Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis SOLAT

Sociedad Iberolatinoamericana de Aterosclerosis SILAT

ASOBAT
Asociación Boliviana de Aterosclerosis
Afiliada a la SOLAT y a la SILAT

ATEROMA

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

Marzo 2020 samcordovaroca@yahoo.com.ar • secordovaroca@gmail.com Volumen 17 Nº1

CONSEJO EDITORIAL INTERNACIONAL

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

CONSEJO EDITORIAL ATEROMA

Dr. Samuel Córdova Roca (Director)
Dr. Eduardo Aranda Torrelio †
Dr. Félix Loza Chacón
Dr. Rubén Peredo

Indice

EDITORIAL

Triglicéridos aumentados: ¿Cuándo actuar? 3

RESÚMENES

Umbral de ácido úrico que incrementa mortalidad CV 4
Niveles de ácido úrico asociados con resultados cardio-renales en la diabetes tipo 2....5
Evaluando riesgo de gota con iSGLT2....6
Urato sérico y aterosclerosis....6
Amlodipina ligada a riesgo menor de gota....7
No adherencia a medicación antihipertensiva....7
Impacto de la rigidez arterial en adultos mayores sin enfermedad cardiovascular....8
Presión arterial elevada en el departamento de emergencia....9
La gravedad de la hipertensión media la asociación de hiperuricemia con ictus....10
Dieta DASH y presión arterial en niños....11
Betabloqueadores de acuerdo a frecuencia cardiaca en infarto de miocardio....11
¿La prediabetes y diabetes son predictores de angina?....12
Fibrilación auricular, anticoagulantes y morbimortalidad....12
Efectividad de apixabán vs rivaroxabán en fibrilación auricular....12
Colesterol No HDL y estratificación de riesgo....13
Colesterol NO HDL como objetivo terapéutico....15
Diferencias de estatinas, ¿son clínicamente relevantes?....16
Revisión sobre las estatinas y los efectos NO pleiotrópicos....16
¿Deberíamos parar las estatinas en pacientes con elevaciones de AST / ALT?....17
Estatinas, una revisión práctica....18
Colesterol LDL, cuanto más bajo mejor....19
No parar las estatinas....20
Miotoxicidad relacionada con las estatinas: revisión exhaustiva....21
Triglicéridos....23
Declaración científica actualizada de NLA sobre el uso de icosapent etil....23
Comparando ácido eicosapentanoico y estatinas, metaanálisis....24
Adherencia a las estatinas: documento de posición de la ESC....25
Hígado graso no alcohólico un conductor de hipertensión....25
Higado graso no alcohólico y enfermedad CV....26
Complicaciones, morbilidad, y mortalidad del NAFLD....26
PA elevada y enfermedad cardiovascular....27
Influencia de la edad en la medición de la presión arterial del manguito en el brazo....27
PA diastólica y resultados cardiovasculares....28
Semaglutida Oral: Revisión....28
Semaglutida: SUSTAIN y PIONER....29
Un metaanálisis del riesgo de ictus en pacientes con CAD y terapia hipolipemiante....30
Los pacientes post ictus cardioembólico deben tratarse con estatinas....30
Las lipoproteínas de baja densidad causan enfermedad cardiovascular aterosclerótica: Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis....31
Hipercolesterolemia familiar un problema global de salud....32
Mejorar el control lipídico: Sociedad Española de Cardiología....33
Descenso intensivo de C-LDL en la prevención de eventos vasculares: Metaanálisis....34
CVD-Real 3: Resultados renales con iSGLT2....35
Efectos a largo plazo con terapia multifactorial en DM2....36
Metformina vs sulfonilureas en DM2 con enfermedad renal crónica....37
Gastroparesia diabética....38
Enlace epigenético entre la terapia con estatinas y la diabetes tipo 2....38
Diabetes predictor de insuficiencia cardiaca....39
Efectos de los iSGLT2 en la función ventricular izquierda....40
Asociaciones entre depresión, rigidez arterial y síndrome metabólico en adultos....40
Ayuno intermitente, ¿cual es la clave del éxito?....41
Dieta grasa y mortalidad en DM2....42
La carne, aves, no el pescado, pueden aumentar el riesgo de ECV....43
Riesgo cardiovascular siguiendo al tratamiento con metformina en pacientes con DM2....44
Actividad física y masa ventricular izquierda....44
Mecanismos de efectos cardiorenales de los iSGLT2....45
Beneficio clínico de los efectos cardiorenales de los iSGLT2 .45
iSGLT2 en la prevención de eventos CV en pacientes con DM2....46
iSGLT2 en pacientes con y sin DM....46
Liraglutazona más iSGLT2 en DM2....47
Efectos de los agonistas GLP-1 en eventos CV mayores en pacientes con DM2....48
Medicaciones hipoglicemiantes y resultados cardiovasculares....49
Beneficios de bajar el LDL a <70 mg/dL después de un ictus isquémico....50
Hidroclorotiazida vs clortalidona en hipertensión arterial....50
Comparación de eventos CV con diferentes antihipertensivos....51
Aspirina en prevención primaria en pacientes con DM....52
Rosiglitazona y riesgo cardiovascular....52
Mortalidad atribuible a la diabetes en adultos, estimaciones de 2019....53
Circunferencia de cintura un signo vital en la práctica clínica..54
Riesgo a treinta años de eventos de enfermedad cardiovascular en adolescentes con obesidad severa....55
Estudio de cirugía bariátrica en sujetos obesos suecos....56
Variaciones en enfermedades comunes, admisiones y muerte (PURE)....56
Factores de riesgo modificables enfermedad CV y mortalidad (PURE)....58
HbA1c y riesgo de ictus en pacientes con diabetes 2....60
Dieta cetogénica en ovario poliquístico....60
Miocardiopatía peripartum....61

RESUMENES CONGRESO VIRTUAL ACC.20 WORLD CONGRESS OF CARDIOLOGY

PARAGON-HF: la presión sistólica óptima en HFpEF es 120-129 mmHg....63
SPARCL: beneficio de accidente cerebrovascular con atorvastatina....64
Aumento dramático en muertes relacionadas con la hipertensión en los Estados Unidos....64
COMPASS: Rivaroxaban reduce eventos CV en pacientes con aterosclerosis con y sin diabetes....65
Terapia antitrombótica después del síndrome coronario agudo o ICP en fibrilación auricular - AUGUSTUS....65
Terapia antitrombótica después del síndrome coronario agudo o ICP en fibrilación auricular - AUGUSTUS....66
PROfilaxis en NON-Major Orthopedic Surgery - PRONOMOS....66
Apixaban para el tratamiento de tromboembolismo venoso asociado con cáncer - Caravaggio....67
Reducción de eventos cardiovasculares con Icosapent Etilo–Intervention Trial - REDUCE-IT....67
Dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca y FE reducida- DAPA-HF....68
BMJ 2020;368:m810 Re: Prevención de una pandemia de covid-19: IECA como factor de riesgo potencial para Covid-19 fatal....68
Declaración de ESH sobre COVID-19....69
Fármacos estudiados para combatir el SARS-CoV-2....70
Nuestra Actividad....72

Editorial

Triglicéridos aumentados: ¿Cuándo actuar?

Según la OMS 17,9 millones de personas mueren por año de patologías cardiovasculares (CV), 4 de cada 5 de estas muertes son por infarto agudo de miocardio y enfermedad cerebrovascular, y 1/3 de ellas se presentan en menores de 70 años. Estos valores corresponden al 31% de todas las muertes en el mundo.

La pandemia del coronavirus ha matado hasta ahora a 13,000 personas en 147 países en 4 meses, y sin desmerecer el peligro de una enfermedad como ésta, con la agresividad, el rápido contagio y el compromiso mayor a adultos mayores y con enfermedades asociadas, no puede compararse ni de cerca al problema que seguirá existiendo en el mundo una vez superada esta pandemia.

Los factores de riesgo CV son conocidos en demasía por todos nosotros: Hipertensión, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, diabetes y dislipidemia. El manejo de lípidos, y en especial del c-LDL, ha demostrado un gran beneficio en la reducción del riesgo CV, pero no el suficiente. Las estatinas han marcado un antes y un después en la reducción de riesgo CV, con una disminucion de riesgo entre el 20 y el 30% de acuerdo a la edad y los otros factores asociados. Aun considerando el importante beneficio de este grupo de medicamentos, el riesgo residual cardiovascular sigue siendo muy alto, y uno de los factores que hasta ahora no habían demostrado un real beneficio en su manejo son los triglicéridos (TG).

A pesar de la denominación de dislipidemia aterogénica a la elevación de TG y disminución de c-HDL, y a la clara evidencia de la elevación progresiva en el mundo de los niveles de TG junto con la obesidad, hiperinsulinemia, sedentarismo, y por lo tanto de la patología CV, éstos aún no habían sido considerados como un objetivo esencial en el manejo del riesgo CV.

Las guías de manejo lipídico empezaron a darle más importancia a los niveles de TG desde hace unos 10 años, pero sin considerar medicación específica, ya que los estudios no sugerían beneficio, sino cambios en el estilo de vida, y dentro de ellos reducción de peso y no consumo de alcohol y de carbohidratos simples como los de mayor beneficio sobre la hipertrigliceridemia.

La falta de beneficio de los tratamientos para disminuír los TG probablemente se deben a la heterogeneidad de los pacientes y los valores de TG considerados, hecho demostrado al analizar el subgrupo de pacientes con TG por encima de 200 mg/dL en el estudio ACCORD.

Un metaanálisis de 10 estudios controlados y aleatorizados con diferentes tratamientos para la hipertriglideridemia, incluyendo fibratos, niaciana y acido eicosapentanoico (EPA) mostró una reducción de riesgo relativo del 12%, con 18% para los subgrupos con TG elevados y 29% para el subgrupo con TG elevados mas c-HDL bajo.

El ensayo JELIS mostró una reducción de riesgo del 19% con dosis de 1,8 g/día de EPA, y el estudio REDUCE-IT (noviembre 2018) confirmó la utilidad de dosis altas de EPA purificado (4 g/dìa) en pacientes de riesgo alto CV que ya estaban bajo tratamiento con estatinas con objetivos de c-LDL entre 40 y 100 mg/dL y reducción del riesgo de 25%, con un beneficio mayor en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida. El uso de estos medicamentos en dosis bajas y en prevención primaria no han demostrado real beneficio.

Aunque se ha postulado que el beneficio del tratamiento con EPA puede ser atribuìdo en parte a otros mecanismos no relacionados con los niveles plasmáticos de lipoproteínas (efecto antiinflamatorio, anitifibrótico y antioxidante de los EPA, estabilización de la membrana cardiaca y disminución de la fluidez de la membrana celular) la reducción del riesgo CV amerita su consideración de uso en los pacientes. Estos datos han llevado a que tanto la NLA como la Sociedad Europea de Cardiologia y Ateroesclerosis incluyan en sus guías la recomendación: “debe considerarse el uso de EPA en pacientes con DM y enfermedad ateroesclerótica y otros factores de riesgo CV con c-LDL controlado con estatinas, y elevación de TG (entre 135 y 499 mg/dL), para reducir el riesgo cardiovascular”.

Las guías siguen siendo cautas debido a que el máximo beneficio fue visto solo en uno de los estudios, y este debe ser demostrado en adelante por otros ensayos, no solo con el uso de EPA, sino con el análisis del rol que pueden jugar otras opciones terapéuticas en el manejo de la elevación de TG y el riesgo CV en nuestros pacientes.

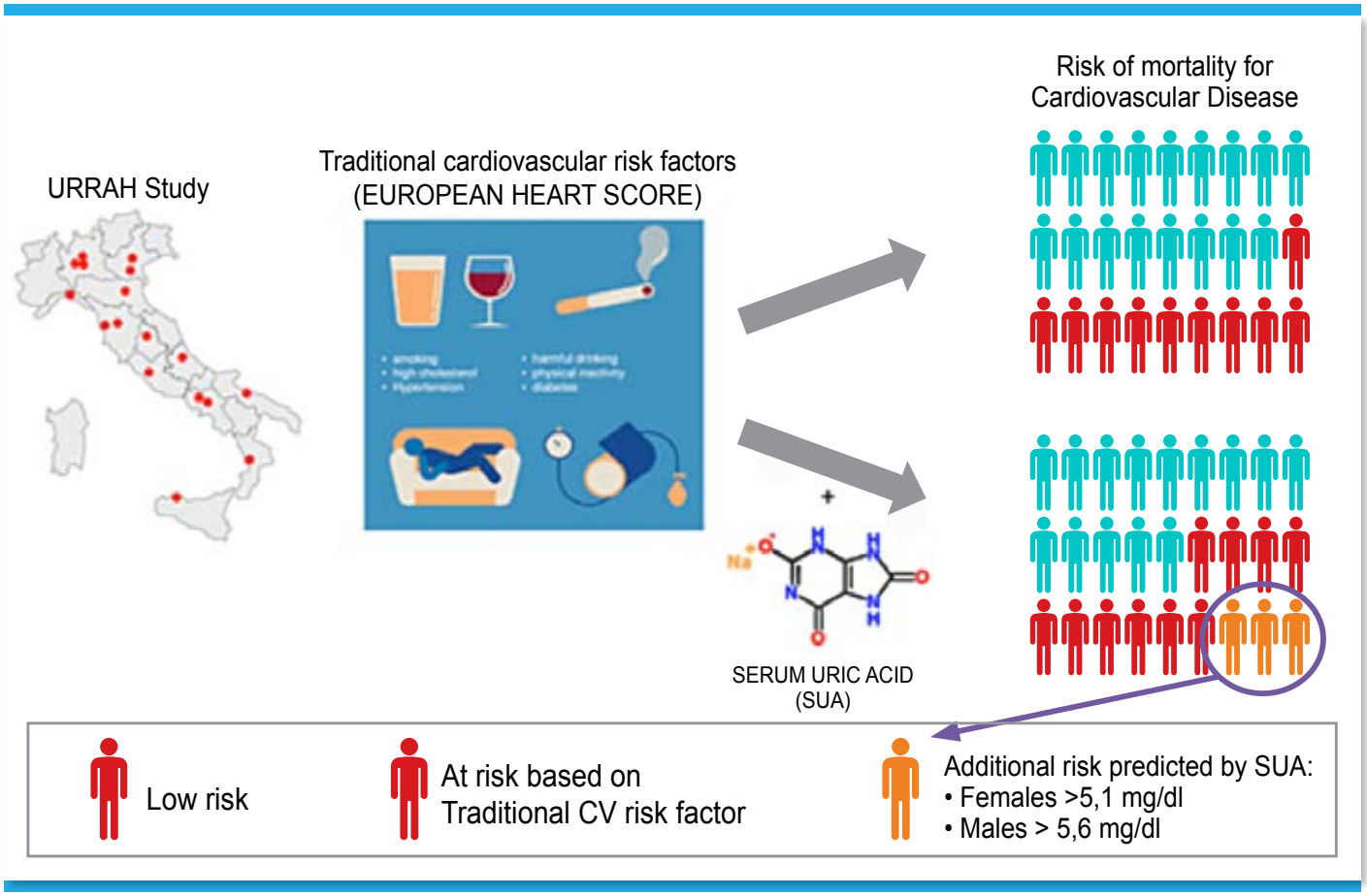
Esperemos contar pronto con estos farmacos para aportar el beneficio de reducción de riesgo CV en nuestro grupo de pacientes que, a pesar de todos los cuidados, siguen muriendo por enfermedad CV.

Isabel Eliana Cárdenas, MD

Médico especialista en Medicina Interna, Endocrinología y Diabetes.
Ex presidente de la Sociedad Boliviana de Endocrinología y Nutrición.
Presidente de la Asociación Boliviana de Aterosclerosis (ASOBAT)

Umbral de ácido úrico que incrementa mortalidad CV

Virdis A, Masi S, Casiglia E, Tikhonoff V, Cicero AFG, Ungar A, et al, **Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years**. *Hypertension*. 2020; 75:00- 00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643.)



Todavía se desconocen los niveles séricos de ácido úrico (SUA) que discriminan en los diferentes estratos de riesgo cardiovascular.

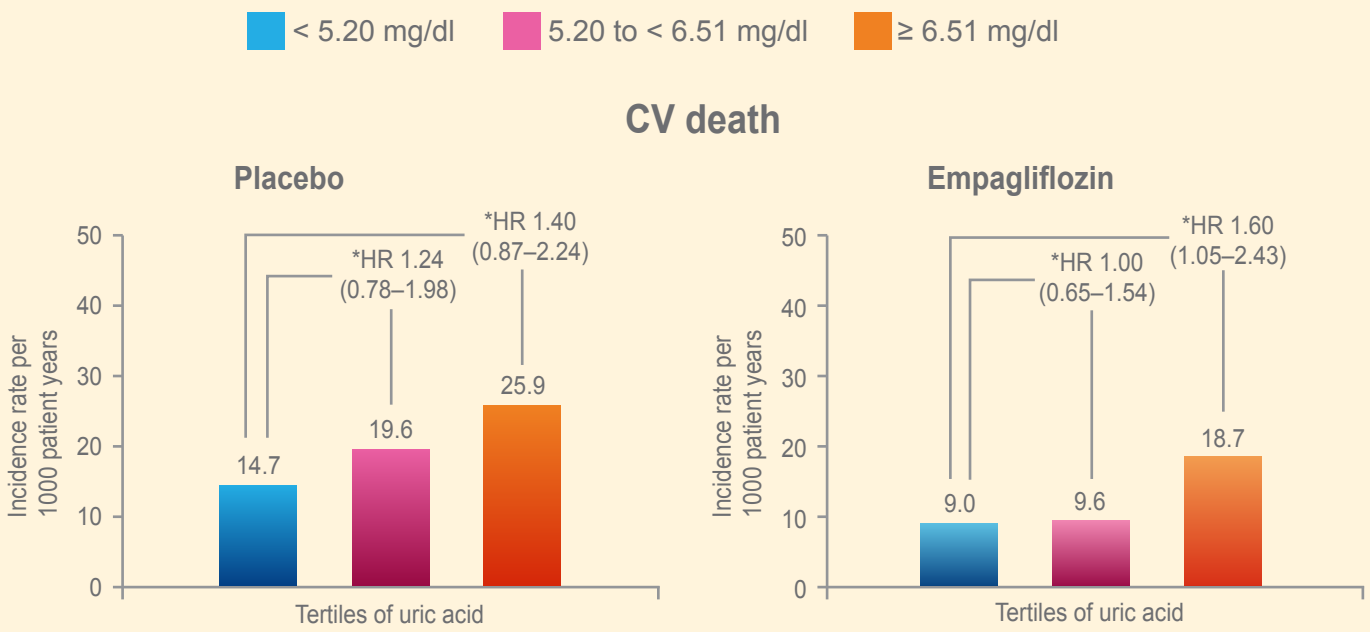
Al utilizar una gran base de datos basada en la población, evaluaron el umbral de SUA que aumenta el riesgo de mortalidad total y mortalidad cardiovascular (MCV). El estudio URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) es un ensayo observacional, retrospectivo y multicéntrico, que recopiló datos de varios grandes estudios longitudinales basados en la población en Italia y sujetos reclutados en las clínicas de hipertensión de la Sociedad Italiana de Hipertensión.

La mortalidad total se definió como la mortalidad por cualquier causa, la MCV como muerte por infarto de miocardio fatal, ictus, muerte súbita cardíaca o insuficiencia cardíaca. Un total de 22,714 sujetos fueron incluidos en el análisis. Los análisis de regresión de Cox multivariados identificaron una asociación independiente entre el SUA y la mortalidad total (HR, 1.53 [IC 95%, 1.21-1.93]) o MCV (HR, 2.08 [IC 95%, 1.146-2.97]; P <0.001).Se identificaron valores de corte de SUA capaces de discriminar la mortalidad total (4.7 mg/dL [IC 95%, 4.3–5.1 mg/dL]) y MCV (5.6 mg/dL [IC 95%, 4.99–6.21 mg / dL]) . La información sobre los niveles de SUA proporcionó una mejora de reclasificación neta significativa de 0.26 y de 0.27 sobre la tabla de riesgo de Heart Score para mortalidad total y muerte CV, respectivamente (P <0.001). También se identificaron y validaron valores de corte específicos de sexo para mortalidad total y MCV.

En conclusión, los niveles de SUA que aumentan el riesgo de muerte total y MCV son significativamente más bajos que los utilizados para la definición de hiperuricemia en la práctica clínica. Estos datos proporcionan evidencia de un umbral cardiovascular de SUA que podría contribuir en la práctica clínica para mejorar la identificación de pacientes con mayor riesgo de MCV.

Niveles de ácido úrico asociados con resultados cardio-renales en la **diabetes tipo 2**

Verma S, Ji Q, Bhatt DL, Mazer CD, Al-Omran M, Inzucchi SE, et al. **The Association Between Uric Acid Levels and Cardio-renal Outcomes and Death in Patients with Type 2 Diabetes: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME**. *Diabetes Obes Metab* 2020 February



En el EMPA-REG OUTCOME, exploraron la asociación entre los niveles de ácido úrico antes de la aleatorización de los terciles (<5.20 mg/dL, 5.20 a <6.51 mg/dL y ≥6.51 mg/dL) y muerte cardiovascular (CV), hospitalización por insuficiencia cardíaca (HHF), HHF o muerte CV, mortalidad por todas las causas, eventos CV adversos mayores de 3 puntos (3P-MACE) y nefropatía incidente o que empeora.

Los pacientes con DM 2 y enfermedad CV recibieron empagliflozina o placebo. La media del ácido úrico plasmático basal fue de 5,80 mg/dL, y las características basales se equilibraron principalmente entre terciles. Los niveles basales de ácido úrico se asociaron con los resultados cardio-renales: en el grupo placebo, en el tercil más bajo versus el más alto, las HR multivariable para 3P-MACE, HHF o muerte CV, y la incidencia o empeoramiento de nefropatía fueron 1.22 (IC 95% 0.89 -1.67; P = 0.2088), 1.51 (1.02-2.23; P = 0,0396) y 1.77 (1.33-2.34; P <0.0001), respectivamente.

Cuando se probó como una variable continua, el ácido úrico basal se asoció con todos los resultados en el grupo placebo. La empagliflozina mejoró todos los resultados cardio-renales en los terciles, con todos los valores de interacción P> 0.05. Se requiere más investigación de estas relaciones.

MENSAJE A LLEVAR

- El estudio EMPA-REG OUTCOME incluyó a 7,020 pacientes con DM 2, enfermedad cardiovascular (CV) y una tasa de filtración glomerular estimada ≥30 mL/min/1.73 m2 al inicio del estudio. Recibieron empagliflozina 10 mg/día, empagliflozina 25 mg/día o placebo. Post hoc, los investigadores dividieron los niveles de ácido úrico previos a la aleatorización en terciles (<5.20 mg/dL, 5.20 a <6.51 mg/dL y ≥6.51 mg/dL) y evaluaron las diferencias entre terciles en términos de muerte CV, hospitalización por insuficiencia cardiaca (HHF), muerte por HHF o CV, mortalidad por todas las causas, eventos adversos graves de 3 puntos CV (3P-MACE) y nefropatía incidente o que empeora. También examinaron las asociaciones entre el ácido úrico y los resultados cardio-renales en los grupos de empagliflozina y placebo. En el grupo placebo, el ácido úrico basal se asoció con todos los resultados, y la empagliflozina versus placebo disminuyó los niveles de ácido úrico en plasma.
- Este análisis post hoc indica que los niveles basales de ácido úrico se asocian independientemente con resultados adversos cardio-renales, y la empagliflozina redujo dichos resultados en todos los terciles (todos los valores de P> .05).

Evaluando riesgo de gota con iSGLT2

Fralick M, Chen SK, Patorno E, Kim SC, Assessing **the Risk for Gout With Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study**. *Ann Intern Med*. 2020, 14 January

La hiperuricemia es común en pacientes con DM tipo 2 y se sabe que causa gota. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) previenen la reabsorción de glucosa y reducen los niveles séricos de ácido úrico. El objetivo fue comparar la tasa de gota entre los adultos a los que se les indicò un inhibidor de SGLT2 y aquellos a los que se les prescribio un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP1).

Estudio de cohorte de nuevos usuarios basado en la población. Una base de datos de seguros comerciales a nivel nacional de EE. UU. desde marzo de 2013 hasta diciembre de 2017.

Las personas con DM tipo 2 a las que se les recetó recientemente un inhibidor de SGLT2 tuvieron una puntuación de propensión de 1: 1 que coincidió con los pacientes a los que se les recetó recientemente un agonista de GLP1. Las personas fueron excluidas si tenían antecedentes de gota o si habían recibido tratamiento específico para la gota previamente. El resultado primario fue un nuevo diagnóstico de gota. La regresión de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para estimar las razones de riesgo (HR) del resultado primario y los IC del 95%.

El estudio identificó a 295, 907 adultos con DM tipo 2 a quienes se les recetó recientemente un inhibidor de SGLT2 o un agonista de GLP1. La tasa de incidencia de gota fue menor entre los pacientes a los que se les recetó un inhibidor de SGLT2 (4.9 eventos por 1000 personas/año) que a los que se les recetó un agonista de GLP1 (7.8 eventos por 1000 personas/años), con una HR de 0.64 (IC 95%, 0.57 a 0.72) y una diferencia de tasas de −2.9 (CI, −3.6 a −2.1) por 1000 personas-año. Limitantes, confusores no medidos, datos faltantes (es decir, datos de laboratorio incompletos) y bajo riesgo inicial de gota.

En conclusion, los adultos con DM tipo 2 a quienes se les recetó un inhibidor de SGLT2 tuvieron una tasa de gota más baja que aquellos a quienes se les indicó un agonista de GLP1. Los iSGLT2 pueden reducir el riesgo de gota entre los adultos con DM tipo 2, aunque son necesarios estudios futuros para confirmar esta observación.

Urato sérico y aterosclerosis

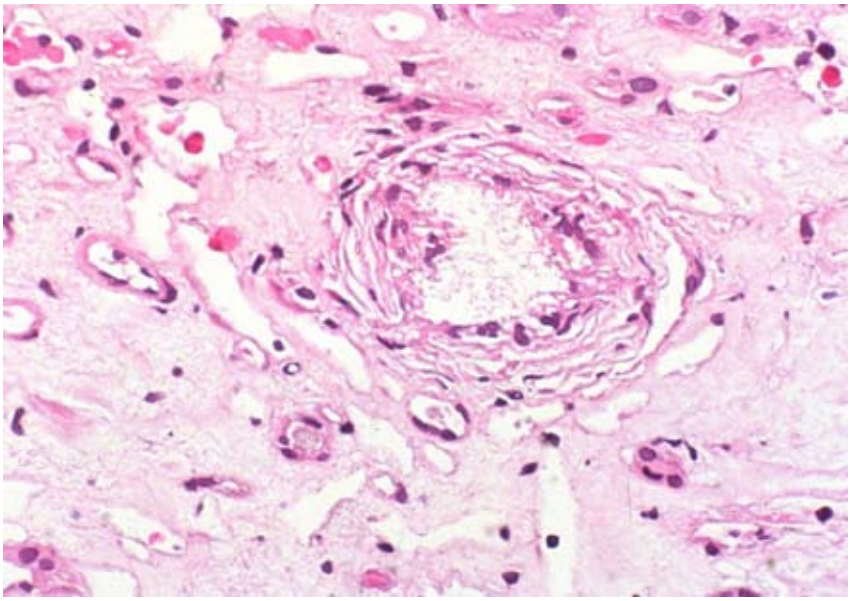
Drivelegka P, Forsblad-d'Elia H, Angerås O, Bergström G, Schmidt C, Jacobsson LTH et al. **Association between serum level of urate and subclinical atherosclerosis: results from the SCAPIS Pilot.** *Arthritis Research & Therapy* (2020) 22:37 https://doi.org/10.1186/s13075-020-2119-0

La hiperuricemia está estrechamente asociada con la enfermedad cardiovascular (ECV). Sin embargo, no se ha establecido definitivamente si esta asociación es independiente de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales y si depende del género. El objetivo de este estudio fue investigar en una cohorte basada en la población (rango de edad, 50-64 años) estratificada por sexo la asociación entre la concentración de urato sérico (SU) y la aterosclerosis subclínica, como se refleja en el puntaje de calcificación de la arteria coronaria (CAC), grosor de la íntima media de carótida común (CIMT) y puntaje de la placa carotídea.

En el estudio participaron participantes de la cohorte piloto sueca CArdioPulmonary bioImage Study (SCAPIS) (N = 1,040; 48.8% hombres). Esta cohorte piloto es parte del gran SCAPIS basado en la población con 30,000 participantes en el rango de edad de 50-64 años, con el objetivo de mejorar la predicción del riesgo de ECV. Se excluyeron los sujetos con antecedentes previos de ECV (N = 68) o gota (N = 3). La puntuación CAC se evaluó con el método Agatston utilizando tomografía computarizada. El CIMT y las placas carotídeas se cuantificaron por ultrasonido. Las asociaciones entre los cuartiles SU y los diferentes niveles de CAC, CIMT y placas carotídeas se evaluaron mediante regresión logística multivariable.

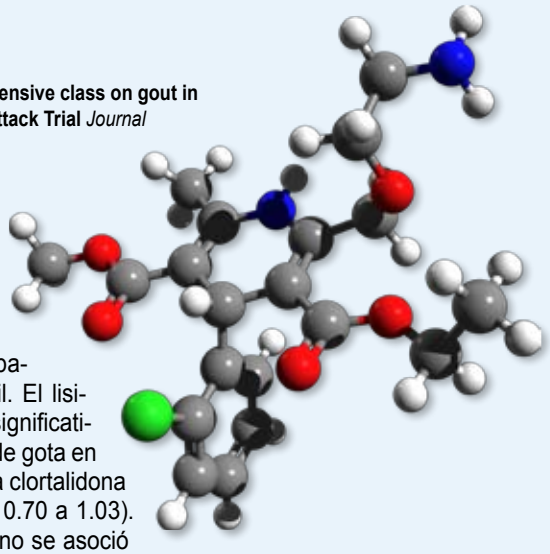
La edad, el IMC, el nivel educativo, el tabaquismo, la actividad física, la PCR-hs, la hipertensión y la dislipidemia no mostraron diferencias entre hombres y mujeres, mientras que el CAC (puntaje> 0) y la diabetes fueron dos veces más comunes en hombres que en mujeres (58% vs 26% y 8% vs 4%, respectivamente). Los cuartiles de SU más altos se asociaron en ambos sexos con el IMC, la PCR-hs y la prevalencia de hipertensión, y en las mujeres también se asociaron con la prevalencia de dislipidemia. Los tres cuartiles superiores de SU (> 308 µmol/L) se vincularon con puntuaciones CAC más altas en hombres, cuando se ajustaban los FRCV, pero no en las mujeres. El CIMT y las placas carotídeas no mostraron correlación con la SU en ninguno de los sexos.

En conclusión, los niveles más altos de SU están asociados con la presencia de CAC en hombres pero no en mujeres, mientras que SU no está asociado con CIMT o placas carotídeas en hombres o mujeres. Esto implica que los efectos biológicos de la SU difieren en hombres y mujeres o que la SU tiene efectos variables en diferentes lechos vasculares o durante las diferentes etapas del proceso aterosclerótico.



Amlodipina ligada a riesgo menor de gota

Juraschek, SP.; Simpson, LM.; Davis, BR.; Shmerling, RH.; Beach, JL.; Ishak, A; et al. **The effects of antihypertensive class on gout in older adults secondary analysis of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial** *Journal of Hypertension:* January 20, 2020 - Volume Publish Ahead of Print - Issue –



La gota es una complicación común del manejo de la hipertensión y una causa frecuentemente citada de incumplimiento de la medicación. Existe poca evidencia de ensayos para informar la selección de antihipertensivos con respecto al riesgo de gota.

El estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) fue un ensayo clínico aleatorizado sobre los efectos de la terapia de hipertensión de primer paso con amlodipina, clortalidona o lisinopril en la enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal (1994-2002). Los participantes del ensayo se vincularon con la presencia de gota de CMS y VA (ICD9 274.XX). Determinaron el efecto de la asignación de drogas en la gota con los modelos de regresión de Cox. También determinaron la asociación ajustada del uso de atenolol autoinformado (comprobado en la visita de 1 mes para indicaciones distintas a la hipertensión) con gota.

Las demandas se vincularon a 23,964 participantes (edad media 69.8 ± 6.8 años, 45% mujeres, 31% negras). El uso de atenolol fue informado por 928 participantes en la visita de 1 mes. Durante un seguimiento medio de 4.9 años, documentaron 597 demandas de gota. La amlodipina redujo el riesgo de gota en un 37% (HR= 0.63; IC 95%: 0.51-0.78) en comparación con la clortalidona y en un 26% (HR 0.74; IC 95%: 0.58-0.94) en comparación con lisinopril. El lisinopril disminuyó significativamente el riesgo de gota en comparación con la clortalidona (HR 0.85; IC 95%: 0.70 a 1.03). El uso de atenolol no se asoció con el riesgo de gota (HR ajustada 1.18; IC 95%: 0.78 a 1.80). La reducción del riesgo de gota se observó principalmente después de 1 año de seguimiento.

En conclusión, la amlodipina redujo el riesgo de gota a largo plazo en comparación con lisinopril o clortalidona. Este hallazgo puede ser útil en casos donde el riesgo de gota es una preocupación principal entre los pacientes que reciben tratamiento para la hipertensión.

No adherencia a medicación antihipertensiva

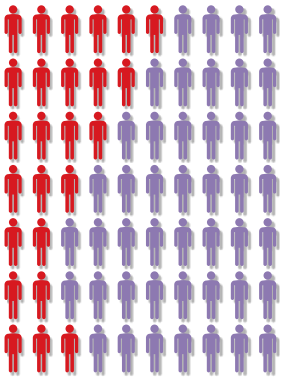
Chang TE, Ritchey MD, Park S, Chang A, Odom EC, DurthalerJ, et al. **National Rates of Nonadherence to Antihypertensive Medications Among Insured Adults With Hypertension, 2015** Originally published4 Nov 2019https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13616Hypertension. 2019;74: 1324–1332

Apesar de la importancia de la terapia con medicamentos antihipertensivos para el control de la presión arterial, ningún sistema de datos único proporciona estimaciones de las tasas de incumplimiento de medicación entre los grupos de edad y los tipos de planes de seguro de salud.

Mediante el uso de múltiples conjuntos de datos administrativos y datos de encuestas nacionales, determinaron las tasas nacionales de incumplimiento específicas de los planes de seguro de salud y las tasas nacionales de no adhesión a los medicamentos antihipertensivos entre los adultos hipertensos estadounidenses asegurados en 2015. Utilizaron datos de reclamos de recetas de 2015 de Medicare Parte D y 3 bases de datos de IBM Market Scan (Comercial, Medicaid, Suplementario de Medicare) para calcular las tasas de incumplimiento de medicación entre adultos hipertensos de ≥18 años con seguro de salud público o privado utilizando el algoritmo de proporción de días cubiertos. Estos hallazgos, en combinación con los hallazgos de la National Health Interview Survey, se utilizaron para proyectar estimaciones de no adherencia ponderadas a nivel nacional.

An estimated 3-in-10 (31%) insured US adults with hypertension are nonadherent to their blood pressure medication regimen

Nonadherence



18-34: 58%
35-44: 47%
45-54: 38%
55-64: 30%
65-74: 24%
74-84: 26%
≥85: 28%

is highest among younger adults
(by age group, in years)

Non fixed-dose users: 32%
Fixed-dose users: 29%

is slightly higher among those not using fixed-dose combination medications

Retail pharmacies only: 31%
Any mail order: 20%

*is higher among those using only retail pharmacies**

Diuretics: 33%
ARBs: 20%

differs by madication class
(classes with the highest and lowest values are presented†)

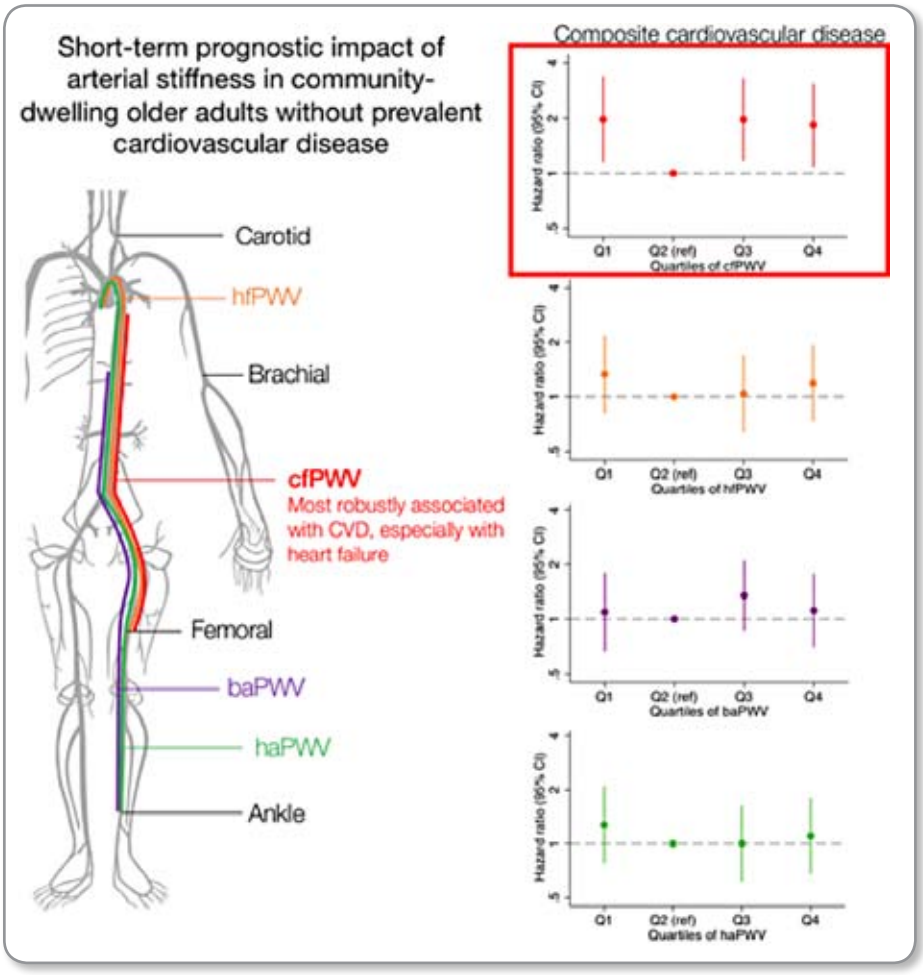
ARBs: angiotensin II receptor blockers
*Excludes members aged 18-64 with Medical coverage due to data unavailability
†Excludes "other" blood pressure medication types (nonadherence rate: 43%)

Incluyeron 23.8 millones de adultos hipertensos que surtieron 265.8 millones de recetas de medicamentos antihipertensivos. La no adherencia difiere según el tipo de plan de seguro de salud (más alto para los miembros de Medicaid, 55.4%; más bajo para los miembros de la Parte D de Medicare, 25.2%). La tasa de incumplimiento nacional ponderada general fue del 31,0%, con un mayor incumplimiento en las mujeres frente a los hombres, los adultos más jóvenes frente a los adultos mayores (de 18 a 34 años, 58,1%; de 65 a 74 años, 24,4%), los no usuarios de medicamentos de combinación de dosis fija (31,2 %) versus usuarios (29.4%), y por tipo de establecimiento de farmacia (solo minorista, 30.7%; cualquier pedido por correo, 19.8%).

En 2015, casi un tercio (≈16.3 millones) de adultos estadounidenses asegurados con hipertensión diagnosticada se consideraron no adherentes a su régimen de medicación antihipertensiva, y se evidenciaron disparidades considerables. Los profesionales de la salud pública y de la salud pueden usar las intervenciones basadas en evidencia disponibles para abordar la falta de adherencia y mejorar el control de la presión arterial.

Impacto de la rigidez arterial en adultos mayores sin enfermedad cardiovascular

Kim ED, Ballew SH, Tanaka H, HeissG, Coresh J, Matsushita K. **Short-Term Prognostic Impact of Arterial Stiffness in Older Adults Without Prevalent Cardiovascular Disease** Originally published4 Nov 2019https Hirofumi://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13496Hypertension. 2019;74:1373–1382



La rigidez arterial, representada como la velocidad de la onda del pulso carotídeo-femoral (cfPWV), predice la enfermedad cardiovascular (CVD). Sin embargo, en poblaciones mayores, esta asociación parece atenuada. Además, los valores pronósticos de la velocidad de la onda del pulso en diferentes segmentos arteriales y parámetros más nuevos como el índice vascular cardio-tobillo (CAVI) siguen sin estar claros, especialmente en los adultos mayores de EE. UU.

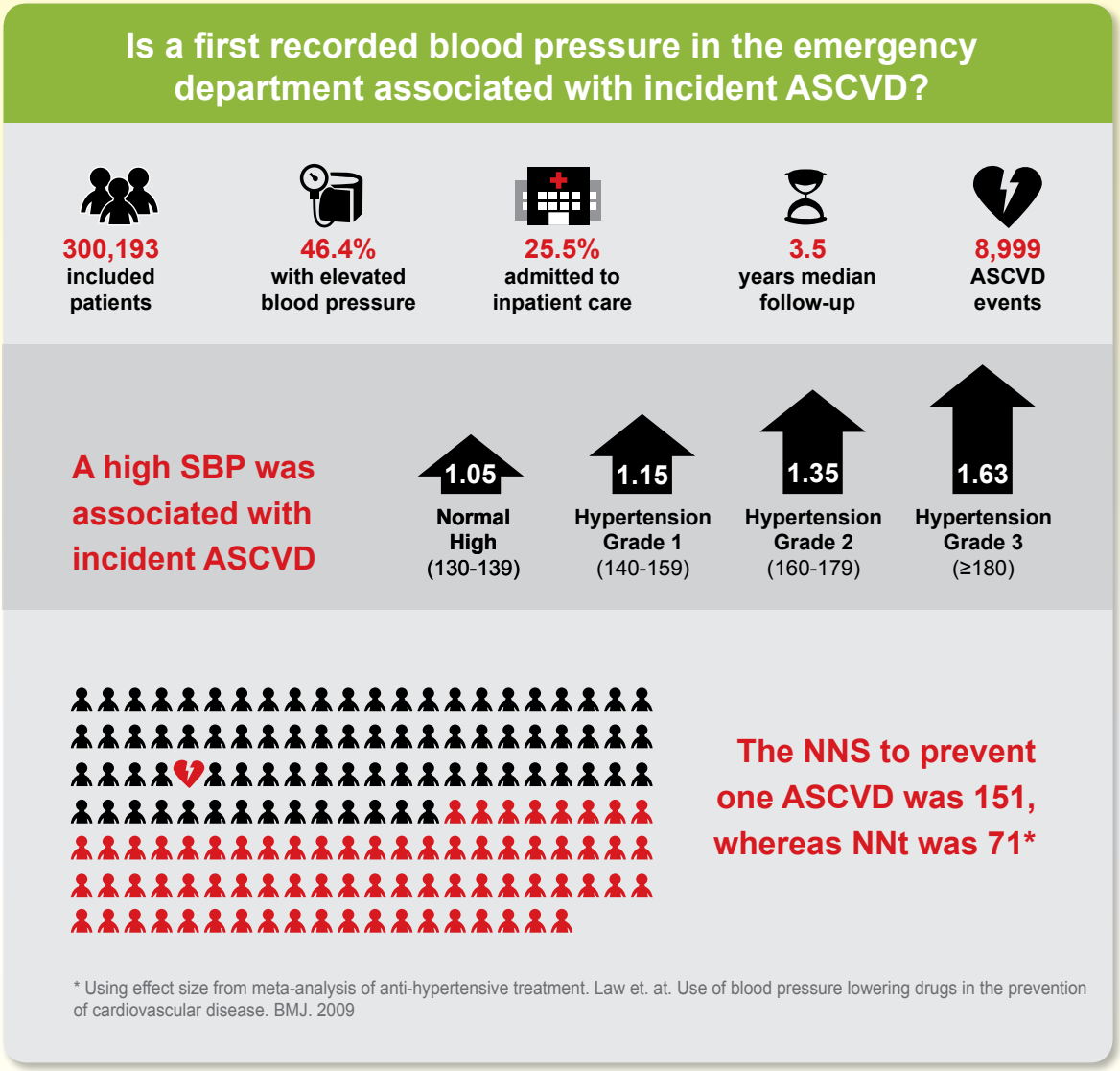
En 3,034 participantes del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) de 66-90 años sin ECV, examinaron las asociaciones de 4 medidas de velocidad de la onda del pulso (cfPWV, corazón-femoral, braquial-tobillo, corazón-tobillo) y 2 nuevas medidas de Rigidez arterial (CAVI e índice vascular cardio-femoral derivado del corazón-tobillo y corazón-femoral, respectivamente) con ECV incidente (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca) y mortalidad por todas las causas.

Durante una mediana de seguimiento de 4.4 años, hubo 168 eventos de ECV incidentes y 244 muertes. En general, las medidas de rigidez no mostraron fuertes asociaciones con CVD, excepto cfPWV, que demostró una asociación en forma de J incluso después de ajustar por posibles factores de confusión (cociente de riesgos, 1.83 [IC 95%, 1.08–3.09] en el cuartil superior y 1.97 [1.14– 3.39] en el cuartil inferior versus el segundo cuartil inferior). Cuando cada ECV se examinó por separado, la insuficiencia cardíaca se asoció de manera más robusta con un mayor VPPV, y el ictus se relacionó fuertemente con un menor VPPV. No hubo asociaciones significativas con la mortalidad por todas las causas.

Entre las diferentes medidas de la velocidad de la onda del pulso, cfPWV mostró las asociaciones más fuertes con ECV, especialmente insuficiencia cardíaca, en adultos mayores sin ECV. Otras medidas de velocidad de la onda del pulso no tenían asociaciones fuertes. Estos hallazgos respaldan aún más el cfPWV como la medida del índice de rigidez arterial y el vínculo de la rigidez arterial con el desarrollo de insuficiencia cardíaca, pero también sugieren un valor pronóstico algo limitado de la rigidez arterial en adultos mayores en general.

