vocales:	Comité científico:
Dr. Gustavo Bruno	Dr. Alfredo Álvarez Rocha
Dra. Natalia Estramil	Dra. Cristina Belzarena
Dra. Eugenia Guani	Dra. Rosario Bueno
Dra. Victoria Guerrini	Dr. Gaspar Catalá
Dra. Victoria Irigoin	Dra. Beatriz Goja
Dra. Laura Llambi	Dra. Silvia García
Dra. Valentina Mas	Dra. Ana María Jorge
Dra. Raquel Monteghirfo	Dr. Ricardo Lluberas
Dr. Marcelo Morales	Dr. Pablo Muxi
Dr. Franco Peverelli	Dra. Sonia Nigro
Comisión fiscal:	Dr. Oscar Noboa
Dr. Walter Alallón	Dr. Matías Pebet
Dra. Raquel Ponce de León	Dra. Cristina Pérez
Comité de honor:	Dr. Raúl Pisabarro
Dr. Jorge Torres	Dr. Rafael Radi
Dr. Milton Portos	Dr. Pablo Rios
	Dr. Carlos Romero
	Dra. Pilar Serra
	Dra. Laura Sola

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, ACE. 2019-2021

Presidente:	Dr. Henry Tovar Cortes	Bogotá
Vicepresidente:	Dra. Katherine Restrepo Erazo	Cali
Secretario:	Dr. José Luis Torres Grajales	Medellín
Fiscal Médico:	Dr. Rafael Castellanos Bueno	Bucaramanga
Presidente Capítulo Bolívar Grande:	Dr. Alejandro Castellanos Pinedo	Montería
Presidente Capítulo Caribe:	Dr. Carlos Cure Cure	Barranquilla
Presidente Capítulo Central:	Dr. Luis Felipe Fierro Maya	Bogotá
Presidente Capítulo Eje Cafetero:	Dr. Alejandro Marín Sánchez	Pereira
Presidente Capítulo Noroccidente:	Dra. Claudia Monsalve Arango	Medellín
Presidente Capítulo Nororiente:	Dr. Harold García Touchie	Cúcuta
Presidente Capítulo Suroccidente:	Dra. Mónica Barraza Gerardino	Cali

Autoridades de la SOLAT 2019-2021

Presidente Dr. Alejandro Yenes	Chile
Vicepresidente Dr. Fabián Ruschel	Paraguay
Secretario Dr.	Cuba
Tesorero Dr.	Paraguay
Coordinador Región Sur Dr. Álvaro Huarte	Uruguay
Coordinador Región Centro Dr. Ramiro Carbajal	Perú
Coordinador Región Norte Dr. Manlio Blanco	México
Fiscal Dr. Miguel Angel Falasco	Argentina
Director Ejecutivo Dr. Iván Darío Sierra	Colombia
Comité Ex Presidentes	
Dr. Iván Darío Sierra Ariza	Colombia
Dr. Jorge E. Torres (†)	Uruguay
Dr. José Emilio Fernández-Britto	Cuba
Dr. José Benigno Peñaloza	Perú
Dra. Silvia Lissman	Uruguay
Dr. Manlio Blanco	México
Dr. Hermes Xavier	Brasil
Dr. Jorge Solano López	Paraguay
Dr. Samuel Córdova Roca	Bolivia
Dr. Alejandro Díaz Bernier	Colombia
Dr. Francisco Fonseca	Brasil
Dr. Miguel Angel Falasco	Argentina

Directiva Asociación Boliviana de Aterosclerosis - ASOBAT (2019-2021)

PRESIDENTE	Dra. Isabel E. Cárdenas
VICEPRESIDENTE	Dr. Felix Loza Chacón
SECRETARIO GENERAL	Dr. Daniel Segura
TESORERA	Dra. Gloria Ayala Bluske
VOCALÍAS	
Científica	Dr. Samuel Córdova Roca
Relaciones	Dra. Elma Rossell S.
Prensa y Propaganda	Dr. Eligio Copari
Difusión	Dra. Lourdes Escalera
Paspresidente	Dra. Patricia Pommier
Delegado SOLAT	Dr. Samuel Córdova-Roca

Para mayor información sobre SOLAT y revisar los números publicados de nuestro boletín ATEROMA, visite nuestros sitios web.

www.solatcolombia.org

www.ateropedia.org

<http://spa-py.com/2017/3/31/ateroma-v14-n1/>