Presión arterial elevada en el departamento de emergencia

Oras P, Häbel H, Skoglund PH, Svensson PA. **Elevated Blood Pressure in the Emergency Department Risk Factor for Incident Cardiovascular Disease**. *Hypertension*. 2020; 75:229–23



En el departamento de emergencias (DE), la presión arterial alta (PA) se observa comúnmente, pero se usa principalmente para evaluar la salud de los pacientes a corto plazo. El objetivo fue estudiar si la PA medida con DE está asociada con una enfermedad cardiovascular aterosclerótica incidental (ASCVD), infarto de miocardio o accidente cerebrovascular a largo plazo, y estimar el número necesario para detectar y prevenir la ASCVD.

En este estudio de cohorte, los participantes fueron seleccionados de un hospital universitario entre 2010 y 2016, con una PA obtenida en el servicio de urgencias. La información de resultado se obtuvo a través del Swedish National Patient Register para todos los participantes. La asociación se estimó con regresión de Cox.

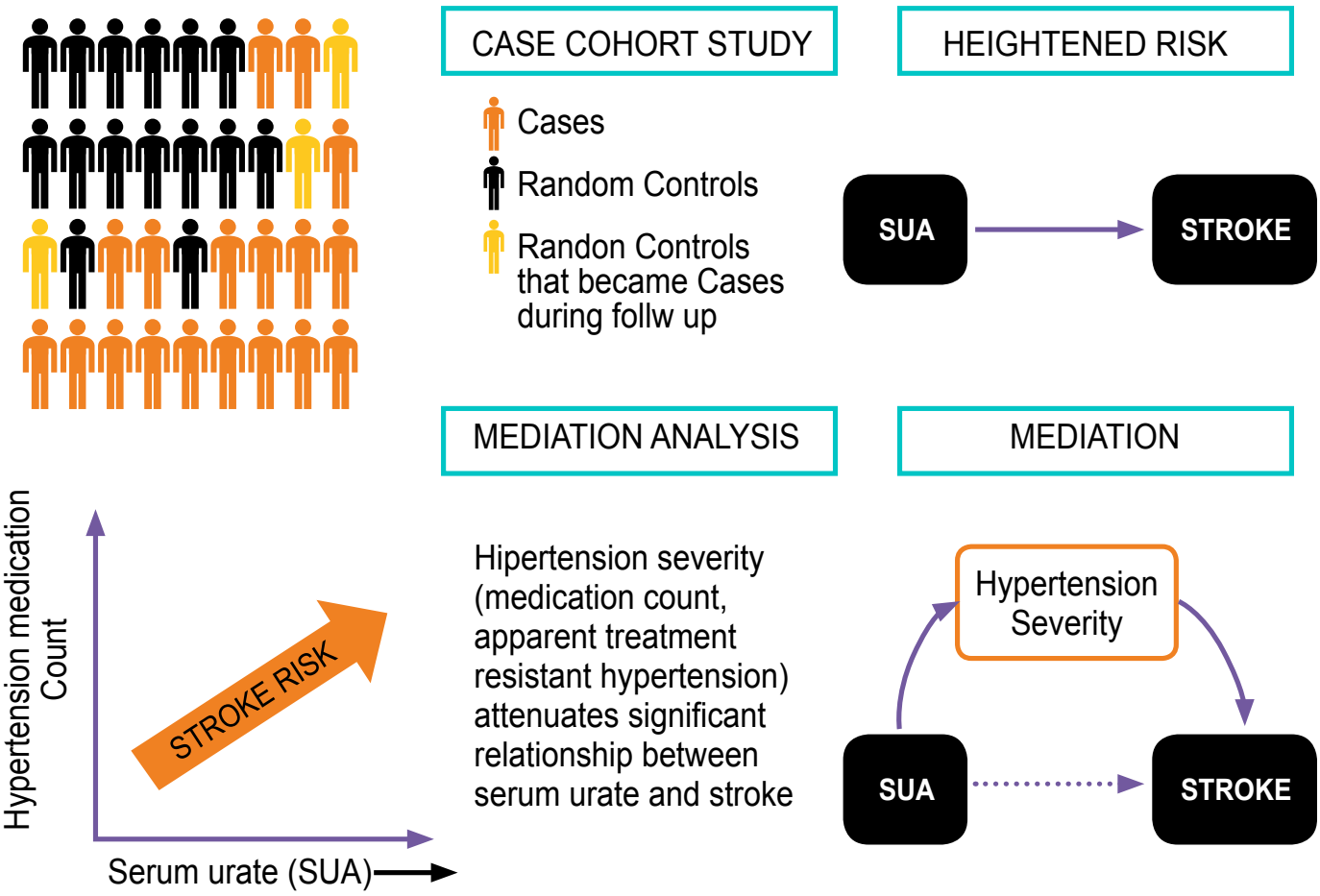
Entre los 300,193 sujetos incluidos, 8,999 incidentes de ASCVD ocurrieron durante una mediana de seguimiento de 3.5 años. Tanto la PAD como la PAS se asociaron con ASCVD incidente, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular con un riesgo progresivamente mayor de PAS dentro de la hipertensión grado 1 (HR, 1,15 [IC 95%, 1,06-1,24]), 2 (HR, 1,35 [IC 95%, 1.25–1.47]) y 3 (HR, 1.63 [IC 95%, 1.49–1.77]). La incidencia acumulada de 6 años de ASCVD fue del 12% para la PAS ≥180 mm Hg en comparación con el 2% para los niveles normales. Para prevenir un evento de ASCVD durante la media de seguimiento, el número necesario para la detección se estimó en 151, mientras que el NNT a 71.

La PA registrada en la DE está asociada con ASCVD incidente, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. No deben descartarse los registros de PA alta en las salas de urgencias, sino una oportunidad para detectar y mejorar el tratamiento de la hipertensión. La PA medida en DE proporciona una herramienta importante y poco utilizada con un gran potencial para reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con la hipertensión.

La gravedad de la hipertensión media la asociación de hiperuricemia con ictus

Chaudhary NS, Bridges Jr SL, Saag KG, Rahn EJ, Curtis JR, Gaffo A, et al. **Severity of Hypertension Mediates the Association of Hyperuricemia With Stroke in the REGARDS Case Cohort Study**. *Hypertension.* 2020; 75:246–256

Severity of hypertension mediates serum urate associated stroke risk



Estudios previos no respaldan ampliamente la hiperuricemia como factor de riesgo de accidente cerebrovascular y otras enfermedades cardiovasculares. Evaluaron la relación entre la hiperuricemia y el accidente cerebrovascular isquémico (≈900 casos) utilizaron un gran conjunto de datos del estudio REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke). Emplearon un diseño de cohorte de casos (casos de accidente cerebrovascular incidentes y participantes de cohortes seleccionados al azar) y modelos de riesgo proporcionales de Cox ponderados para estimar la asociación del nivel de urato sérico ≥6.8 mg / dL (es decir, hiperuricemia) y 6.0 a <6.8 mg / dL versus <6.0 mg / dL (referencia) con accidente cerebrovascular incidente. Los análisis se estratificaron por raza, género y edad.

Se probó la mediación de las comorbilidades de enfermedades cardiovasculares en la asociación de urato sérico-ictus. La hiperuricemia se asoció con accidente cerebrovascular (cociente de riesgo, 1,40 [IC 95%, 1,10-1,78]) después del ajuste para las variables demográficas y la PA sistólica y diastólica. Esta asociación se atenuó sustancialmente (HR, 1,17 [IC 95%, 0,90-1,51]) por ajuste covariable adicional. En particular, la hipertensión aparente resistente al tratamiento (PA sistólica ≥140 mm Hg o PA diastólica ≥90 mm Hg con 3 medicamentos antihipertensivos o el uso de ≥4 medicamentos antihipertensivos) y el recuento de clases de medicamentos antihipertensivos redujo significativamente el efecto de la hiperuricemia en accidente cerebrovascular isquémico Específicamente, la hipertensión aparente resistente al tratamiento y el número de antihipertensivos, respectivamente, median el 45% y el 43% de la asociación. No hubo modificación del efecto en la asociación entre hiperuricemia y accidente cerebrovascular por edad, raza o sexo.

Concluyen que la hiperuricemia puede ser un factor de riesgo de accidente cerebrovascular. La atenuación sustancial de esta asociación por la aparente hipertensión resistente al tratamiento y el número de antihipertensivos sugiere que la hipertensión severa puede ser un mediador.

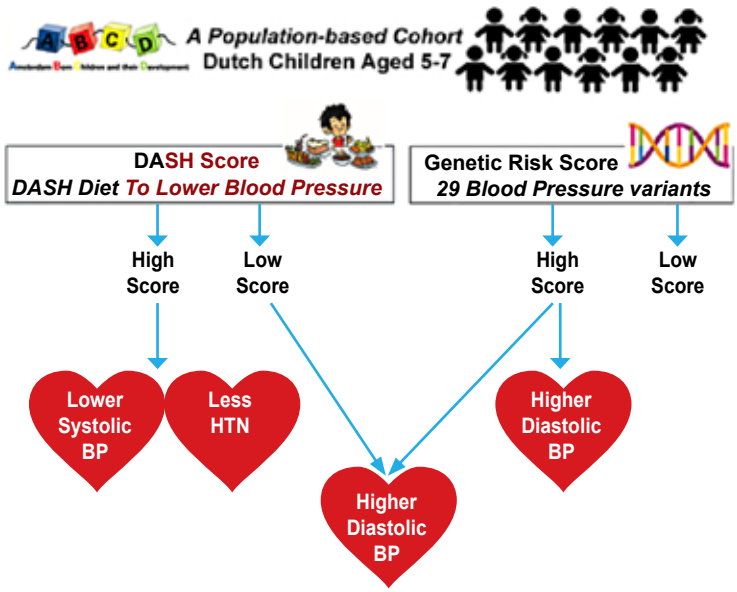
Dieta DASH y presión arterial en niños

Zafarmand MH, Spanjer M, Nicolaou M, Wijnhoven HAH, van Schaik BDC, Uitterlinden AG, et al. **Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension-Type Diet, Known Genetic Variants and Their Interplay on Blood Pressure in Early Childhood ABCD Study** *Hypertension*. 2020; 75:59–70

Existe evidencia limitada sobre la asociación entre el cumplimiento de la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) y una presión arterial (PA) más baja en los niños.

En un estudio de cohorte basado en la población, entre 1,068 niños holandeses de 5 a 7 años, se evaluó la asociación entre una dieta tipo DASH, 29 variantes genéticas conocidas incorporadas en una puntuación de riesgo genético y su interacción con la PA. Se calculó la puntuación DASH en función de los datos de ingesta de alimentos medidos a través de un cuestionario validado de frecuencia de alimentos de 71 artículos. En la muestra, el puntaje DASH varió de 9 (baja adherencia a la dieta DASH) a 33 (mediana = 21), y el puntaje genético varió de 18 (bajo riesgo genético en la PA alta) a 41 (mediana = 29). Después del ajuste para las covariables, cada aumento de 10 unidades en la puntuación DASH se asoció con una PA sistólica más baja de 0.7 mm Hg (P = 0.033). La puntuación DASH se asoció negativamente con la hipertensión (odds ratio = 0.96 [0.92-0.99], P = 0.044). De manera similar, cada incremento SD en la puntuación genética se asoció con una PA diastólica de 0.5 mm Hg más alta (P = 0.002). Se encontró una interacción positiva entre el puntaje DASH bajo y el puntaje genético alto en la PA diastólica ajustada por los factores de riesgo de la PA (β = 1.52, $P_{interaction}$ = 0.019 en escala aditiva y β = 0.03, $P_{interaction}$ = 0.021 en escala multiplicativa).

Estos resultados muestran que la adherencia a la dieta tipo DASH, así como un perfil de riesgo genético bajo (derivado de adultos) para la PA, se asocia con una PA más baja en los niños y que la base genética de los fenotipos de la PA se solapa al menos parcialmente entre adultos y niños. Además, encontraron evidencia de una interacción genético-dieta en la PA en niños.



Betabloqueadores de acuerdo a frecuencia cardiaca en infarto de miocardio

Park JJ, Kim SH, Kang SH, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, et al. **Differential Effect of β-Blockers According to Heart Rate in Acute Myocardial Infarction Without Heart Failure or Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Cohort Study**. *Mayo Clin Proc*. 2019 Dec; 94(12): 2476-2487

El objetivo fue evaluar el efecto de los β-bloqueantes según la frecuencia cardíaca (FC) en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) sin insuficiencia cardíaca (IC) o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI).

Entre el 1 de junio de 2003 y el 28 de febrero de 2015, se inscribieron pacientes con IAM sin IC o LVSD en el Seoul National University Hospital Acute Myocardial Infarction Registry. Los pacientes se clasificaron según la FC de alta registrada en los electrocardiógrafos y el uso de bloqueadores β. La FC baja se definió como menos de 75 latidos/min. El punto final primario fue la mortalidad por todas las causas a los 5 años de acuerdo con la FC de alta y el uso de bloqueadores β.

De 2,271 pacientes, 1,696 (74.7%) recibieron bloqueadores β y 1,427 (62.8%) tenían FC bajas. A los 5 años después del alta, fallecieron 205 pacientes. En general, los pacientes con FC bajas (P <.001) y aquellos con tratamiento con bloqueadores β tuvieron menor mortalidad (P <.001). Después del ajuste para las covariables, el uso de bloqueadores β se asoció con un riesgo reducido del 48% de mortalidad a 5 años en pacientes con FC altas (HR, 0.52; IC del 95%, 0.35-0.76), pero no en aquellos con FC bajas (P = .97). En una cohorte ponderada por el tratamiento de probabilidad inversa, el uso de bloqueadores β también se asoció con una mejor mortalidad en aquellos con una FC alta. Los resultados fueron similares para la mortalidad cardiovascular a 5 años.

En conclusion, entre los sobrevivientes con IAM sin IC o DSVI, el uso de bloqueadores β se asoció con una reducción de la mortalidad por todas las causas a los 5 años en pacientes con frecuencias cardíacas altas, pero no en aquellos con frecuencias cardíacas bajas.

¿La prediabetes y diabetes son predictores de angina?

Mathenge N, Fan W, Wong ND, Hirsch C, Delaney CJ, Amsterdam EA, et al. **Pre-diabetes, diabetes and predictors of incident angina among older women and men in the Cardiovascular Health Study**. *Diab Vasc Dis Res*. 2019 Nov 28 1479164119888476 [Epub ahead of print]

La diabetes mellitus (DM) y la angina de pecho son afecciones importantes en las personas mayores. La utilidad de la prediabetes mellitus, la DM y otros factores de riesgo como predictores de incidencia de angina de pecho entre los adultos mayores no se ha caracterizado.

Examinaron las tasas de incidencia de angina de pecho por sexo y DM en 4,511 adultos de > 65 años sin enfermedad coronaria al inicio del Cardiovascular Health Study. La regresión de Cox examinó los predictores de angina de pecho incidente, incluida la prediabetes mellitus o la DM ajustada por las características sociodemográficas y otros factores de riesgo, durante 12.2 ± 6.9 años de seguimiento.

En general, el 39.1% de los participantes tenía pre-diabetes mellitus, el 14.0% tenía DM y 532 (11.8%) tenía angina de pecho incidente. Las tasas de angina de pecho incidental por 1000 personas-año en aquellos sin afecciòn, pre-diabetes mellitus y DM fueron 7.9, 9.0 y 12.3 en mujeres y 10.3, 11.2 y 14.5 en hombres, respectivamente. La prediabetes mellitus y la DM no se asociaron independientemente con la incidencia de angina de pecho; sin embargo, los predictores claves de angina fueron sexo masculino, C-LDL, triglicéridos, presión arterial sistólica, medicación antihipertensiva y dificultad para realizar al menos una actividad instrumental de la vida diaria (todos p <0.05 a p <0.01).

Los autores concluyen que, en esta cohorte de participantes adultos mayores, aunque la incidencia de angina es mayor en aquellos con DM, ni la DM ni la pre-diabetes mellitus predijeron independientemente la angina de pecho incidente.

Fibrilación auricular, anticoagulantes y morbimortalidad

Proietti M, Marzona I, Vannini T, Tettamanti M, Fortino I, Merlino L, et al. **Long-Term Relationship Between Atrial Fibrillation, Multimorbidity and Oral Anticoagulant Drug Use**. *Mayo Clin Proc*. 2019 Dec; 94(12): 2427-2436

El objetivo fue analizar la relación entre la fibrilación auricular (FA) y el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) en un estudio de cohorte basado en la población durante un período de seguimiento a largo plazo, en relación con las prescripciones y resultados de anticoagulantes orales (OAC).

Utilizaron datos de las bases de registros administrativos de salud de Lombardía. Todos los pacientes con FA y mayores de 40 años y que ingresaron en el hospital en 2002 fueron considerados para el análisis y seguidos hasta 2014. El diagnóstico de FA y la ICC se establecieron de acuerdo con los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión.

En 2002, 24,040 pacientes ingresaron con un diagnóstico de FA. ICC fue mayor en pacientes con FA que en aquellos sin FA (1.8 ± 2.1 vs 0.2 ± 0.9; P <.001). Después de 12 años de seguimiento, la FA se asoció con un mayor riesgo de una ICC más alta (coeficiente beta, 1,69; IC del 95%, 1,67-1,70). En pacientes con FA, el ICC se asoció inversamente con la prescripción de OAC al inicio del estudio (p <0,001) y al final del seguimiento (p = 0.03). Los pacientes con FA y un ICC alto (≥4) tuvieron una mayor incidencia acumulada de accidente cerebrovascular, hemorragia mayor y muerte por todas las causas (todas P <.001), en comparación con aquellos con ICC baja (rango, 0-3). El análisis de regresión de Cox ajustado reveló que el ICC continua dependiente del tiempo se asoció con un mayor riesgo de ictus, hemorragia grave y muerte por todas las causas (todas P <.001).

En conclusiòn, en pacientes hospitalizados, la FA se asocia con un aumento en el ICC que está inversamente asociado con las prescripciones de OAC durante el seguimiento. El ICC se asocia independientemente con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, hemorragia grave y muerte por todas las causas.

Efectividad de apixabán vs rivaroxabán en fibrilación auricular

Fralick M, Colacci M, Schneeweiss S, Huybrechts KF, Joshua Lin K, Gagne JJ, **Effectiveness and Safety of Apixaban Compared With Rivaroxaban for Patients With Atrial Fibrillation in Routine Practice: A Cohort Study** *Ann Intern Med*. 2020.

Apixaban y rivaroxaban son los anticoagulantes orales directos más comúnmente prescritos para adultos con fibrilación auricular, pero faltan datos comparativos sobre su seguridad y efectividad. El objetivo fue comparar la seguridad y efectividad de apixaban versus rivaroxaban para pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Estudio de cohorte retrospectivo, comparador de activo y usuario nuevo. Adultos recién recetados con apixaban (n = 59,172) o rivaroxaban (n = 40,706). El resultado primario de efectividad fue un compuesto de accidente cerebrovascular isquémico o embolia sistémica. El resultado primario de seguridad fue un compuesto de hemorragia intracraneal o hemorragia gastrointestinal.

A 39,351 pacientes con apixabán recién recetado se les asignó un puntaje de propensión a 39,351 pacientes recién recetados con rivaroxabán. La edad media fue de 69 años, el 40% de los pacientes eran mujeres, y el seguimiento medio fue de 288 días para los nuevos usuarios de apixaban y 291 días para los nuevos usuarios de rivaroxaban. La tasa de incidencia de accidente cerebrovascular isquémico o embolia sistémica fue de 6.6 por 1000 personas-año para los adultos que recibieron apixabán en comparación con 8.0 por cada 1000 personas-año para los que recibieron rivaroxabán, HR, 0.82 [IC 95%, 0.68 a 0.98]; diferencia de tasa, 1.4 eventos menos por 1000 personas-año [IC, 0.0 a 2.7]). Los adultos a los que se les recetó apixabán también tuvieron una tasa más baja de hemorragia gastrointestinal o hemorragia intracraneal (12,9 por 1000 personas-año) en comparación con los prescritos rivaroxabán (21,9 por 1000 personas-año), lo que corresponde a una HR de 0.58 (IC, 0.52 a 0.66) y una tasa de diferencia de 9.0 menos eventos por 1000 personas-año (IC, 6.9 a 11.1).

En conclusión, en la atención de rutina, los adultos con fibrilación auricular prescritos con apixaban tuvieron una tasa más baja de accidente cerebrovascular isquémico o embolia sistémica y sangrado en comparación con los prescritos con rivaroxabán.

Colesterol No HDL y estratificacion de riesgo

Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S, et al on behalf of the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. **Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium**. *The lancet*.com Published online December 3, 2019

La relevancia de las concentraciones de lípidos en la sangre para la incidencia a largo plazo de enfermedad cardiovascular (ECV) y la relevancia de la terapia hipolipemiante para los resultados de la ECV no está clara. Los autores investigaron el riesgo de ECV asociado con el espectro completo de las concentraciones de colesterol no HDL en el torrente sanguíneo. También crearon una herramienta fácil de usar para estimar las probabilidades a largo plazo de un evento de ECV asociado con el colesterol no HDL y modelaron su reducción del riesgo mediante un tratamiento hipolipemiante.

En este estudio de evaluación y modelado de riesgos, utilizaron datos del Consorcio Multinacional de Riesgo Cardiovascular de 19 países de Europa, Australia y América del Norte. Se incluyeron individuos sin ECV prevalente al inicio del estudio y con datos sólidos disponibles sobre los resultados de la ECV. El criterio de valoración compuesto primario de la ECV aterosclerótica se definió como la aparición del evento de enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular

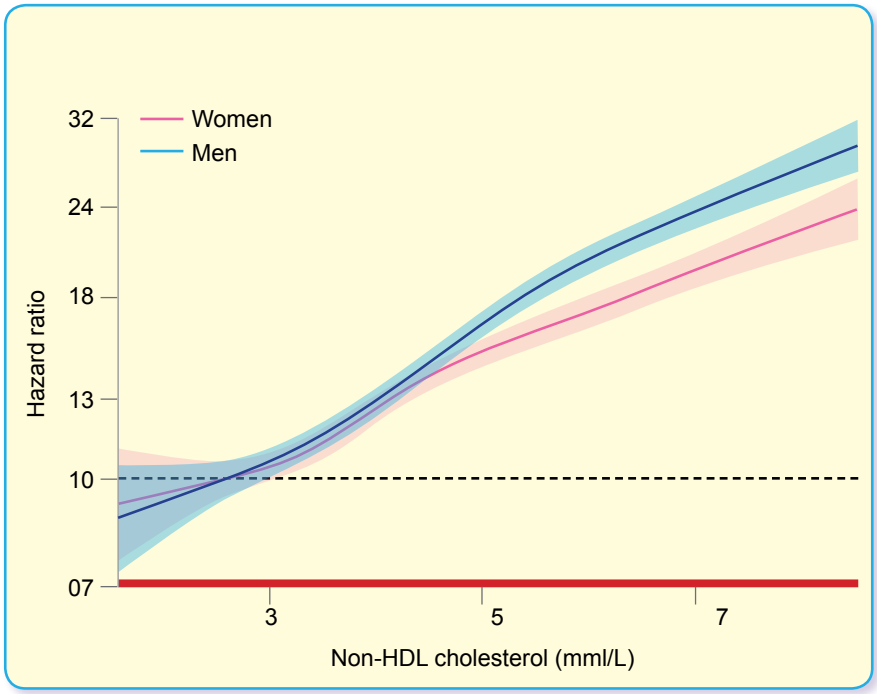


Figure 2: Sex-specificcontinuousassociation of non-HDL cholesterol and cardiovascular disease

isquémico. Los análisis multivariables específicos por sexo se calcularon utilizando categorías de colesterol no HDL de acuerdo con los umbrales de las pautas europeas, ajustados por edad, sexo, cohorte y factores de riesgo cardiovascular modificables clásicos. En un diseño de derivación y validación, crearon una herramienta para estimar las probabilidades de un evento de ECV a la edad de 75 años, dependiendo de la edad, el sexo y los factores de riesgo, y la reducción de riesgo modelada asociada, suponiendo una reducción del 50% de colesterol no HDL.

De los 524,444 individuos en las 44 cohortes en la base de datos del Consorcio, identificaron 398,846 individuos pertenecientes a 38 cohortes (184, 055 [48,7%] mujeres; media de edad 51.0 años [RIC 40.7–59.7]) 199,415 individuos fueron incluidos en la cohorte de derivación (91,786 [48.4%] mujeres) y 199,431 (92,269 [49.1%] mujeres) en la cohorte de validación. Durante un seguimiento máximo de 43.6 años (media 13.5 años, RIC 7.0–20.1), se produjeron 54,542 puntos finales cardiovasculares. Los análisis de la curva de incidencia mostraron tasas de eventos de ECV progresivamente mayores a 30 años para aumentar las categorías de colesterol no HDL (de 7.7% para colesterol no HDL <2.6 mmol/L a 33.7% para ≥5.7 mmol/L en mujeres y de 12.8% a 43.6% en hombres; p <0.0001). Los modelos de Cox ajustados multivariables con colesterol no HDL inferior a 2.6 mmol/L como referencia mostraron un aumento en la asociación entre la concentración de colesterol no HDL y la ECV para ambos sexos (por HR,1.1 IC 95% 1.0–1.3 para colesterol no HDL 2.6 a <3.7 mmol /L a 1.9, 1.6–2.2 para ≥5.7 mmol/L en mujeres y de 1.1, 1 .0–1.3 a 2.3, 2.0–2.5 en hombres). La herramienta derivada permitió la estimación de probabilidades de eventos de ECV específicas para el colesterol no HDL con una alta comparabilidad entre las cohortes de derivación y validación como se refleja en análisis de curvas de calibración suaves y un error cuadrático medio inferior a 1% para las probabilidades estimadas de ECV. Una reducción del 50% de las concentraciones de colesterol no HDL se asoció con un riesgo reducido de un evento de ECV a la edad de 75 años, y esta reducción del riesgo fue mayor a medida que se redujeron las concentraciones de colesterol mas pronto.

En conclusion, las concentraciones de colesterol no HDL en sangre están fuertemente asociadas con el riesgo a largo plazo de ECV aterosclerótica. Proporcionaron una herramienta simple para la evaluación individual de riesgos a largo plazo y el beneficio potencial de una intervención temprana para reducir los lípidos. Estos datos podrían ser útiles para la comunicación médico-paciente sobre estrategias de prevención primaria.

INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO

Evidencia antes de este estudio

Las concentraciones sanguíneas de colesterol no HDL y LDL se aceptan como factores de riesgo CV causales y constituyen una piedra angular de la predicción del riesgo de ECV en la población general. El beneficio de las intervenciones hipolipemiantes para la educción de riesgo de ECV está demostrado por estudios de aleatorización mendeliana, estudios prospectivos de cohorte epidemiológico y ensayos aleatorios. Para el presente estudio, evaluaron las recomendaciones hechas por las directrices europeas y estadounidenses y las referencias infundadas para las estrategias hipolipemiantes en la prevención primaria. Además, consideraron las calculadoras de riesgo CV según lo recomendado por estas guias (Systematic Coronary Risk Evaluation [SCORE] and Pooled Cohort Equations).

Encontraron muy pocos datos que describan el efecto del colesterol basal no HDL y LDL en los resultados a largo plazo o incluso de por vida. La evaluación del riesgo CV se basó principalmente en un seguimiento a medio plazo de 10 años. Todos los ensayos aleatorizados identificados para la reducción de lípidos en la intervención en prevención primaria CV no excedieron un seguimiento de 7 años y, además, especialmente los individuos jóvenes estaban poco representados en esos estudios.

Valor agregado de este estudio

Hasta donde sabemos, nuestro estudio proporciona el análisis más completo del riesgo a largo plazo de ECV relacionada con el colesterol no HDL y ofrece una herramienta fácilmente aplicable para evaluar las probabilidades a largo plazo de eventos de ECV asociados con el colesterol no HDL. Sobre la base de un enfoque de derivación y validación para la predicción de riesgos, estos datos proporcionan información multinacional sólida. Mediante el uso de un conjunto de datos de cohorte multinacional actualizado y basado en la población, proporcionan un modelo que calcula el beneficio potencial de una estrategia temprana de reducción de lípidos en individuos sin ECV prevalente en un rango de categorías de colesterol no HDL.

Implicaciones de toda la evidencia disponible.

Hay evidencia de los resultados positivos en las intervenciones hipolipemiantes en individuos con ECV o aquellos con concentraciones de colesterol muy altas. Estos datos amplían el conocimiento actual y resaltan el impacto del colesterol no HDL en los resultados de ECV a muy largo plazo.

Una simulación de la reducción temprana del colesterol no HDL en un rango de categorías de niveles de lípidos estima la disminucion del riesgo en la población general. El cumplimiento de los objetivos para la reducción global de la morbilidad y mortalidad por ECV requerirá una mayor conciencia del valor de la determinación temprana del colesterol y una evaluación cuidadosa de las estrategias potenciales para la reducción de las concentraciones de lípidos a lo largo de la vida.

Colesterol NO HDL como objetivo terapéutico

Brea A, Hernández-Mijares A, Millán J. Ascaso JF, Blasco M, Díaz A, et al. **Colesterol no HDL como objetivo terapéutico**. *Clin Investig Arterioscler.* 2019; xxx(xx):xxx---xxx

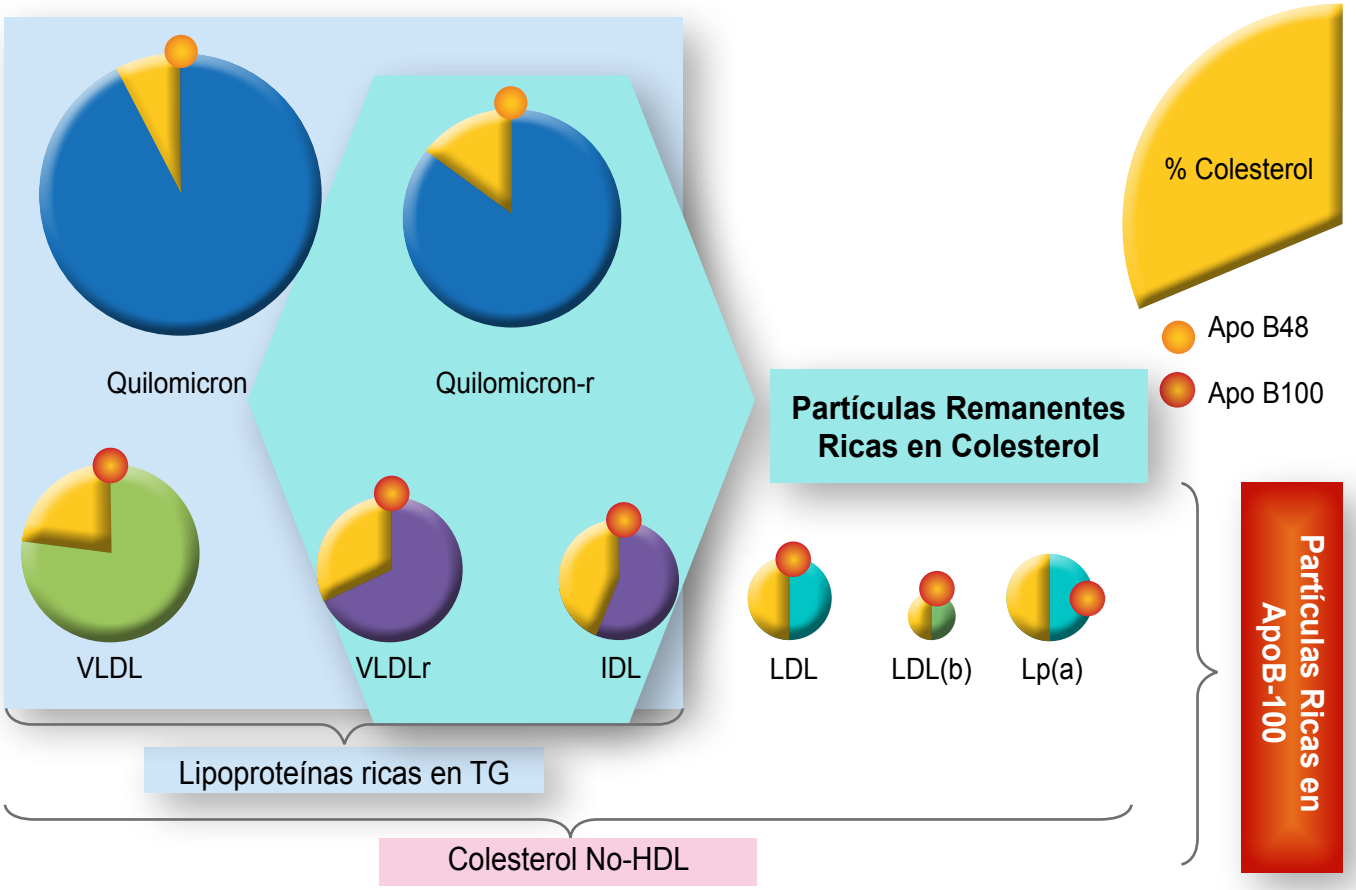


Figura 1 Distribución de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y las partículas que abarca el colesterol no HDL.apoB: apolipoproteína B; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDL lipoproteínas de densidad intermedia; LDL(b): subfracción delipoproteínas LDL peque˜nas y densas; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); Quilomicron-R: quilomicrónresidual; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; VLDLr: lipoproteínas de muy baja densidad residuales.Adaptada con permiso de Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz A, Mantilla T, et al.. Residual cardiovascularrisk of lipid origin. Components and pathophysiological aspects. Clin Investig Arterioscler. 2018 Sep 24. [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.arteri.2018.06.007.

Aunque el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) está bien establecido como un factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares; existe frecuentemente un patrón dislipidémico más complejo que contribuye a la formación de la placa arteriosclerótica.

El colesterol no HDL (c-NO-HDL) se utiliza para la estimación de la cantidad total de lipoproteínas aterogénicas en plasma, algunas de las cuales no son determinadas habitualmente en la práctica clínica diaria. El c-NO-HDL se calcula fácilmente a partir de la sustracción de la cifra de colesterol total plasmático el contenido de colesterol vehiculizado por las lipoproteínas de alta densidad. El c-NO-HDL presenta una superioridad predictora sobre el c-LDL para estimar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en los estudios epidemiológicos. Los estudios genéticos mediante análisis del genoma completo, junto a los basados en la aleatorización mendeliana, apuntan al carácter etiológico del c-NO-HDL sobre la cardiopatía isquémica (CI). Los estudios de intervención, y los metaanálisis de ellos derivados, cierran el círculo causal entre c-NO-HDL y CI al demostrar que cualquier intervención que haga disminuir las concentraciones del primero aminora la incidencia de la cardiopatía arteriosclerótica.

La guía europea ESC/EAS 2016 para el manejo de las dislipidemias contempla al c-NO-HDL como una diana terapéutica con una recomendación clase IIa (debería realizarse), nivel B (datos de un único RCT o de varios no RCT), y fija su objetivo en menor de 100 o 130 mg/dL para aquellos pacientes con muy alto riesgo o alto riesgo, respectivamente. Estos valores a lograr de c-NO-HDL se calculan fácilmente añadiendo 30 mg/dLa los objetivos c-LDL.

Diferencias de estatinas, ¿son clínicamente relevantes?

Ronzier E, Parks XX, Qudsi H, Lopes CM. **Statin-specific inhibition of Rab-GTPase regulates cPKC-mediated IKs internalization**. *Scientific reports* 2019; 9:17747.

Todas las estatinas comparten propiedades reductoras del c-LDL, pero las estatinas pueden inhibir una proteína reguladora de la membrana celular llamada Rab-GTPasa, y esta también se conserva en los cardiomiocitos.

Las estatinas difieren en su capacidad para inhibir estas proteínas unidas a las membranas en parte debido a sus propiedades lipo/hidrofílicas. Se observaron efectos más fuertes para fluvastatina, atorvastatina y simvastatina, en contraste con las estatinas hidrofílicas. Por ejemplo, la rosuvastatina no pudo tener ningún impacto en la Rab-GTPasa, incluso cuando se expuso a altas concentraciones de rosuvastatina.

Una de las proteínas dirigidas por Rab es el Rab-5cPKC, un regulador de la expresión del canal de iones de membrana. Las estatinas hidrofóbicas tuvieron un impacto en la internalización de la membrana de esta proteína específica. Los reguladores clave de la repolarización del potencial de acción cardíaca son las subunidades KCNQ1 y KCNE1, y afectan la corriente de los canales de repolarización de cardiomiocitos (IK), las mutaciones en el KCNQ1 resultan en una disminución de la corriente IK y esto resulta en uno de los tipos más comunes de arritmia cardíaca hereditaria, síndrome de QT largo. La internalización de la membrana KCNQ1 y KCNE1 en respuesta al estrés puede desencadenar la prolongación de QTc y desencadenar arritmias en pacientes con enfermedad coronaria y diabetes. En este estudio, los autores muestran que las estatinas hidrofóbicas son capaces de inhibir la internalización de la membrana KCNQ1 y KCNE1 en respuesta a estímulos de estrés que indican posibles propiedades antiarritmogénicas de las estatinas hidrofóbicas.

Los autores señalan que en estudios pequeños recientes, se demostró que la terapia con estatinas acorta el QTc y la dispersión del QTc en pacientes con insuficiencia cardíaca y suprime las arritmias supraventriculares. Es interesante el hecho de que los únicos ensayos controlados con placebo realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca (estudio CORONA y GISI-HF), usaron rosuvastatina y no pudieron mostrar beneficios. Estos efectos de direccionamiento de Rab-GTPasa también podrían desempeñar un papel en los efectos musculares relacionados con las estatinas si el tratamiento confirmado con estatinas pudiera adaptarse a pacientes con disfunción específica de IK y riesgo arrítmico. Debido a que las proteínas Rab controlan el tráfico de varias proteínas de membrana, los efectos inhibidores de Rab específicos de estatinas también podrían ser significativos en otros efectos pleiotrópicos de las estatinas.

Revisión sobre las estatinas y los efectos NO pleiotrópicos

Gorabi AM, Kiaie N, Hajighasemi S, Banach M, Penson PE, Jamialahmadi T, et al. **Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications**. *J Clin Med* 2019; 8. http://www.ncbi.nlm. nih.gov/pubmed/ ?term=31766595

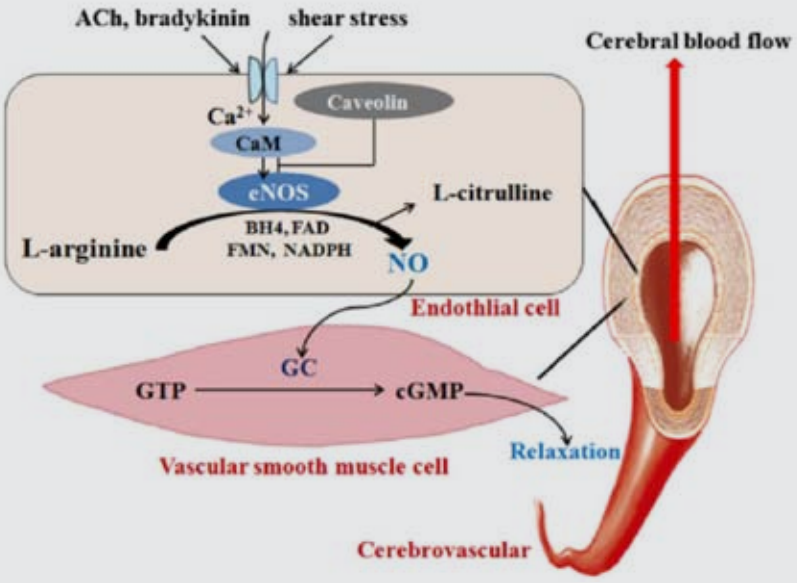


Figura 3. eNOS y su papel en la regulación de CBF. eNOS se activa por ACh, bradiquinina, cizallamiento estrés, etc., y luego cataliza la L-arginina para generar NO que se mueve hacia el músculo liso vascular, reacciona con GC y promueve la conversión de GTP en cGMP, lo que resultando en relajacion del musculo liso vascular y aumento de la CBF. eNOS: óxido endotelial sintasa, CBF: flujo sanguíneo cerebral, Ach: acetilcolina, NO: óxido nítrico, GC: guanilato ciclasa, GTP: guanosina trifosfato, cGMP: monofosfato de guanosina cíclico. Reproducido con permiso de [101].

Para aquellos interesados en una mejor comprensión de los efectos reductores que no son de c-LDL, este artículo, sobre las propiedades de aumento de óxido nítrico (NO) de las estatinas, proporciona una descripción completa. El NO es un vasodilatador, promueve la angiogénesis, proporciona neuroprotección y protege el endotelio de la adhesión plaquetaria.

Se ha demostrado que las estatinas no solo regulan positivamente la expresión y la actividad de la NO sintetasa endotelial (se observó un aumento de 3 veces en ratones expuestos a atorvastatina) sino que también aumentan la biodisponibilidad de NO al evitar la eliminación de NO por especies reactivas de oxígeno (ROS). Las principales vías implicadas en los aumentos de NO son la vía Rho / ROCK, la activación PI3K / AKT, la estimulación de la vía AMPK, el aumento de la expresión del gen NOS3, el aumento de la concentración de tetrahidrobiopterina (BH4), un cofactor para la función eNOS y la inhibición de eNOS por Caveolin-1 (Cav-1) inactivación.

Se discuten brevemente las diferentes indicaciones terapéuticas que podrían beneficiarse de los aumentos de NO relacionados con el uso de estatinas, destacando los beneficios observados en insuficiencia cardíaca, hipertensión, aterosclerosis, sepsis, cirrosis, angio-neogénesis, así como neuroprotector, antiproliferativo y pro efectos apoptóticos en el cáncer.

Una estatina remodelada innovadora, mediante la adición de un resto donante de NO, se ha probado con atorvastatina y ha aumentado las propiedades anti-ateroscleróticas, inflamatorias y generadoras de ROS de las estatinas modificadas. Será necesario que los estudios futuros aclaren aún más la comprensión de las interacciones estatina - NO, así como la contribución de estos efectos, en comparación con sus propiedades reductoras de c-LDL, para reducir el riesgo CV

¿Deberíamos parar las estatinas en pacientes con elevaciones de AST / ALT?

Meurer L, Cohen SM. **Drug-Induced Liver Injury from Statins**. *Clin liver dis* 2020; 24:107-119. http:/ www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31753243

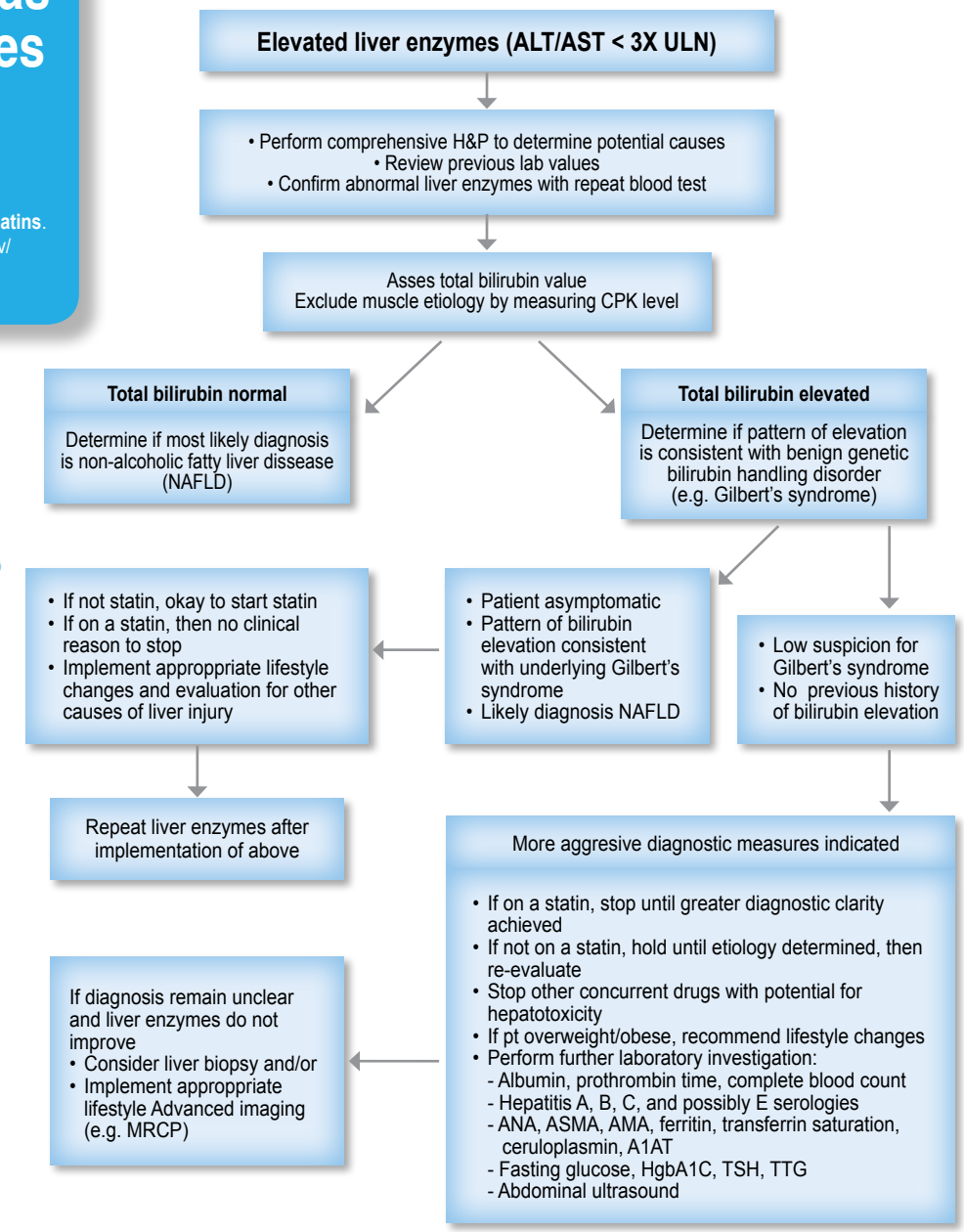


Fig. 1. Comprehensive approach to elevated liver enzymes (ALT/AST <3 times ULN). A1AT, alpha-1 antitrypsin; AMA, anti–mitochondrial antibody; ANA, antinuclear antibody; ASMA, anti–smooth muscle enzyme; CPK, creatine kinase; H&P, history and physical examination; HgbA1C, hemoglobin A1C; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; TSH, thyroid-stimulating hormone; TTG, tissue transglutaminase antibodies. (Adapted from Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014 May-Jun;8(3 Suppl):S47-57. PMID: 24793441; with permission.)

Los efectos de las estatinas en el potencial daño hepático, reflejado por los aumentos de transaminasas, han confundido tanto a los médicos como a los pacientes. Parar las estatinas parece el primer paso lógico cuando se encuentra con este hecho bastante común, pero la acumulación de evidencia revela que esto podría ser más dañino que continuar con las estatinas.

Esta revisión actualizada y centrada en la práctica resume los datos existentes sobre la hepatotoxicidad asociada a las estatinas y explora algunos de los beneficios inesperados de las estatinas para el paciente con enfermedad hepática crónica. Los autores proporcionan algoritmos paso a paso prácticos y directos para usar en pacientes con <3 x ULN de ALT/AST y >3 x ULN ALT/AST. Aunque se ha observado una lesión hepática inducida por fármacos relacionada con las estatinas (Drug-Induced Liver Injury [DILI]), el riesgo es mínimo. Se informan aumentos de transaminasas en ± 3% de los usuarios de estatinas, pero muy raramente estos pacientes desarrollan una lesión hepática significativa. Esto contrasta fuertemente con los beneficios de las estatinas en pacientes que tienen un mayor riesgo de ECV. Un hallazgo común en pacientes con NAFLD y NASH es el aumento de transaminasas combinado con factores de riesgo de ECV, por ejemplo, síndrome metabólico y diabetes.

Las estatinas se pueden usar de manera segura en pacientes con enfermedad hepática crónica estable, incluidas las hepatitis infecciosas B y C, así como la cirrosis compensada. También se han observado beneficios hepatoprotectores, como la mejora del aumento de AST/ALT, disminución de la fibrosis e hipertensión portal. Los mecanismos postulados de estos beneficios no están relacionados con los niveles plasmáticos mejorados de lípidos y lipoproteínas, sino mas bien con los efectos no reductores del colesterol o pleiotrópicos de las estatinas.

Los autores aconsejan detener o evitar las estatinas en un paciente con sospecha de DILI inducida por estatinas (transaminasas > 3x ULN o cuando hay hiperbilirrubinemia no relacionada con el síndrome de Gilbert. La terapia con estatinas también debe evitarse en lesiones hepáticas agudas significativas, insuficiencia hepática y cirrosis descompensada. Las transaminasas deben medirse antes de que se inicien las estatinas; no se recomienda la monitorización de rutina cuando no hay signos o síntomas clínicos que indiquen daño hepático.

PUNTOS CLAVE

- La hepatotoxicidad rara vez ocurre con las estatinas.
- La preocupación por la hepatotoxicidad no debe ser una razón para evitar el uso de estatinas en pacientes con indicaciones clínicas cardiovasculares y cerebrovasculares apropiadas.
- La función hepática debe probarse al inicio de una estatina y según lo indicado clínicamente mientras este en terapia. La monitorización rutinaria de la función hepática durante el tratamiento con estatinas ya no es recomendado.
- Existen algoritmos diagnósticos y terapéuticos para ayudar a guiar a los médicos en la evaluación del paciente con posible lesión hepática inducida por estatinas.
- Las estatinas pueden usarse de manera segura en pacientes con enfermedad hepática subyacente, pero deben evitarse en insuficiencia hepática, lesión hepática aguda y cirrosis descompensada.

Estatinas, una revisión práctica

Azemawah V, Movahed MR, Centuori P, Penaflor R, Riel PL, Situ S et al. **State of the Art Comprehensive Review of Individual Statins, Their Differences, Pharmacology, and Clinical Implications**. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020 https://doi.org/10.1007/s10557-019-06904-x

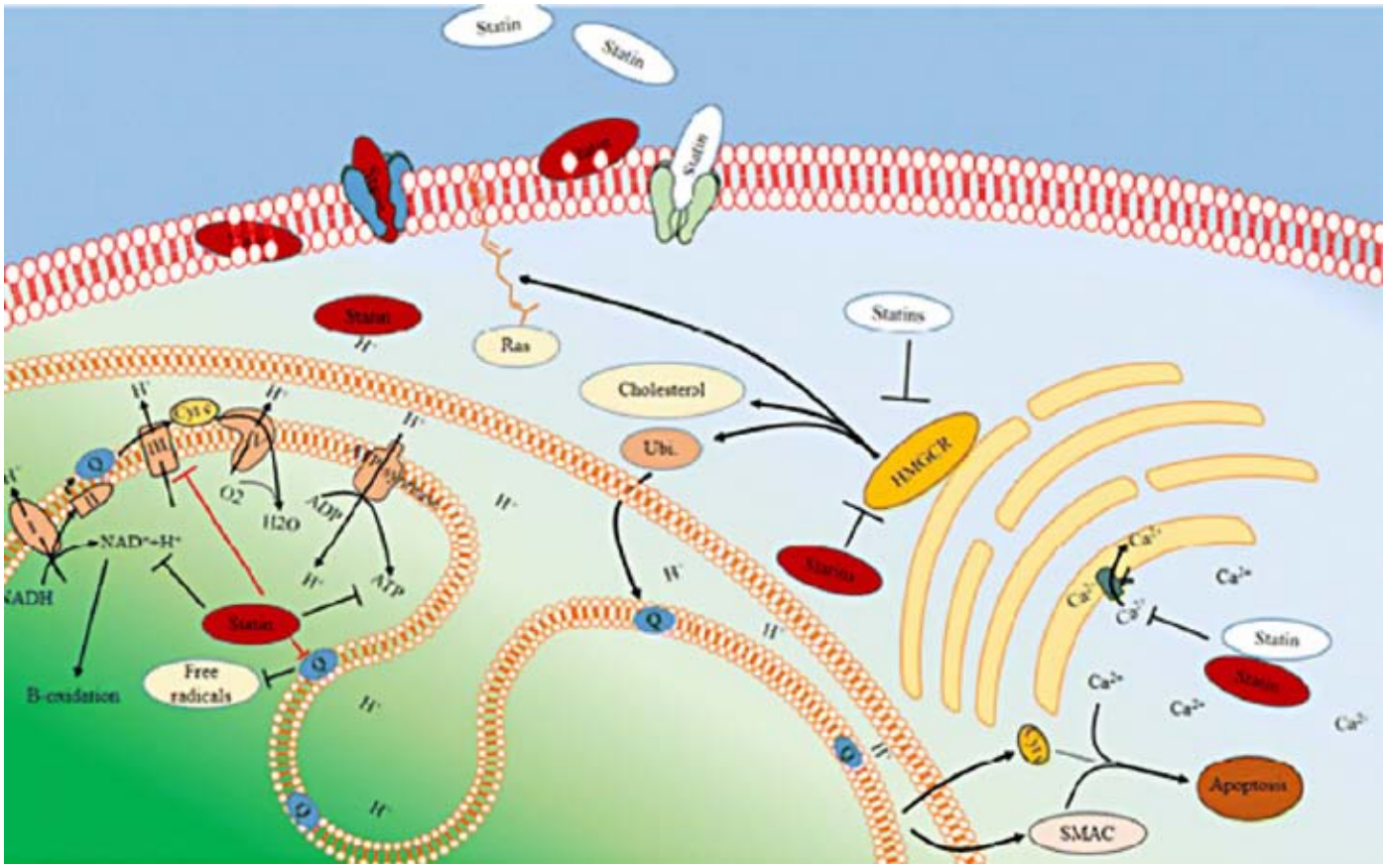


Fig. 6 Statins inhibit complex III and the synthesis of ubiquinone. This interrupts the electron transport chain, preventing the oxidation of NADH to NAD+ (which is essential beta-oxidation of fatty acids) as well as reduce the potential of the mitochondrial membrane. This causes the release of pro-apoptotic proteins like cytochrome c and Smac/ DIABLO which together with increased content of free radicals, cytosolic calcium and inhibition of prenylation of cell-signaling proteins like Ras superfamily induces apoptosis [34]

Las estatinas son uno de los medicamentos más recetados a nivel mundial, y sus efectos reductores de riesgo de ECV se aceptan como uno de los pilares de la medicina basada en la evidencia. Se consideran una clase de drogas independiente y comparten un fuerte efecto reductor de c-LDL que, según el tipo y la clase, puede alcanzar el 20-55%. Las diferencias entre las estatinas se exploran en este artículo de revisión actualizado que destaca las cinco estatinas más utilizadas, lovastatina: pravastatina, simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina. La única estatina no discutida es la pitavastatina, introducida en 2003 (Japón y Corea del Sur).

Los autores discuten los diferentes tipos de estatinas, el tipo I, las primeras estatinas descritas, mevastatina, pravastatina, simvastatina y lovastatina comparten un motivo similar (decalin motif). Las estatinas de tipo II incluyeron fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina y rosuvastatina. Comparten varios anillos aromáticos de isopropilo que tienen interacción hidrófoba con la reductasa HMG-CoA con rosuvastatina que posee el mayor número de enlaces inhibidores enzimáticos. Los autores discuten el modo de acción y los efectos clínicos, incluidos estudios históricos y metanálisis de las diferentes estatinas. Eventos adversos, muy probablemente relacionados con sus efectos no reductores de c-LDL. Los intermediarios de la vía de síntesis de colesterol, el farnesil pirofosfato y el geranilgeranil pirofosfato son reguladores críticos de numerosos procesos metabólicos que conducen a efectos nocivos y beneficiosos observados en pacientes tratados con estatinas.

Los efectos secundarios más comúnmente reportados, por ejemplo, molestias relacionadas con los músculos, diabetes, efecto neurocognitivo y hepatoxico, se revisan con evidencia actualizada. Preocupaciones prácticas como los daños de combinar el jugo de toronja con estatinas y cuál es el mejor momento para tomar estatinas. Las cinco estatinas se discuten individualmente, destacando algunas de las características favorables, así como las razones para no usar una estatina específica en ciertos pacientes. El uso de estatinas en los ancianos está subrayado con datos actualizados muy recientes que muestran los efectos perjudiciales de suspender las estatinas en pacientes de edad avanzada> 75 años, sin ECV.

Los autores enfatizan que las estatinas permanecen subutilizadas en muchos pacientes con y sin ECV. Con los objetivos o umbrales de LDL recientemente actualizados, esa adición de ezetimiba y / o PCSK9ab se ha aceptado como terapias complementarias útiles sin estatinas. Sin embargo, el uso de estatinas de alta intensidad y altas dosis sigue siendo la base del manejo de los lípidos en pacientes con riesgo de enfermedad CV aterosclerotica.

Colesterol LDL, cuanto más bajo mejor

Pedro-Botet J, y Pintó X. **Colesterol LDL, cuanto más bajo mejor** *Clin Investig Arterioscler*. 2019; xxx(xx): xxx---xxx

La disminución del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se asocia a un descenso de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Se ha demostrado que noexiste un valor de c-LDL por debajo del cual deje de obtenerse un beneficio preventivo consu disminución, y tampoco se ha observado una mayor incidencia de efectos secundarios aso-ciada a las concentraciones más bajas de c-LDL.

Disponemos de un amplio arsenal terapéuticohipolipidemiante, sin embargo, en un elevado porcentaje de pacientes no se alcanzan los objetivos de c-LDL. Las estatinas de alta potencia disminuyen el c-LDL por encima del 50%, y al asociar ezetimiba se consigue un descenso adicional del c-LDL de un 15-30% y puede doblar el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos. Dicha combinación se ha mostrado segura y eficaz en prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. Otra opción esla combinación de estatinas con resinas de intercambio, aunque requiere un manejo algo más complejo. La inhibición de la proteína PCSK9 con anticuerpos monoclonales disminuye el c-LDL por encima del 60% y es eficaz en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, debido a su coste, su uso queda restringido a los pacientes isquémicos o con hipercolesterolemia familiar que no alcanzan los objetivos con los fármacos convencionales.

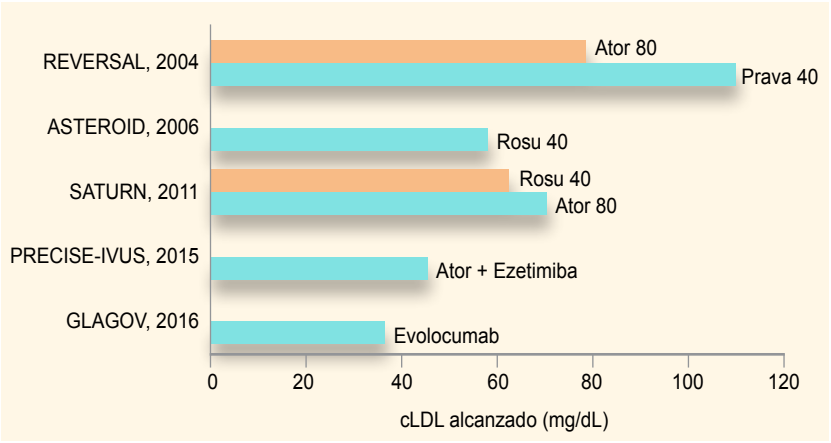


Figura 1 Concentraciones de c-LDL alcanzadas en los principales estudios de imagen para valorar la progresión/regresiónde la enfermedad aterosclerosa.

La base de evidencias sobre el beneficio y la seguridad de lograr los objetivos de control del c-LDL es muy amplia y va en aumento. En los próximos años va a ser necesario adecuar la intensidad del tratamiento de la hipercolesterolemia al grado de riesgo vascular de los pacientes y al grado de descenso necesario para lograr los objetivos terapéuticos. Ello redundará en una prevención cardiovascular más eficaz y en una mayor calidad de vida, en particular en el amplio colectivo de pacientes de mayor riesgo vascular.

No parar las estatinas

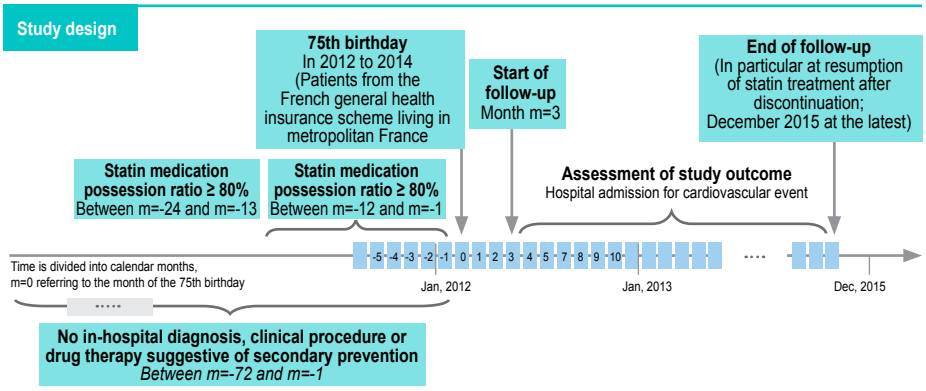
Giral P, Neumann A, Weill A, and Coste JI. **Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France** *European Heart Journal* (2019) 40, 3516–3525

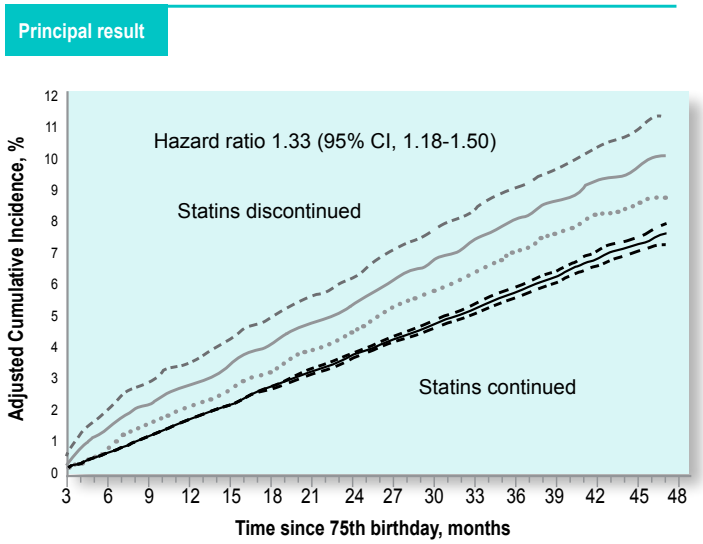
El papel de la terapia con estatinas en la prevención primaria de la enfermedad CV en personas mayores de 75 años sigue siendo un tema de debate con poca evidencia para apoyar o excluir el beneficio de este tratamiento. Evaluaron el efecto de la interrupción de la estatina en los resultados CV en personas de 75 años previamente adherentes tratadas para prevención primaria.

Realizaron un estudio de cohorte poblacional utilizando bases de datos de atención médica nacionales francesas, que estudió a todos los sujetos que cumplieron 75 años en 2012-14, sin antecedentes de enfermedad CV y con un índice de posesión de estatinas > 80% en cada uno de los 2 años anteriores. La suspensión de estatinas se definió como tres meses consecutivos sin tomar. El resultado fue el ingreso hospitalario por evento CV. La HR que compara la interrupción de la estatina con la continuación se estimó utilizando un modelo estructural marginal que se ajusta tanto para las covariables basales como las variables de tiempo (uso de drogas cardiovasculares, comorbilidades e indicadores de fragilidad).

Un total de 120,173 sujetos fueron seguidos durante un promedio de 2.4 años, de los cuales 17,204 (14.3%) interrumpieron las estatinas y 5,396 (4.5%) ingresaron por un evento CV. Las HR ajustadas para la interrupción de la estatina fueron 1.33 [IC 95% 1.18–1.50] (cualquier evento cardiovascular), 1.46 (IC 95% 1.21–1.75) (evento coronario), 1.26 (IC 95% 1.05–1.51) (evento cerebrovascular), y 1.02 (IC 95% 0.74–1.40) (otro evento vascular). ...

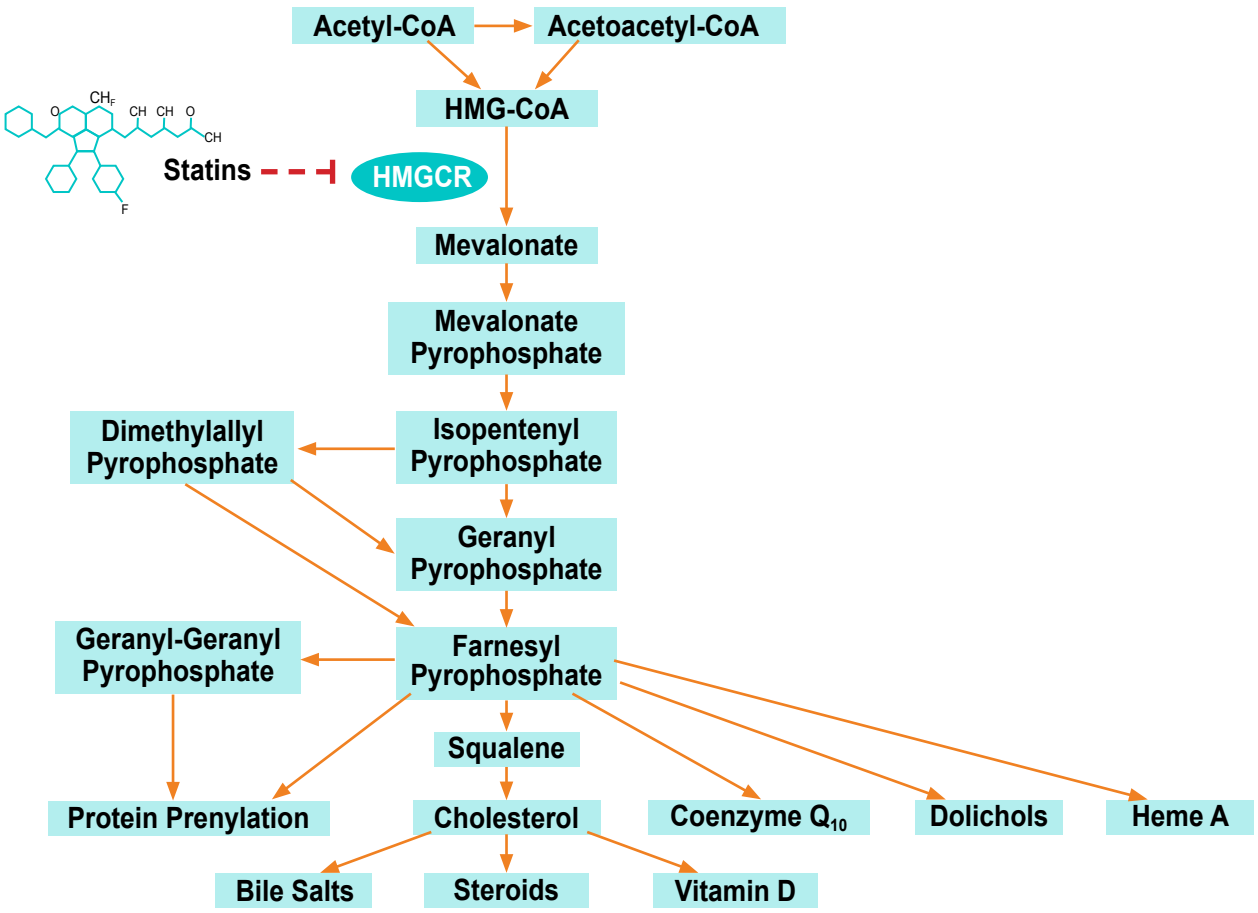
En conclusión, la interrupción de la estatina se asoció con un 33% más de riesgo de ingreso por evento cardiovascular en pacientes de prevención primaria de 75 años. Se necesitan estudios futuros, incluidos estudios aleatorios, para confirmar estos hallazgos y apoyar la actualización y aclaración de las guías sobre el uso de estatinas para la prevención primaria en los ancianos.





Miotoxicidad relacionada con las estatinas: revisión exhaustiva

Turner RM, Pirmohamed M. **Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components**. *J Clin Med* 2020, 9 (1), 22.



La miopatía relacionada con estatinas (SRM) es un problema que complica el uso de estatinas, interfiere con el cumplimiento y, en última instancia, aumenta el riesgo de complicaciones (fatales) de ASCVD. Los síntomas y signos típicos, el dolor muscular / la debilidad muscular y las elevaciones de CK se reconocen fácilmente, determinar las causas subyacentes es mucho más difícil. En esta revisión, los autores proporcionan una visión general detallada de la comprensión actual de las etiologías, que causan SRM.

Un aumento en la exposición sistémica a las estatinas puede provocar daños musculares. Factores como la edad avanzada, la medicación concomitante y la función comprometida del transportador hepático OATP1 B1, relacionados con las variantes genéticas del gen SCLO1B1, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estatinas. En el artículo, se sugiere una clasificación de fenotipo SRM desde 1 (aumento asintomático de CK) a 6 (miopatía por estatinas inmunomediada) para mejorar la información estandarizada sobre SRM en futuros estudios.

Una descripción tabular detallada que cubre las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de todas las estatinas, incluida la pitavastatina, ayuda a comprender las diferencias entre las estatinas. Un suplemento de tabla descargable proporciona una descripción completa de todos los informes publicados sobre factores clínicos, así como las variantes genéticas, asociadas con una mayor exposición sistémica a las estatinas.

Se discuten las presentaciones clínicas, así como la frecuencia y patogenicidad de SMR, incluidos los factores que pueden afectar la farmacocinética y las múltiples vías por las cuales las estatinas pueden dañar directamente los miocitos. Los autores sugieren estrategias de manejo para pacientes con SRM que incluyen terapias recientemente introducidas como PCSK9ab y ácido bempedoico. Este profármaco necesita ser activado por la acil-CoA sintetasa-1 de cadena muy larga (ASCV1L), una proteína que se expresa predominantemente en el hígado y casi ausente en las células musculares, lo que reduce el riesgo de miotoxicidad. Los diferentes fenotipos de SRM todavía no se conocen bien y la predicción de SRM sigue siendo un desafío. El fenotipo clínico adecuado es esencial para explorar las posibles causas, así como evaluar estrategias para reducir las molestias de SRM, y se sugieren algunas sugerencias para futuras estrategias de investigación.

MÁXIMA BIODISPONIBILIDAD

LIPOMAX

Ácido Fenofíbrico

"Máximo efecto normolipemiante"

- Baja los niveles de Triglicéridos.
- Sube los niveles de colesterol HDL.
- Aumenta los niveles de Lipoproteínlipasa.
- Aprobado por la FDA para su utilización en forma concomitante con estatinas.

GRI Community 2020 Laboratorios Bagó de Bolivia S.A.

Red Pacto Global Bolivia

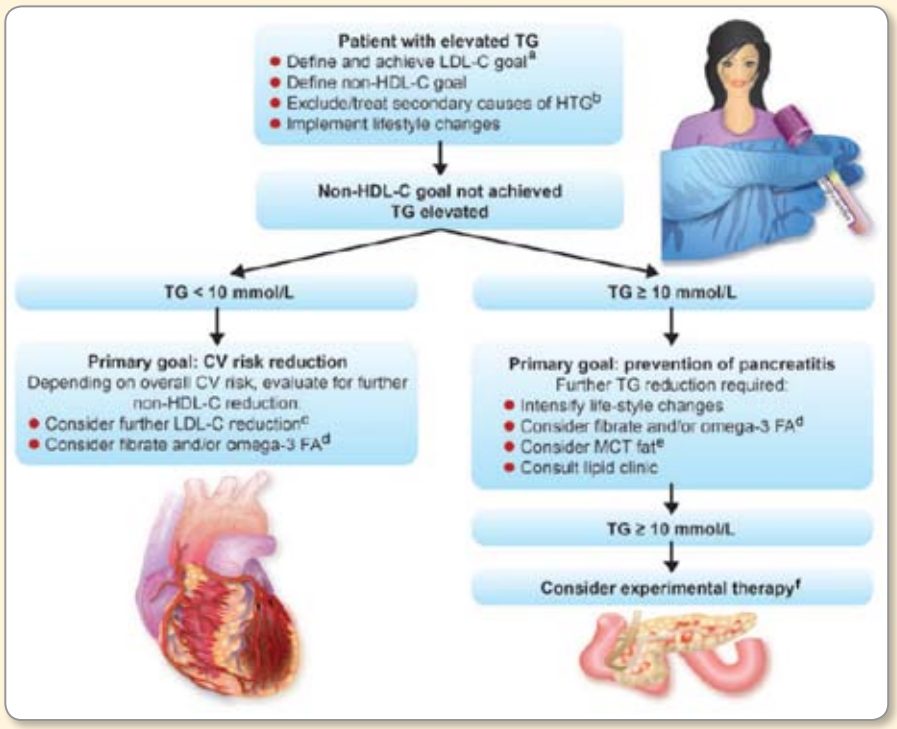
Libre de Gluten Apto para Celíacos

Farmacovigilancia

Bagó
Ética al servicio de la salud

TRIGLICÉRIDOS

Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, andHegele RA. **Clinical review on triglycerides**. *European Heart Journal* 2019; 0, 1–14



La hipertrigliceridemia es un problema clínico común. Los estudios epidemiológicos y genéticos han establecido que las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) y sus remanentes como contribuyentes importantes a la enfermedad cardiaca aterosclerosa (ASCVD), mientras que la hipertrigliceridemia severa aumenta el riesgo de pancreatitis. Aunque la lipoproteína de baja densidad es el objetivo principal del tratamiento para la terapia hipolipemiante, los objetivos secundarios que reflejan la contribución de TRL como apoB y no HDL-C se recomiendan en las guías actuales. La reducción de los triglicéridos severamente elevados es importante para evitar o reducir el riesgo de pancreatitis.

En este artículo se discuten las intervenciones para la hipertrigliceridemia, incluida la dieta y el estilo de vida, los tratamientos establecidos como las preparaciones de fibratos y ácidos grasos omega-3 y las terapias emergentes, incluidos varios agentes biológicos.

El primer paso del tratamiento es la implementación de intervenciones de estilo de vida. En segundo lugar, se recomienda la reducción de C-LDL con estatinas para reducir el riesgo vascular; Esto es independiente de la reducción de TRL asociada a las estatinas. Ensayos previos con fibratos, niacina e inhibidores de CETP no proporcionaron evidencia concluyente de reducción de ASCVD en pacientes con reducción óptima del colesterol. Sin embargo, estudios recientes y en curso muestran la importancia de TRL para el riesgo residual en pacientes con ASCVD con estatinas.

Datos nuevos y emergentes, ej. con ácidos grasos omega-3 (dosis altas de icosapentetil) y el modulador selectivo de PPAR pemafibrato puede identificar a los pacientes que se beneficiarán de la reducción de TRL. Sobre la base de una mejor comprensión de las vías moleculares de TRL, han surgido nuevos objetivos de tratamiento que se encuentran en pruebas clínicas. Estos incluyen el inhibidor antisense de apo C-III (volanesorsen), inhibidores de la proteína 3 similar a la angiopoyetina (evinacumab; ASO IONISANGPTL3-LRx), inhibidores del diacilglicerolaciltransferasa intestinal (pradigastat) y tratamientos dirigidos a la apo C-II y A-V, y proteína 4tipo angiopoyetina.

En resumen, las TRL han surgido como marcadores importantes de riesgo residual y como objetivos de tratamiento. Varios ensayos en curso informarán la eficacia de nuevas estrategias farmacológicas para reducir los TG séricos. Especulan que el tratamiento de TRL en poblaciones específicas de pacientes se convertirá en una parte esencial del tratamiento dirigido a los lípidos, además de la reducción de C-LDL en el futuro.

Declaración científica actualizada de NLA sobre el uso de icosapent etil

Orringer CE, Jacobson TA, Maki KC. **National Lipid Association Scientific Statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very-high ASCVD risk**. *J Clin Lipidol* 2019; 13:860-872.

Se publicó una declaración científica actualizada de NLA sobre las recientes guias (2018) Multi-Sociedad sobre el manejo del colesterol en la para abordar los resultados del Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial (REDUCE-IT).

The REDUCE-IT incluyo pacientes de alto o muy alto riesgo tratados con estatinas que tenían triglicéridos (TG) altos. Los pacientes fueron asignados al azar a Icosapent Ethyl (IPA) 4 gramos / día o placebo durante 4.9 años. La variable de resultado primario de un primer evento cardiovascular adverso importante (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización coronaria y hospitalización por angina inestable) se redujo significativamente en un 25% (17% -32%, p <0.001).

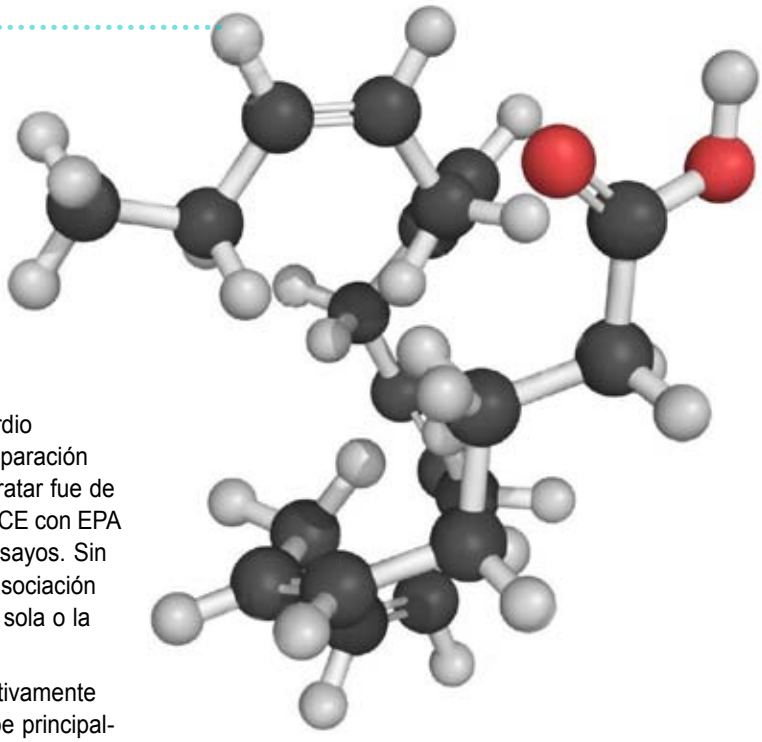
Con base en los resultados de este estudio, el NLA agregó IPA como recomendación de tratamiento para pacientes con ASCVD (≥45 años) o diabéticos con un factor de riesgo adicional más medicamentos que requieren (edad ≥50 años) y TG 135 -499 mg/dL. y en una estatina de alta intensidad o estatina máxima tolerada (± ezetimiba). En estos pacientes, se recomienda IPA para la reducción del riesgo de ASCVD. Estas recomendaciones son de clase I (es recpmendable) y la calidad de la evidencia es de nivel B (datos de ensayos aleatorios únicos).

DESTACAR

- La hipertrigliceridemia se asocia con un mayor riesgo de ASCVD.
- Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga disminuyen los TG circulantes.
- Los beneficios de las dosis bajas de omega-3 han sido controvertidos.
- En el REDUCE-IT, el icosapent etil demostró una reducción del riesgo de ASCVD neta del 25%.
- NLA: use icosapent etil en pacientes con ASCVD con TG altos seleccionados y/o pacientes diabéticos con estatina.

Comparando ácido eicosapentanoico y estatinas, metaanálisis

Doshi R, Kumar A, Thakkar S, Shariff MD, Mariam, Adalja D, Doshi A, et al. **Meta-analysis Comparing Combined Use of Eicosapentaenoic Acid and Statin to Statin Alone**. *Am J Cardiol* 2020;125:198- 20



El papel de los ácidos grasos omega-3, especialmente el ácido eicosapentaenoico (EPA), en la reducción de eventos CV no está claro. Realizaron un metaanálisis que incluyó análisis secuenciales de ensayos (TSA) o ensayos disponibles controlados aleatorios dirigidos (ECA) que evalúan el impacto de la estatina EPA + estatina en la reducción del riesgo CV. El objetivo es evaluar la reducción del riesgo CV con la EPA y la estatina en conjunto.

Se incluyeron 5 ECA con un total de 27,415 pacientes. Los resultados demostraron que la EPA+estatina resultó en una reducción del 18% en la incidencia de MACE (OR = 0.78; IC 95%: 0.65 a 0.93, I = 5.4%, valor de p <0.01) y una reducción del 30% en infarto de miocardio (IM) (OR = 0.71; IC 95%: 0.61 a 0.82, I2=0% valor de p <0.01) en comparación con la estatina sola. Con respecto a MACE, el número necesario a tratar fue de 49. El significado estadístico para la reducción de la incidencia de MACE con EPA + estatina se aumentó aún más con el análisis secuencial de los ensayos. Sin embargo, la terapia combinada de EPA + estatina no demostró una asociación significativa en la incidencia de ictus en comparación con la estatina sola o la mortalidad por todas las causas.

En conclusion, este meta-analysis demostró que EPA redujo significativamente la incidencia de MACE cuando se combina con estatina, que se debe principalmente a una reducción significativa en el infarto de miocardio.

Adherencia a las estatinas: documento de posición de la ESC

Drexel H, Coats AJS, Spoletini I, Bilato C, Mollace V, Filardi PP et al. **ESC Position Paper on statins adherence and implementation of new lipid-lowering medications: barriers to be overcome**. *European heart journal-. Cardiovascular pharmacotherapy* 2019. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/? term=31873726

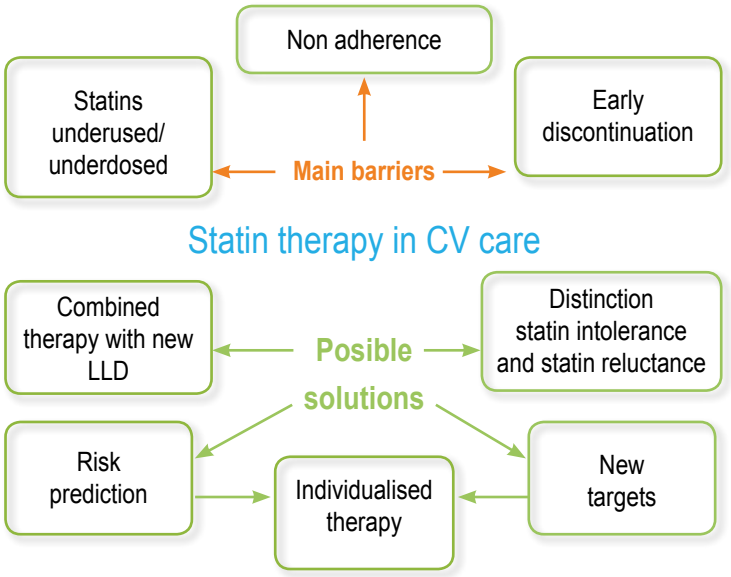
La ESC publicó un documento de posición sobre la adherencia a las estatinas, abordando las barreras y estrategias para mejorar la adherencia. Calendario de consultas: el asesoramiento es relevante, la mayoría de los pacientes dejan de tomar estatinas cuando se alcanzan los objetivos, y esto comienza ya un mes después de que se surtieron las recetas; Después de seis meses, casi la mitad de los pacientes asintomáticos han interrumpido la terapia.

La mialgia es la razón más frecuentemente informada para dejar de tomar estatinas, un enfoque gradual para determinar primero la causalidad de las quejas, y después de esto se ha establecido para comenzar estrategias que pueden aliviar los síntomas. Una combinación de dosis bajas de estatina con ezetimiba es un enfoque exitoso frecuentemente observado para reducir elc- LDL y minimizar las dolencias mialgicas.

El PCSK9ab recientemente presentado constituye una opción terapéutica de segunda línea. El precio de este medicamento hipolipemiante eficaz y seguro restringe su uso a pacientes con riesgo muy alto o alto, por lo que las personas con ASCVD y pacientes con hipercolesterolemia familiar manifiesta que no pueden alcanzar los objetivos establecidos por la guía.

Los autores reconocen que se ha demostrado que los nutrientes, por ejemplo, esteroles vegetales, arroz de levadura roja, berberina, reducen las concentraciones plasmáticas de c-LDL, pero carecen de evidencia sobre la eficacia y la seguridad.

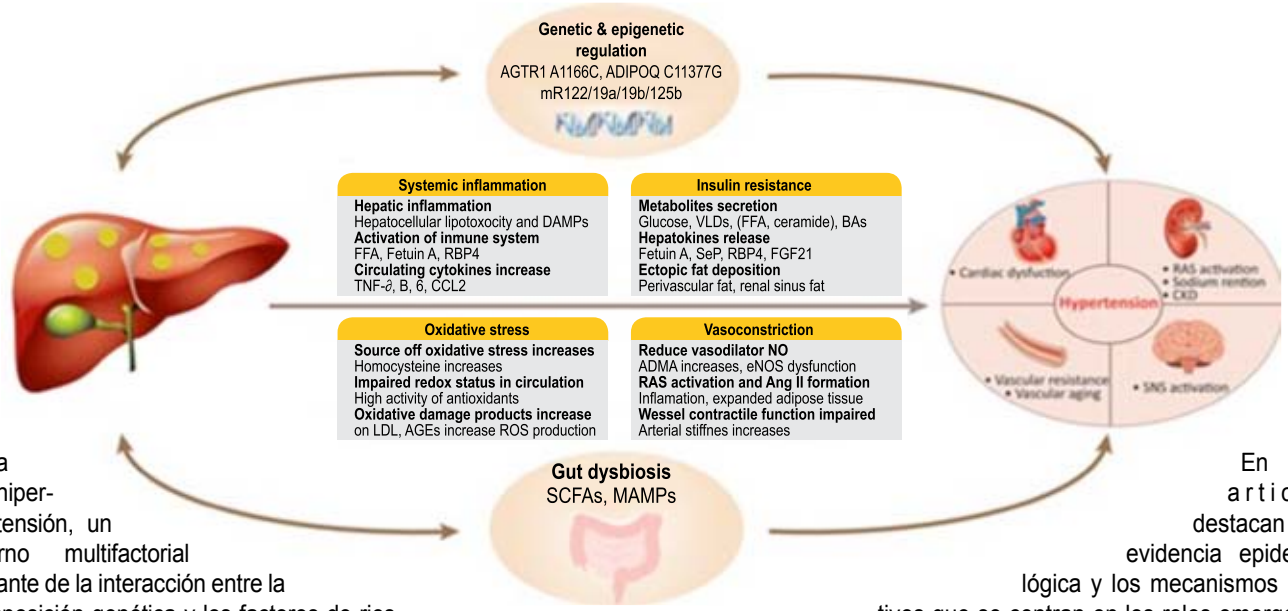
Llegan a la conclusión de que existe un desafío formidable para garantizar la adherencia a largo plazo con los medicamentos reductores de c-LDL en general, pero en gran medida con las estatinas. Los pacientes y los médicos continúan subestimando



los peligros de la no adherencia. Para garantizar el cumplimiento, distinguir la intolerancia a las estatinas de la reticencia a las estatinas es fundamental y requiere diferentes estrategias. La adherencia es modificable y puede prevenirse o incluso revertirse con la actitud adecuada y las estrategias sugeridas. La combinación de dosis bajas de estatina màs ezetimiba en una formulación de tableta única es una opción simple, segura y eficaz para mejorar la adherencia que está disponible en la mayoría de los países y que se puede implementar sin mucho esfuerzo.

Hígado graso no alcohólico un conductor de hipertensión

Zhao Y-C, Zhao G-J, Chen Z, She Z-G, Cai J, Li H. **Nonalcoholic Fatty Liver Disease An Emerging Driver of Hypertension**. *Hypertension*. 2020; 75:275–284



La hipertensión, un trastorno multifactorial resultante de la interacción entre la predisposición genética y los factores de riesgo ambientales, afecta a aproximadamente el 30% de los adultos. La evidencia emergente ha demostrado que la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), como una anormalidad metabólica subestimada, está fuertemente asociada con un mayor riesgo de incidencia de prehipertensión e hipertensión. Sin embargo, el papel de NAFLD en el desarrollo de la hipertensión todavía es oscuro y el público en general lo pasa por alto.

En este artículo destacan la evidencia epidemiológica y los mecanismos putativos que se centran en los roles emergentes de la NAFLD en la hipertensión, con el propósito de reforzar la noción de que la NAFLD puede servir como un factor de riesgo independiente y una fuerza impulsora importante en el desarrollo y la progresión de la hipertensión.

Finalmente, también resumen brevemente los tratamientos potenciales actuales para NAFLD que también podrían ser enfoques beneficiosos contra la hipertensión.

Higado graso no alcoholico y enfermedad CV

Brouwers, M.C.G.J., Simons, N., Stehouwer, C.D.A. Isaacs A. **Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality**. *Diabetologia* (2020) 63: 253. https://doi.org/10.1007/s00125-019-05024-3

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es altamente prevalente entre las personas con DM2. Aunque los estudios epidemiológicos han demostrado que la NAFLD está asociada con la enfermedad CV, no se sabe si la NAFLD es un contribuyente activo o un espectador inocente.

Los lípidos plasmáticos, la inflamación de bajo grado, la fibrinólisis alterada y las hepatocinas son mediadores potenciales de la relación entre NAFLD y CVD. El enfoque de aleatorización mendeliana puede ayudar a hacer inferencias causales. Los estudios que utilizaron variantes comunes en PNPLA3, TM6SF2 y GCKR como instrumentos para investigar la relación entre NAFLD y enfermedad coronaria (CAD) han reportado resultados contrastantes. Se encontró que las variantes en PNPLA3 y TM6SF2 protegen contra CAD, mientras que las variantes en GCKR se asociaron positivamente con CAD.

Dado que los tres genes se han asociado con la esteatohepatitis no alcohólica, la segunda etapa de NAFLD, surge la cuestión de si la inflamación de bajo grado es un mediador importante de la relación entre NAFLD y CAD. En contraste, los efectos diferenciales de estos genes en los lípidos plasmáticos (es decir, la disminución de lípidos para PNPLA3 y TM6SF2, y la elevación de lípidos para GCKR) sugieren fuertemente que los lípidos plasmáticos explican sus efectos diferenciales sobre el riesgo de CAD. Este concepto ha sido confirmado recientemente en un conjunto extendido de 12 genes de susceptibilidad a NAFLD. De estos estudios parece que los lípidos plasmáticos son un mediador importante entre el riesgo de NAFLD y CVD. Estos hallazgos tienen importantes implicaciones clínicas, particularmente para el diseño de medicamentos anti-NAFLD que también afectan el metabolismo de los lípidos.

MENSAJE A LLEVAR

- Esta revisión resume la evidencia sobre los posibles mediadores en la relación entre la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la enfermedad cardiovascular (CVD). La NAFLD es altamente prevalente entre las personas con DM 2 (23%) y, aunque la NAFLD a menudo requiere un trasplante de hígado para su tratamiento, la mayoría de los pacientes con NAFLD mueren de CVD antes de recibir su trasplante de hígado. Los lípidos plasmáticos, la inflamación de bajo grado, la fibrinólisis deteriorada y las hepatocinas se han propuesto como mediadores potenciales en la relación entre NAFLD y CVD, sin embargo, ningún estudio hasta la fecha ha demostrado una relación causal entre los dos.
- Aunque todavía no se ha establecido un vínculo causal entre NAFLD y CVD, la evidencia sugiere que los lípidos plasmáticos podrían ser el factor más importante que vincula estas dos condiciones.

Complicaciones, morbilidad, y mortalidad del NAFLD

Mantovani, A., Scorletti, E., Mosca, A., Alisi, A., Byrne, C. D., & Targher, G. **Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease**. *Metabolism-Clinical and Experimental* 2020, February 154170. doi:10.1016/j.metabol.2020.154170

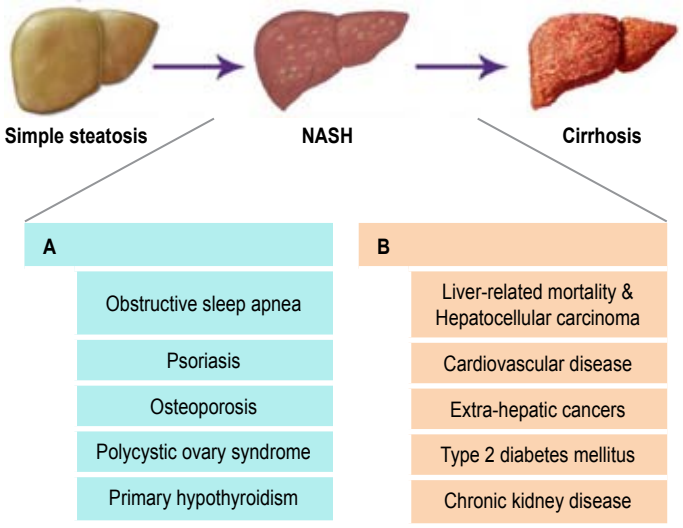
La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es un problema de salud pública cada vez más reconocido, que afecta hasta una cuarta parte de la población adulta del mundo. La carga de NAFLD está influenciada por las epidemias de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y no se espera que la prevalencia de estas afecciones disminuya en las próximas décadas. En consecuencia, la carga de complicaciones hepáticas relacionadas con NAFLD (esteatohepatitis no alcohólica [NASH], cirrosis y carcinoma hepatocelular) y la necesidad de un trasplante de hígado que salve vidas también aumentará aún más en el futuro cercano.

Una gran cantidad de evidencia clínica indica que la NAFLD está asociada no solo con una mayor morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado, sino también con un mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades extrahepáticas importantes, como la enfermedad cardiovascular (que es la causa predominante de muerte en pacientes con NAFLD), cánceres extrahepáticos (principalmente cánceres colorrectales), DM2 y enfermedad renal crónica. Por lo tanto, NAFLD crea una considerable carga económica y de salud en todo el mundo y a menudo resulta en una mala calidad de vida.

Esta revisión narrativa proporciona una visión general de la literatura actual sobre las principales complicaciones, morbilidad y mortalidad de esta enfermedad hepática común y onerosa.

MENSAJE A LLEVAR

- Este artículo revisa las complicaciones, la morbilidad y la mortalidad asociadas con la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).
- La NAFLD causa una carga económica y de salud considerable, que se espera que aumente en el futuro, dada la prevalencia de obesidad y diabetes. Además de la fibrosis hepática, la cirrosis, el carcinoma hepatocelular y la insuficiencia hepática, la NAFLD también se asocia con un mayor riesgo de afecciones extrahepáticas, incluidos cánceres, enfermedades cardiovasculares, DM 2 y enfermedad renal crónica.

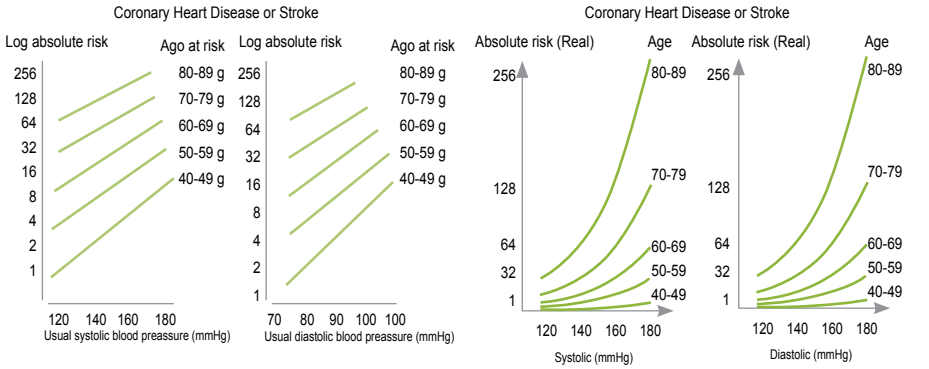


PARA DESTACAR

- La NAFLD es una enfermedad multisistémica
- La carga clínica de la NAFLD no solo se limita a la mortalidad y la morbilidad relacionadas con el hígado.
- La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con NAFLD
- La NAFLD predice el riesgo de eventos cardiovasculares
- La NAFLD predice el riesgo de enfermedad renal crónica
- La NAFLD predice el riesgo de algunos cánceres extrahepáticos
- La NAFLD predice el riesgo de diabetes mellitus tipo 2

PA elevada y enfermedad cardiovascular

Fuchs FD, Whelton PK. **High Blood Pressure and Cardiovascular Disease**. *Hypertension*. 2020; 75:285–292



La investigación fragmentada ha enmascarado el panorama general de las causas de enfermedad cardiovascular (ECV). Entre los factores de riesgo de ECV, la presión arterial (PA) alta se asocia con la evidencia más fuerte de causalidad y tiene una alta prevalencia de exposición. Biológicamente, los niveles normales de PA son considerablemente más bajos de lo que típicamente se ha caracterizado como normal en la investigación y la práctica clínica.

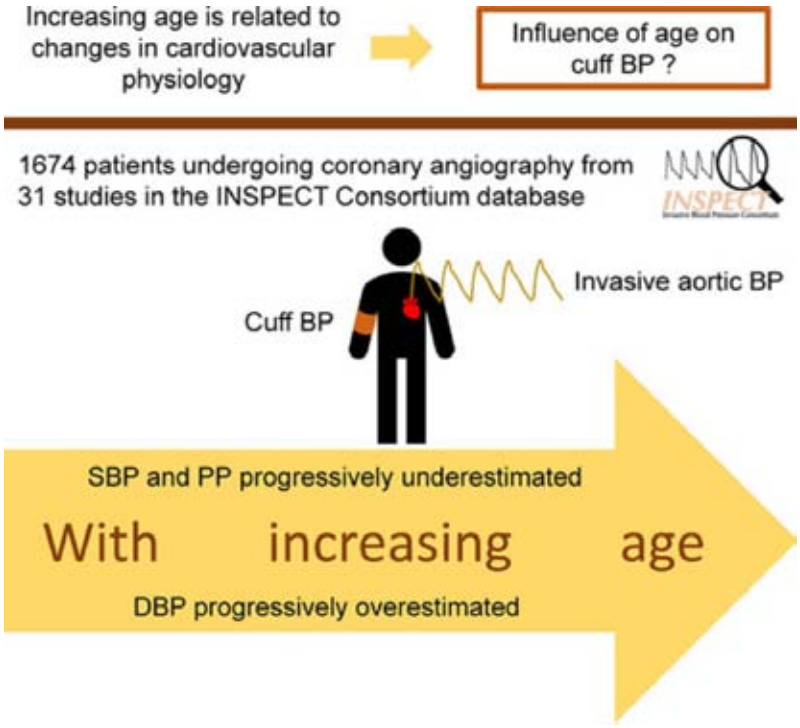
Proponen que la ECV es causada principalmente por un cambio del lado derecho en la distribución poblacional de la PA. El punto de vista de que la PA es el factor de riesgo predominante para la ECV se basa en postulados conceptuales que se han probado en investigaciones observacionales y ensayos clínicos.

Grandes estudios de cohorte han demostrado que la PA alta es un factor de riesgo importante para la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular, la enfermedad renal crónica, las enfermedades de las válvulas cardíacas, los síndromes aórticos y la demencia, además de la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular. En el modelado multivariado, el riesgo atribuible presumido de PA alta arterial alta para ictus y enfermedad coronaria en constante aumento con el uso progresivo de valores más bajos para la PA normal.

El metanálisis de ensayos controlados aleatorios que reducen la PA ha demostrado un beneficio que es casi idéntico al predicho a partir de las relaciones de riesgo de PA en los estudios de cohortes. La prevención de los aumentos de la PA relacionados con la edad reduciría, en gran parte, las consecuencias vasculares generalmente atribuidas al envejecimiento, y junto con el tratamiento intensivo de la hipertensión establecida eliminaría una gran proporción de la carga de población de ECV relacionada con la PA.

Influencia de la edad en la medición de la presión arterial del manguito en el brazo

Picone DS, Schultz MG, Otahal P, Black JA, Bos WJ, Chen C-H, et al. **Influence of Age on Upper Arm Cuff Blood Pressure Measurement**. Originally published 27 Jan 2020 https://doi.org/10.1161/ HYPERTENSION AHA.119.13973 *Hypertension*. 2020;75:844–850



La presión arterial (PA) es un factor de riesgo global líder. El aumento de la edad está relacionado con cambios en la fisiología cardiovascular que podrían influir en la medición de la PA en el manguito, pero esto nunca se ha examinado sistemáticamente y fue el objetivo de este estudio.

La PA con manguito se comparó con la PA aórtica invasiva a lo largo de décadas de edad (de 40 a 89 años) utilizando datos a nivel individual de 31 estudios (1,674 pacientes sometidos a angiografía coronaria) y 22 dispositivos de PA con manguito diferentes (19 oscilométricos, 1 auscultación automática, 2 esfigmomanometros de mercurio) del Consorcio de Presión Arterial Invasiva. Los sujetos tenían entre 64 + 11 años, y el 32% eran mujeres. La PA sistólica del manguito sobreestimó la PA sistólica aórtica invasiva en las personas de 40 a 49 años, pero con cada década de mayor edad, hubo un cambio progresivo hacia una subestimación creciente de la PA sistólica aórtica (P <0,0001). Por el contrario, la PA diastólica del manguito sobreestimó la PA diastólica aórtica invasiva, y esto aumentó progresivamente con el aumento de la edad (P <0,0001). Por lo tanto, hubo un aumento progresivo en la subestimación de la presión del pulso del manguito de la PP aórtica invasiva con el aumento de las décadas de edad (P <0,0001). Estas tendencias relacionadas con la edad se observaron en todas las categorías de control de la PA.

Los autores concluyen que la PA del manguito como una estimación de la PA aórtica fue influenciada sustancialmente por el aumento de la edad, exponiendo potencialmente a las personas mayores a una mayor probabilidad de diagnóstico erróneo del verdadero riesgo relacionado con la presión arterial.

PA diastólica y resultados cardiovasculares

McEvoy JW, Daya N, Rahman F, Hoogeveen RC, Blumenthal RS, Shah AM et al; **Association of Isolated Diastolic Hypertension as Defined by the 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline With Incident Cardiovascular Outcomes**. *JAMA*. 2020; 323(4):329-338. doi:10.1001/jama.2019.21402

En la guía de 2017 del American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA), la definición de hipertensión se redujo de una presión arterial (PA) mayor o igual a 140/90 a mayor o igual a 130/80 mm Hg. Se recomendó el nuevo umbral de presión arterial diastólica de 80 mm Hg basado en la opinión de expertos y cambia la definición de hipertensión diastólica aislada (HDA). El objetivo fue comparar la prevalencia de HDA en los Estados Unidos, según las definiciones de 2017 ACC / AHA y 2003 del JNC7, y caracterizar las asociaciones transversales y longitudinales de HDA con los resultados.

Análisis transversales de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES 2013-2016) y análisis longitudinales del Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) (línea de base 1990-1992, con seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2017). Los resultados longitudinales se validaron en 2 cohortes externas: (1) la cohorte NHANES III (1988-1994) y NHANES 1999-2014 y (2) y la cohorte Give Us a Clue to Cancer and Heart Disease (CLUE) II (línea de base 1989).

Valores de PA, para 2017 ACC/AHA (PAS <130 mm Hg, PAD 80 mm Hg) y para JNC7 (PAS <140 mm Hg, PAD 90 mm Hg). Las estimaciones ponderadas para la prevalencia de HDA en adultos de EE. UU. Y la prevalencia de adultos de EE. UU. Recomendaron la farmacoterapia de PA según la guía ACC/AHA 2017 basada únicamente en la presencia de HDA. Riesgo de incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), insuficiencia cardíaca (HF) y enfermedad renal crónica (ERC) en el estudio ARIC.

La población del estudio incluyó a 9,590 adultos del NHANES (edad media [DE] inicial, 49,6 [17,6] años; 5,016 mujeres [52,3%]) y 8,703 adultos del estudio ARIC (edad promedio [DE], 56,0 [5,6] años; 4,977 mujeres [57.2%]). La prevalencia estimada de HDA en el NHANES fue del 6.5% según la definición ACC/AHA 2017 y del 1.3% según la definición JNC7 (diferencia absoluta, 5.2% [IC 95%, 4.7%-5.7%]). Entre los recién clasificados con HDA, un estimado de 0.6% (IC 95%, 0.5%-0.6%) también cumplió con el umbral de la guía para la terapia antihipertensiva. En comparación con los participantes ARIC normotensos, la HDA según la definición ACC/AHA de 2017 no se asoció significativamente con el ASCVD incidente (n = 1,386 eventos; media de seguimiento, 25.2 años; [HR], 1.06 [IC 95%, 0.89-1.26]), HF (n= 1,396 eventos; HR, 0.91 [IC 95%, 0.76-1.09]) o ERC (n = 2433 eventos; HR, 0.98 [IC 95%, 0.65-1.11]). Los resultados también fueron nulos para la mortalidad cardiovascular en las 2 cohortes externas (por ejemplo, los HR de HDA según la definición ACC/AHA de 2017 fueron 1.17 [IC 95%, 0.87-1.56] en NHANES [n = 1,012 eventos] y 1.02 [95% CI, 0.92-1.14] en CLUE II [n = 1,497 eventos]).

En conclusión, en este análisis de adultos de EE. UU., la prevalencia estimada de HDA fue más común cuando se definió en la guía de PA del ACC/AHA de 2017 en comparación con la guía JNC7. Sin embargo, HDA no se asoció significativamente con un mayor riesgo de resultados cardiovasculares.

PUNTOS CLAVE

Pregunta ¿Cuál es la prevalencia de la HDA en los Estados Unidos cuando se define en la guía de PA 2017 del ACC/AHA frente a la guía del JNC7 de 2003 y cuál es el pronóstico de las personas con HDA según la definición ACC/AHA 2017?

Hallazgos En un estudio transversal representativo a nivel nacional de EE.UU. que incluyó a 9,590 adultos, la prevalencia estimada de HDA basada en la guía ACC/AHA 2017 vs la guía JNC7 fue de 6.5% vs 1.3%, respectivamente. En un análisis longitudinal que incluyó a 8,703 adultos, no hubo una asociación significativa entre HDA según lo definido por la guía ACC/AHA 2017 y la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica.

Significado de HDA según lo definido por la guía de PA del ACC/AHA 2017 puede no estar asociada con un mayor riesgo de resultados cardiovasculares.

Semaglutida Oral: Revisión

Bucheit JD, Pamulapati LG, Carter N, Malloy K, Dixon DL and Sisson EM. **Oral Semaglutide: A Review of the First Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist** *Diabetes Technology & Therapeutics* Vol. 22, No. 1 Reviews

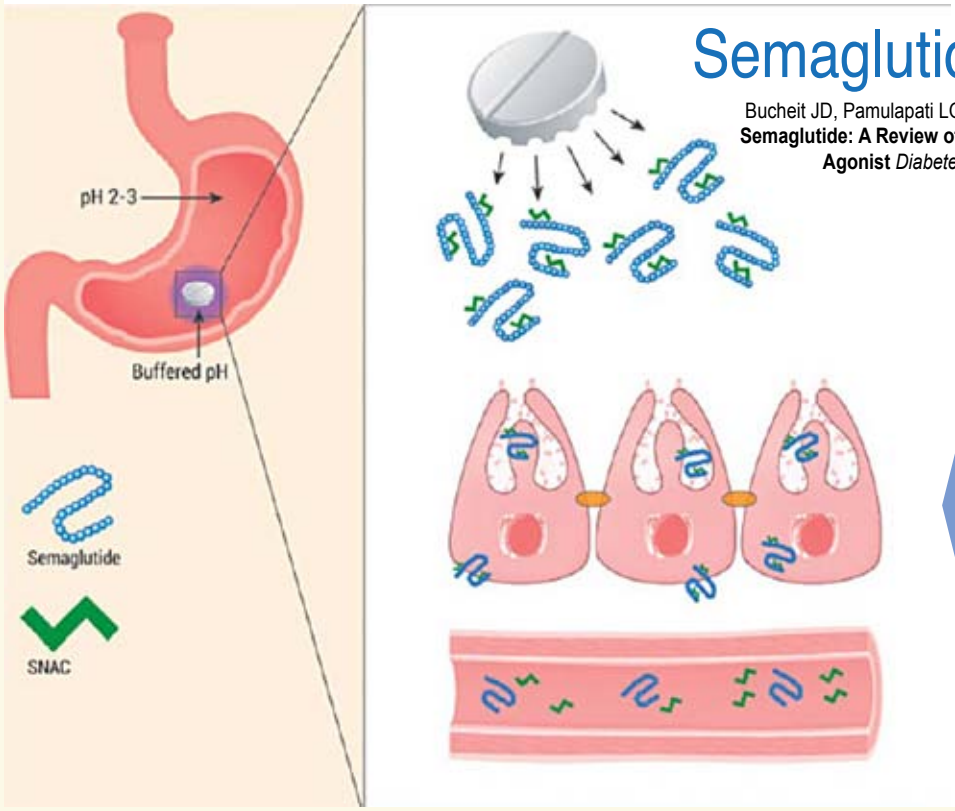


Figure 1: Absorption Mechanics of Oral Semaglutide Co-Formulated with SNAC
A schematic depicting oral semaglutide co-formulated with SNAC in tablet form undergoing dissolution and absorption in the stomach. As the tablet erodes in the stomach, semaglutide and SNAC are released. SNAC exerts a local buffering effect, depicted as the purple area surrounding the tablet. The buffering effect protects semaglutide from degradation by the stomach enzyme, pepsin. Without pepsin induced peptide destruction in the stomach, semaglutide stays weakly and noncovalently associated with SNAC molecules as it travels transcellularly across the gastric membrane. Once SNAC and semaglutide reach systemic circulation, the two molecules disassociate.8

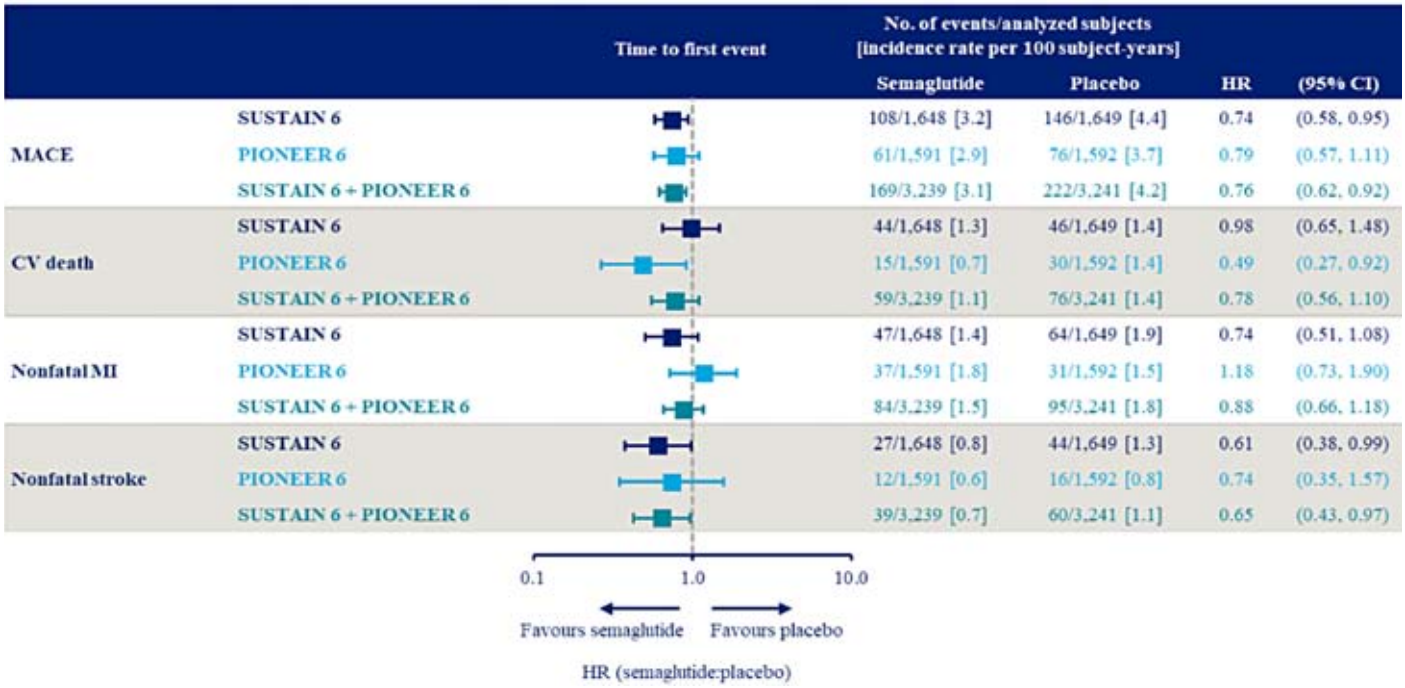
Los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (AR GLP-1) son altamente efectivos para reducir la hemoglobina A1c (HbA1c) y facilitar la pérdida de peso. Cuatro agentes en la clase GLP-1 RA, albiglutida, liraglutida, dulaglutida y semaglutida, también tienen efectos cardioprotectores. Sin embargo, la administración subcutánea de estos agentes sigue siendo una razón importante para su subutilización.

MENSAJE A LLEVAR

- Esta revisión presenta los datos actuales sobre el primer agonista oral del receptor GLP-1, semaglutida. La seguridad y eficacia de este medicamento se estudiaron en los ensayos PIONEER, que mostraron que la semaglutida oral era segura y similar en eficacia a las formulaciones subcutáneas. Los efectos secundarios de la formulación oral, en su mayoría relacionados con GI, también fueron similares.
- Aunque todavía está a la espera de la aprobación de la FDA, la nueva coformulación de semaglutida como medicamento oral presenta una alternativa importante a la administración subcutánea, que puede conducir a una mayor adherencia a la medicación entre pacientes con diabetes tipo 2.

Semaglutida: SUSTAIN y PIONER

Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, Lingvay I, Sørrig R, Treppendahl MB et al. **Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk**. *Cardiometabolic Disease and Diabetes* 2020, january 28



Investigar los efectos de la semaglutida versus los comparadores en los principales eventos CV adversos (MACE: muerte cardiovascular [CV], infarto de miocardio no fatal [IM] e ictus no fatal) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) en SUSTAIN (semaglutida subcutánea) y PIONEER (semaglutida oral) ensayos en subgrupos de riesgo CV variable.

Realizaron análisis post hoc de datos individuales a nivel de paciente combinados de SUSTAIN 6 y PIONEER 6 para evaluar MACE y HF. MACE fueron analizados en sujetos con y sin: enfermedad CV establecida y/o enfermedad renal crónica; IM previo o ictus; y previa IC. MACE en los ensayos de eficacia glucémica SUSTAIN y PIONEER también se evaluaron.

En el SUSTAIN 6 y PIONEER 6 combinados, la HR para el efecto de semaglutida vs placebo en el MACE general fue de 0.76 (IC 95%: 0,62-0,92), que se debió principalmente al efecto sobre el ictus no fatal (HR 0.65 (95% CI 0.43, 0.97)). La HR para la hospitalización por IC fue de 1.03 (IC 95%: 0.75-1,40). Los HR para MACE fueron <1.0 en todos los subgrupos, excepto aquellos con IC previa (HR 1.06 (IC 95% 0.72, 1.57)); Los valores P para la interacción del subgrupo sobre el efecto del tratamiento fueron >0.05, excepto para la IC (0.046). En los ensayos combinados de eficacia glucémica, la HR para el efecto de semaglutida versus comparadores en MACE fue de 0.85 (IC 95%: 0.55-1.33).

En conclusion, en el SUSTAIN y PIONEER combinados, la semaglutida (GLP1a) mostró efectos consistentes en MACE vs los comparadores a través de variable riesgo CV. No se observó ningún efecto de semaglutida sobre MACE en sujetos con insuficiencia cardíaca previa.

MENSAJE PARA LLEVAR

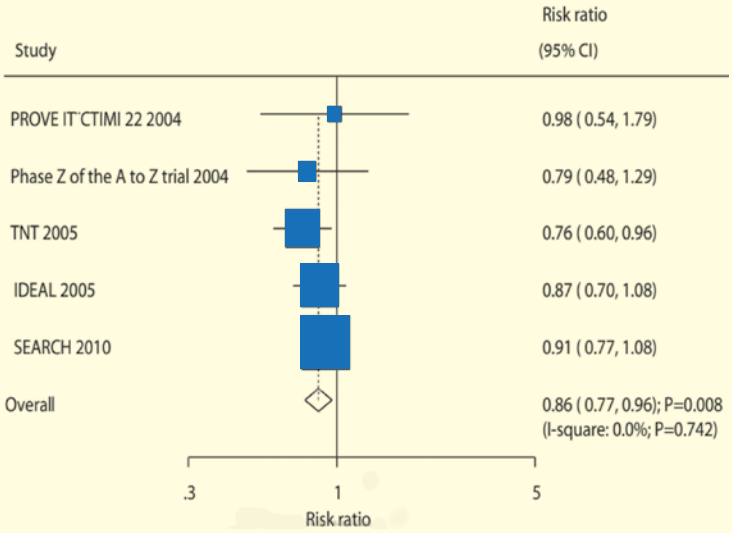
Este estudio realizó un análisis post hoc de los datos a nivel del paciente para investigar el efecto que la semaglutida (oral y subcutánea) vs los comparadores tuvieron sobre los eventos CV adversos mayores (MACE) y la hospitalización por IC. Se estudiaron varios subgrupos, incluidos pacientes con y sin antecedentes de enfermedad CV o enfermedad renal crónica y pacientes con factores de riesgo CV únicamente. Se encontró que el uso de semaglutida reduce el riesgo de MACE en pacientes con DM tipo 2 con alto riesgo de eventos CV.

La semaglutida demostró un efecto constante sobre MACE en personas con DM tipo 2 con diversos grados de riesgo CV, pero no se encontró ningún efecto en personas con insuficiencia cardíaca previa.

Un metaanálisis del riesgo de ictus en pacientes con CAD y terapia hipolipemiante

Xie C, Zhu M, Hu Y, Wang K. **Effect of intensive and standard lipid-lowering therapy on the progression of stroke in patients with coronary artery syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials**. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*: December 24, 2019 - Volume Publish Ahead of Print - Issue

Los pacientes que han experimentado un evento coronario también corren el riesgo de sufrir complicaciones aterotrombóticas cerebrales. En este metanálisis se evaluaron los beneficios o daños del uso de estatinas de alta intensidad y dosis altas versus las estatinas intermedias y dosis baja.



Se compilaron los conjuntos de datos de 5 grandes estudios de prevención secundaria resultados cardiovasculares. Los estudios incluidos fueron PROVE-IT, ensayo A-Z, TNT, IDEAL y SEARCH. El número de pacientes incluidos fue de 39, 612. Los estudios individuales incluyeron entre 4,162 y 12, 064 participantes. Durante un período de seguimiento de 3.0 a 6.7 años, 1, 236 pacientes experimentaron un derrame cerebral. Los pacientes fueron tratados con atorvastatina de uso intensivo en tres estudios, se seleccionó simvastatina en los 2 estudios restantes. En general, el riesgo de accidente cerebrovascular se redujo en un 14% en los pacientes que fueron tratados con dosis altas de estatinas en comparación con los pacientes que usaron una dosis baja de estatinas. En los estudios individuales, solo el estudio TNT informó una reducción significativa del 24% en los accidentes cerebrovasculares, los 4 estudios restantes no mostraron una diferencia significativa entre los tratamientos intensivos y los tratamientos estándar.

Los autores sugieren que esto se debe al diseño del estudio, que se centra en los puntos finales compuestos, el tamaño de muestra insuficiente, así como la diferencia en el tipo de estatinas y el potencial de disminución de c-LDL asociado. El análisis de subgrupos sí indicó que algunos de los subgrupos eran más propensos a experimentar beneficios con estrategias intensivas de reducción de lípidos. Los ancianos (> 60 años), los hombres, los diabéticos, los hipertensos, los pacientes con IM anteriores y los pacientes que también fueron diagnosticados con enfermedad vascular periférica tenían más probabilidades de obtener beneficio.

Los pacientes post ictus cardioembólico deben tratarse con estatinas

Kusznir Vitturi B, Jose Gagliardi R. **The role of statins in cardioembolic stroke**. *Journal of clinical neuroscience*: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia 2019. http://www.ncbi. nlm.nih. gov/pubmed/?term=31874811

En pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, los efectos protectores de las estatinas están firmemente establecidos, en gran medida, por los resultados positivos observados en el estudio SPARCL que comparó atorvastatina 80 mg versus placebo en pacientes con ictus postisquémico. Los accidentes cerebrovasculares embólicos tienen una etiología diferente, y los beneficios o daños de las estatinas no se han explorado completamente en esta categoría de pacientes.

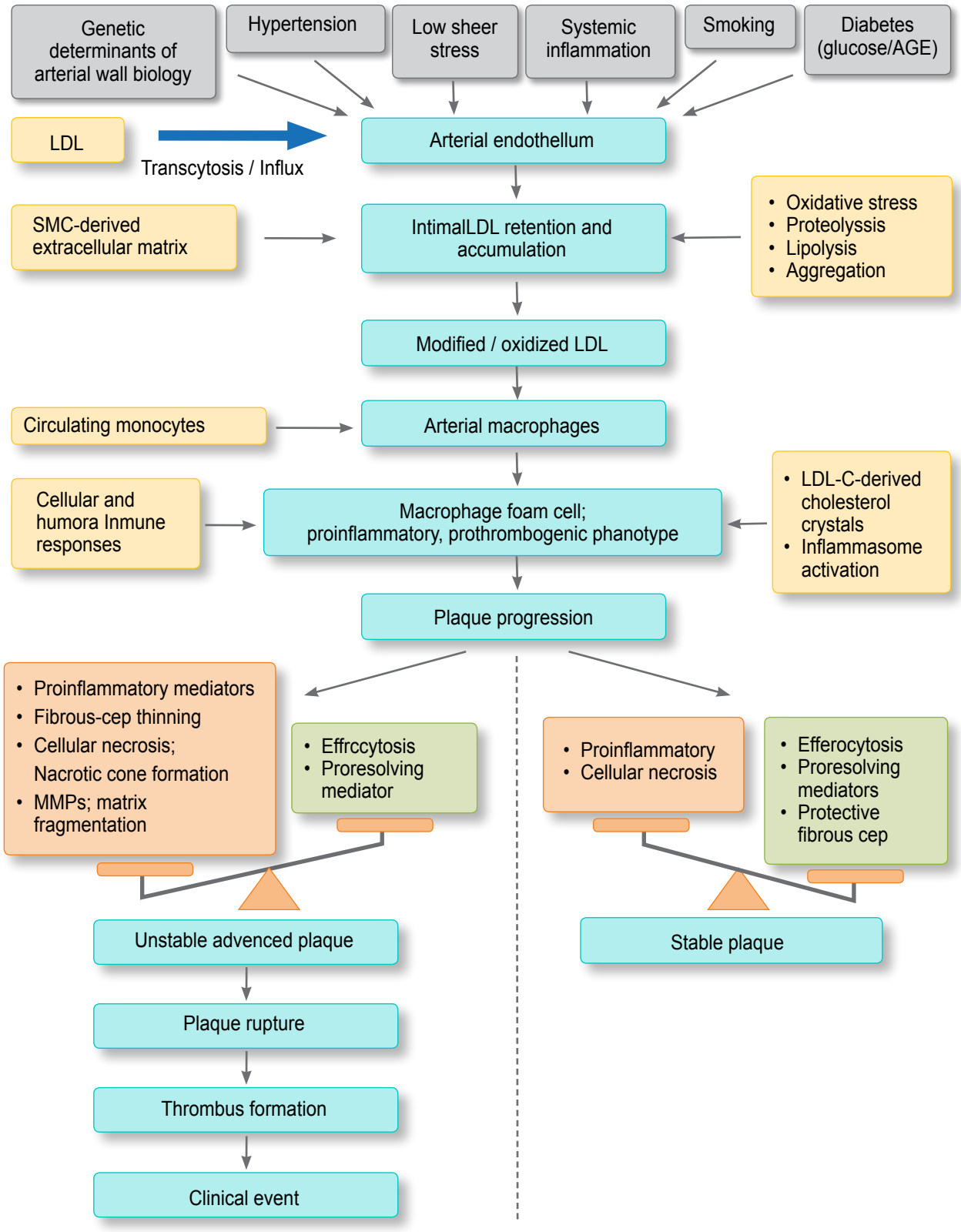
En este estudio prospectivo de cohorte observacional de un solo instituto, los pacientes ingresados en la unidad de Neurología de un hospital universitario terciario de São Paulo (enero de 2016 - junio de 2018) por un primer ictus isquémico cardioembólico fueron invitados a participar. Los pacientes fueron tratados con simvastatina 20 mg, simvastatina 40 mg, estatina de alta intensidad o sin estatina. El período de seguimiento fue de dos años, utilizando visitas de consulta o entrevistas telefónicas. Los puntos finales fueron el resultado funcional, la recurrencia del accidente cerebrovascular, el MACE y la mortalidad.

En total se incluyeron 91 pacientes en el estudio, 18 pacientes no usaron estatinas (19.8%), simvastatina 20 mg en 30 pacientes (33.0%), simvastatina 40 mg en 38 pacientes (41.7%) y estatina de alta potencia en cinco pacientes (5.5%). La mayoría de los pacientes no usaban estatinas, antes de su accidente cerebrovascular embólico (n= 78.85%). Se iniciaron estatinas en 37 (40.6%) de los participantes, y se observó el uso continuo de estatinas durante el período de seguimiento en 30 (41%) frente a 10 (13.7%) que dejaron de tomar estatinas. El riesgo de recurrencia fue menor solo en los pacientes que usaron simvastatina 40 mg, OR 0.28 (0.10-0.80; P = 0.02). Los participantes que detuvieron las estatinas tenían más probabilidades de tener un resultado funcional deficiente, OR: 0.05 (0.006-0.46; P=0002). Los pacientes que permanecieron adherentes a las estatinas tenían más probabilidades de experimentar mejores resultados funcionales, 0R: 2.28 (0.82-6.30; P = 0.05), esta tendencia se observó en ambos grupos que usaron simvastatina 40 mg o estatinas de alta intensidad en comparación con los otros subgrupos (P <0.01).

Los autores concluyeron que los pacientes que experimentaron un accidente cerebrovascular cardio-embólico podrían beneficiarse de las estatinas, evitando las recurrencias y mejorando los resultados funcionales. El diseño y el tamaño de este estudio proporcionan evidencia limitada, pero justifica ensayos aleatorios más amplios y diseñados adecuadamente para confirmar estos resultados preliminares.

Las lipoproteínas de baja densidad causan enfermedad cardiovascular aterosclerótica: Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis

Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. **Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel.** *European Heart Journal* (2020) 0, 1–28 doi:10.1093/eurheartj/ehz962



Para la casa. La lipoproteína de baja densidad (LDL) y la aterobiología. Resumen de los principales mecanismos subyacentes a la entrada, retención y acumulación de partículas de LDL en la pared de la arteria, y los sucesivos eventos de flujo descendente impulsados por LDL que son centrales para la compleja patogénesis de la aterotrombosis. Las lesiones de estrías grasas intermedias se caracterizan por la acumulación subintimal de células espumosas de macrófagos. EDAD, productos finales de glicación avanzada; LDL-C, LDL-colesterol; MMPs, metalopeptidasas de matriz

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) comienza temprano, incluso en la infancia. Las imágenes no invasivas en el estudio PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) revelaron que el 71% y el 43% de los hombres y mujeres de mediana edad, respectivamente, tienen evidencia de aterosclerosis subclínica. La evidencia extensa de estudios de intervención epidemiológica, genética y clínica ha demostrado indiscutiblemente que la lipoproteína de baja densidad (LDL) es causal en este proceso, como se resume en la primera declaración de consenso sobre este tema. ¿Cuáles son los mecanismos biológicos clave? ¿Sin embargo, eso subyace en el papel central de LDL en la fisiopatología compleja de ASCVD, un proceso de enfermedad crónica y multifacética de por vida, que finalmente culmina en un evento aterotrombótico?

Esta segunda declaración de consenso sobre la causalidad de LDL analiza la biología establecida y recientemente emergente de ASCVD a nivel molecular, celular y tisular, con énfasis en la integración de los mecanismos fisiopatológicos centrales. Los componentes clave de este enfoque integrador incluyen la consideración de factores que modulan la aterogenicidad de LDL en la pared arterial y los efectos posteriores ejercidos por las partículas de LDL en el proceso aterogénico dentro del tejido arterial.

Aunque el LDL se reconoce inequívocamente como la principal fuerza impulsora en el desarrollo de ASCVD y sus principales secuelas clínicas, está emergiendo evidencia del papel causal de otras lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apoB) en ASCVD. Consideración detallada de los diversos mecanismos por los cuales estas lipoproteínas, incluidas las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus restos [a menudo denominadas lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)] y lipoproteína (a) [Lp (a)], contribuyen no solo a la fisiopatología subyacente de ASCVD sino también potencialmente a eventos aterotrombóticos.

Los componentes fisiopatológicos y genéticos de ASCVD no se entienden completamente. Se tiene una comprensión incompleta, por ejemplo, de los factores que controlan la penetración y retención íntima de LDL, y las respuestas inmunoinflamatorias posteriores de la pared arterial al depósito y modificación de LDL. La progresión de la enfermedad también se ve afectada por factores genéticos y epigenéticos que influyen en la susceptibilidad de la pared arterial a la formación y progresión de la placa. Los datos recientes indican que estos diversos aspectos fisiopatológicos son clave para facilitar una estratificación de riesgo superior de los pacientes y optimizar la intervención para prevenir la progresión de la aterosclerosis. Además, más allá de la progresión de la aterosclerosis, hay preguntas relacionadas con los mecanismos de regresión de la placa y la estabilización inducida después de una marcada reducción del colesterol LDL por agentes hipolipemiantes. Finalmente, la posible implicación de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y su proteína principal, apoAI, como un modulador potencial de la aterogenicidad de LDL sigue sin resolverse. Por lo tanto, correspondía a este Panel de Consenso identificar y resaltar las piezas faltantes de este complejo rompecabezas como áreas objetivo para futuras investigaciones clínicas y básicas, y potencialmente para el desarrollo de terapias innovadoras para disminuir la creciente carga clínica de ASCVD.

Hipercolesterolemia familiar un problema global de salud

Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community. **Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia A Global Call to Action**. *JAMA Cardiol*. Published online January 2, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2019.5173

Figure. The Global Call to Action for Familial Hipercholesterolemia (FH)

Countries Represented in the Global Call to Action

Recomendations
Raise awareness
Advocate
Screen, test, and diagnose
Treat FH
Gaurantee care for severe and homozygous FH
Develop family-based care plans
Research and implement
Fund FH registries
Understand value and cost

There are 334 million people affected by FH every sex, race, and ethnicity; 90% are undiagnosed.
The participating countries are Argentina, Australia, Austria Belgium, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Czech Republic, Denmark, Egypt, France, Germany, Greece, Hungary, India, Iraq, Italy, Japan, Latvia, Malta, Mexico, The Netherlands, Norway, Oman, Philippines, Portugal, Romania, Slovenia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey. United Arab Emirates, United Kingdom, United States, Uruguay, and Venezuela.

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético subdiagnosticado y no tratado que conduce a la morbilidad y mortalidad prematuras debido a la enfermedad aterosclerótica cardiovascular. La HF afecta a 1 de cada 200 a 250 personas en todo el mundo de todas las razas y grupos étnicos. La falta de conocimiento general de la HF entre la comunidad médica y publica ha resultado en que solo el 10% de la población de HF sea diagnosticada y tratada adecuadamente.

La Organización Mundial de la Salud reconoció a HF como una prioridad de salud pública en 1998 durante una reunión de consulta en Ginebra, Suiza. El informe de la Organización Mundial de la Salud destacó 11 recomendaciones para abordar la HF en todo el mundo, desde el diagnóstico y el tratamiento hasta el cribado familiar y la educación. La investigación desde el informe de 1998 ha aumentado la comprensión y la conciencia de la HF, particularmente en áreas especializadas, como la cardiología y la lipidología. Sin embargo, en los últimos 20 años, ha habido poco progreso en la implementación de las 11 recomendaciones para prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura en toda una generación de familias con HF.

En 2018, la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar y la Federación Mundial del Corazón convocaron a la comunidad internacional de HF para actualizar las 11 recomendaciones. Se celebraron dos reuniones: una en la Cumbre Global de la Fundación HF 2018 y la otra durante el Congreso Mundial de Cardiología y Salud Cardiovascular 2018. Cada reunión sirvió como plataforma para que la comunidad de HF examinara las recomendaciones originales, evaluara las brechas y proporcionara comentarios sobre las recomendaciones re-

visadas. El Llamado a la acción mundial sobre la HF representa a las personas con HF, líderes de defensa, expertos científicos, responsables políticos y los autores originales del informe de la Organización Mundial de la Salud de 1998. Los asistentes de 40 países aportaron perspectivas sobre HF de las regiones de ingresos bajos, medios y altos. Se crearon tablas que enumeran el apoyo gubernamental específico del país para la atención de HF, las declaraciones y guias científicas internacional y específica de HF existentes en el país, los registros de HF internacionales y específicos de cada país, y las organizaciones de defensa de HF conocidas en todo el mundo.

En conclusión, al adoptar las 9 recomendaciones actualizadas de política pública creadas para este documento, que abarcan la concienciación; apoyo; cribado, pruebas y diagnóstico; tratamiento; cuidado familiar; registros; investigación; y el costo y el valor, los países individuales tienen la oportunidad de prevenir la enfermedad cardíaca aterosclerótica en sus ciudadanos portadores de un gen asociado con HF y, probablemente, todos aquellos con hipercolesterolemia severa también.

Mejorar el control lipídico: Sociedad Española de Cardiologia

Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Barrios V, Cequiere A, Cosìn-Sales J et al. **Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología**. *Rev Esp Cardiol*. 2019. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.07.024

Tabla 2
Clasificación de la terapia hipolipemiante según su eficacia terapéutica para reducir el cLDL

Intensidad de reducción de cLDL	Alternativas terapéuticas
Reducción extrema (76-85%)	Tratamiento hipolipemiante máximo de base más inhibidores de PCSK9*: • Evolocumab 140 mg (~85%) • Alirocumab 75 mg (~76%) • Alirocumab 150 mg (~85%)
Reducción muy elevada (60-75%)	Estatinas potentes+ezetimiba: • Atorvastatina 40-80 mg+ezetimiba 10 mg • Rosuvastatina 10-40 mg+ezetimiba 10 mg
Reducción elevada (50-59%)	Estatina alta potencia: • Atorvastatina 40-80 mg • Rosuvastatina 20-40 mg Estatina potencia intermedia+ezetimiba: • Simvastatina 20-40 mg+ezetimiba 10 mg • Pravastatina 40 mg+ezetimiba 10 mg • Lovastatina 40 mg+ezetimiba 10 mg • Fluvastatina 80 mg+ezetimiba 10 mg • Pitavastatina 2-4 mg+ezetimiba 10 mg • Atorvastatina 10-20 mg+ezetimiba 10 mg • Rosuvastatina 5 mg+ezetimiba 10 mg
Reducción moderada (30-49%)	Estatina de potencia intermedia: • Atorvastatina 10-20 mg • Rosuvastatina 5-10 mg • Simvastatina 20-40 mg • Pravastatina 40 mg • Lovastatina 40 mg • Pitavastatina 2-4 mg • Fluvastatina XL 80 mg Estatina baja potencia+ezetimiba: • Simvastatina 10 mg+ezetimiba 10 mg • Pravastatina 20 mg+ezetimiba 10 mg • Lovastatina 20 mg+ezetimiba 10 mg • Fluvastatina 40 mg+ezetimiba 10 mg • Pitavastatina 1 mg+ezetimiba 10 mg

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
Adaptado de Masana et al.[26–28] y Mostaza et al.[29].
* En general se recomienda iniciar con dosis máximas de inhibidores de PCSK9 para conseguir desde el principio la máxima reducción posible del cLDL.

El control actual de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en el paciente con enfermedad cardiovascular ateroesclerotica es muy escaso y esto se asocia con un aumento del riesgo de que se presenten complicaciones cardiovasculares. Ademas, cuanto mas tarde se logren dichos objetivos, el riesgo será mayor. Esto se debe principalmente a un uso insuficiente de las terapias hipolipemiantes actualmente disponibles. De hecho, con los tratamientos actuales (estatinas, ezetimiba e inhibidores de la proteína PCSK9), la mayoría de los pacientes en prevencion secundaria debería lograr los objetivos de control del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Por estos motivos, en el presente documento promovido por la Sociedad Española de Cardiologia se proponen 3 algoritmos de abordaje sencillos y facilmente aplicables, que abarcan la mayoria de las situaciones clínicas que nos podemos encontrar en los pacientes con cardiopatía isquemica, con el doble objetivo de lograr controlar a la mayoría de los pacientes y hacerlo lo antes posible, ya que el beneficio en prevención secundaria depende del riesgo y del tiempo.

Descenso intensivo de C-LDL en la prevención de eventos vasculares: Metaanálisis

Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL et al **Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants**. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 36–49

Los beneficios del tratamiento reductor del c-LDL para la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica están bien establecidos. Sin embargo, la medida en que estos efectos difieren según el c-LDL basal, el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la presencia de comorbilidades sigue siendo incierta.

Realizaron una búsqueda sistemática en la literatura (MEDLINE, Embase y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, desde el inicio hasta el 15 de junio de 2019) para ensayos controlados aleatorios de estatinas, ezetimiba e inhibidores de PCSK9 con al menos 1000 años/paciente de seguimiento. Se realizaron metaanálisis y meta-regresiones de efectos aleatorios para evaluar el riesgo de eventos vasculares mayores (un compuesto de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular isquémico no mortal o revascularización coronaria) por 1 mmol /L (38.7 mg / dL) reducción en las concentraciones de c-LDL.

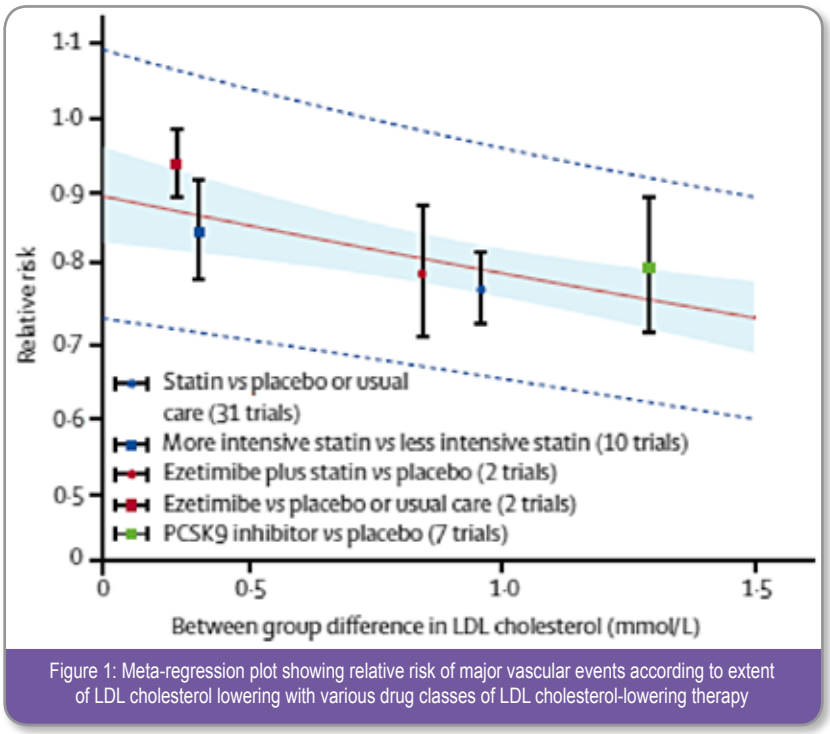


Figure 1: Meta-regression plot showing relative risk of major vascular events according to extent of LDL cholesterol lowering with various drug classes of LDL cholesterol-lowering therapy

Los resultados 327,037 pacientes de 52 estudios se incluyeron en el metanálisis. Cada reducción de 1 mmol/L en el c-LDL se asoció con una reducción del riesgo relativo (RR) del 19% para eventos vasculares mayores (RR 0.81 [IC 95% 0.78–0.84]; p <0.0001). Se encontraron reducciones similares (por reducción de 1 mmol/L en el c-LDL) en ensayos con participantes con c-LDL 2.60 mmol/L o menos, 2.61–3 .40 mmol /L, 3.41–4.10 mmol/L, y más de 4.1 mmol/L (p = 0.232 para interacción); y en un subgrupo de pacientes que tenían un c-LDL basal menos de 2.07 mmol/L (80 mg/dL; RR 0.83 [IC 95% 0.75–0.92]; p = 0.001) . Encontramos mayores reducciones de RR en pacientes con un riesgo menor de enfermedad CV aterosclerótica a 10 años (cambio en RR por 10% menor enfermedad CV aterosclerótica a 10 años 0.97 [IC 95% 0.95–0.98]; p <0.0001) y en pacientes a edades más tempranas a través de una edad media de 50-75 años (cambio en RR por 10 años de edad más joven 0.92 [0.83–0.97]; p = 0.015). No encontramos diferencias en la reducción de RR para los participantes con o sin diabetes (p = 0.878 para la interacción) y enfermedad renal crónica (p = 0.934 para la interacción).

En conclusión, por cada reducción de c-LDL de 1 mmol/L, la reducción del riesgo de eventos vasculares mayores es independiente del c-LDL inicial o la presencia de diabetes o enfermedad renal crónica. Los pacientes con un riesgo cardiovascular más bajo y una edad más joven podrían tener una reducción relativa similar en el riesgo con las terapias para reducir el c-LDL y los estudios futuros deberían investigar los beneficios potenciales de una intervención más temprana.

INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO

Evidencia antes de este estudio

Las estatinas, la ezetimiba y los inhibidores de la PCSK9 reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, la medida en que los efectos de este tratamiento difieren al comenzar la concentración de c-LDL, el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la presencia de comorbilidades sigue siendo incierta.

Valor agregado de este estudio

Descubrieron que la reducción del riesgo de eventos vasculares importantes es proporcional al grado de reducción del c-LDL, independientemente de la concentración basal de c-LDL, y persiste en pacientes con c-LDL basal menos de 2.07 mmol/L. No encontraron diferencias en la reducción del riesgo relativo para pacientes con enfermedad renal crónica o diabetes. Encontraron una tendencia a una mayor reducción del riesgo relativo entre los pacientes con menor riesgo cardiovascular y una edad más joven, aunque estos hallazgos solo generan hipótesis. En todas las clases de medicamentos para reducir el c-l LDL, la única evidencia de reacciones adversas a los medicamentos fue una mayor incidencia de aumento de aminotransferasas y creatina quinasa con estatinas y aumento de las reacciones en el sitio de inyección con inhibidores de PCSK9.

Implicaciones de toda la evidencia disponible.

La reducción del riesgo es independiente de la concentración basal de c-LDL para cada reducción de 1 mmol/L en el c-LDL, lo que sugiere que la concentración de detección sola no debe usarse como una indicación a favor o en contra del tratamiento. Parece que no existe un umbral por debajo del cual la terapia para reducir el c-LDL no reduzca aún más el riesgo de eventos vasculares mayores. Las pautas deben centrarse en la reducción absoluta del c-LDL en lugar de la reducción porcentual. Los pacientes con menor riesgo cardiovascular y una edad más joven podrían tener una reducción relativa similar en el riesgo con las terapias para reducir el c-LDL y los estudios futuros deberían investigar el papel de una intervención más temprana.

CVD-Real 3: Resultados renales con iSGLT2

Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, et al. **Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study** *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 27–35

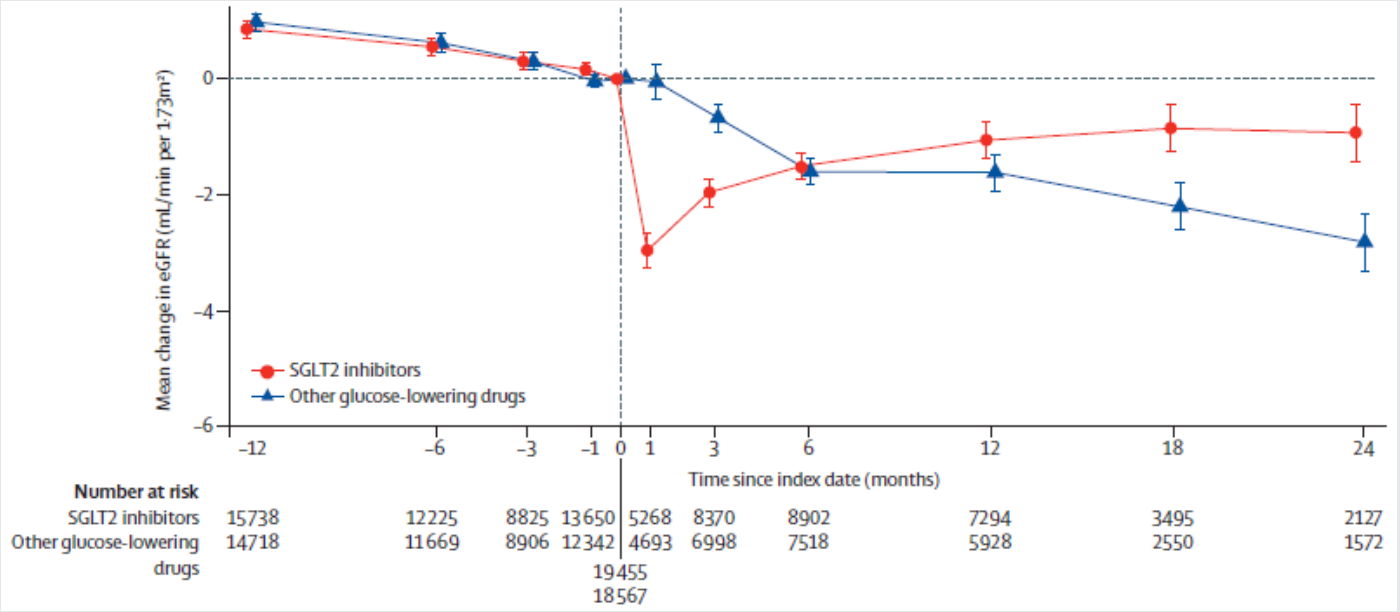


Figure 2: Change in eGFR over time before and after initiation of SGLT2 inhibitors or other glucose-lowering drugs (on treatment)
Error bars show 95% CI. Numbers below the graph refer to the number of patients at each timepoint. The eGFR slope calculation was calculated from baseline, accounting for the acute dip in eGFR in the SGLT2 inhibitor group. As a result of the acute decrease in eGFR followed by a small increase in eGFR during the remainder of the follow-up, the overall eGFR slope was positive despite the change from baseline at the end of follow-up being negative. eGFR=estimated glomerular filtration rate. SGLT2=sodium-glucose co-transporter-2.

Los ensayos de resultados cardiovasculares y renales han demostrado que los inhibidores del SGLT2 retrasan la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con DM 2 con o sin enfermedad renal crónica. El objetivo de este estudio fue evaluar si estos beneficios se extienden a los pacientes con DM 2 tratados en la práctica clínica habitual.

El CVD-REAL 3 fue un estudio de cohorte observacional multinacional en el que los nuevos usuarios de inhibidores de SGLT2 y otros fármacos reductores de la glucosa con mediciones de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) antes y después (dentro de los 180 días) del inicio se identificaron mediante llamados, registros médicos y registros nacionales en Israel, Italia, Japón, Taiwán y el Reino Unido. Los puntajes de propensión para el inicio del inhibidor de SGLT2 se desarrollaron en cada país, con una correspondencia 1:1 con los iniciadores de otros fármacos reductores de la glucosa. Puntuación de propensión incluida (además de otras variables clínicas y demográficas) eGFR basal y pendiente de eGFR antes del inhibidor de SGLT2 u otro fármaco reductor de glucosa. La medida de resultado principal fue la tasa de disminución de la TFGe calculada con un modelo de regresión mixta lineal. Se calcularon y agruparon las diferencias en la pendiente de eGFR entre los inhibidores de SGLT2 y otros fármacos reductores de la glucosa. También evaluaron un resultado compuesto de 50% de disminución de TFGe o enfermedad renal terminal.

Después del emparejamiento de propensión, hubo 35,561 episodios de inicio de tratamiento en cada grupo, desde 65,231 pacientes individuales. Dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina y luseogliflozina representaron el 57.9%, 34.1%, 5.7%, 1.4%, 0.5% y 0.4% de los episodios de iniciación del inhibidor de SGLT2, respectivamente. Al inicio del estudio, 29,363 (41.3%) de 71,122 iniciaciones fueron en mujeres, la edad media fue de 61.3 años, la HbA1c media fue de 72 mmol/mol (8. 71%) y la TFGe media fue de 90.7 mL /min por 1.73 m². Durante el seguimiento, el inicio del inhibidor de SGLT2 se asoció con una disminución reducida de la TFGe (diferencia en la pendiente de los inhibidores de SGLT2 frente a otros fármacos reductores de glucosa 1.53 mL/ min por 1.73 m² por año, IC 95% 1. 34–1.72, p <0.0001). Durante un seguimiento medio de 14.9 meses, se produjeron 351 resultados renales compuestos: 114 (3.0 eventos por 10 000 pacientes-año) entre los iniciadores de inhibidores de SGLT2 y 237 (6.3 eventos por 10 000 pacientes-año) entre los iniciadores de otros medicamentos reductores de la glucosa (HR 0.49, IC 95% 0.35–0.67; p <0.0001). Estos hallazgos fueron consistentes entre países (feterogeneidad 0.10) y subgrupos preespecificados.

En este gran estudio internacional en el mundo real de pacientes con DM 2, el inicio de la terapia con inhibidores de SGLT2 se asoció con una tasa más lenta de disminución de la función renal y un menor riesgo de eventos renales importantes en comparación con el inicio de otros medicamentos para reducir la glucosa. Estos datos sugieren que los beneficios de los inhibidores de SGLT2 en la función renal identificados en ensayos clínicos parecen ser ampliamente generalizables para la práctica clínica.

INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO

Evidencia antes de este estudio

Se realizaron búsquedas en PubMed para todas las publicaciones en inglés desde el 1 de enero de 2000 hasta el 1 de septiembre de 2019, utilizando los términos de búsqueda “SGLT2”, “inhibidor de SGLT2”, “enfermedad renal crónica”, “nefropatía” y “evidencia del mundo real”. Los análisis secun-

darios de los ensayos de resultados CV y un ensayo dedicado de resultados renales han demostrado que los inhibidores del SGLT2 retrasan la progresión de la enfermedad renal y reducen los resultados renales importantes en pacientes con DM 2. Los beneficios de los inhibidores de SGLT2 para reducir el riesgo de eventos CV e insuficiencia cardíaca en una amplia población de pacientes con DM 2 tratada en la práctica clínica se informó previamente en el estudio CVD-REAL. Sin embargo, se desconoce si los beneficios renales que se observan en los ensayos clínicos se extienden a una gama más amplia de pacientes tratados en la práctica clínica.

\Valor agregado de este estudio

Hasta donde sabemos, el estudio CVD-REAL 3 es el primero en evaluar la asociación entre la inhibición de SGLT2 y la preservación de la función renal en comparación con otros medicamentos reductores de glucosa en bases de datos de práctica clínica de pacientes con DM 2 en el mundo real. Los resultados muestran que la inhibición de SGLT2 se asoció con una tasa anual significativamente más lenta de cambio de eGFR en comparación con el tratamiento con otros medicamentos hipoglicemiantes. Además, el inicio de los inhibidores de SGLT2 en comparación con el inicio de otros medicamentos para reducir la glucosa se asoció con un riesgo 51% menor de un resultado compuesto de una disminución del 50% en la tasa de filtración glomerular estimada o enfermedad renal en etapa terminal. Este efecto fue consistente en todos los países y subgrupos preespecificados.

Implicaciones de toda la evidencia disponible.

La evidencia disponible sugiere que los efectos protectores renales de los inhibidores de SGLT2 como se informa en los ensayos clínicos se extienden a la población de pacientes más amplia tratada en la práctica clínica.

Efectos a largo plazo con terapia multifactorial en DM2

Griffin SJ, Rutten GEHM, Khunti K, Witte DR, Lauritzen T, Sharp SJ et al. **Long-term effects of intensive multifactorial therapy in individuals with screen-detected type 2 diabetes in primary care: 10-year follow-up of the ADDITION-Europe cluster randomised trial**. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 925–37

El estudio internacional multicéntrico ADDITION-Europe investigó el efecto de promover el tratamiento intensivo de múltiples factores de riesgo entre las personas con DM 2 detectada por cribado durante 5 años. Aquí se informan los resultados de un análisis de seguimiento post-hoc de 10 años de ADDITION-Europe para establecer si se han mantenido las diferencias en el tratamiento y los factores de riesgo CV y para evaluar los efectos sobre los resultados cardiovasculares.

	Routine care (n=1379)	Intensive treatment (n=1678)	Intensive treatment versus routine care	
			Hazard ratio (95% CI)	I^2 (%)
Primary endpoint				
Composite cardiovascular events	211 (15·3%)	232 (13·8%)	0·87 (0·73–1·04)*	0
Components of primary endpoint				
Cardiovascular death	47 (3·4%)	60 (3·6%)	0·97 (0·69–1·37)	0
Myocardial infarction	48 (3·5%)	48 (2·9%)	0·72 (0·48–1·08)	59·8%
Stroke	43 (3·1%)	38 (2·3%)	0·74 (0·48–1·16)	0
Revascularisation	73 (5·3%)	80 (4·8%)	0·87 (0·64–1·17)	24·5%
Amputation	0	6 (0·4%)	–	–
All-cause mortality	219 (15·9%)	246 (14·7%)	0·90 (0·76–1·07)	0
Mortality by cause				
Cardiovascular disease	47 (3·4%)	60 (3·6%)	–	–
Malignant disease	99 (7·2%)	112 (6·7%)	–	–
Suicide, violence, or accident	4 (0·3%)	5 (0·3%)	–	–
Infection	10 (0·7%)	14 (0·8%)	–	–
Renal failure	3 (0·2%)	4 (0·2%)	–	–
Hypoglycaemia	0 (0·0%)	0 (0·0%)	–	–
Other (non-cardiovascular) cause	36 (2·6%)	32 (1·9%)	–	–
Non-classifiable or unknown death	20 (1·5%)	19 (1·1%)	–	–

Hazard ratios were first estimated within each country using Cox regression with robust SEs to allow for clustering within practice, and then combined across countries via fixed-effects meta-analysis. I^2 is an estimate of the heterogeneity between countries. *A p value of 0·14 was calculated for primary endpoint only.

Table 3: Cardiovascular events and all-cause mortality at 10-year follow-up

Pacientes de cuatro centros (Dinamarca, Cambridge [Reino Unido], Leicester [Reino Unido] y los Países Bajos) fueron asignados aleatoriamente por una lista generada por computadora para proporcionar detección seguida de atención de rutina de DM, o detección seguida de tratamiento intensivo tratamiento multifactorial. Los programas de detección escalonada basados en la población entre las personas de 40 a 69 años (50 a 69 años en los Países Bajos), entre abril de 2001 y diciembre de 2006, identificaron pacientes con DM 2. La asignación se ocultó a los pacientes. Después del seguimiento de 5 años, no se hicieron intentos para mantener las diferencias en el tratamiento entre los grupos de estudio. En este informe, realizaron un análisis post-hoc de los resultados cardiovasculares y renales durante 10 años después de la asignación al azar, incluido un seguimiento de 5 años después de la intervención. Al igual que en el ensayo original, el criterio de valoración primario fue un compuesto del primer evento CV, incluida la mortalidad cardiovascular, la morbilidad cardiovascular (infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal), revascularización y amputación no traumática, hasta el 31 de diciembre de 2014 Los análisis se basaron en el principio de intención de tratar. ADICION-Europa está registrada en ClinicalTrials.gov, NCT00237549.

Los resultados 343 prácticas generales fueron asignados aleatoriamente a la atención de diabetes de rutina (n = 176) o al tratamiento multifactorial intensivo (n = 167). 317 de estas prácticas generales (157 en el grupo de atención de rutina, 161 en el grupo de tratamiento intensivo) incluyeron pacientes elegibles entre abril de 2001 y diciembre de 2006. De las 3,233 personas con diabetes detectada en pantalla, 3,057 aceptaron participar (1,379 en el grupo de atención de rutina, 1,678 en el grupo de tratamiento intensivo), pero a los 10 años de seguimiento, 14 se perdieron durante el seguimiento y 12 se retiraron, dejando 3,031 para ingresar al análisis de seguimiento de 10 años. La duración media del seguimiento fue de 9. 61 años (SD 2.99). Las reducciones sostenidas durante 10 años después del diagnóstico fueron evidentes para el peso corporal, la HbA1c, la presión arterial y el colesterol en ambos grupos de estudio, pero las diferencias entre grupos identificadas a 1 y 5 años se atenuaron en el seguimiento de 10 años. A los 10 año, 443 participantes tuvieron un primer evento cardiovascular y 465 murieron. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la incidencia del resultado compuesto primario (16.1 por 1000 personas-año en el grupo de atención de rutina versus 14.3 por 1000 personas-año en el grupo de tratamiento HR 0.87, IC 95% 0.73–1.04; p = 0.14) o mortalidad por cualquier causa (15.6 vs 14.3 por 1000 personas-año; HR 0.90, 0.76–1.07).

En conclusión, se pueden lograr reducciones sostenidas en la glucemia y los factores de riesgo cardiovascular relacionados a lo largo de 10 años entre las personas con diabetes detectada en atención primaria. Las diferencias en el tratamiento prescrito y los factores de riesgo cardiovascular en

los 5 años posteriores al diagnóstico no se mantuvieron a los 10 años, y la diferencia en los eventos CV y la mortalidad no fue significativa.

INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO

Evidencia antes de este estudio

Se realizaron búsquedas en PubMed para los estudios publicados desde el inicio de la base de datos hasta el 4 de junio de 2018, evaluando el efecto de las intervenciones multifactoriales sobre la enfermedad CV y la mortalidad en pacientes con DM 2, utilizando los términos de búsqueda "intervención multifactorial", "enfermedad cardiovascular", "mortalidad "Y" diabetes ". No hubo restricción en la calidad del estudio o el idioma. El riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad se redujo a la mitad mediante un tratamiento multifactorial intensivo en el estudio Steno-2 entre 160 pacientes con alto riesgo CV con DM 2 y microalbuminuria de larga evolución. En el estudio J-DOIT3, que incluyó a 2,542 pacientes que habían estado viviendo con DM durante 8.5 años, el riesgo de accidente cerebrovascular se redujo a la mitad por el tratamiento multifactorial intensivo. Sin embargo, aparte de los informes anteriores del ensayo ADDITION-Europe, no identificamos ningún estudio que evaluara el efecto del tratamiento multifactorial temprano en el curso de la enfermedad.

Valor agregado de este estudio

Se ha demostrado que las personas detectadas con DM 2 tienen altos niveles de factores de riesgo CV potencialmente modificables y que lograr un buen control de estos, incluida la glucemia, durante 10 años después del diagnóstico es factible en la atención primaria y seguro. Las diferencias en el tratamiento entre el manejo intensivo y los grupos de atención de rutina en este ensayo fueron más pequeñas que las de los estudios STENO-2 y J-DOIT3 y se restringieron a los primeros 5 años después del diagnóstico. A los 5 años, la tasa de eventos CV a los 10 años no fue significativamente menor en el grupo de tratamiento intensivo que en el grupo de atención de rutina, con un posible efecto más evidente en pacientes de 60 años o más, lo que sugiere un posible efecto heredado de tratamiento multifactorial intensivo de los factores de riesgo temprano en el curso de la enfermedad.

Implicación de toda la evidencia disponible.

En el contexto del tratamiento individualizado en la atención primaria, los pacientes y los profesionales deben estar seguros de que las reducciones sostenidas en la glucemia y los factores de riesgo CV relacionados durante 10 años después de la detección por cribaje son alcanzables y seguros. Aunque sigue habiendo incertidumbre acerca de la rentabilidad del cribado basado en la población, las personas con DM 2 podrían beneficiarse de la detección temprana y el inicio del tratamiento de múltiples factores de riesgo.

Metformina vs sulfonilureas en DM2 con enfermedad renal crónica

Whitlock RH, Hougen I, Komenda P, Rigatto C, Clemens KK, Tangri N. **A Safety Comparison of Metformin vs Sulfonylurea Initiation in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study**. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95(1):90-100

TABLE 3. HRs With 95% CIs and *P* Values of Cox Proportional Hazards Regression Models of Metformin vs Sulfonylurea Overall and by eGFR Category

	Outcomes					
	All-Cause Mortality		Cardiovascular Events		Major Hypoglycemic Episodes	
Overall	HR (95% CI)	*P*	HR (95% CI)	*P*	HR (95% CI)	*P*
Unadjusted	0.28 (0.24-0.33)	<.001	0.34 (0.29-0.41)	<.001	0.08 (0.05-0.11)	<.001
IPTW adjusted	0.48 (0.40-0.58)	<.001	0.67 (0.52-0.86)	002	0.14 (0.09-0.20)	.001
eGFR type (mL/min/1.73 m^2) IPTW adjusted	HR (95% CI)	Interaction *P*	HR (95% CI)	Interaction *P*	HR (95% CI)	Interaction *P*
≥90	0.38 (0.27-0.53)	Reference	0.64 (0.41-1.00)	Reference	0.14 (0.08-0.26)	Reference
60-89	0.42 (0.31-0.56)	.66	0.79 (0.52-1.20)	.49	0.12 (0.07-0.24)	.77
45-59	0.92 (0.53-1.61)	.008	0.86 (0.45-1.64)	.46	0.24 (0.05-1.13)	.55
30-44	0.85 (0.46-1.57)	.03	0.62 (0.30-1.29)	.96	0.03 (0.01-0.23)	.15
<30	1.51 (0.58-3.95)	.008	0.56 (0.18-1.69)	.82	0.46 (0.10-2.08)	.15

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; HR = hazard ratio; IPTW = inverse probability of treatment weight.

El objetivo fue comparar la seguridad de metformina frente a sulfonilureas en pacientes con DM2 por estadio de enfermedad renal crónica (ERC).

En este estudio de cohorte retrospectivo incluyó adultos en Manitoba, Canadá, con DM 2, una incidencia de prescripción de monoterapia para metformina o una sulfonilurea y una medición de creatinina sérica desde el 1 de abril de 2006 hasta el 31 de marzo de 2017. Los pacientes fueron estratificados. por tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en los siguientes grupos: TFGe de 90 o más, 60 a 89, 45 a 59, 30 a 44, o menos de 30 mL/min/1,73 m2. Los resultados incluyeron mortalidad por todas las causas, eventos cardiovasculares y episodios de hipoglucemia importantes. Las características iniciales se usaron para calcular los puntajes de propensión y realizar un análisis de ponderación de probabilidad inversa del tratamiento, y el grupo eGFR se examinó como un modificador del efecto para cada resultado.

La cohorte consistió en 21,996 individuos (19,990 usuarios de metformina y 2,006 usuarios de sulfonilurea). El uso de metformina se asoció con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas ([HR], 0.48; IC 95%, 0.40-0.58; P <.001), eventos CV (HR, 0.67; IC 95%, 0.52-0.86; P¼.002), y episodios hipoglucémicos mayores (HR, 0.14; IC 95%, 0.09-0.20; P <.001) en comparación con sulfonilureas. La ERC fue un modificador significativo del efecto de la mortalidad por todas las causas (P¼.002), pero no para eventos cardiovasculares o episodios de hipoglucemia importantes.

En conclusión, la monoterapia con sulfonilurea se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, episodios de hipoglucemia importantes y eventos CV en comparación con la metformina. Aunque la presencia de ERC atenuó el beneficio de mortalidad, la metformina puede ser una alternativa más segura a las sulfonilureas en pacientes con ERC.

Gastroparesia diabética

Bharucha AE, Kudva YC, and Prichard DO. **Diabtic Gastroparesis**. *Endocrine Reviews* 40: 1318 – 1352, 2019

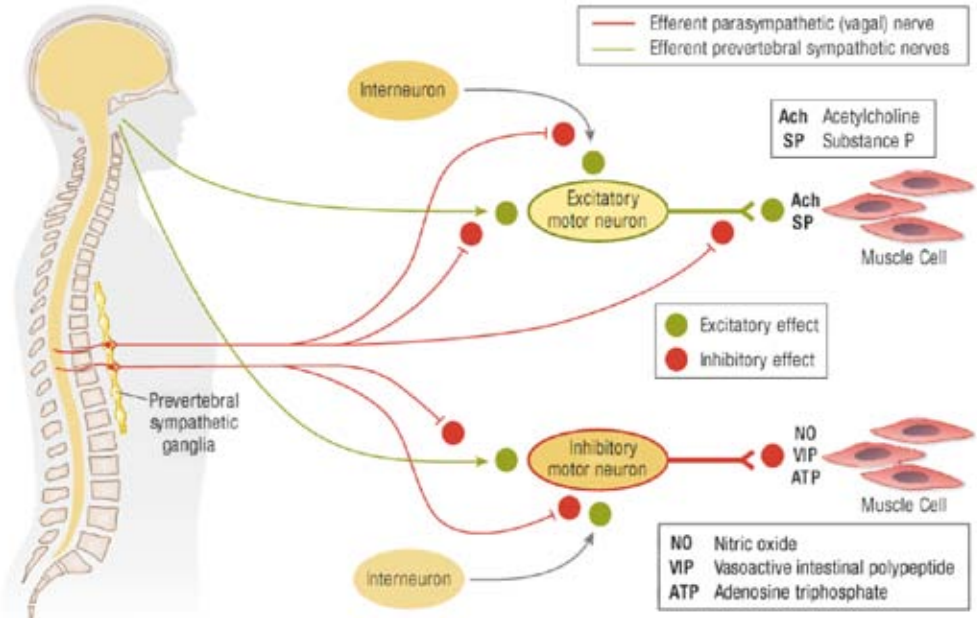


Figure 1. Schematic representation of enteric and extrinsic mechanisms that control GI motility. Antegrade peristalsis, the motor pattern resulting in aborad propulsion, results from proximal contraction mediated by excitatory neurotransmitters, coordinated with distal relaxation mediated by inhibitory neurotransmitters. The sympathetic neural input, which is primarily mediated by presynaptic and prejunctional inhibition of acetylcholine release via adrenergica receptors, can tonically inhibit antegrade peristalsis in the viscus and stimulates tonic contraction of the sphincters (not shown).

Esta revisión cubre la epidemiología, la fisiopatología, las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de la gastroparesia diabética, y más ampliamente la gastroenteropatía diabética, que abarca todas las manifestaciones gastrointestinales de la diabetes mellitus. Hasta el 50% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 y control glucémico subóptimo han retrasado el vaciamiento gástrico (GE), que puede documentarse con gammagrafía, pruebas de aliento con C o una cápsula de motilidad inalámbrica; el resto tiene GE normal o rápida.

Muchos pacientes con GE retrasada son asintomáticos; otros tienen dispepsia (es decir, indigestión leve a moderada, sin o con un retraso leve en GE) o gastroparesia, que es un síndrome caracterizado por síntomas gastrointestinales superiores moderados a severos y GE retrasada que sugiere, pero no está acompañado, de obstrucción de la salida gástrica. La gastroparesia puede perjudicar notablemente la calidad de vida, y hasta el 50% de los pacientes tienen ansiedad y / o depresión significativa. A menudo, la distinción entre dispepsia y gastroparesia se basa en el juicio clínico y no en criterios establecidos. La hiperglucemia, la neuropatía autonómica e inflamación neuromuscular entérica y lesión están implicadas en la patogénesis de la GE retrasada. Alternativamente, hay datos limitados que sugieren que la GE retrasada puede afectar el control glucémico.

El manejo de la gastroparesia diabética se guía por la gravedad de los síntomas, la magnitud de la GE retrasada y el estado nutricional. Las opciones iniciales incluyen modificaciones dietéticas, nutrición oral suplementaria y medicamentos antieméticos y procinéticos. Los pacientes con síntomas más graves pueden requerir una gastrostomía de ventilación o yeyunostomía y/o estimulación eléctrica gástrica. Los enfoques terapéuticos más nuevos y prometedores incluyen agonistas del receptor de grelina y agonistas selectivos del receptor de 5-hidroxitriptamina.

Enlace epigenético entre la terapia con estatinas y la diabetes tipo 2

Ochoa-Rosales C, Portilla-Fernandez E, Nano J, Wilson R, Lehne B, Mishra PP, et al. **Epigenetic Link Between Statin Therapy and Type 2 Diabetes**. *Diabetes Care* 2020 Feb; dc191828

El objetivo fue nvestigar el papel de la epigenética en el efecto diabetógeno de las estatinas comparando la metilación del ADN (DNAm) entre usuarios de estatinas y no usuarios en un estudio de asociación de todo el epigenoma en sangre.

Cinco participantes de los estudios de cohorte (n = 8,270) se clasificaron como usuarios de estatinas cuando estaban en tratamiento con estatinas en el momento de la evaluación de ADNm con Illumina 450K o matriz EPIC u otros usuarios no corrientes. Se investigaron las asociaciones de ADNm con varios resultados como incidencia de DM 2, glucosa en plasma, insulina y resistencia a la insulina (HOMA de resistencia a la insulina [HOMA-IR]), así como con la expresión génica.

Las fases de descubrimiento (n = 6,820) y replicación (n = 1,450) asociaron cinco sitios de ADNm con el uso de estatinas: cg17901584 (1.12 × 10-25 [DHCR24]), cg10177197 (3.94 × 10-08 [DHCR24]), cg06500 161 (2.67 × 10-23 [ABCG1]), cg27243685 (6.01 × 10-09 [ABCG1]) y cg05119988 (7.26 × 10-12 [SC4 MOL]). Dos sitios se asociaron con al menos un rasgo glucémico o DM2. Mayor metilación de cg065 00161 se asoció con mayor glucosa en ayunas, insulina, HOMA-IR y DM 2 (odds ratio 1.34 [IC 95% 1.22, 1.47]). Los análisis de mediación sugirieron que la metilación de ABCG1 media parcialmente el efecto de las estatinas sobre la insulina alta y HOMA-IR. Los análisis de expresión génica mostraron que la exposición a estatinas y la metilación de ABCG1 se asociaron con la regulación negativa de ABCG1, lo que sugiere regulaciones epigenéticas de la expresión de ABCG1. Además, los resultados de insulina y HOMA-IR se asociaron significativamente con la expresión de ABCG1

En conclusion, este estudio arroja luz sobre los posibles mecanismos que vinculan las estatinas con el riesgo de DM 2, proporcionando evidencia sobre el ADNm que media parcialmente los efectos de las estatinas sobre la insulina. Esfuerzos adicionales deberán

desenredar los mecanismos moleculares a través de los cuales las estatinas pueden inducir cambios en el ADNm, lo que podría conducir a la regulación epigenética ABCG1.

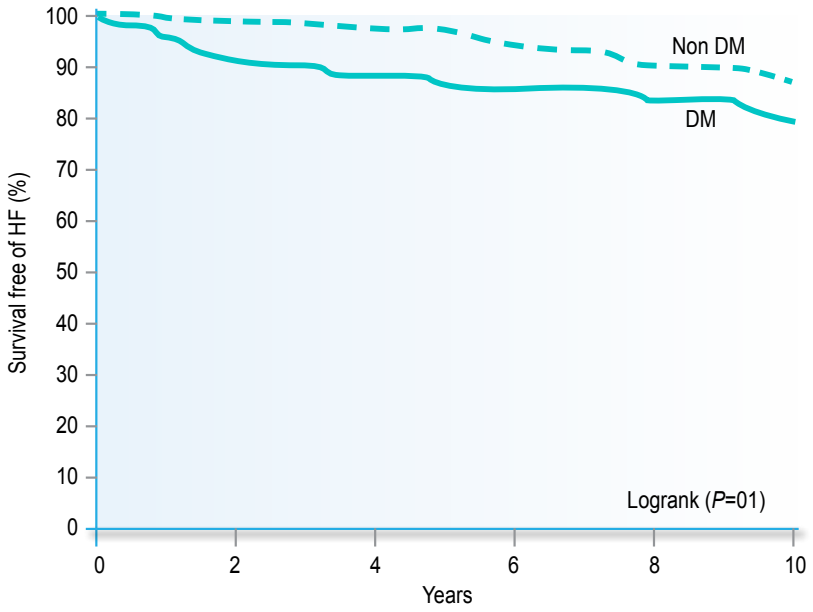
MENSAJE A LLEVAR

- El uso de estatinas es un riesgo de resistencia a la insulina y DM2, aunque el mecanismo es incierto. Debido a que las estatinas están asociadas con cambios epigenéticos que incluyen la metilación del ADN (DNAm), que a su vez está asociada con la fisiopatología de la DM2, los cambios en la DNAm podrían contribuir a este riesgo. En este estudio de asociación de todo el epigenoma que involucró a 8,270 participantes de cinco estudios de cohorte, se comparó el ADNm en usuarios de estatinas y no usuarios, y se examinaron las asociaciones entre el ADNm y los resultados, incluida la resistencia a la insulina y la la incidencia de DM2. El estudio encontró cinco sitios de ADNm asociados con el uso de estatinas; dos sitios se asociaron con DM2 o al menos un rasgo glucémico.
- Estos resultados indican que DNAm media parcialmente el efecto de las estatinas en los rasgos de insulina. Se necesita más investigación para investigar los mecanismos por los cuales las estatinas pueden conducir a cambios en el ADNm. Los pacientes que toman estatinas deben ser monitoreados de cerca por los factores de riesgo para DM2.

Diabetes predictor de insuficiencia cardiaca

Klajda MD, Scott CG, Rodeheffer RJ, and Chen HH, **Diabetes Mellitus Is an Independent Predictor for the Development of Heart Failure: A Population Study**. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(1):124-133

Figure 1. Kaplan-Meier curve illustrates survival free of heart failure (HF) development in patients with vs without (Non DM) diabetes mellitus (DM). Patients with DM had a higher risk for developing HF compared with matched patients without DM numbers in the abstract, text, tables, and figures correspond to the same level of decimal points over 10 years.



El objetivo fue delinear el impacto de la diabetes mellitus (DM) en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en una población comunitaria.

Se trata de un estudio transversal de residentes seleccionados al azar a través del Proyecto de Epidemiología de Rochester, de 45 años o más, del condado de Olmsted desde el 1 de junio de 1997 hasta el 30 de septiembre de 2000. Los encuestados (2042) fueron evaluados de la función sistólica y diastólica utilizando ecocardiografía. Los análisis actuales incluyeron a todos los participantes con DM y se compararon con un grupo de participantes sin DM con una relación 1: 2 para edad, sexo, hipertensión y enfermedad coronaria. Las características basales y los hallazgos de laboratorio y ecocardiografía entre los grupos se compararon junto con las tasas de mortalidad debido a diversas afecciones CV.

Identificaron 116 participantes con DM y 232 participantes emparejados sin DM. Aquellos con DM tenían un índice de masa corporal más alto y niveles de insulina en plasma y glucosa en suero. Aunque las fracciones de eyección del ventrículo izquierdo fueron similares, la relación E/e '(9.7 vs 8.5; P¼.001) fue mayor en DM frente a no DM. Durante un seguimiento de 10.8 años (rango intercuartil, 7.8-11.7), los participantes con DM tuvieron una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca; HR, 2.1; 95% CI, 1.2-3.6; P¼.01) y tasa de Kaplan-Meier a 10 años del 21% (22 de 116) frente al 12% (24 de 232) en comparación con aquellos sin DM. También examinaron el subgrupo de participantes sin disfunción diastólica. En este subgrupo, las personas con DM tenían un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca; HR, 2.5; 95% CI, 1.0-6.3; P¼.04).

Los autores concluyen que en esta cohorte, los participantes con DM tienen una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca durante un período de seguimiento de 10 años, incluso en ausencia de disfunción diastólica subyacente. Estos hallazgos sugieren que la DM es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de IC y respalda el concepto de miocardiopatía DM.

Efectos de los iSGLT2 en la función ventricular izquierda

Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB and Dwivedi G. **The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions** *ESC Heart Failure* 2019; 6: 927–935

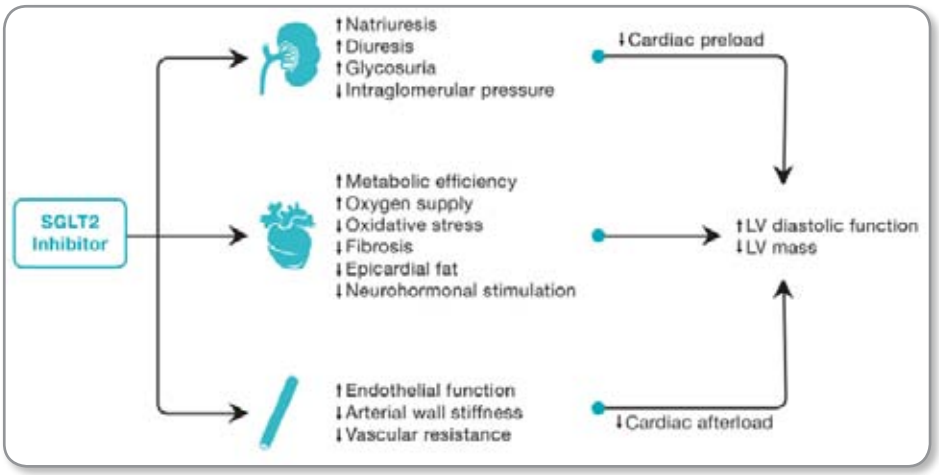


Figure 1 Potential mechanisms for improved left ventricular diastolic function and reduced left ventricular mass with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. LV, left ventricular; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2.

Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2) son una clase única de medicamentos orales anti-hiperglucémicos que actúan para reducir la reabsorción de glucosa en los túbulos proximales renales, mejorando así la excreción urinaria de glucosa. Grandes ensayos aleatorios controlados con placebo en personas con diabetes con alto riesgo cardiovascular han demostrado que los inhibidores de SGLT2 reducen la hospitalización por insuficiencia cardíaca a los pocos meses de comenzar la terapia. Estos hallazgos son de considerable interés, ya que la diabetes está asociada con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. Además, se cree que la hipertrofia ventricular izquierda (LV) y la función diastólica deteriorada son más frecuentes en personas con diabetes.

Aunque se han propuesto muchas hipótesis, los mecanismos subyacentes a través de los cuales los inhibidores de SGLT2 reducen el riesgo de insuficiencia cardíaca en personas con diabetes no se comprenden completamente. Dada la rápida reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca, es concebible que los beneficios de los inhibidores de SGLT2 se deban a efectos hemodinámicos y metabólicos favorables sobre la función del VI. Se han llevado a cabo varios estudios clínicos para investigar el efecto de los inhibidores de SGLT2 en la estructura y función del VI y han encontrado que el índice de masa del VI y la función diastólica mejoran después de la terapia con inhibidores de SGLT2 en personas con diabetes tipo 2. Si estos hallazgos se confirman en futuros estudios que utilizan nuevas modalidades de imágenes cardíacas y grandes ensayos controlados aleatorios, esto traerá una nueva esperanza para la prevención y el manejo de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, para la cual no se ha demostrado que los tratamientos actuales reduzcan la mortalidad.

En la actualidad, los inhibidores de SGLT2 están indicados para el tratamiento de la diabetes tipo 2; sin embargo, se esperan con ansia los resultados de los ensayos en curso en participantes con insuficiencia cardíaca pero sin diabetes. El propósito de esta revisión es resumir el conocimiento actual sobre los efectos de los inhibidores de SGLT2 sobre la función del VI, particularmente los hallazgos de estudios clínicos, mecanismos biológicos propuestos y direcciones futuras.

Asociaciones entre depresión, rigidez arterial y síndrome metabólico en adultos

Dregan A, Rayner L, Davis KAS, Bakolis I, Arias de la Torre J, Das-Munshi J. **Associations Between Depression, Arterial Stiffness, and Metabolic Syndrome Among Adults in the UK Biobank Population Study A Mediation Analysis**. *JAMA Psychiatry*. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.4712 Published online January 29, 2020.

Investigaciones previas han relacionado una historia de depresión con rigidez arterial (RA) durante la mediana edad. El objetivo fue evaluar la asociación de la depresión con RA elevada en la mediana edad e investigar en qué medida esta asociación está mediada por el síndrome metabólico (SMet).

Este estudio de cohorte retrospectivo basado en la población analizó los datos recopilados entre marzo de 2006 y diciembre de 2010 de 124,445 participantes de 40 a 69 años del Biobanco del Reino Unido. Los participantes sin datos sobre RA al inicio del estudio (n = 332,780) o que informaron un diagnóstico previo de enfermedad CV (n = 45,374) no fueron elegibles. El historial de depresión a lo largo de la vida se evaluó mediante una entrevista verbal y un diagnóstico clínico vinculado de depresión en el hospital. El SMet se definió como la presencia de 3 o más de lo siguiente: hipertensión, dislipidemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y circunferencia de cintura aumentada.

Índice RA evaluado periféricamente (ASI) mediante fotopletismografía digital. De 124,445 participantes incluidos con ASI evaluado, 71,799 (57.7%) eran mujeres, y la edad media (DE) fue de 56 (8) años. Un total de 10,304 participantes (8.3%) informaron antecedentes de depresión. Los hallazgos del estudio indicaron una asociación directa significativa entre la depresión y los niveles de ASI (β = 0.25; IC 95%, 0.17-0.32). También se observó una asociación indirecta significativa entre la depresión y los niveles de ASI (β = 0,10; IC 95%, 0.07-0.13), lo que indica que el 29% de la asocia-

ción de depresión con ASI fue mediada por SMet. La proporción de mediación aumentó a 37% cuando se agregó proteína C reactiva a los criterios SMet (asociación directa: β = 0.21; IC 95%, 0.15-0.28; asociación indirecta: β = 0.13; IC 95%, 0.10-0.17) . Con respecto a los componentes de SMet, la asociación indirecta más fuerte fue para la circunferencia de la cintura, representando el 25% de la asociación entre la depresión y los niveles de ASI (asociación directa: β = 0.26; IC 95%, 0.18-0.34; asociación indirecta: β = 0.09; 95 % CI, 0.06-0.11). Entre los hombres, la hipertrigliceridemia representó el 19% de la asociación entre depresión y ASI (asociación directa: β = 0.22; IC 95%, 0.05-0.40; asociación indirecta: β = 0.05; IC 95%, 0.02-0.08).

En conclusión, un tercio de la asociación de la depresión con niveles elevados de ASI durante la mediana edad puede explicarse por procesos inflamatorios combinados a SMet. La circunferencia de cintura poco saludable y la hipertrigliceridemia surgieron como los objetivos potenciales más importantes para las intervenciones preventivas en mujeres y hombres, respectivamente.

PUNTOS CLAVE

Pregunta ¿En qué medida la asociación de la depresión con la rigidez arterial evaluada periféricamente está mediada por el síndrome metabólico?

Resultados En este gran estudio de cohorte basado en la población de 124,445 adultos de 40 a 69 años, hasta un tercio de la asociación de la depresión con la rigidez arterial estuvo mediada por el síndrome metabólico. La adición de inflamación al síndrome metabólico aumentó aún más la proporción de la asociación mediada de la depresión con l a rigidez arterial.

Significado Los datos combinados sobre el síndrome metabólico y la inflamación pueden mejorar la identificación temprana del riesgo cardiovascular futuro entre pacientes adultos con depresión.

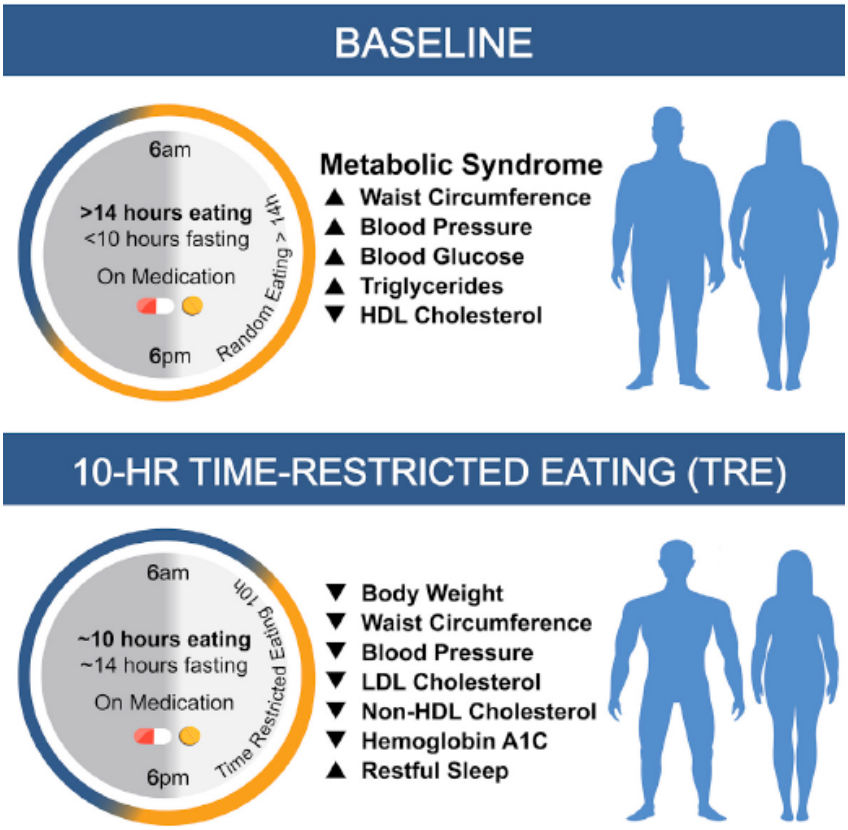
Ayuno intermitente, ¿cual es la clave del éxito?

Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A, Lo H, Fakhouri S, Shoghi A et al. **Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome**. *Cell Metabolism* 2020; 31: 1–13, January 7, 2020

En modelos animales, la alimentación con restricción de tiempo (TRE) puede prevenir y revertir aspectos de las enfermedades metabólicas. La TRE en estudios piloto en humanos reduce los riesgos de enfermedades metabólicas en individuos sanos. Sin embargo, los pacientes con síndrome metabólico diagnosticado a menudo se someten a farmacoterapia, y nunca se ha probado si la TRE puede actuar de forma sinérgica con la farmacoterapia en modelos animales o humanos.

En un estudio de muestra pareada de un solo brazo, 19 participantes con síndrome metabólico y una ventana de alimentación diaria promedio de R14 h, la mayoría de los cuales estaban en una estatina y / o terapia antihipertensiva, se sometieron a 10 h de TRF (toda la ingesta dietética dentro de una ventana de 10 h autoseleccionada constante) durante 12 semanas.

La alimentación restringida en el tiempo condujo a una pérdida de peso, una composición corporal más saludable, una presión arterial más baja y una disminución de los niveles de lípidos que promueven enfermedades cardiovasculares. La TRE es una intervención de estilo de vida potencialmente poderosa que se puede agregar a la práctica médica estándar para tratar el síndrome metabólico



PARA DESTACAR

- La TRE en el síndrome metabólico (SMet) promueve la pérdida de peso
- La TRE en el SMet reduce la circunferencia de la cintura, el porcentaje de grasa corporal y la grasa visceral
- La TRE en SMet reduce la presión arterial, los lípidos aterogénicos y la hemoglobina glucosilada
- Los beneficios de la TRE son “complementos” a las estatinas y a los antihipertensivos

CONTEXTO Y SIGNIFICADO

Las personas con SMet tienen riesgo de DM y enfermedades cardíacas. El tratamiento actual requiere pérdida de peso y cambios en el estilo de vida que son desafiantes; por lo tanto, se necesitan nuevas intervenciones conductuales. Dieta restringida (TRE) de diez horas limita la ingesta diaria de alimentos a una ventana constante de 10 h, creando un ayuno nocturno de 14 h. Los investigadores estudiaron si TRE durante 12 semanas en personas con SMet que reciben atención médica estándar (incluidos medicamentos para reducir el colesterol y la presión arterial) mejora los marcadores de salud.

La TRE condujo a la pérdida de peso, una composición corporal más saludable (incluida la disminución de la circunferencia de la cintura), una PA más baja y niveles de lípidos que promueven enfermedades CV (es decir, niveles de c-LDL) y un sueño más reparador. La TRE podría ser una intervención dietética efectiva para ayudar a las personas con síndrome metabólico.

Dieta grasa y mortalidad en DM2

Jingjing Jiao, Gang Liu, Hyun Joon Shin, Frank B Hu, Eric B Rimm, Kathryn M Rexrode, et al. **Dietary fats and mortality among patients with type 2 diabetes: analysis in two population based cohort studies**. *BMJ* 2019;366: l4009

El objetivo fue evaluar la asociación de los ácidos grasos de la dieta con la mortalidad por enfermedad CV y la mortalidad total entre pacientes con diabetes tipo 2.

Estudio prospectivo, longitudinal de cohorte en 11,264 participantes con DM 2 en el Nurses' Health Study (1980-2014) y Health Professionals Follow-Up Study (1986-2014). La ingesta de grasas en la dieta se evaluó mediante cuestionarios de frecuencia de alimentos validados y se actualizo cada dos o cuatro años. Resultado principal mortalidad total y por enfermedad cardiovascular durante el seguimiento.

Durante el seguimiento, se documentaron 2,502 muertes, incluidas 646 muertes por enfermedad CV. Después del ajuste multivariable, la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) se asoció con una menor mortalidad por enfermedad CV, en comparación con los carbohidratos totales: las razones de riesgo que comparaban el más alto trimestre con el más bajo fueron 0.76 (IC 95%: 0.58 a 0.99; P por tendencia = 0.03) para los AGPI totales, 0.69 (0.52 a 0.90; P = 0.007) para AGPI n-3 marinos, 1,13 (0,85 a 1,51) para el ácido a-linolénico y 0,75 (0,56 a 1,01) para el ácido linoleico. También se observaron asociaciones inversas con la mortalidad total para la ingesta de AGPI totales, AGPI n-3 y ácido linoleico, mientras que los ácidos grasos monoinsaturados de origen animal, pero no vegetal, se asociaron con una mayor mortalidad total. En los modelos que examinaron los efectos teóricos de la sustitución de PUFA por otras grasas, el reemplazo isocalórico del 2% de la energía de los ácidos grasos saturados con PUFA totales o ácido linoleico se asoció con el 13% (HR 0.87, 0.77 a 0.99) o 15% (0.85, 0,73 a 0,99) menor mortalidad por enfermedad cardiovascular, respectivamente. Un reemplazo del 2% de la energía de los ácidos grasos saturados con AGPI totales se asoció con una mortalidad total menor del 12% (HR 0.88, 0.83 a 0.94).

En conclusión, en pacientes con DM 2, una mayor ingesta de AGPI, en comparación con carbohidratos o ácidos grasos saturados, se asocia con una mortalidad total más baja y mortalidad por enfermedad cardiovascular. Estos hallazgos destacan el importante papel de la calidad de la grasa en la dieta en la prevención de enfermedades CV y la mortalidad total entre adultos con DM 2.

QUÉ ES LO QUE YA SE SABE SOBRE ESTE TEMA

Las pautas dietéticas para pacientes con DM recomiendan limitar la ingesta de grasas trans y reemplazar las grasas saturadas con grasas no saturadas para mantener una buena salud.

Estas recomendaciones se basan en gran medida en hallazgos en poblaciones generales. Poco se sabe sobre las asociaciones de grasas dietéticas específicas con la mortalidad por enfermedades CV y totales entre los pacientes con diabetes que han alterado el metabolismo de los macronutrientes.

QUE AGREGA ESTE ESTUDIO

- Entre los pacientes con DM, una mayor ingesta dietética de ácidos grasos poliinsaturados totales (AGPI), ácido a-linolénico, ácido linoleico y AGPI n-3 marinos se asocia con una mortalidad total más baja
- La ingesta de grasas monoinsaturadas de origen animal se asocia con una mayor mortalidad total
- En un modelo isocalórico, reemplazar teóricamente los ácidos grasos saturados con AGPI, especialmente el ácido linoleico, se asocia con una menor mortalidad por enfermedad cardiovascular
- El aumento de los PUFA en la dieta, especialmente el ácido linoleico y los PUFA marinos n-3, en reemplazo de los ácidos grasos saturados, puede facilitar la supervivencia a largo plazo entre pacientes con diabetes

La carne, aves, no el pescado, pueden aumentar el riesgo de ECV

Zhong VW, Van Horn L, Greenland P, Carnethon MR, Ning H, Wilkins JT, et al. **Associations of Processed Meat, Unprocessed Red Meat, Poultry, or Fish Intake With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality**. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2019.6969 Published online February 3, 2020.

Aunque se han establecido las asociaciones entre la ingesta de carne procesada y las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la mortalidad por todas las causas, las asociaciones de consumo de carne roja, pollo o pescado sin procesar con ECV y mortalidad por todas las causas aún son inciertos. El objetivo fue Identificar las asociaciones de la carne procesada, la carne roja no procesada, la ingesta de aves o pescado con incidencia de ECV y mortalidad por todas las causas.

Este estudio de cohorte analizó datos a nivel individual de participantes adultos en 6 estudios de cohorte prospectivos en los Estados Unidos. Se recogieron datos de dieta de referencia de 1985 a 2002. Los participantes fueron seguidos hasta el 31 de agosto de 2016. Exposiciones: Carne procesada, carne roja no procesada, aves o pescado como variables continuas. Principales resultados y medidas HR y diferencia de riesgo absoluto de 30 años (ARD) para ECV incidente (punto final compuesto de enfermedad coronaria, ictus, insuficiencia cardíaca y muertes por ECV) y mortalidad por todas las causas, en función de cada ingesta de 2 porciones por semana para asociaciones monotónicas o 2 versus 0 porciones por semana para asociaciones no monotónicas.

Entre los 29,682 participantes (edad media [DE] al inicio del estudio, 53.7 [15.7] años; 13,168 [44.4%] hombres y 9,101 [30.7%] autoidentificados como no blancos), 6,963 de incidencia de eventos CV y 8,875 de muertes por toda causa fueron adjudicadas durante un seguimiento medio (rango intercuartil) de 19.0 (14.1-23.7) años. Las asociaciones de ingesta de carne procesada, carne roja, pollo o pescado sin procesar con enfermedad CV incidente y mortalidad por cualquier causa fueron monótonas (P para no linealidad ≥ .25), excepto para la asociación no monotónica entre el consumo de carne procesada y la incidencia de ECV (P para no linealidad = .006). La ingesta de carne procesada (HR ajustada, 1.07 [IC 95%, 1.04-1.11]; ARD ajustada, 1.74% [IC 95%, 0.85% -2.63%]), carne roja sin procesar (HR ajustada, 1.03 [IC 95%, 1.01-1.06]; ARD ajustada, 0.62% [IC 95%, 0.07% -1.16%]), o aves de corral (HR ajustada, 1.04 [IC 95%, 1.01-1.06]; ARD ajustada, 1.03% [IC 95%, 0.36% -1.70%]) se asoció significativamente con la incidencia de ECV. La ingesta de pescado no se asoció significativamente con ECV (HR ajustada, 1.00 [IC 95%, 0.98-1.02]; ARD ajustada, 0.12% [IC 95%, -0.40% a 0.65%]). Ingesta de carne procesada (HR ajustada, 1.03 [IC 95%, 1.02-1.05]; ARD ajustada, 0.90% [IC 95%, 0.43% -1.38%]) o carne roja sin procesar (HR ajustada, 1.03 [IC 95%, 1.01-1.05]; ARD ajustada, 0.76% [IC 95%, 0.19% -1.33%]) se asoció significativamente con la mortalidad por todas las causas. La ingesta de aves de corral (HR ajustada, 0.99 [IC 95%, 0.97-1.02]; ARD ajustada, −0.28% [IC 95%, -1.00% a 0.44%]) o pescado (HR ajustada, 0.99 [IC 95%, 0.97 -1,01]; la ARD ajustada, -0,34% [IC 95%, -0,88% a 0,20%]) no se asoció significativamente con la mortalidad por todas las causas.

En conclusión, estos hallazgos sugieren que, entre los adultos de EE. UU., una mayor ingesta de carne procesada, carne roja no procesada o aves de corral, pero no pescado, se asoció significativamente con un pequeño mayor riesgo de incidencia de ECV, mientras que una mayor ingesta de carne procesada o carne roja no procesada, pero no aves de corral o pescado, se asoció significativamente con un pequeño aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas. Estos hallazgos tienen importantes implicaciones para la salud pública y deberían justificar nuevas investigaciones.

Puntos clave

Pregunta ¿El consumo de carne procesada, carne roja no procesada, aves o pescado está asociado con enfermedades cardiovasculares incidentes y mortalidad por todas las causas?

Hallazgos En este estudio de cohorte de 29,682 adultos estadounidenses agrupados de 6 estudios de cohorte prospectivos, el consumo de carne procesada, carne roja no procesada o aves de corral se asoció significativamente con la enfermedad cardiovascular incidente, pero el consumo de pescado no. La ingesta de carne procesada o carne roja no procesada se asoció significativamente con la mortalidad por todas las causas, pero no la ingesta de aves de corral o pescado.

Significado Los hallazgos de este estudio parecen tener implicaciones críticas para la salud pública dado que los comportamientos dietéticos son modificables y la mayoría de las personas consumen estos 4 tipos de alimentos diariamente o semanalmente.

MENSAJE A LLEVAR

- Este análisis evaluó la asociación entre la ingesta dietética de carne procesada, carne roja, pollo y pescado sin procesar y la enfermedad cardiovascular incidente (ECV) y la mortalidad por todas las causas en 29,682 adultos (edad media, 53,7 años) de seis estudios prospectivos de cohorte en los Estados Unidos. La evaluación dietética basal se obtuvo entre 1985 y 2002, y los pacientes fueron seguidos posteriormente durante una mediana de 19,0 años. La mayor ingesta de carne procesada, carne roja no procesada y aves de corral, pero no pescado, se asociaron significativamente con un pequeño aumento del riesgo de ECV incidente. La mayor ingesta de carne procesada o carne roja no procesada, pero no de aves de corral o pescado, se asoció significativamente con un pequeño aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas.
- Los resultados de este estudio dietético tienen importantes implicaciones para la salud pública y merecen una investigación adicional.

Riesgo cardiovascular siguiendo al tratamiento con metformina en pacientes con DM2

Zhang K, Yang W, Dai H, Deng Z. **Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from meta-analysis.** *Diabetes Res Clin Pract*. February 2020; 160: 108001. https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(19)31471-8/fulltext

La terapia farmacológica para la DM2 ha demostrado beneficios en términos de reducir los niveles elevados de glucosa en sangre y reducir las complicaciones microvasculares. Sin embargo, el impacto de la metformina en los resultados cardiovasculares adversos y la mortalidad cardiovascular es menos claro. Llevaron a cabo este metanálisis en todos los estudios publicados para estimar el riesgo cardiovascular general después del tratamiento con metformina en pacientes con DM2.

Se realizaron búsquedas en todas las bases de datos de PubMed, Embase y CNKI (Infraestructura de conocimiento nacional de China) para todos los artículos. El odds ratio (OR) correspondiente al intervalo de confianza del 95% (IC 95%) se utilizó para evaluar el riesgo cardiovascular después del tratamiento con metformina en pacientes con DM2.

Recolectaron 16 estudios que incluyeron 25 comparaciones con 1,160.254 pacientes de DM2 y 701,843 pacientes de DM2 después del tratamiento con metformina. Los resultados encontraron evidencia estadística de un riesgo CV significativamente menor asociado con el siguiente tratamiento con metformina en pacientes con DM 2 (OR = 0.57, IC 95% = 0.48-0.68), tanto en la mortalidad (OR = 0.44, IC 95% = 0.34-0.57) como en la incidencia (OR = 0.73, IC 95% = 0.59-0.90).

En conclusión, este metaanálisis indicó que después del tratamiento con metformina en pacientes con DM2 se asoció con una disminución del riesgo CV, tanto en la mortalidad como en la incidencia. Sin embargo, la heterogeneidad entre los estudios puede afectar potencialmente los resultados finales.

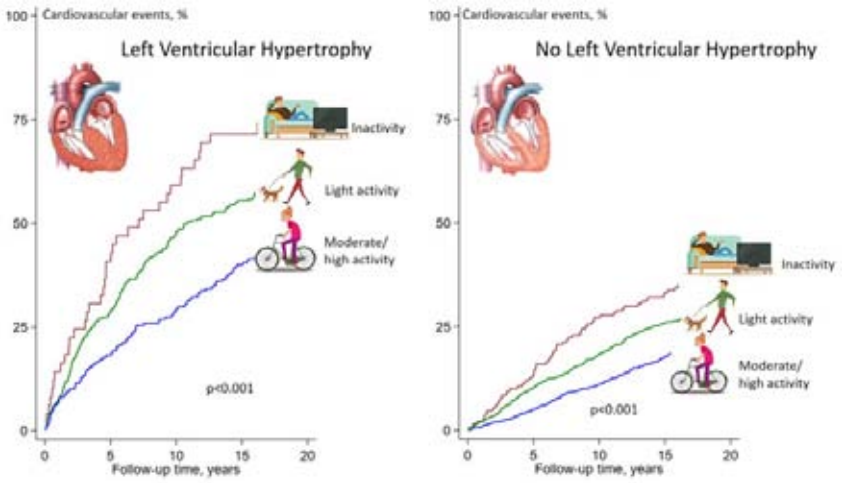
MENSAJE PARA LLEVAR

- En este metanálisis, el riesgo CV después del tratamiento con metformina se evaluó en pacientes con DM2 mediante el examen de 16 estudios que incluyeron 25 comparaciones. A través de estos estudios, se analizaron datos de 701,843 pacientes con DM2 después del tratamiento con metformina y 1,160,254 pacientes con DM2. Se encontró una disminución significativa del riesgo CV (mortalidad e incidencia) asociada con el tratamiento con metformina en pacientes con DM2.
- El uso de metformina en pacientes con DM2 se asocia con una disminución del riesgo CV.

Actividad física y masa ventricular izquierda

Joseph G, Marott JL Biering-Sørensen T, Johansen MN, Saevereid HA, Nielsen G, et al. **Level of Physical Activity, Left Ventricular Mass, Hypertension, and Prognosis.** Originally published30 Dec 2019https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14287Hypertension.;0:HYPERTENSIONAHA.119.14287

La hipertrofia ventricular izquierda es un fuerte predictor de pronóstico en la hipertensión. La actividad física se asocia con una mayor masa ventricular izquierda, pero también reduce el riesgo de resultados cardiovasculares. Los objetivos fueron explorar si (1) la presencia de hipertensión modifica la asociación entre la actividad física y la masa ventricular izquierda; (2) la asociación beneficiosa entre la actividad física y el pronóstico se modifica por la hipertrofia ventricular izquierda.



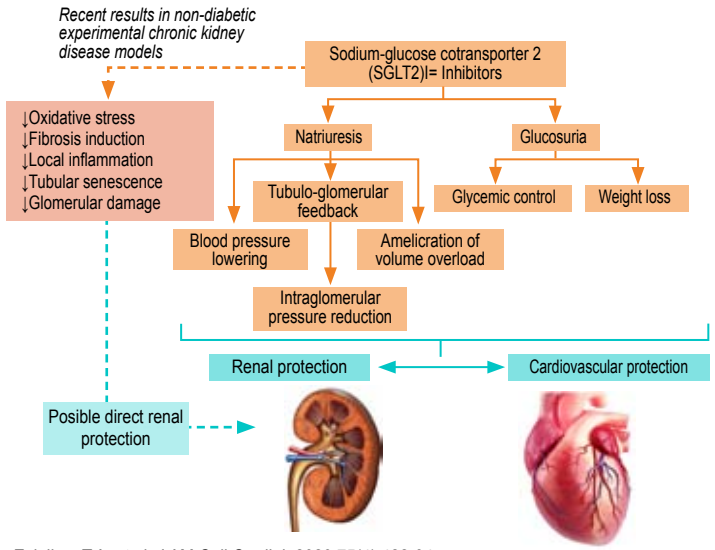
Seleccionaron al azar 3,078 personas de la población general que se les realizo un ecocardiograma. La masa ventricular izquierda se indexó a la superficie corporal. El nivel de actividad física fue autoinformado: inactividad, actividad ligera y actividad moderada / alta. La presión arterial se midió en reposo: PA normal (<140/90 mm Hg) e hipertensión (≥140 / 90 mm Hg o en tratamiento farmacológico para la hipertensión). La presencia de hipertensión modificó significativamente la asociación entre la actividad física y el índice de masa ventricular izquierda (prueba de interacción: P = 0.01): en la PA normal, los niveles más altos de actividad física se asociaron con un índice de masa ventricular izquierda significativamente más alto (P <0.001), pero esto no estaba presente en la hipertensión (P = 0,90). El nivel de actividad física se asoció con una reducción en la mortalidad y el resultado CV independiente de la presencia de HVI (Personas con HVI: actividad ligera HR, 0.77 [0.52–1.15], actividad moderada/alta HR, 0.61 [0.38–0.97]; prueba para interacción entre HVI y nivel de actividad física P = 0.71).

En conclusión, las personas con PA normal tenían un índice de masa ventricular izquierda más alto con mayores niveles de actividad física, mientras que esta asociación no estaba presente entre las personas con hipertensión. El nivel de actividad física se asoció con un mejor pronóstico independientemente de si la hipertrofia ventricular izquierda estaba o no presente.

Mecanismos de efectos cardiorenales de los iSGLT2

Zelniker TA, and Braunwald E **Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors** *JACC* State-of-the-Art Review. *J Am Coll Card* 2020; 75, Issue 4, February

CENTRAL ILUSTRATION: Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Cardiorenal Protection Mechanistic Overview



Zelniker, T.A. et al. J AM Coll Cardiol. 2020;75(4):422-34.

Se ha demostrado que los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (iSGLT2), una nueva clase de medicamentos aprobados para el tratamiento de la diabetes, poseen un perfil metabólico favorable y reducen significativamente los eventos ateroscleróticos, la hospitalización por insuficiencia cardíaca, la mortalidad cardiovascular y total, y la progresión de la enfermedad crónica.

Aunque inicialmente se consideró que solo eran agentes reductores de la glucosa, los efectos de iSGLT2 se han expandido mucho más allá de eso, y su uso ahora se está estudiando en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica, incluso en pacientes sin diabetes. Por lo tanto, es fundamental que los cardiólogos, los diabetólogos, los nefrólogos y los médicos de atención primaria estén familiarizados con esta clase de medicamentos. Esta primera parte de esta revisión de 2 partes proporciona una visión general de la comprensión actual de los mecanismos de los beneficios cardiometabólicos-renales de los iSGLT2. La segunda parte resume los ensayos clínicos recientes de iSGLT2.

DESTACAR

- La DM2, la insuficiencia cardiaca y la ERC están estrechamente entrelazadas.
- Los iSGLT2 ejercen efectos metabólicos pleyotrópicos cardioprotectores y nefroprotectores directos.
- Los iSGLT2 reducen la inflamación, el estrés oxidativo, la fibrosis, la hipertensión intraglomerular y la activación del sistema nervioso simpático, y pueden mejorar la función mitocondrial y la eficiencia del miocardio.
- Los cardiólogos, diabetólogos, nefrólogos y médicos de atención primaria deben estar familiarizados con esta clase de medicamentos.

Beneficio clínico de los efectos cardiorenales de los iSGLT2

Zelniker TA and Braunwald E. Clinical **Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors JACC State-of-the-Art Review**. *J Am Coll Card* 2020; 75, Issue 4, February

CENTRAL ILUSTRATION: Overview of Favorable and Unfavorable Cardio-Metabolic-Renal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors

Zelniker, T.A. et al. J AM Coll Cardiol. 2020;75(4):435-47.

Los cambios en las guías regulatorias de la FDA de EE. UU. y la European Medical Agency que requieren ensayos a gran escala que estudien la seguridad cardiovascular de los nuevos medicamentos para reducir la glucosa han mejorado nuestra comprensión de la DM tipo 2. Inesperadamente, estos ensayos demostraron que los iSGLT2 reducen los resultados cardiovasculares adversos. Esta segunda parte resume los hallazgos de los ensayos clínicos recientes y sus implicaciones clínicas y describe los ensayos en curso y las áreas futuras de investigación.

DESTACAR

- Los pacientes con DM2 tienen un riesgo alto de complicaciones vasculares mayores, falla cardíaca y enfermedad renal crónica.
- Los iSGLT2 reducen MACE y la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con DM2.
- Los iSGLT2i también reducen la falla cardíaca y la muerte CV en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida y fracción de eyección reducida.
- Los ensayos en curso abordan el papel de los iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada y enfermedad renal crónica, con y sin DM2.

MENSAJE PARA LLEVAR

- Debido a que investigaciones recientes han demostrado que el uso de iiSGLT2 tiene beneficios CV para tratar la DM2, esta revisión proporciona información actualizada en ensayos recientes, investigaciones en curso y direcciones futuras. La revisión analiza los efectos metabólicos y cardiorenales de los iSGLT2 en pacientes con DM2, el uso de iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca, iSGLT2 y efectos ateroscleróticos, iSGLT2 y enfermedad renal crónica, seguridad, iSGLT2 y DM 1, documentos de consenso/guías, ensayos en curso y conclusiones.
- Esta revisión proporciona información importante sobre el tratamiento con los iSGLT2, especialmente con respecto a los efectos cardiovasculares y renales.

iSGLT2 en la prevención de eventos CV en pacientes con DM2

Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen B L., Bompoint S, Lam CSP, et al; **Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta–Analysis** *Journal of the American Heart Association* Volume 9, Issue 3, 4 February 2020

Varios estudios han demostrado efectos protectores de la inhibición del SGLT2 en pacientes con DM2. Existe incertidumbre acerca de la consistencia de los beneficios CV logrados en los subconjuntos de pacientes.

Incluyeron 4 estudios a gran escala de la inhibición SGLT2 en comparación con placebo en pacientes con DM2 que informaron efectos sobre los resultados CV en general y para los subgrupos de participantes definidos al inicio del estudio por enfermedad CV, función renal reducida e insuficiencia cardíaca. Hubo 38,723 pacientes, con una media de seguimiento de 2,9 años. De estos, 22,870 (59%) tenían enfermedad CV, 7,754 (20%) tenían función renal reducida y 4,543 (12%) tenían insuficiencia cardíaca. Hubo 3,828 eventos cardíacos adversos mayores. Hubo un beneficio general para los eventos cardíacos adversos mayores (0,88; IC 95%, 0.82 a 0.94; P <0,001) y no hubo evidencia de que los efectos de la iSGLT2 variaran entre los subgrupos de pacientes, definidos por la presencia de enfermedad CV o insuficiencia cardíaca al inicio del estudio (todas las interacciones P> 0.252; I2 <25%). Todos los subgrupos de pacientes se beneficiaron con respecto a la hospitalización por insuficiencia cardíaca (todas las interacciones P> 0.302; I2 <10%), muerte CV (todas las interacciones P> 0.167; I2 <50%) y muerte por cualquier causa (todas las interacciones P> 0.354; I2= 0%). La única diferencia en los efectos entre los subgrupos fue para el accidente cerebrovascular, con protección observada entre aquellos con función renal reducida pero no entre aquellos con función renal preservada (interacción P = 0.020; I2 = 81%).

En conclusión, los iSGLT2 protegen contra la enfermedad cardiovascular y la muerte en diversos subgrupos de pacientes con DM2, independientemente de los antecedentes de enfermedad CV.

PERSPECTIVA CLINICA

¿Qué es nuevo?

- Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa protegen contra la enfermedad CV y la muerte en aquellos con DM2, independientemente de enfermedad CV establecida o de la función renal.
- Los iSGLT2 pueden proteger contra el ictus en individuos con función renal reducida.

¿Cuáles son las implicaciones clínicas?

- Se debe considerar los iSGLT2 en todos los pacientes con DM2 y riesgo elevado de enfermedad CV, incluso en ausencia de enfermedad establecida.

PARA LLEVAR

- Esta revisión examinó cuatro estudios grandes en los que participaron individuos con DM2 que tomaban inhibidores de SGLT2 para obtener beneficios CV asociados. El total de 38,732 pacientes fueron seguidos durante una media de 2.9 años. El uso de inhibidores de SGLT2 en general está protegido contra eventos cardíacos adversos mayores, insuficiencia cardíaca y muerte y, en pacientes con función renal reducida, accidente cerebrovascular.
- Las personas con diabetes tipo 2 que usan inhibidores de SGLT2 se benefician al tener protección contra la enfermedad cardiovascular y la muerte.

iSGLT2 en pacientes con y sin DM

Butler J, Handelsman Y, Bakris G, Verma S. **Use of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with and without type 2 diabetes: implications for incident and prevalent heart failure**. *European Journal of Heart Failure* 2020 European Society of Cardiology

La DM2 se asocia con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (IC), con informes recientes que indican que la IC con fracción de eyección preservada (HFpEF) puede ser más común que la IC con fracción de eyección reducida (HFrEF) en pacientes con DM2.

La DM 2 y la IC tienen peores resultados que cualquier enfermedad sola. Los iSGLT-2 han mejorado significativamente los resultados de IC en pacientes con DM2 y pueden representar una nueva alternativa terapéutica para pacientes con DM2 en riesgo de IC o con insuficiencia cardíaca. Las pautas actuales recomiendan la prevención de la IC a través del manejo del factor de riesgo.

Una vez desarrollado, el tratamiento de HFrEF deberá incluir modulaciones neurohormonales y hemodinámicas; sin embar-

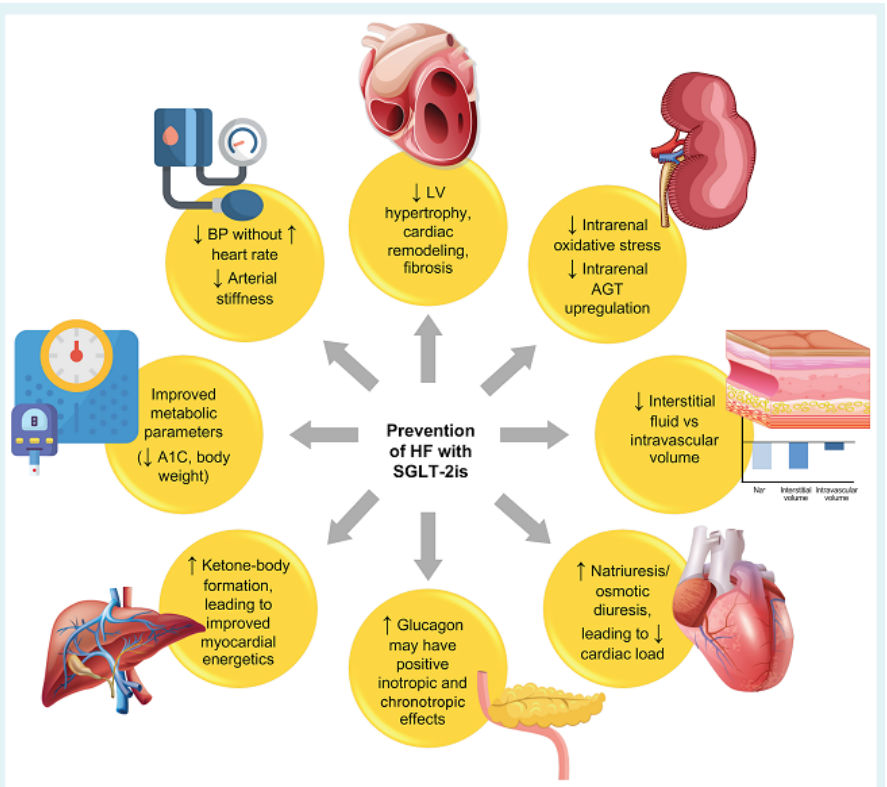


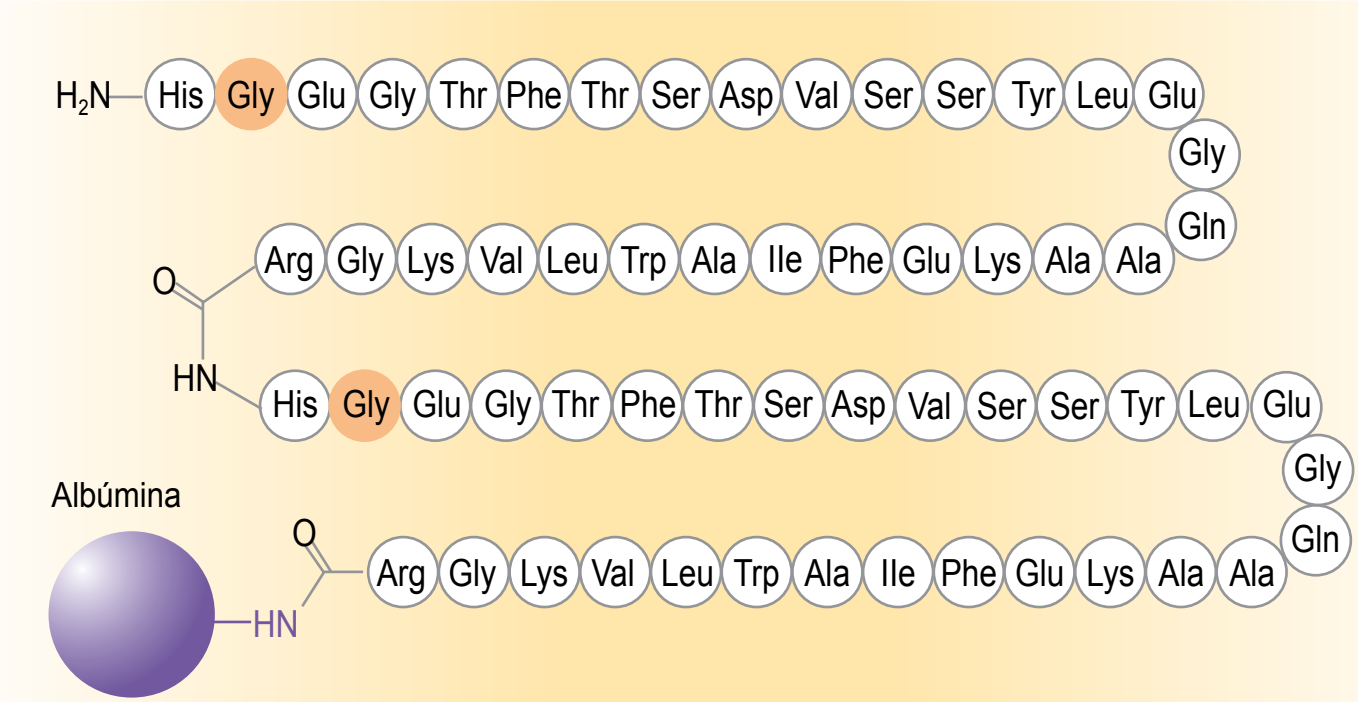
Figure 1 Possible mechanisms leading to improvement in heart failure (HF) outcomes with sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT-2is).[13,18,20,75–83] A1C, glycated haemoglobin; AGT, angiotensinogen; BP, blood pressure; LV, left ventricular; NA^+, sodium.

go, no hay tratamientos específicos disponibles para HFpEF. Los iSGLT2 son la primera clase de terapia para reducir la glucosa para prevenir la IC en ensayos clínicos y estudios del mundo real en pacientes con DM 2 (con o sin enfermedad CV establecida y con o sin IC basal).

Los estudios mecanicistas sugieren que los iSGLT2 tienen efectos beneficiosos sobre la función sistólica y diastólica y efectos sistémicos adicionales que podrían beneficiar los resultados de la IC. En pacientes con HFrEF, el tratamiento con iSGLT2 como complemento de la terapia estándar de IC ha tenido efectos beneficiosos sobre los resultados de la IC, independientemente del estado de la DM2. Estos resultados y los de los ensayos de resultados en curso con iSGLT2 pueden ayudar a establecer esta clase de medicamentos como tratamiento para la IC en pacientes con HFrEF y HFpEF, así como la IC en pacientes sin DM2.

Liraglutida más iSGLT2 en DM2

Blonde L, Belousova L, Fainberg U, Garcia-Hernandez PA, Jain SM, Kaltoft MS, et al. **Liraglutide as add-on to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: LIRA-ADD2SGLT2i, a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial** *Diabetes Obes Metab* 2020 Jan 27



Los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1RA) y los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (iSGLT2) reducen los niveles de HbA1c. Sin embargo, los datos de ensayos aleatorios sobre su uso combinado son limitados. LIRA-ADD2SGLT2i comparó el efecto de la liraglutida complementaria o placebo con iSGLT2 ± metformina en el control glucémico en pacientes con DM 2.

Los pacientes con DM 2 con una dosis estable de iSGLT2 ± metformina (con HbA1c 7.0-9.5% e IMC ≥20 kg/m2) fueron aleatorizados 2:1 para agregar liraglutida 1.8 mg/día o placebo en este ensayo paralelo, doble ciego, multinacional. Los puntos finales primarios y secundarios confirmatorios fueron cambios en la HbA1c y el peso corporal desde el inicio hasta la semana 26, respectivamente. También se evaluaron las proporciones de pacientes que alcanzaron los objetivos de HbA1c (<7.0%) y los eventos de seguridad después de la semana 26.

De 303 pacientes asignados al azar, 280 completaron el tratamiento. Los cambios medios en HbA1c desde el inicio hasta la semana 26 con liraglutida (n = 202) y placebo (n = 100) fueron -0.98% y -0.30%, respectivamente (diferencia de tratamiento estimada [ETD]: -0.68% [IC 95%: - 0,89, -0,48]; p <0,001). Los cambios medios en el peso corporal desde el inicio fueron -2.81 kg vs -1.99 kg, respectivamente (ETD: -0.82 kg [IC 95%: -1.73, 0.09]; p = 0.077); El 51.8% de los pacientes tratados con liraglutida alcanzaron HbA1c <7.0%, versus 23.2% que recibieron placebo (odds ratio: 5.1 [IC 95%: 2.67, 9.87]; p <0.001). Más pacientes tratados con liraglutida informaron ≥1 eventos adversos emergentes del tratamiento (66.3%) versus placebo (47.0%).

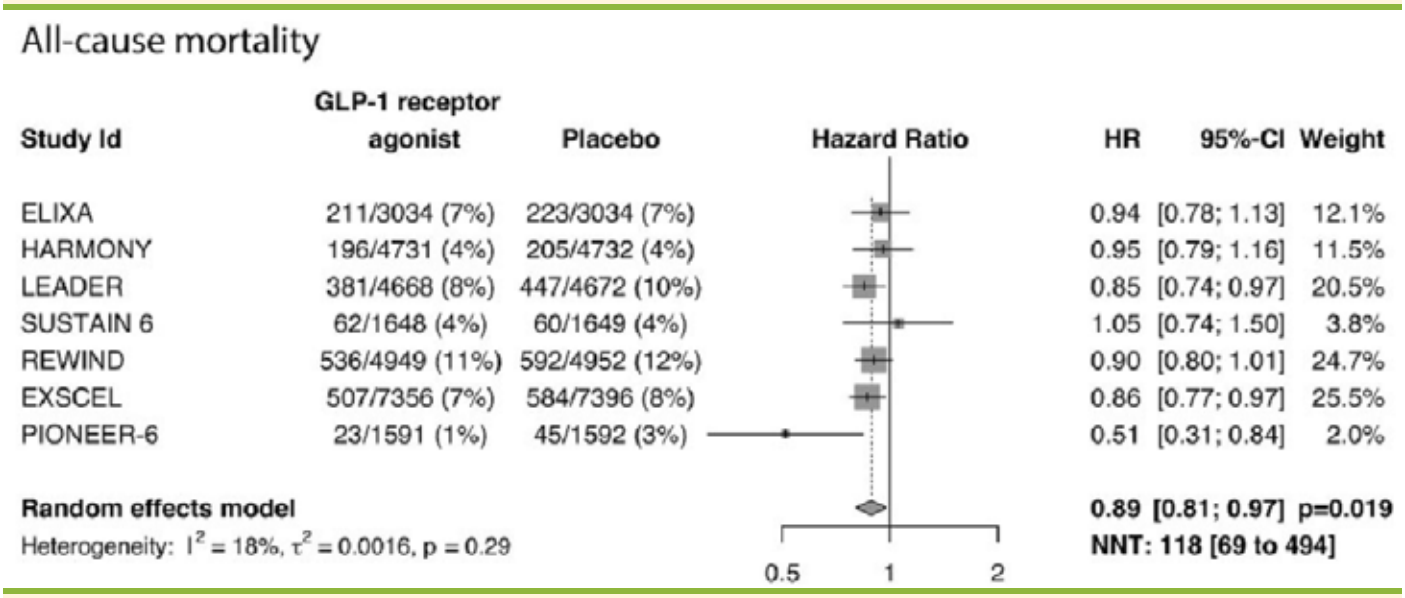
En conclusión, liraglutida mejoró significativamente el control glucémico en comparación con el placebo en pacientes con DM 2, insuficientemente controlado con iSGLT2 con/sin metformina, sin hallazgos inesperados de seguridad. (ClinicalTrials.gov NCT02964247).

MENSAJE PARA LLEVAR

- Este ensayo multinacional, doble ciego y paralelo examinó a 280 individuos con DM 2 en una dosis estable de iSGLT2 ± metformina que fueron asignados al azar a un grupo con liraglutida adicional o un grupo con placebo adicional. Los participantes del estudio tenían HbA1c de 7.0-9.5% y un IMCI ≥20 kg/m2 y primario. Los puntos finales confirmatorios fueron cambios en ambos parámetros desde el inicio hasta la semana 26. Ambos grupos de tratamiento perdieron peso. La HbA1c disminuyó a <7.0% en el 51.8% del grupo adicional de liraglutida en contraste con el 23.2% del grupo placebo.
- En pacientes con DM 2, el complemento de liraglutida logró un mejor control glucémico en comparación con el complemento de placebo.

Efectos de los agonistas GLP-1 en eventos CV mayores en pacientes con DM2

Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, Bruzzese D, Dell'Aversana S, Esposito I et al. **Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials**. *Eur Heart J* 2020, ehaa082, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa082



Los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) reducen la glucosa y reducen la incidencia de eventos cardiovasculares (CV) importantes en pacientes con DM tipo 2 (DM). Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorios informaron efectos inconsistentes sobre el infarto de miocardio (IM) y el accidente cerebrovascular, y datos limitados en pacientes con DM sin enfermedad CV establecida. Muy recientemente, se disponía de nueva evidencia relevante de ensayos de resultados CV adicionales (CVOT) que también incluían grandes subgrupos de pacientes con DM sin ECV establecida. Por lo tanto, el objetivo de este metanálisis fue investigar los efectos de los agonistas del receptor GLP-1 sobre los eventos CV principales y la seguridad en pacientes con DM con y sin ECV establecida.

En este metanálisis a nivel de ensayo, analizaron datos de CVOT aleatorizados controlados con placebo que evalúan la eficacia y la seguridad de los agonistas del receptor GLP-1 en pacientes adultos con DM tipo 2. De 360 artículos identificados y seleccionados para su elegibilidad, se incluyeron siete CVOT, con un total de 56,004 pacientes incluidos. La diferencia en la eficacia con respecto al criterio de valoración primario de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) (incluida la mortalidad CV, IM no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) entre pacientes con ECV establecida y pacientes con factores de riesgo CV no fue significativa [agrupados efecto de interacción, expresado como razón de razón de riesgo (HR) 1.06, (IC) del 95% 0.85-1.34]. En el análisis de toda la población de pacientes con DM, los agonistas del receptor GLP-1 mostraron una reducción significativa del 12% en el riesgo del punto final compuesto MACE de tres puntos (HR 0,88; IC 95%: 0,80-0,96) y una reducción significativa en el riesgo de mortalidad CV (HR 0,88; IC 95%: 0,79 a 0,98), mortalidad por cualquier causa (HR 0,89; IC 95%: 0,81 a 0.97), ictus mortal y no mortal (HR 0.84; IC 95%: 0.76 a 0.94), y hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) (HR 0.92; IC del 95%: 0.86 a 0.97). No se observó ningún efecto significativo para el IM fatal y no mortal (HR 0.91; IC 95%: 0.82-1.02), aunque en un análisis de sensibilidad, basado en un enfoque estadístico menos conservador, la HR combinada llego a ser estadísticamente significativa (HR 0,91, 95% CI 0,83-1,00; P = 0,039). No se observó exceso de hipoglucemia, pancreatitis y cáncer pancreático entre los agonistas del receptor de GLP-1 y placebo.

En conclusión, los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón reducen significativamente la apoplejía MACE, mortalidad total y CV, y la hospitalización por IC, con una tendencia a la reducción del IM, en pacientes con DM tipo 2 con y sin enfermedad CV establecida.

MENSAJE A LLEVAR

- Los autores de este metaanálisis de siete ensayos de resultados cardiovasculares aleatorios controlados con placebo evaluaron los efectos de los agonistas del receptor GLP-1 en los eventos CV mayores en pacientes con y sin enfermedad CV establecida (CVD). No hubo diferencias significativas en la eficacia para el objetivo primario de la prevención de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) entre los pacientes con ECV establecida y aquellos con factores de riesgo CV. El uso de agonistas del receptor GLP-1 se asoció con una reducción significativa del 12% en el compuesto MACE en toda la población de pacientes con DM. Además, hubo una reducción en el riesgo de mortalidad CV y por todas las causas, ictus fatal y no fatal y hospitalización por insuficiencia cardíaca asociada con el uso de agonistas del receptor GLP-1.
- En pacientes con DM 2, el uso de agonistas del receptor GLP-1 se asocia con una reducción en el riesgo de eventos CV adversos en pacientes con y sin ECV establecida.

Medicaciones hipoglicemiantes y resultados cardiovasculares

Zhu J, Yu X, Zheng Y, Li J, Wang Y, Lin Y, et al. **Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map**. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2020; 8: 192-205

Teniendo en cuenta la carga global de la diabetes y las enfermedades CV asociadas, existe una necesidad urgente del mejor tratamiento, que debe basarse en la mejor evidencia disponible. Examinaron la asociación entre los medicamentos para reducir la glucosa y una amplia gama de resultados CV, y evaluaron la fuerza de la evidencia para estas asociaciones.

Los resultados cardiovasculares examinados incluyeron eventos CV adversos importantes, muerte CV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, angina inestable y fibrilación auricular. Para cada metanálisis, estimaron el riesgo relativo (RR) y el IC del 95%. También crearon un mapa de evidencia que muestra los posibles beneficios o los daños de cada intervención y la certeza de la evidencia.

Examinaron 232 metanálisis que evaluaban diez clases de medicamentos para la diabetes. Identificaron 6 asociaciones de riesgo y 38 de protección que muestran una alta evidencia. Seis asociaciones aumentaron el riesgo de enfermedad cardiovascular, incluida la glimepirida (accidente cerebrovascular [RR 2.01; IC 95% 1.02–3.98]), rosiglitazona (infarto de miocardio [1.28; 1.02–1.62] e insuficiencia cardíaca [1.72, 1.31–2.27]) y pioglitazona (insuficiencia cardíaca [1.40; 1.16–1.69]). 38 asociaciones disminuyeron el riesgo de enfermedad CV, incluidos los agonistas de la GLP1 como clase (eventos CV adversos mayores [RR 0.88; IC 95% 0.84–0.92], muerte por enfermedad cardiovascular [0.87; 0.81–0.94], infarto de miocardio [0.92; 0.86–0.99], accidente cerebrovascular [0.84; 0.77–0.93] e insuficiencia cardíaca [0.90;0.83–0.99]), albiglutida (eventos CV adversos importantes [0.81; 0.68–0.96], infarto de miocardio [0.77; 0.64–0.92] e insuficiencia cardíaca [0.71; 0.55–0.93]), dulaglutida (accidente cerebrovascular [0.78; 0.64–0.96]), exenatida (eventos CV adversos mayores [0.91; 0.83–1.00]), liraglutida (eventos CV adversos mayores [0.86; 0.77–0.96]), semaglutida (eventos CV adversos mayores [0.76; 0.62–0.92] y accidente cerebrovascular [0.67 ; 0.45–1.00]), iSGLT2 como clase (eventos CV adversos mayores [0.87; 0.82–0.93], muerte de enfermedad CV [0. 82; 0.75–0.90], infarto de miocardio [0.86; 0.78–0.94] e insuficiencia cardíaca [0.68; 0.63–0.73]) , canagliflozina (eventos CV adversos mayores [0.84; 0.75–0.93], muerte por enfermedad CV [0.82; 0.71–0.96] e insuficiencia cardíaca [0.65; 0.54–0.78]), dapagliflozina (insuficiencia cardíaca [0.70; 0.60–0.82]), empagliflozina (eventos CV adversos mayores [0.85; 0.77–0.94], muerte de enfermedad CV [0.62; 0.50–0.78] e insuficiencia cardíaca [0.64; 0.53–0.77]) y pioglitazona (eventos CV adversos mayores [0.84; 0.74 –0.96], infarto de miocardio [0..80; 0.67–0.95] y accidente cerebrovascular [0.79; 0.65–0.95]).

Concluyen, que encontraron niveles variados de evidencia de las asociaciones entre los medicamentos para la diabetes y los resultados cardiovasculares; algunos medicamentos aumentaron el riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que otros mostraron beneficios.

EVIDENCIA ANTES DE ESTE ESTUDIO

Se realizaron búsquedas en PubMed, Embase y la Biblioteca Cochrane desde el inicio de la base de datos hasta el 5 de diciembre de 2019, para revisiones sistemáticas y metaanálisis que investigan los efectos de los medicamentos para reducir la glucosa en los resultados CV. Los resultados de los metaanálisis anteriores se resumieron a través de un metanálisis de datos no adjudicados de diversos estudios a corto plazo. En 2008, la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. Introdujo una guía para evaluar el riesgo CV de los medicamentos para la diabetes; Desde entonces, se han completado y publicado varios ensayos prospectivos de resultados CV. Con el aumento en el número de revisiones sistemáticas y ensayos de resultados CV disponibles, el siguiente paso lógico es proporcionar la mejor evidencia disponible a los tomadores de decisiones para el tratamiento de la diabetes.

VALOR AGREGADO DE ESTE ESTUDIO

Al parecer, este estudio es la primera revisión general para analizar exhaustivamente los efectos de los medicamentos que reducen la glucosa en los resultados CV. Este estudio proporciona una comparación cuantitativa directa de los efectos de varios medicamentos reductores de la glucosa en los resultados CV, tanto a nivel individual como de clase. En una revisión general de los metanálisis, examinaron 232 estimaciones únicas de diez clases de medicamentos para la diabetes con diferentes niveles de evidencia, e identificaron seis asociaciones de riesgo y 38 de protección que muestran una alta evidencia. Existe un alto nivel de evidencia para la mayoría de los medicamentos más nuevos, a saber, los inhibidores de la DPP-4, los inhibidores de SGLT-2 y los agonistas del receptor GLP1, pero dentro de cada clase de medicamento observamos heterogéneos resultados.

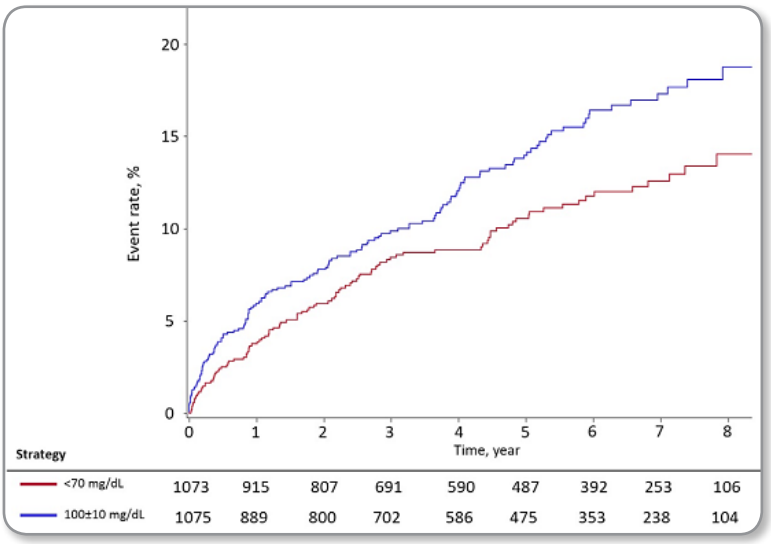
IMPLICACIONES DE TODA LA EVIDENCIA DISPONIBLE.

Nuestro estudio proporciona una comparación cuantitativa de los efectos de varios medicamentos para la diabetes y clases de medicamentos sobre los resultados CV y ofrece un medio para una revisión rápida de la evidencia disponible de la asociación de los medicamentos para la diabetes con los resultados CV. Este estudio podría ayudar a los médicos e investigadores a juzgar la importancia relativa de varios resultados CV relacionados con medicamentos para la diabetes para futuras investigaciones y manejo clínico de diabetes y enfermedades CV.

Beneficios de bajar el LDL a <70 mg/dL después de un ictus isquémico

Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Lee B-C, et al; on behalf of the Treat Stroke to Target Investigators. **Benefit of Targeting a LDL (Low-Density Lipoprotein) Cholesterol <70 mg/dL During 5 Years After Ischemic Stroke.** *Stroke*. 2020;51:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028718.

El estudio TST (Treat Stroke to Target) evaluó el beneficio de apuntar a un colesterol LDL de <70 mg/dL para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en 2,860 pacientes con ictus isquémico con estenosis aterosclerótica de vasculatura cerebral o placa en el arco aórtico > 4 mm, en una población francesa y coreana. El seguimiento medio de 5,3 años en pacientes franceses (similar a la media del tiempo de seguimiento en el ensayo SPARCL [Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level] y 2,0 años en pacientes coreanos. La duración de la exposición a la estatina es un factor conocido para la reducción del riesgo CV. Presentan aquí los resultados de TST en la cohorte francesa.



Mil setenta y tres pacientes franceses fueron asignados a <70 mg/dL (1.8 mmol/L) y 1.075 a 100 ± 10 mg/dL (90-110 mg/dL, 2.3-2.8 mmol/L). Para lograr estas metas, los investigadores usaron la estatina y la dosis de su elección y agregaron ezetimiba si era necesario. El resultado primario fue la combinación de ictus isquémico, infarto de miocardio, nuevos síntomas que requieren revascularización coronaria o carotídea urgente y muerte vascular.

Después de una media de seguimiento de 5.3 años, el c-LDL alcanzado fue 66 (1.69 mmol/L) y 96 mg/dL (2.46 mmol/L) en promedio, respectivamente. El punto final primario ocurrió en 9.6% y 12.9% de los pacientes, respectivamente (HR, 0.74 [IC 95%, 0.57-0.94]; P = 0.019). El infarto cerebral o la revascularización carotídea urgente después del ataque isquémico transitorio se redujo en un 27% (P = 0,046). El infarto cerebral o la hemorragia intracraneal se redujo en un 28% (P = 0,023). El resultado primario o la hemorragia intracraneal se redujo en un 25% (P = 0,021). Se produjeron hemorragias intracraneales en 13 y 11 pacientes, respectivamente (HR, 1.17 [IC 95%, 0.53–2.62]; P = 0.70).

En conclusión, después de un ictus isquémico de origen aterosclerótico documentado, el objetivo de un c-LDL de <70 mg/dL durante 5,3 años evitó 1 evento vascular importante posterior en 4 (número necesario para tratar 30) y no aumentó la hemorragia intracraneal.

Hidroclorotiazida vs clortalidona en hipertensión arterial

Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, Chen RJ, Chan You S, Pratt N. **Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension**. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2019.7454 Published online February 17, 2020

La clortalidona se recomienda actualmente como el diurético tiazídico preferido para tratar la hipertensión, pero ningún ensayo ha comparado directamente los riesgos y los beneficios. El objetivo fue comparar la efectividad y la seguridad de la clortalidona y la hidroclorotiazida como terapias de primera línea para la hipertensión en la práctica en el mundo real.

Este es un Large-Scale Evidence Generation and Evaluation in a Network of Databases (LEGEND) estudio de cohorte comparativo observacional con estratificación de puntaje de propensión a gran escala y control negativo y calibración sintética de control positivo en bases de datos que abarcan enero de 2001 hasta diciembre de 2018.

Los resultados primarios fueron infarto agudo de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico y un resultado compuesto de enfermedad cardiovascular que incluyó los primeros 3 resultados y muerte súbita cardíaca. Se midieron 51 resultados de seguridad. De 730,225 individuos (edad media [DE], 51.5 [13.3] años; 450,100 mujeres [61.6%]), 36, 918 recibieron o prescribieron clortalidona y tuvieron 149 eventos de resultados compuestos, y 693,337 recibieron o prescribieron hidroclorotiazida y tuvo 3,089 eventos de resultados compuestos. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo asociado de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca hospitalizada o accidente cerebrovascular, con una razón de riesgo calibrada para el resultado CV compuesto de 1.00 para clortalidona en comparación con hidroclorotiazida (IC 95%, 0.85-1.17). La clortalidona se asoció con un riesgo significativamente mayor de hipokalemia ([HR], 2.72; IC 95%, 2.38-3.12), hiponatremia (HR, 1.31; IC 95%, 1.16-1.47), insuficiencia renal aguda (HR, 1.37 ; IC 95%, 1.15-1.63), enfermedad renal crónica (HR, 1.24; IC 95%, 1.09-1.42)

y DM 2 (HR, 1.21; IC 95%, 1.12-1.30). La clortalidona se asoció con un riesgo significativamente menor de ganancia de peso anormal diagnosticado (HR, 0.73; IC del 95%, 0.61-0.86).

Los autores concluyen, que este estudio encontró que el uso de clortalidona no se asoció con beneficios cardiovasculares significativos en comparación con la hidroclorotiazida, mientras que su uso se asoció con un mayor riesgo de anomalías renales y electrolíticas. Estos hallazgos no respaldan las recomendaciones actuales para preferir la clortalidona frente a la hidroclorotiazida para el tratamiento de la hipertensión en los usuarios primerizos. Utilizaron métodos avanzados, análisis de sensibilidad y diagnósticos, pero dada la posibilidad de confusión residual y la duración limitada de los períodos de observación, se justifica un estudio adicional.

PUNTOS CLAVE

Pregunta ¿Cuáles son la efectividad relativa y la seguridad de la clortalidona y la hidroclorotiazida?

Hallazgos En este estudio de cohorte comparativo de 730,255 individuos de múltiples grandes bases de datos, no se encontraron diferencias en la asociación con la efectividad entre los 2 fármacos, pero se observó un perfil de seguridad significativamente peor para la clortalidona.

Significado Las recomendaciones para preferir la clortalidona a la hidroclorotiazida no están respaldadas por evidencia real.

Comparación de eventos CV con diferentes antihipertensivos

Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, Magee MJ, Haw JS, Narayan KMV et al. **Comparison of Cardiovascular Events Among Users of Different Classes of Antihypertension Medications A Systematic Review and Network Meta-analysis**. *JAMA Network Open*. 2020;3(2): e1921618. doi:10.1001/jamanetworkopen. 2019.21618

Los medicamentos antihipertensivos se han asociado con la prevención de eventos CV, aunque se sabe menos sobre la efectividad comparativa de las diferentes clases de medicamentos. El objetivo fue comparar los eventos CV agregados contemporáneos del primer ensayo entre pacientes con hipertensión y sin comorbilidades sustanciales. En las bases de datos de PubMed, Embase y Cochrane Library realizaron búsquedas sistemáticas de artículos publicados entre el 1 de enero de 1990 y el 24 de octubre de 2017. Ensayos clínicos aleatorizados que probaron medicamentos antihipertensivos de uso común (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de canales de calcio dihidrpiridinicos y no dihidropiridínicos, bloqueadores β, bloqueadores de los receptores de angiotensina y diuréticos) y que reportaron resultados CV seleccionados durante al menos 6 meses de seguimiento

El resultsdo principal fue, primeros eventos cardiovasculares, que incluyen muerte CV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización. En esta revisión sistemática y metanálisis de red, los datos se agruparon de 46 ensayos clínicos elegibles (248, 887 participantes totales con una edad media [DE] de 65.6 [5.8] años; 52.8% hombres). En el metanálisis de la red, en comparación con el placebo, se informó que los IECA, BCC dihidropiridinicos y los diuréticos tiazídicos fueron igualmente efectivos para reducir los eventos CV generales (25%), la muerte CV (20%) y el ictus (35%); Los IECA fueron los más efectivos para reducir el riesgo de infarto de miocardio (28%); y los diuréticos fueron los más efectivos para reducir la revascularización (33%). En los análisis de metaregresión, cada reducción de 10 mm Hg en la presión arterial sistólica y la reducción de 5 mm Hg en la presión arterial diastólica se asoció significativamente con un menor riesgo de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular y eventos cardiovasculares generales.

Los autores concluyen, que en esta red de metanálisis de ensayos clínicos de pacientes con hipertensión y sin comorbilidades sustanciales, diferentes clases de medicamentos antihipertensivos se asociaron con beneficios similares en la reducción de eventos CV. Los estudios futuros deberían comparar la efectividad de las combinaciones de medicamentos antihipertensivos para reducir los eventos CV.

PUNTOS CLAVE

Pregunta ¿Qué clases de medicamentos antihipertensivos se asocian con reducciones en los primeros eventos cardiovasculares?

Hallazgos En esta revisión sistemática y metaanálisis de red de 46 ensayos clínicos aleatorizados que realizaron comparaciones directas de clases individuales de medicamentos antihipertensivos entre 248, 887 pacientes con hipertensión y sin comorbilidades sustanciales, los IECA, BCC dihidropiridinicos y diuréticos. son igualmente efectivos en la reducción de la muerte CV, accidente cerebrovascular y eventos CV generales. Los IECA y los diuréticos fueron los más efectivos para reducir el infarto de miocardio y la revascularización, respectivamente.

Significado Los efectos informados de las diferentes clases de medicamentos antihipertensivos fueron en gran medida similares, con solo diferencias ligeras.

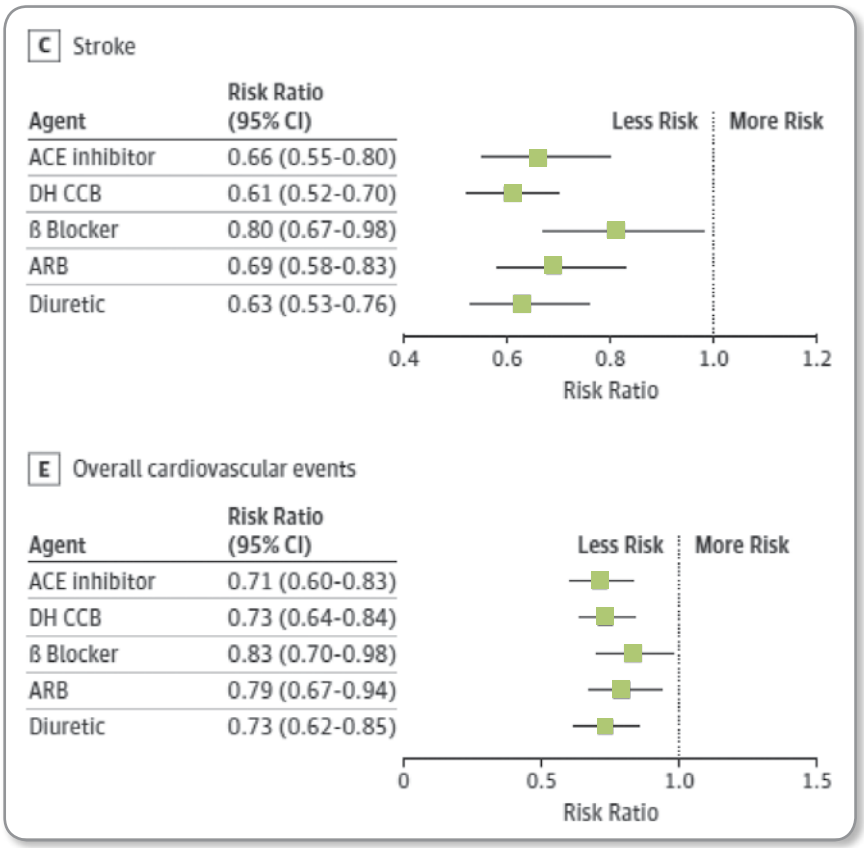
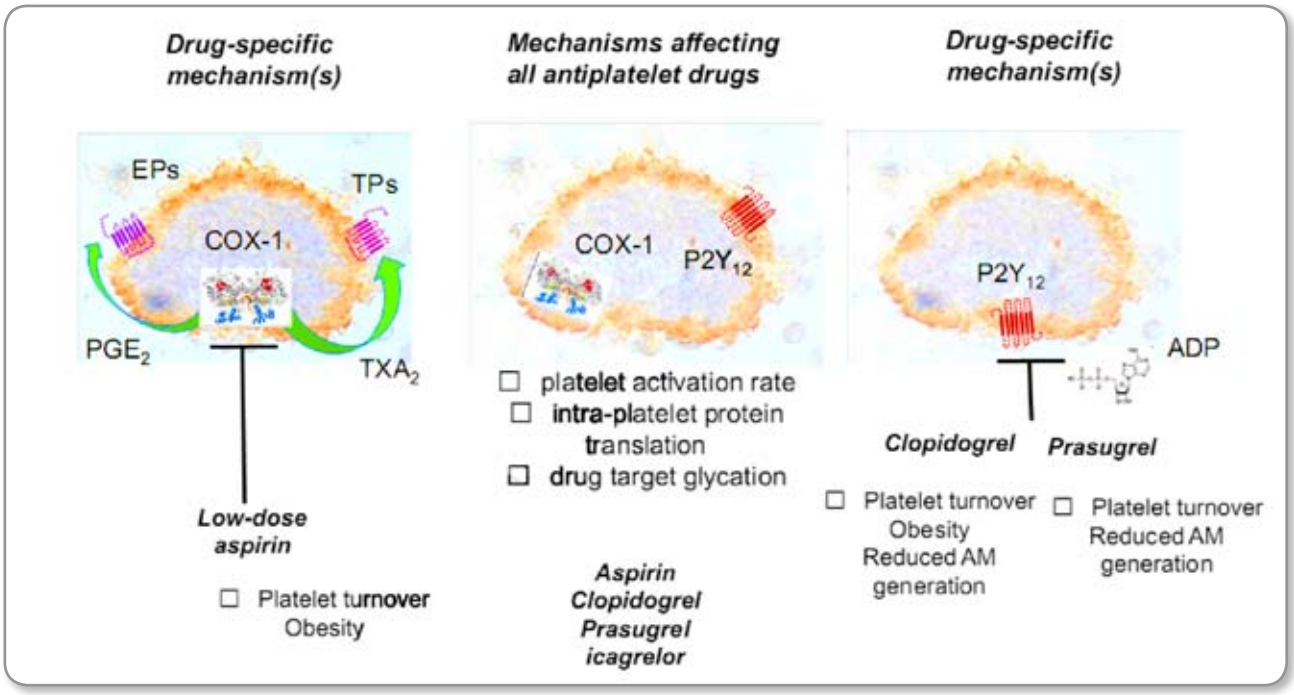


Figure 3. Network Meta-analysis Comparing Single Class of Antihypertension Medications With Placebo for Treatment of Cardiovascular Events

Aspirina en prevención primaria en pacientes con DM

Rocca B, Patrono C. **Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: A new perspective**. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2020 Volume 160, February 2020, 108008



Aunque ha mejorado el control de la hiperglucemia y otros factores de riesgo cardiovascular se asoció con una disminución paralela de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) y la muerte en DM1 DM2 la carga de muerte y la hospitalización por ASCVD sigue siendo significativamente mayor en aproximadamente 2 veces en comparación con la población no DM.

Las intervenciones de estilo de vida, como la actividad física y una dieta saludable, y los medicamentos, como las estatinas y las dosis bajas de aspirina, pueden tener efectos beneficiosos al enfocarse en una o múltiples vías responsables de la aterosclerosis acelerada y sus complicaciones trombóticas.

El debate sobre el balance beneficio-riesgo de la prevención CV primaria con aspirina ha sido especialmente destacada en los últimos dos años, después de la publicación de tres grandes ensayos aleatorizados, controlados con placebo, de prevención primaria en diferentes entornos, que abarcan desde ancianos sanos hasta sujetos con DM.

El objetivo de esta revisión es discutir la evidencia fisiopatológica, farmacológica y clínica que respalda el uso apropiado de dosis bajas de aspirina en la DM, en el contexto del enfoque multifactorial actual para la prevención cardiovascular primaria.

Rosiglitazona y riesgo cardiovascular

Wallach JD, Wang K, Zhang AD, Cheng D, 5 Grossetta Nardini HK, Lin H,et al. **Updating insights into rosiglitazone and cardiovascular risk through shared data: individual patient and summary level meta-analyses**. *BMJ* 2020; 368: l7078

El objetivo fue realizar una revisión sistemática y un metanálisis de los efectos del tratamiento con rosiglitazona sobre el riesgo CV y la mortalidad utilizando múltiples fuentes de datos y diversos enfoques analíticos con tres objetivos en mente: aclarar las incertidumbres sobre el riesgo CV de la rosiglitazona; para determinar si los diferentes enfoques analíticos pueden alterar las conclusiones de los metaanálisis de eventos adversos; e informar los esfuerzos para promover la transparencia de los ensayos clínicos y el intercambio de datos.

Se trata de una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios, datos Clinical Study Data Request de GlaxoSmithKline's (GSK's). compara datos de nivel de paciente individual (IPD) y las plataformas de registro de estudios de GSK, MEDLINE, PubMed, Embase, Web of Science, Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, Scopus y ClinicalTrials.gov desde el inicio hasta enero de 2019 para obtener datos de nivel de resumen. Seleccionaro ensayos clínicos aleatorizados, controlados, fase II-IV que compararon rosiglitazona con cualquier control durante al menos 24 semanas en adultos.

Para los análisis de los ensayos para los que se disponía de DPI, se examinó un resultado compuesto de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, muerte relacionada con enfermedades CV y muertes no relacionadas con enfermedades CV.

Estos cuatro eventos fueron examinados independientemente como análisis secundarios. Para los análisis que incluyeron ensayos para los que no había IPD disponibles, se examinaron el infarto de miocardio y la muerte relacionada con enfermedades CV, que se determinaron a partir de datos de nivel de resumen. Se realizaron múltiples metanálisis que tuvieron en cuenta los ensayos con cero eventos en uno o ambos brazos con dos correcciones de continuidad diferentes (0.5 constante y brazo de tratamiento) para calcular los odds ratios y los riesgos con intervalos de confianza del 95%.

Se identificaron 33 ensayos elegibles de ClinicalStudyDataRequest.com para los cuales estaban disponibles IPD (21,156 pacientes). Además, 103 ensayos para los cuales IPD no estaba disponible se incluye-

ron en los metanálisis para el infarto de miocardio (23,683 pacientes), y 103 ensayos para los cuales IPD no estaba disponible contribuyeron a los metaanálisis de muerte CV relacionada (22,772 pacientes). Entre los 29 ensayos para los que había IPD disponibles y que se incluyeron en metaanálisis anteriores utilizando los datos de nivel de resumen de GSK, se identificaron más eventos de infarto de miocardio utilizando IPD en lugar de datos de nivel de resumen para 26 ensayos y menos muertes relacionadas con enfermedades CV en cinco ensayos. Cuando los análisis se limitaron a los ensayos para los que había IPD disponible, y se utilizó una corrección de continuidad constante de 0,5 y un modelo de efectos aleatorios para dar cuenta de los ensayos con cero eventos en un solo brazo, los pacientes tratados con rosiglitazona tenían un riesgo 33% mayor de evento compuesto en comparación con los controles (odds ratio 1.33, IC 95% 1.09 a 1.61; población de rosiglitazona: 274 eventos entre 11,837 pacientes; población de control: 219 eventos entre 9,319 pacientes). Las probabilidades de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, muerte relacionada con enfermedades CV y muertes relacionadas con enfermedades no CV fueron 1.17 (0.92 a 1.51), 1.54 (1.14 a 2.09), 1.15 (0.55 a 2.41) y 1.18 (0.60 a 2.30), respectivamente. Para los análisis que incluían ensayos para los que no había IPD disponibles, se atenuaron las odds ratios de infarto de miocardio y muerte relacionada con enfermedades CV (1.09, 0.88 a 1.35 y 1.12, 0.72 a 1.74, respectivamente). Los resultados fueron ampliamente consistentes cuando los análisis se repitieron utilizando ensayos con cero eventos en ambos brazos y se utilizó cualquiera de las dos correcciones de continuidad.

En conclusión, los resultados sugieren que la rosiglitazona se asocia con un mayor riesgo cardiovascular, especialmente para eventos de insuficiencia cardíaca. Aunque se observó un mayor riesgo de infarto de miocardio en todos los análisis, la fuerza de la evidencia varió y las estimaciones del efecto se atenuaron cuando se usaron datos de nivel de resumen además de IPD. Debido a que se informaron más infartos de miocardio y menos muertes relacionadas con enfermedades CV en el IPD que en los datos de nivel de resumen, compartir IPD podría ser necesario al realizar metaanálisis centrados en la seguridad.

QUÉ ES LO QUE YA SE SABE SOBRE ESTE TEMA

- Desde 2007, se han realizado varios metanálisis que han utilizado diversos enfoques analíticos e informaron hallazgos contradictorios sobre el riesgo CV de rosiglitazona
- Los metaanálisis anteriores no tenían acceso a los datos de nivel de paciente individual (IPD) de los ensayos clínicos y se basaban principalmente en datos de nivel de resumen
- Existe poco consenso sobre qué método debe usarse para tener en cuenta los escasos datos de eventos adversos en los metanálisis

LO QUE AGREGA ESTE ESTUDIO

- Entre los ensayos para los que había IPD disponible, el uso de rosiglitazona se asoció consistentemente con un mayor riesgo CV, especialmente para eventos de insuficiencia cardíaca
- Se observó un mayor riesgo de infarto de miocardio en todos los análisis, pero las magnitudes de riesgo variaron y se atenuaron cuando se usaron datos de nivel de resumen además de IPD
- Entre los ensayos para los que había IPD disponibles, se informaron más infartos de miocardio y menos muertes cardiovasculares en IPD en comparación con los datos de nivel de resumen.

Mortalidad atribuible a la diabetes en adultos, estimaciones de 2019

Saeedi, P., Salpea, P., Karuranga, S., Petersohn, I., Malanda, B., Gregg, E. et al.. **Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition**. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020, 108086. doi:10.1016/j.diabres.2020.108086

El objetivo fue estimar el número de muertes atribuibles a la diabetes en adultos de 20 a 79 años en 2019.

Los siguientes metodos se usaron para estimar el número de muertes atribuibles a la diabetes: estimaciones de mortalidad por todas las causas de la tabla de vida de la Organización Mundial de la Salud, estimaciones de prevalencia de diabetes específicas por edad y sexo a nivel de país en 2019 y riesgos relativos de muerte en personas con diabetes en comparación con las personas sin diabetes.

Se estima que 4,2 millones de muertes entre adultos de 20 a 79 años son atribuibles a la DM. Se estima que la DM contribuye al 11.3% de las muertes a nivel mundial, que van desde el 6.8% (la más baja) en la región de África hasta el 16.2% (la más alta) en el Medio Oriente y África del Norte. Alrededor de la mitad (46.2%) de las muertes atribuibles a la DM ocurren en personas menores de 60 años. La región de África tiene la proporción más alta (73.1%) de muertes atribuibles a la DM en personas menores de 60 años, mientras que la región de Europa tiene la más baja (31.4%).

En conclusión, se estima que la DM contribuye a una de cada nueve muertes entre adultos de 20 a 79 años. La prevención de la DM y sus complicaciones es esencial, particularmente en los países de ingresos medios, donde se estima que el impacto actual es el mayor. Se necesitan datos contemporáneos de diversas poblaciones para validar estas estimaciones.

MENSAJE A LLEVAR

- Este estudio utilizó información de las tablas de vida de la Organización Mundial de la Salud, la novena edición del Atlas de Diabetes de la FID y estudios de cohortes para estimar las muertes atribuibles a la diabetes en adultos de 20 a 79 años en 2019. De estas fuentes, los autores estima que 4.2 millones de muertes (1 de cada 9) entre este grupo de edad se deben a la diabetes. A nivel mundial, se estima que el 11.3% de las muertes se atribuyen a la diabetes, y aproximadamente el 46.2% de ellas ocurren en personas menores de 60 años.
- Los autores recomiendan una mayor validación de estas estimaciones utilizando datos específicos del país, particularmente en países de ingresos medios.

Circunferencia de cintura un signo vital en la práctica clínica

Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. **Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity**. *Nature Reviews | Endocrinology* 2020

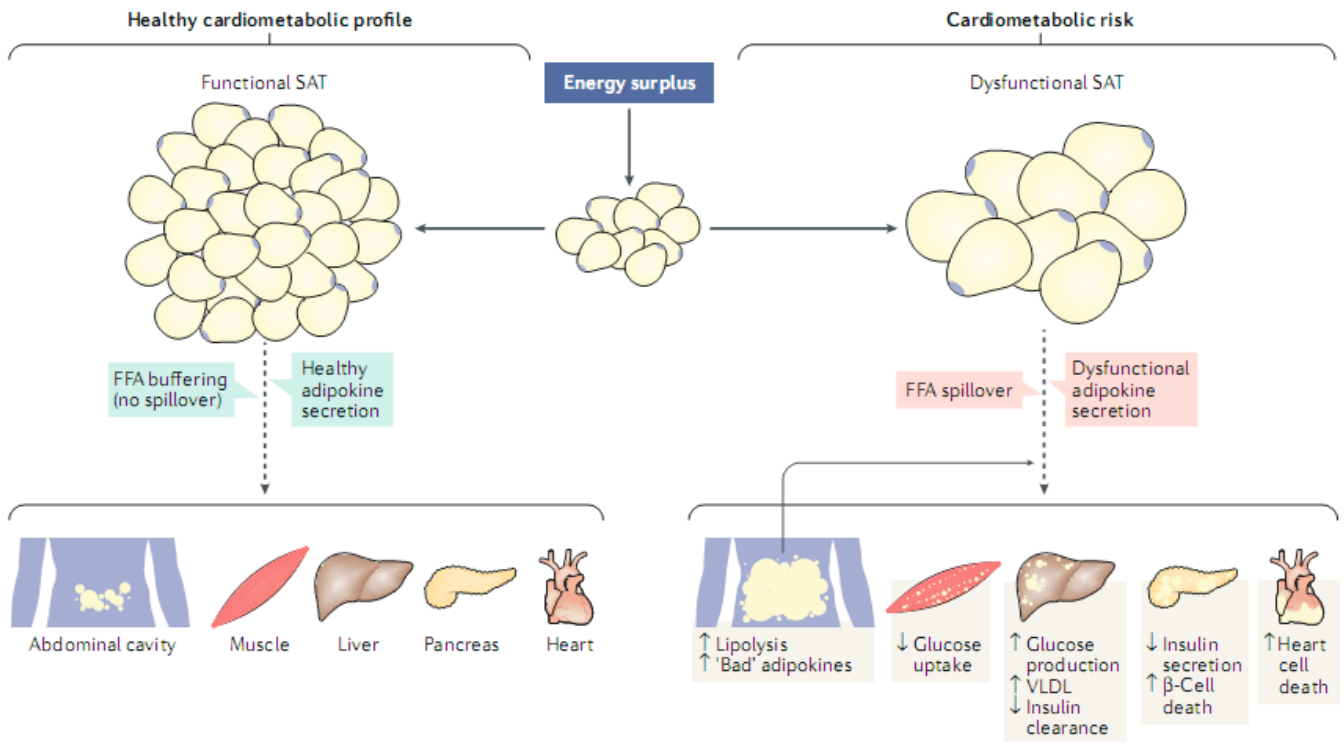


Fig. 2 | Resumen del papel potencial del tejido adiposo funcional y disfuncional que contribuye al aumento del riesgo cardiometabólico. La capacidad del tejido adiposo subcutáneo (SAT) para expandirse a través de la hiperplasia (generación de nuevas células grasas) permite el almacenamiento seguro del exceso de energía de la dieta en un "sumidero metabólico" subcutáneo que se expande adecuadamente. Cuando este proceso se satura o en situaciones donde el tejido adiposo tiene una capacidad limitada para expandirse, se produce un derrame del exceso de energía, que debe almacenarse en el tejido adiposo visceral, así como en órganos normalmente delgados como el músculo esquelético, el hígado , el páncreas y el corazón, un proceso descrito como depósito de grasa ectópico. La adiposidad visceral se asocia con un estado hiperlipolítico resistente al efecto de la insulina junto con una secreción alterada de adipocinas, incluidas las citocinas inflamatorias, mientras que un conjunto de disfunciones metabólicas se asocia específicamente con un aumento del músculo esquelético, hígado, páncreas y epicardio, grasa intramiocárdica y pericardial. FFA, ácido graso libre

A pesar de décadas de evidencia inequívoca de que la circunferencia de la cintura proporciona información independiente y aditiva al IMC para predecir la morbilidad y el riesgo de muerte, esto La medición no se obtiene habitualmente en la práctica clínica.

Esta Declaración de Consenso propone que las medidas de la circunferencia de la cintura brinden a los profesionales una oportunidad importante para mejorar el manejo y la salud de los pacientes.

Argumentan que el IMC por sí solo no es suficiente para evaluar o manejar adecuadamente el riesgo cardiometabólico asociado con el aumento de la adiposidad en adultos y proporcionan una revisión exhaustiva de la evidencia que empoderará a los profesionales de la salud y sociedades profesionales para incluir habitualmente la circunferencia de la cintura en la evaluación y manejo de pacientes con sobrepeso u obesidad.

Recomiendan que las disminuciones en la circunferencia de la cintura son un objetivo de tratamiento de importancia crítica para reducir los riesgos de salud adversos tanto para hombres como para mujeres. Además, describen evidencia de que las reducciones clínicamente relevantes en la circunferencia de la cintura pueden ser logradas por rutina, ejercicio de intensidad moderada y/o intervenciones dietéticas.

Identifican lagunas en el conocimiento, incluido el redefinimiento de los valores de umbral de circunferencia de cintura para una determinada categoría de IMC, para optimizar la estratificación del riesgo de obesidad según la edad, el sexo y el origen étnico. Recomiendan que los profesionales de la salud esten capacitados para realizar esta medición simple y consideren como un importante "signo vital" en la práctica clínica.

MENSAJE A LLEVAR

- Esta declaración de consenso establece recomendaciones para que los profesionales incluyan rutinariamente la medición de la circunferencia de la cintura además del IMC en la evaluación del riesgo cardiometabólico del paciente con sobrepeso u obesidad. Los autores recomiendan que la reducción de la circunferencia de la cintura se dirija a reducir los riesgos adversos para la salud de los pacientes, independientemente del género, e identificaron lagunas de conocimiento, incluidos los valores de umbral de la circunferencia de la cintura para una categoría de IMC dada.
- Los autores encontraron evidencia de que los cambios en la dieta y el ejercicio regular moderadamente intenso pueden ayudar a las personas a reducir la circunferencia de la cintura y disminuir los riesgos adversos para la salud.

Riesgo a treinta años de eventos de enfermedad cardiovascular en adolescentes con obesidad severa

Ryder JR, Xu P, Inge TH, Xie C, Jenkins TM, Hur C et al. **Thirty-Year Risk of Cardiovascular Disease Events in Adolescents with Severe Obesity**.
Obesity 2020; volume 28 number 3 march

La cuantificación del riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular (ECV) entre los adolescentes es difícil debido al largo período latente entre el desarrollo del factor de riesgo y los resultados de la enfermedad. Este estudio examinó el riesgo de evento de ECV a 30 años entre los adolescentes con obesidad severa tratados con y sin cirugía metabólica y bariátrica (MBS), en comparación con los jóvenes con obesidad moderada, sobrepeso o peso normal.

Se realizaron comparaciones transversales y longitudinales de cinco grupos de frecuencia coincidente (edad y estado de diabetes): peso normal (n = 247), sobrepeso (n = 54), obesidad (n = 131), obesidad severa sin MBS (n = 302), y obesidad severa sometida a MBS (n = 215). El resultado primario fue una puntuación de evento ECV a 30 años desarrollada por el Framingham Heart Study. Los datos son medios (DE) con diferencias entre puntos de tiempo para MBS examinados usando modelos lineales mixtos.

Preoperatoriamente, la probabilidad de eventos de ECV fue mayor entre los adolescentes sometidos a MBS (7.9% [6.7%]) en comparación con los adolescentes con obesidad severa no referidos para MBS (5.5% [4.0%]), obesidad (3.9% [3.0%]), sobrepeso (3.1% [2.4%]) y peso normal (1.8% [0.8%]; todos P <0.001). Al año después del MBS, el riesgo de eventos se redujo significativamente (7.9% [6.7%] a 4.0% [3.4%], P <0.0001) y se mantuvo hasta 5 años después del MBS (P <0.0001, todos los años vs. basal).

En coclusiòn, los adolescentes con obesidad severa tienen un riesgo elevado de futuros eventos de ECV. Después de MBS, el riesgo previsto de eventos de ECV se redujo sustancial y sostenidamente.

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

¿Qué se sabe ya?

- Los adolescentes con obesidad severa a menudo tienen niveles elevados de muchos factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.
- La cirugía metabólica y bariátrica en esta población produce una reducción de peso significativa y mejoras en los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

¿Qué agrega este estudio?

- Este estudio demuestra que los adolescentes con obesidad severa tienen un riesgo significativo de tener un evento cardiovascular antes de los 50 años.
- La cirugía metabólica y bariátrica para adolescentes con obesidad severa produce una reducción marcada y sostenida en el riesgo de eventos cardiovasculares.

MENSAJE A LLEVAR

- Este estudio de adolescentes con obesidad severa examinó el riesgo de eventos CV a los 30 años en aquellos que tuvieron cirugía metabólica y bariátrica (MBS) y aquellos que no tenían MBS y comparó los dos grupos con adolescentes obesos, con sobrepeso y de peso normal. Antes de la operación, los adolescentes con obesidad severa que fueron derivados a cirugía tuvieron una mayor probabilidad de experimentar eventos de ECV que los adolescentes con obesidad severa que no fueron derivados para cirugía y aquellos adolescentes en los otros tres grupos de comparación. Un año después de MBS, el grupo quirúrgico tuvo una reducción sostenida de 5 años en el riesgo de eventos CV.
- MBS se asoció con una reducción significativa en el riesgo de eventos CV en adolescentes con obesidad severa.

Estudio de cirugía bariátrica en sujetos obesos suecos

Kristensson FM, Andersson-Assarsson JC, Svensson P-A, Carlsson B, Peltonen M, Carlsson LMS. **Effects of Bariatric Surgery in Early- and Adult-Onset Obesity in the Prospective Controlled Swedish Obese Subjects Study**. *Diabetes Care* 2020 Jan; dc191909.

La cirugía bariátrica es un tratamiento efectivo para la obesidad, pero se desconoce si los resultados difieren entre los adultos con obesidad temprana versus la de inicio en la edad adulta. Investigaron cómo el estado de obesidad a los 20 años afecta los resultados después de la cirugía bariátrica más tarde en la vida.

El estudio de sujetos obesos suecos es un ensayo prospectivo pareado realizado en 25 departamentos quirúrgicos y 480 centros de atención primaria de salud. Los participantes de 37 a 60 años con IMC ≥34 kg/m2 (hombres) o ≥38 kg/m2 (mujeres) fueron reclutados entre 1987 y 2001; 2,007 participantes recibieron cirugía bariátrica y 2,040 atención habitual. El peso corporal autoinformado a los 20 años de edad se utilizó para estratificar a los pacientes en subgrupos con IMC normal (<25 kg/m2), sobrepeso (IMC 25–29,9 kg/m2) u obesidad (IMC ≥30 kg/m2). El peso corporal, el consumo de energía y el estado de DM 2 se examinaron durante 10 años, y la incidencia de enfermedades CV y microvasculares se determinó hasta 26 años utilizando datos de registros de salud.

Hubo diferencias pequeñas pero estadísticamente significativas en la reducción del peso corporal entre los subgrupos después de la cirugía bariátrica (interacción P = 0.032), con las mayores reducciones entre las personas con obesidad de 20 años. La cirugía bariátrica aumentó la remisión de la DM 2 (odds ratios 4.51, 4.90 y 5.58 en subgrupos con IMC normal, sobrepeso u obesidad a los 20 años de edad, respectivamente; interacción P = 0.951), redujo la incidencia de DM 2 (odds ratios 0.15, 0.13 y 0.15, respectivamente; interacción P = 0.972) y complicaciones microvasculares reducidas independientemente del estado de obesidad a los 20 años de edad (interacción P = 0.650). La asociación entre la cirugía bariátrica y la enfermedad CV fue similar en los subgrupos (interacción P = 0.674). Las complicaciones quirúrgicas fueron similares en los subgrupos.

En conclusiòn, los beneficios del tratamiento de la cirugía bariátrica en adultos son similares independientemente del estado de obesidad a los 20 años de edad.

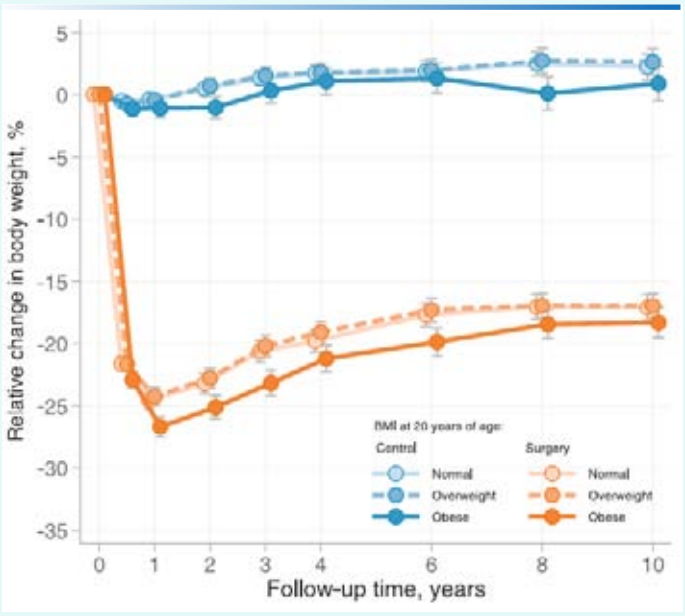


Figura 1: Cambios de peso corporal durante 10 años después de la cirugía bariátrica o cuidado habitual en subgrupos con IMC normal, sobrepeso u obesidad a los 20 años de edad. Las barras de error representan el 95% de los IC. P 5 0.032 para la interacción entre el tratamiento (cirugía bariátrica versus control) y los tres subgrupos basados en el IMC autoinformado a los 20 años sobre los cambios de peso corporal.

MENSAJE A LLEVAR

- El estudio investigó cómo el estado de obesidad a los 20 años afecta los resultados posteriores después de la cirugía bariátrica. El estudio de sujetos obesos suecos coincidió prospectivamente con participantes de 2007 de 37 a 60 años para recibir cirugía bariátrica y 2040 para recibir atención habitual. El peso corporal autoinformado a los 20 años estratificó a los pacientes en aquellos normal, con sobrepeso l u obesidad a los 20 años. Después de la cirugía bariátrica, hubo diferencias pequeñas pero estadísticamente significativas en la reducción del peso corporal entre los tres grupos. Las mayores reducciones de peso ocurrieron en aquellos que eran obesos a los 20 años. La cirugía bariátrica aumentó las tasas de remisión de la DM 2 más en los subgrupos con sobrepeso (OR 4.90) y obesos (OR 5.58) a los 20 años en comparación con aquellos con IMC normal (OR 4.51). La incidencia de DM 2 se redujo (OR 0.15, 0.13 y 0.15) para pacientes con peso normal, sobrepeso y obesidad, respectivamente. Las complicaciones microvasculares se redujeron independientemente del estado de obesidad a los 20 años. Las asociaciones entre la cirugía bariátrica y la enfermedad CV fueron similares en los subgrupos.
- Los resultados beneficiosos después de la cirugía bariátrica son similares independientemente del estado de obesidad a los 20 años.

Variaciones en enfermedades comunes, admisiones y muerte (PURE)

Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, Lanas F, Lopez-Jaramillo P, Gupta R, et al. **Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study**. *Lancet*. 2020; 395: (10226): 785-794, March 07, 2020

Hasta donde se sabe, ningún estudio previo ha documentado prospectivamente la incidencia de enfermedades comunes y mortalidad relacionada en países de altos ingresos (HIC), países de ingresos medios (MIC) y países de bajos ingresos (LIC) con enfoques estandarizados. Dicha información es clave para desarrollar estrategias de salud globales y específicas del contexto. En este análisis del estudio PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology), cuyo objetivo fue evaluar las diferencias en la incidencia de enfermedades comunes, ingresos hospitalarios relacionados y mortalidad relacionada en una gran cohorte contemporánea de adultos de 21 HIC, MIC y LIC en cinco continentes mediante el uso de enfoques estandarizados.

El estudio PURE es un estudio de cohorte prospectivo, basado en la población, de individuos entre 35 y 70 años que se han inscrito en 21 países de los cinco continentes. Los resultados clave fueron la incidencia de enfermedades cardiovasculares fatales y no mortales, cánceres, lesiones, enfermedades respiratorias e ingresos hospitalarios, y calcularon la incidencia estandarizada por edad y sexo de estos eventos por 1000 personas-año.

Este análisis evalúa la incidencia de eventos en 162,534 participantes que se inscribieron en las dos primeras fases del estudio central PURE, entre el 6 de enero de 2005 y el 4 de diciembre de 2016, y que fueron evaluados durante una media de 9.5 años (IQR 8.5–10.9). Durante el seguimiento, 11,307 (7.0%) participantes murieron, 9,329

(5.7%) participantes tuvieron enfermedad CV, 5,151 (3.2%) participantes tuvieron cáncer, 4,386 (2.7%) participantes tuvieron lesiones que requirieron hospitalización, 2,911 (1.8%) participantes tenían neumonía y 1,830 (1.1%) participantes tenían enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La enfermedad CV se produjo con mayor frecuencia en los LIC (7.1 casos por 1000 personas-año) y en los MIC (6.8 casos por 1000 personas-año) que en los HIC (4.3 casos por 1000 personas-año). Sin embargo, los cánceres incidentes, las lesiones, la EPOC y la neumonía fueron más comunes en los HIC y menos comunes en los LIC. Las tasas generales de mortalidad en los LIC (13.3 muertes por 1000 personas-año) fueron el doble de las de los MIC (6.9 muertes por 1000 personas-año) y cuatro veces más altas que en los HIC (3.4 muertes por 1000 personas-años). Este patrón de la mortalidad más alta en los LIC y el más bajo en los HIC se observó para todas las causas de muerte, excepto el cáncer, donde la mortalidad fue similar en todos los niveles de ingresos del país. La enfermedad CV fue la causa más común de muertes en general (40%), pero representó solo el 23% de las muertes en HIC (frente a 41% en MIC y 43% en LIC), a pesar de más factores de riesgo de enfermedad CV (según los puntajes de riesgo INTERHEART) en HIC y la menor cantidad de factores de riesgo en LIC. La proporción de muertes por enfermedad CV a las de cáncer fue 0.4 en HIC, 1.3 en MIC y 3.0 en LIC, y cuatro MIC superiores (Argentina, Chile, Turquía y Polonia) mostraron proporciones similares a los HIC Las tasas de ingreso en el primer hospital y el uso de medicamentos para enfermedades CV fueron más bajas en los LIC y más altas en los HIC.

En conclusion, entre los adultos de 35 a 70 años, la enfermedad CV es la principal causa de mortalidad a nivel mundial. Sin embargo, en los HIC y algunos MIC, las muertes por cáncer son ahora más comunes que las de enfermedad CV, lo que indica una transición en las causas predominantes de muertes en la mediana edad. A medida que la enfermedad CV disminuye en muchos países, la mortalidad por cáncer probablemente se convertirá en la principal causa de muerte. La alta mortalidad en los países más pobres no está relacionada con factores de riesgo, pero podría estar relacionada con un peor acceso a la atención médica.

INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO

Evidencia antes de este estudio

La información sobre las diferencias en las tasas y las causas de muerte, la incidencia de la enfermedad y los resultados de la enfermedad se han basado previamente en datos recopilados con enfoques no estandarizados. Si bien proyectos como el estudio Global Burden of Disease (GBD) y la base de datos GLOBOCAN de la Asociación Internacional de Registros de Cáncer resumen la evidencia disponible, la comparación entre regiones está restringida por enfoques heterogéneos para la recopilación de datos e información inadecuada sobre los factores que podrían confundir las relaciones observadas. Los datos existentes sugieren que ha habido una transición epidemiológica de enfermedades transmisibles a enfermedades no transmisibles (ENT) como la principal causa de muerte en adultos, primero en países de altos ingresos (HIC), luego en países de ingresos medios (MIC), y más tarde en países de bajos ingresos (LIC). La enfermedad CV es ahora la principal causa de muerte en general. Sin embargo, el número de muertes asociadas con enfermedades CV ha disminuido, particularmente en los HIC, debido a la implementación de medidas preventivas y terapéuticas. Por el contrario, ha habido menos reducciones de este tipo en otras ENT, incluido el cáncer, y las terapias efectivas para varias de estas ENT solo se encuentran en las primeras etapas de desarrollo o implementación. Estos cambios en la incidencia de enfermedades y muertes relacionadas se han estudiado menos en MIC y LIC. Además, los datos sobre recursos para el manejo de la enfermedad, incluidos los ingresos hospitalarios y el uso de medicamentos, han sido escasos en países con diferentes ingresos, y no se han recopilado con métodos estandarizados. No se hizo una revisión sistemática formal de la literatura. Sin embargo, en esta revisión informal de la literatura, que consultó el estudio GBD y el proyecto MONICA de la OMS, dos de los estudios epidemiológicos más grandes y completos realizados, no encontraron ningún informe similar al presente, ni en inglés ni en francés.

Valor agregado de este estudio

Encontraron que, entre 162,534 individuos de entre 35 y 70 años que vivían en 21 países y a quienes siguieron durante una media de 9 a 5 años (RIC 8.5 a 10.9), las tasas de mortalidad fueron más altas en el LIC y más bajo en los HIC. La enfermedad CV fue la principal causa de muerte en general. Sin embargo, en los HIC que incluyeron, la muerte por cáncer fue el doble que la de la enfermedad CV, mientras que, en LIC incluidos, la muerte por enfermedad CV fue tres veces mayor que la del cáncer, lo que sugiere una transición en la causa principal de muerte dentro de las ENT. Este hallazgo no se había descrito previamente, y era independiente de las diferencias de edad, sexo, educación, consumo de alcohol y tabaco, diabetes, hipertensión, actividad física, índice de masa corporal y ubicación rural versus urbana. Las tasas de ingreso hospitalario y de uso de medicamentos se asociaron inversamente con la muerte, lo que sugiere que una menor disponibilidad de atención médica o accesibilidad podrían ser factores contribuyentes a una mayor mortalidad en los países más pobres.

Implicaciones de toda la evidencia disponible

Aunque las estrategias en curso para abordar la enfermedad CV en adultos en HIC siguen siendo importantes, los esfuerzos intensificados para prevenir y tratar con éxito el cáncer son cruciales para reducir las tasas de mortalidad. La enfermedad CV es la principal causa de muerte en adultos de 35 a 70 años en MIC y LIC, y las estrategias para prevenir y tratar la enfermedad CV, como una mejor disponibilidad y acceso a hospitales y medicamentos para enfermedades CV, probablemente reduzcan la proporción de muertes asociado con la enfermedad CV. Si los patrones de enfermedad y muertes relacionadas en los MIC y los LIC siguen a los de los HIC, el cáncer podría convertirse en la causa más común de muerte en estos países en las próximas décadas.

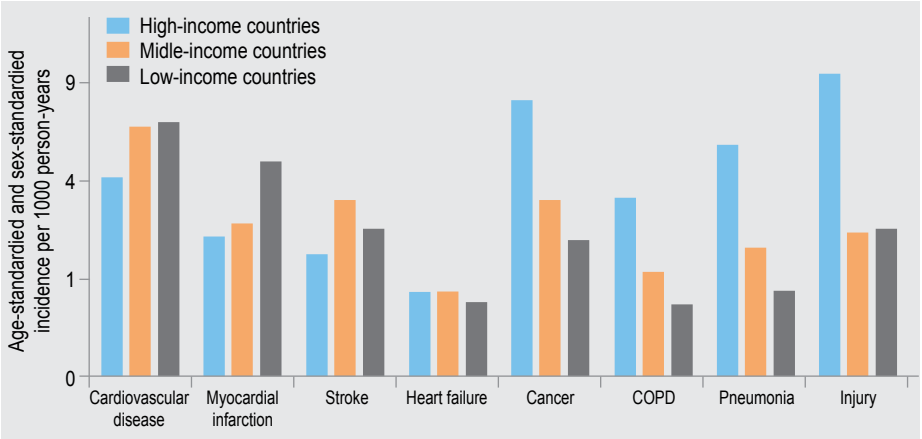


Figure 1: Age-standardised and sex-standardised incidence of disease, stratified by country income level
The y-axis represents a squared scale. COPD=chronic obstructive pulmonary disease.

Factores de riesgo modificables, enfermedad CV y mortalidad (PURE)

Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, et al. **Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study** *Lancet.* 2020; 395: (10226): 795-808, March 07, 2020

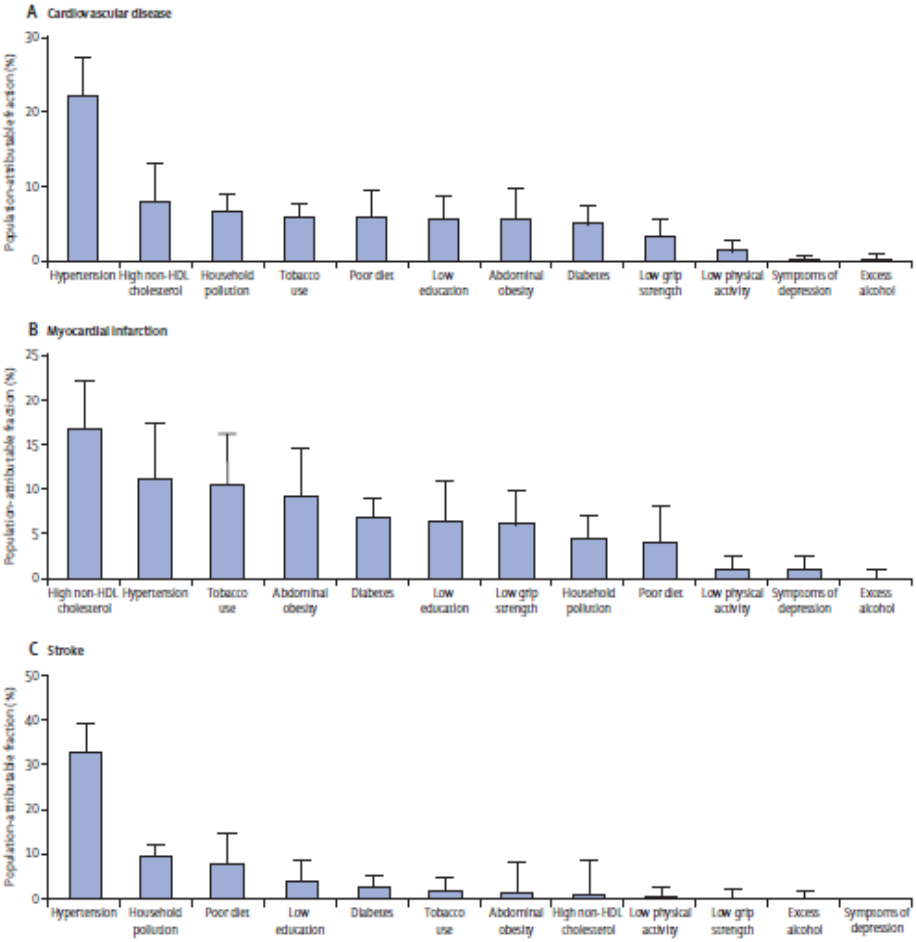


Figure 3: Population-attributable fractions for 12 individual and population-level risk factors with (A) cardiovascular disease, (B) myocardial infarction, and (C) stroke

Las estimaciones globales del efecto de los factores de riesgo modificables comunes sobre la enfermedad CV y la mortalidad se basan en gran medida en datos de estudios separados, utilizando diferentes metodologías. El estudio PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) supera estas limitaciones mediante el uso de métodos similares para medir prospectivamente el efecto de los factores de riesgo modificables sobre la enfermedad CV y la mortalidad en 21 países (que abarcan los cinco continentes) agrupados por diferentes niveles económicos.

En este estudio multinacional prospectivo de cohorte, examinaron asociaciones para 14 factores de riesgo potencialmente modificables con mortalidad y enfermedad CV en 155,722 participantes sin antecedentes de enfermedad CV en 21 países de ingresos altos, medios o bajos (HIC, MIC o LIC). Los resultados primarios para este trabajo fueron compuestos de eventos de enfermedad CV (definidos como muerte CV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca) y mortalidad. Describieron la prevalencia, las razones de riesgo (HR) y las fracciones atribuibles a la población (PAF) para la enfermedad CV y la mortalidad asociadas con un grupo de factores de comportamiento (es decir, consumo de tabaco, alcohol, dieta, actividad física y consumo de sodio), factores metabólicos (es decir, lípidos, presión arterial, diabetes, obesidad), factores socioeconómicos y psicosociales (es decir, educación, síntomas de depresión), fuerza de prensión y contaminación doméstica y ambiental. Las asociaciones entre los factores de riesgo y los resultados se establecieron usando modelos de fragilidad de Cox multivariables y usando PAF para toda la cohorte, y también por países agrupados por nivel de ingresos. Las asociaciones se presentan como HR y PAF con IC del 95%.

Entre el 6 de enero de 2005 y el 4 de diciembre de 2016, 155,722 participantes se inscribieron y realizaron un seguimiento para medir los factores de riesgo. 17,249 (11.1%) participantes eran de HIC, 102,680 (65.9%) eran de MIC y 35,793 (23.0%) de LIC. Aproximadamente el 70% de los casos de enfermedad CV y las muertes en la población general del estudio se atribuyeron a factores de riesgo modificables. Los factores metabólicos fueron los factores de riesgo predominantes para la enfermedad CV (41.2% del PAF), siendo la hipertensión la mayor (22.3% del PAF). Como grupo, los factores de riesgo conductuales contribuyeron más a las muertes (26.3% del PAF), aunque el factor de riesgo más importante fue un bajo nivel educativo (12.5% del PAF). La contaminación del aire ambiental se asoció con el 13.9% del PAF para enfermedades CV, aunque se utilizaron diferentes métodos estadísticos para este análisis. En los MIC y los LIC, la contaminación del aire del hogar, la mala alimentación, la baja educación y la baja fuerza de prensión tuvieron efectos más fuertes sobre las enfermedades CV o la mortalidad que en los HIC.

En conclusion, la mayoría de los casos y muertes por enfermedades CV pueden atribuirse a un pequeño número de factores de riesgo comunes y modificables. Mientras que algunos factores tienen efectos globales extensos (p. Ej., hipertensión y educación), otros (p. Ej., la contaminación del aire del hogar y la mala alimentación) varían según el nivel económico de un país. Las políticas de salud deberían centrarse en los factores de riesgo que

tienen los mayores efectos para evitar las enfermedades CV y la muerte a nivel mundial, con énfasis adicional en los factores de riesgo de mayor importancia en grupos específicos de países.

INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO

Evidencia antes de este estudio

Estudios epidemiológicos previos que relacionan los factores de riesgo con enfermedades CV y mortalidad se han restringido a poblaciones de países individuales, la mayoría de los cuales eran países de altos ingresos, y de América del Norte, Europa occidental o China. Hay pocos datos prospectivos de otros países de ingresos medios o bajos, o de otras regiones del mundo. The Global Burden of Disease Study es una recopilación de hallazgos de estudios existentes, pero está limitado por el hecho de que las estimaciones se derivan de la combinación de datos de diversos estudios con diferentes métodos de recopilación y análisis de datos, realizados en diferentes períodos de tiempo (por lo que podrían no reflejan los patrones actuales de factores de riesgo), y con relativamente pocos datos de países de bajos y medianos ingresos. Estos son los mejores datos disponibles actualmente, pero la confiabilidad de algunas de las estimaciones puede mejorarse mediante estudios prospectivos grandes que involucren a múltiples países de diferentes continentes y en diferentes niveles económicos, realizados de manera estandarizada y evaluando simultáneamente las asociaciones de varios factores de riesgo. con enfermedades incidentes y mortalidad.

VALOR AGREGADO DE ESTE ESTUDIO

Cuantificaron y compararon las asociaciones de factores de riesgo para enfermedad CV y mortalidad en 155,722 participantes inscritos en 21 países que no tenían antecedentes de enfermedad CV, utilizando métodos estándar para reclutar participantes, recopilar y analizar datos. Más del 70% de los PAF para enfermedad cardiovascular y mortalidad en la cohorte general fue atribuible a 14 factores de riesgo modificables. Los factores de riesgo metabólicos fueron los factores predominantes a nivel individual para enfermedad cardiovascular, siendo la hipertensión la más grande, representando 22.3% del PAF. Como grupo, los factores de riesgo conductuales contribuyó más a las muertes, aunque el mayor riesgo individual de muerte fue la baja educación (PAF de 12,5%). La contaminación del aire del hogar (PAF de 6.7%) tuvo un efecto moderado. La contaminación del aire ambiente (PAF de 13.9%) pareció tener un gran efecto sobre la enfermedad CV. En comparación con los países de ingresos medios o altos, hubo una mayor proporción de enfermedades CV y muertes en los países de bajos ingresos. En los países de ingresos medios y bajos, la contaminación del aire en los hogares, la mala alimentación, la baja educación y la baja resistencia a la prensiòn tuvieron un efecto más fuerte sobre la muerte que en los países de altos ingresos.

IMPLICACIONES DE TODA LA EVIDENCIA DISPONIBLE.

La mayoría de los casos de enfermedad CV o muerte son atribuibles a un pequeño número de factores de riesgo potencialmente modificables. Si bien algunos factores de riesgo tienen un gran efecto global (p. Ej., Hipertensión, tabaco, educación), el efecto de otros factores de riesgo (p. Ej., Mala alimentación, contaminación del aire en el hogar) varía según el nivel económico de los países. Las políticas mundiales de salud deben adaptarse a diferentes grupos de países en función de los factores de riesgo con el mayor impacto en cada entorno.

HbA1c y riesgo de ictus en pacientes con diabetes 2

Shena Y, Shib L, Naumanc E, Katzmarzyka P, Price-Haywoodd E, Bazzanob A, et al. **Association between Hemoglobin A1c and Stroke Risk in Patients with Type 2 Diabetes** *Journal of Stroke* 2020;22 (1):87-98

Raramente se informa la asociación entre la HbA1c y el riesgo de accidente cerebrovascular junto con sus subtipos. El objetivo fue investigar la asociación entre HbA1c y el riesgo de accidente cerebrovascular incidente en pacientes con DM 2 con base en datos del mundo real de tres sistemas de atención médica.

Realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de 27,113 afroamericanos y 40,431 blancos con DM2. La información demográfica, antropométrica, de laboratorio y de medicamentos se extrajo del modelo de datos comunes del National Patient-Centered Clinical Research Network. Se definieron los eventos de accidente cerebrovascular incidentes, incluidos ictus isquémico y hemorrágico.

Durante un período de seguimiento medio de 3.79 ± 1.68 años, 7,735 pacientes desarrollaron apoplejía (6,.862 isquémicos y 873 hemorrágicos). Las razones de riesgo ajustadas multivariables a través de los niveles de HbA1c al inicio del estudio (<6.0%, 6.0% a 6.9% [grupo de referencia], 7.0% a 7.9%, 8.0% a 8.9%, 9.0% a 9.9% y ≥10%) fueron 1.07, 1.00, 1.13, 1.23, 1.27 y 1.37 (Ptrend <0.001) para el accidente cerebrovascular total, 1.02, 1.00, 1.13, 1.20, 1.24 y 1.35 (Ptrend <0.001) para el ictus isquémico, y 1.40, 1.00, 1.14, 1.47 , 1.47 y 1.51 (Ptrend = 0.002) para accidente cerebrovascular hemorrágico. Cuando utilizaron un valor medio actualizado de HbA1c, la asociación en forma de U de HbA1c con el riesgo de accidente cerebrovascular no cambió. Esta asociación en forma de U fue consistente entre pacientes de diferentes subgrupos. La asociación en forma de U fue más pronunciada entre los pacientes que tomaron medicamentos antidiabéticos, hipolipemiantes y antihipertensivos en comparación con aquellos sin estos medicamentos.

MENSAJE A LLEVAR

- Los autores de este estudio retrospectivo examinaron la relación entre HbA1c y el ictus en una cohorte de casi 70,000 pacientes. En esta población de pacientes, las razones de riesgo demostraron una curva en forma de U en la que tanto la HbA1c baja como la HbA1c alta se asociaron con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. Los pacientes que tomaban medicamentos antihipertensivos, antidiabéticos o hipolipemiantes tenían un mayor riesgo de accidente cerebrovascular a un nivel de HbA1c <6%.
- Estos resultados son importantes y requieren más investigación, ya que los datos sugieren que una disminución agresiva de HbA1c puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular. Según estos datos, el nivel óptimo de HbA1c está entre 6% y 7% para la prevención del ictus en pacientes con DM.

Dieta cetogénica en ovario poliquístico

Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M **Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome** *JTransl Med* 2020;18:104

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino más común en mujeres durante la edad reproductiva. Se caracteriza clínicamente por oligo-ovulación o anovulación, hiperandrogenismo y la presencia de ovarios poliquísticos. Se asocia con una mayor prevalencia de síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y DM 2. La aparición de PCOS se ha asociado a varios factores hereditarios y ambientales, pero la resistencia a la insulina desempeña un papel patogénico clave. Piensan investigar los efectos de una dieta cetogénica (KD) en mujeres en edad fértil con un diagnóstico de PCOS.

Catorce mujeres con sobrepeso con diagnóstico de SOP se sometieron a una dieta mediterránea cetogénica con phyoextractos (KEMEPHY) durante 12 semanas. Cambios en el peso corporal, IMC, masa corporal grasa (FBM), masa corporal magra (LBM), tejido adiposo visceral (IVA), insulina, glucosa, HOMA-IR, colesterol total, c-LDL) , c-HDL, triglicéridos (TG), testosterona total y libre, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH); Se evaluaron sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA), estradiol, progesterona, globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y puntuación de Ferriman Gallwey.

Después de 12 semanas, las mediciones antropométricas y de composición corporal revelaron una reducción significativa del peso corporal (- 9.43 kg), IMC (- 3.35), FBM (8.29 kg) e IVA. Hubo una disminución significativa y leve de LBM. Se observó una disminución significativa en los niveles de glucosa e insulina en sangre, junto con una mejora significativa de HOMA-IR. Se observó una disminución significativa de TG, colesterol total y c-LDL junto con un aumento en los niveles de c-HDL. La relación LH / FSH, la testosterona total y libre de LH y los niveles sanguíneos de DHEAS también se redujeron significativamente. El estradiol, la progesterona y SHBG aumentaron. El puntaje Ferriman Gallwey fue reducido ligeramente, aunque no significativo.

En conclusión, estos resultados sugieren que una KD puede considerarse como un valioso tratamiento no farmacológico para el SOP. Deben probarse períodos de tratamiento más largos para verificar el efecto de una KD en los aspectos dermatológicos del SOP.

Miocardiopatía peripartum

Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. **Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review**. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 207-221.

CENTRAL ILLUSTRATION: Diagnosis, Management, and Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy

Peripartum Cardiomyopathy (PPCM)

Definition:

- Non-ischemic cardiomyopathy with reduced LVEF (<45%)
- Commonly presents in the first months postpartum or towards the end of pregnancy

Risk Factors:

- African-American race, preeclampsia, hypertension, multigestational pregnancies, age >30 years

Symptoms:

- Heart failure symptoms can be confused with common symptoms of normal pregnancy

Management Options for PPCM

During Pregnancy:

- Beta-blockers, loop diuretics, hydralazine/isosorbide dinitrate, digoxin, low-molecular-weight heparin
- (No ACE/ARB/aldosterone receptor antagonists)
- MCS for severe heart failure/cardiogenic shock
- Consider early delivery if unstable

Delivery:

- Plan ahead with a Cardio-Obstetrics Team
- If unstable, consider hemodynamic monitoring and optimization
- Caution for fluid overload, especially after delivery

After Pregnancy:

- Heart failure management. Beta-blockers, enalapril, and spironolactone are compatible with breastfeeding.
- Anticoagulation for LV thrombus; consider if severe LV dysfunction (LVEF <35%)
- Consider a wearable cardioverter/defibrillator if severe LV dysfunction
- Discuss Contraception

Outcomes

Worse prognosis with lower LVEF, dilated LV, African-American race, and delayed diagnosis.

Long-term Outcomes

- After recovery, optimal duration of medication treatment is unknown
- In the case of stopping medications, wean gradually and observe closely
- Continue surveillance after recovery

Davis, M.B. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(2):207-21.

Los siguientes son puntos clave para recordar de esta revisión de vanguardia sobre la miocardiopatía periparto (PPCM):

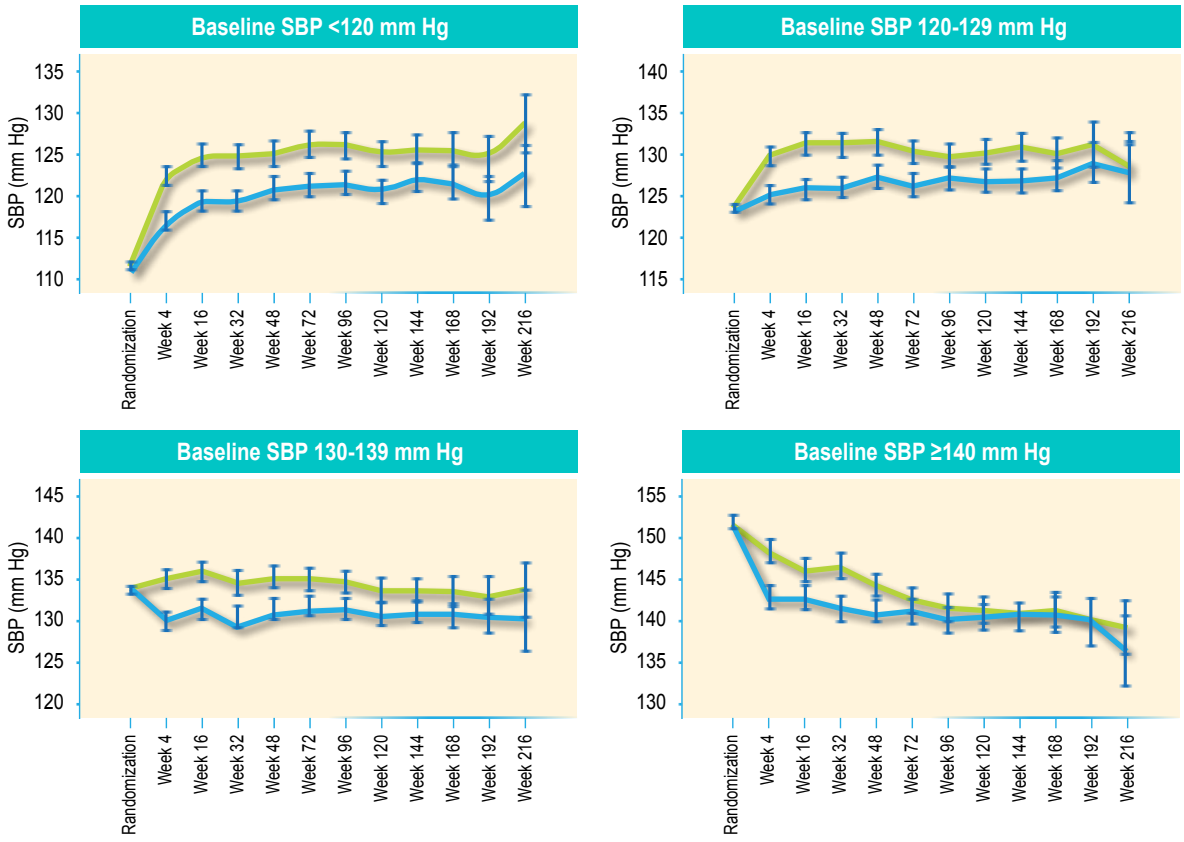
1. La PPCM es una afección idiopática con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) (fracción de eyección [FE] <45%) hacia el final del embarazo o después del parto, cuando no se encuentra otra causa de insuficiencia cardíaca (IC).
2. En los Estados Unidos, la incidencia varía de 1 en 1,000 a 1 en 4,000. Los factores de riesgo para PPCM incluyen ascendencia africana, preeclampsia e hipertensión, embarazos multifetales y mayor edad materna.
3. La etiología de PPCM es poco conocida. Los estudios existentes sugieren que PPCM es una enfermedad vascular, desencadenada por cambios hormonales periparto con productos de descomposición de prolactina que tienen efectos vasculotóxicos. Los estudios genéticos han identificado variantes patogénicas en el gen de la titina en pacientes afectados que respaldan una hipótesis de dos resultados.
4. El diagnóstico a menudo se retrasa, ya que los síntomas se superponen a los del embarazo normal. La ecocardiografía es necesaria para el diagnóstico, y los trombos intracardíacos deben descartarse cuando la FE se reduce severamente debido al alto riesgo de tromboembolismo.
5. Los predictores de resultados adversos incluyen FE al momento del diagnóstico (FE <30% se asocia con peores resultados), ascendencia africana, obesidad, preeclampsia, dilatación del VI, disfunción sistólica del ventrículo derecho y trombo del VI. El PPCM se asocia con tasas de recuperación más altas en comparación con otras formas de insuficiencia cardíaca, que ocurren hasta 2 años.
6. El manejo debe garantizar la seguridad fetal. Durante el embarazo y la lactancia, se pueden usar diuréticos de asa, betabloqueantes, digoxina e hidralazina / nitratos. Los inhibidores de la renina-angiotensina-aldosterona están contraindicados durante el embarazo, pero durante la lactancia, se pueden usar enalapril, captopril y espironolactona.
7. La American Heart Association respalda la anticoagulación si la FE es <30% al final del embarazo y hasta 8 semanas después del parto. La warfarina está contraindicada durante el embarazo, pero se puede usar heparina de bajo peso molecular. Ambos agentes son seguros durante la lactancia. No se han estudiado nuevos anticoagulantes orales durante el embarazo y es mejor evitarlos.
8. El papel de la bromocriptina como agente terapéutico es actualmente experimental. Si se usa, se recomienda la anticoagulación terapéutica, ya que es protrombótica y suprime la lactancia.
9. PPCM es la causa más común de shock cardiogénico durante o poco después del embarazo. Se debe evitar el nitroprusiato debido a la posible toxicidad por cianuro, y los resultados pueden ser peores con la dobutamina. El soporte mecánico temporal se ha utilizado con éxito y debe considerarse temprano. El trasplante cardíaco en esta población se ha asociado con mayores tasas de rechazo y menor supervivencia.
10. Debe considerarse el parto prematuro o la interrupción del embarazo en caso de inestabilidad hemodinámica. En pacientes estables parto por vía vaginal a menos que existan razones obstétricas para una cesárea. Se debe anticipar el riesgo de descompensación posparto.
11. Dado que la prolactina se ha implicado en la patogénesis de PPCM, las directrices europeas de 2010 sobre PPCM aconsejan no amamantar. Sin embargo, un pequeño estudio en Estados Unidos y los datos de un registro de observación sugieren que la lactancia materna es segura.
12. Los datos sobre el riesgo de arritmias están en conflicto. Es razonable considerar desfibriladores portátiles para mujeres con PPCM de nueva aparición y disfunción severa del VI hasta la recuperación o hasta que se indique un desfibrilador cardioversor implantable.
13. La anticoncepción debe discutirse lo antes posible. Los implantes subcutáneos que liberan progesterona o los dispositivos intrauterinos Mirena son opciones de primera línea y se debe evitar el estrógeno.
14. Si la disfunción del VI persiste, los medicamentos deben continuarse indefinidamente. En aquellos con recuperación del VI, los datos de observación disponibles respaldan la terapia de forma indefinida. Si se suspenden los medicamentos para la insuficiencia cardíaca, se deben destetar de forma gradual con frecuentes evaluaciones clínicas y ecocardiográficas.
15. Se debe proporcionar asesoramiento adecuado a las pacientes que estén considerando embarazos adicionales. Si la disfunción del VI persiste, las mujeres deben recibir asesoramiento sobre los peores resultados maternos y fetales. Las mujeres que se recuperan a FE> 50% aún tienen un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, que puede persistir después del embarazo.
16. Durante los embarazos posteriores, las mujeres con PPCM deben ser seguidas de cerca con evaluaciones clínicas en serie, ecocardiogramas y niveles de péptidos natriuréticos de tipo B desde antes de la anticoncepción hasta después del parto. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina / los bloqueadores de los receptores de angiotensina y los antagonistas de la aldosterona deben suspenderse antes de la concepción y reiniciarse después del parto.

WASHINGTON (09 de marzo de 2020) - El Colegio Americano de Cardiología ha tomado la decisión difícil y sin precedentes de cancelar la Sesión Científica del ACC junto con el Congreso Mundial de Cardiología (ACC.20 / WCC) programada para el 28 y 30 de marzo de 2020 en Chicago

RESÚMENES CONGRESO

PARAGON-HF: la presión sistólica óptima en HFpEF es 120-129 mmHg

Selvaraj S, Claggett BL, Böhm M, Anker SD, Vaduganathan M, Zannad F, and col, **Systolic Blood Pressure in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Treated With Sacubitril/Valsartan**. *J Am Coll Cardiol* 2020; -: -–-



Las guías recomiendan dirigir la presión arterial sistólica (PAS) <130 mm Hg en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF) con una evidencia débil hasta ahora. Este estudio buscó determinar la PAS óptima alcanzada y si los efectos del tratamiento del sacubitril / valsartán en los resultados están relacionados con la disminución de la PA, particularmente entre las mujeres que obtienen un mayor beneficio del sacubitril / valsartán.

Con 4,795 participantes, este estudio relacionó los cuartiles y el tiempo actualizado de la media de PAS alcanzada con la basal y (<120, 120 a 129, 130 a 139, > 140 mm Hg) con el resultado primario (muerte CV y total, y hospitalización por insuficiencia cardíaca), sus componentes, infarto de miocardio o ictus, y un resultado compuesto renal. En la visita de 16 semanas, el estudio evaluó la relación entre el cambio de PAS y la puntuación Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall summary score (KCCQ-OSS) y el péptido natriurético de tipo pro-B N-terminal (NT-proBNP). El estudio analizó si los efectos reductores de la PA del sacubitril / valsartán explicarian los efectos del tratamiento.

La edad promedio fue de 73.8 años, y el 52% de los participantes eran mujeres. Después del ajuste multivariable, el valor basal y el promedio de PAS alcanzado de 120 a 129 mm Hg demostraron el riesgo más bajo para todos los resultados. Sacubitril / valsartán redujo la PAS en 5.2 mm Hg (IC 95%: 4.4 a 6.0) en comparación con valsartán a las 4 semanas, que no fue modificado por la PAS basal. Sin embargo, sacubitril / valsartán redujo la PAS más en las mujeres (6,3 mmHg) que en los hombres (4,0 mmHg) (interacción p = 0.005). El cambio en PAS se asoció directamente con el cambio en NT-proBNP (p <0.001) pero no en KCCQ-OSS (p = 0.40).

En conclusión, los valores basales y la media de PAS alcanzada de 120 a 129 mm Hg identificaron a los pacientes con riesgo más bajo de HFpEF. La PAS basal no modificó el efecto del tratamiento de sacubitril /valsartán, y los efectos reductores de la PA del sacubitril/ valsartán no explicaron sus efectos en los resultados, independientemente del sexo (Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction [PARAGON-HF]; NCT01920711).

SPARCL: beneficio de accidente cerebrovascular con atorvastatina

Szarek M, Amarenco P, Callahan A, DeMicco D, Fayyad R, Goldstein LB et al for the SPARCLCommittees and Investigators. **Atorvastatin Reduces First and Subsequent Vascular Events Across Vascular Territories in the SPARCL Trial** *JACC* 2020

El estudio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) comparó la atorvastatina con placebo en 4,731 participantes con ictus reciente o ataque isquémico transitorio y sin enfermedad coronaria conocida. La atorvastatina redujo la primera aparición de ictus y la primera manifestaciòn de un compuesto de eventos vasculares.

Este análisis post hoc evaluó 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.

El grupo placebo tuvo un estimado de 41.2 primeros y 62.7 eventos vasculares totales por cada 100 participantes durante seis años. Hubo 164 primeros eventos menos y 390 menos eventos vasculares totales en el grupo de atorvastatina (razón de riesgo de eventos totales 0.68, IC 95%: 0.60 a 0.77). La reducción total de eventos incluyó 177 menos eventos cerebrovasculares, 170 menos coronarios y 43 menos periféricos. Durante seis años, se evitaron aproximadamente 20 eventos vasculares por cada 100 participantes con el tratamiento con atorvastatina.

Los autores concluyen que, en los participantes con ictus 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 del ictus o un ataque isquémico transitorio.

Aumento dramático en muertes relacionadas con la hipertensión en los Estados Unidos

Nambiar L, LeWinter MM, VanBuren PC and Dauerman HL. Decade Long Temporal Trends in U.S. Hypertension Related Cardiovascular Mortality. Journal of the AmericanCollege of Cardiology (2020),

Ha habido un aumento dramático en las muertes relacionadas con la hipertensión en los Estados Unidos entre 2007 y 2017, según muestra un nuevo estudio.

Los autores, liderados por Lakshmi Nambiar, MD, Larner College of Medicine, University of Vermont, Burlington, analizaron datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, que recopila la información de cada certificado de defunción en el país, que asciende a más de 10 millones de muertes. Descubrieron que las muertes relacionadas con la hipertensión ajustadas por edad habían aumentado de 18.3 por 100,000 en 2007 a 23.0 por 100,000 en 2017 (P <.001 para la tendencia temporal de una década).

Informaron los resultados del estudio en una conferencia de prensa del American College of Cardiology 2020 / World Congress of Cardiology el 19 de marzo. También se publicó en línea el mismo día en el Journal of the American College of Cardiology .

Las tasas de mortalidad por enfermedad CV han disminuido en los últimos 20 años, en gran parte atribuibles a las estatinas y a los stents para. Pero desde 2011, la tasa de disminución de las muertes cardiovasculares se ha desaceleradon, siendo un factor que contribuye el aumento en las muertes relacionadas con la insuficiencia cardíaca. Los datos muestran un aumento en las muertes relacionadas con la hipertensión en todos los grupos de edad, en todas las regiones de los Estados Unidos y en ambos sexos.

Los resultados mostraron que las muertes relacionadas con la hipertensión aumentaron tanto en las regiones rurales como en las urbanas, pero el aumento fue mucho más pronunciado en las áreas rurales: un aumento del 72% durante la década en comparación con un aumento del 20% en las áreas urbanas.

El sur urbano también demostró un aumento de las tasas de mortalidad cardiovascular relacionadas con la hipertensión con el tiempo: las tasas de mortalidad ajustadas por edad en el sur urbano aumentaron un 27% en comparación con todas las demás regiones urbanas (P <.001).

Los autores recomiendan que es importante que todos los médicos y cardiólogos de atención primaria reconozcan el nuevo umbral de PA y traten a las personas, ya que la hipertensión arterial es la principal causa de enfermedad cardiovascular.

COMPASS: Rivaroxaban reduce eventos CV en pacientes con aterosclerosis con y sin diabetes

Presentado por el **Dr. Deepak L. Bhatt** at the American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session Together With World Congress of Cardiology (ACC 2020/WCC), March 28, 2020. Originalmente publicado *Circulation 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448*

The Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights from the COMPASS Trial

Los pacientes con enfermedad coronaria establecida (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) a menudo tienen diabetes mellitus. Estos pacientes tienen un alto riesgo de futuros eventos vasculares.

En un análisis preespecificado del ensayo COMPASS, compararon los efectos de rivaroxaban (2.5 mg dos veces al día) más aspirina (100 mg al día) versus placebo más aspirina en pacientes con DM versus sin DM para prevenir eventos vasculares mayores. El criterio de valoración principal de eficacia fue el compuesto de muerte CV, infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular. Los puntos finales secundarios incluyeron la mortalidad por todas las causas y todos los eventos vasculares mayores (muerte CV, infarto de miocardio, ictus o eventos adversos mayores en las extremidades, incluida la amputación). El objetivo principal de seguridad fue una modificación de los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) para hemorragias graves.

Hubo 10,341 pacientes con DM y 17,054 sin DM en el ensayo general. Hubo una reducción del riesgo relativo consistente y similar para el beneficio de rivaroxaban más aspirina (N = 9,152) versus placebo más aspirina (N = 9,126) en pacientes con (N = 6,922) y sin DM (N = 11,356) para la eficacia primaria criterio de valoración (HR 0.74, p = 0.002 y HR 0.77, p = 0.005, respectivamente, p interaction = 0.77) y mortalidad por todas las causas (HR 0.81, p = 0.05 y HR 0.84, p = 0.09, respectivamente, p interaction = 0.82). Sin embargo, aunque las reducciones de riesgo absoluto parecían numéricamente mayores en pacientes con y sin diabetes, ambos subgrupos obtuvieron un beneficio similar (2.3% vs 1.4%) para el objetivo primario de eficacia a los 3 años.

Los investigadores concluyen, que una dosis baja de rivaroxabán más aspirina se asoció con una reducción en los eventos CV importantes en pacientes con aterosclerosis estable con y sin DM. Señalan que el beneficio clínico neto para los resultados irreversibles apareció numéricamente mayor en pacientes con diabetes.

¿QUÉ ES NUEVO?

- En un análisis preespecificado, COMPASS Diabetes comparó rivaroxabán en dosis bajas (2.5 mg dos veces al día) más aspirina versus placebo más aspirina en 10,341 pacientes con enfermedad arterial coronaria o periférica estable y diabetes.
- Si bien hubo una reducción del riesgo relativo consistente y similar con rivaroxaban mas aspirina versus placebo más aspirina en pacientes con y sin DM para el criterio de valoración primario de eficacia y también mortalidad por toda causa, en particular, las reducciones de riesgp absoluto parecen mayores en pacientes con DM, incluida una reducción 3 veces mayor en mortalidad.
- Parece haber un beneficio clínico neto absoluto mayor en las personas con diabetes.

¿CUÁLES SON LAS IMPLICACIONES CLÍNICAS?

- En pacientes con aterosclerosis estable y diabetes sin indicación de doble terapia antiplaquetaria como la colocación de stent o síndromes coronarios agudos recientes, la adición de dosis bajas de rivaroxabán a la aspirina proporciona reducciones sustanciales en los eventos isquèmicos, incluyendo una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas, con reducciones del riesgo absoluto que parecen ser mayores en personas con DM versus sin ella.
- El sangrado mayor no mortal se incrementó de manera similar en aquellos con y sin diabetes.
- En pacientes con riesgo de sangrado aceptable, la adiciòn de dosis bajas de rivaroxabán a la aspirina debe considerarse en el régimen de prevención secundaria de pacientes con aterosclerosis y DM.

Terapia antitrombótica después del síndrome coronario agudo o ICP en fibrilación auricular - AUGUSTUS

Presentado por el **Dr. John H. Alexander** at the American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session Together With World Congress of Cardiology (ACC 2020/WCC), March 29, 2020. Originally published 29 Mar 2020https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534Circulation. ;0:null

The Risk / Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights from AUGUSTUS

En el ensayo AUGUSTUS, los pacientes con fibrilación auricular (FA) y un síndrome coronario agudo reciente (SCA) y/o aquellos sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) tuvieron menos sangrado con apixabán que con el antagonista de la vitamina K (AVK) y con placebo que, con aspirina, sin embargo, el número de los eventos isquémicos fueron numéricamente más altos con placebo. El objetivo de este análisis es evaluar la compensación del riesgo (sangrado) y el beneficio (eventos isquémicos) con el tiempo con apixaban versus VKA y aspirina versus placebo.

En el AUGUSTUS, 4,614 pacientes con FA y SCA reciente y/o ICP con un inhibidor P2Y12 fueron asignados al azar y ciego a aspirina o placebo y abierto a apixaban o VKA durante 6 meses. En un análisis post-hoc, compararon el riesgo de 3 resultados compuestos de sangrado y 3 resultados isquémicos compuestos de la asignación al azar a través de 30 días y de 30 días a 6 meses con apixaban y VKA y con aspirina y placebo.

En comparación con el AVK, el apixabán tuvo un riesgo similar o menor de sangrado y resultados isquémicos desde la aleatorización a 30 días y de 30 días a 6 meses. Desde la aleatorización hasta los 30 días, la aspirina causó un sangrado más severo (diferencia de riesgo absoluto 0.97%, IC 95% 0.23 a 1.70) y menos eventos isquémicos graves (diferencia de riesgo absoluto -0.91%, IC 95% -1.74 a -0.08) que el placebo. De 30 días a 6 meses, el riesgo de hemorragia severa fue mayor con aspirina que con placebo (diferencia de riesgo absoluto 1.25%, IC 95% 0.23 a 2.27) mientras que el riesgo de eventos isquémicos graves fue similar (diferencia de riesgo absoluto -0.17%, 95 % CI -1.33 a 0.98).

Terapia antitrombótica después del síndrome coronario agudo o ICP en fibrilación auricular - AUGUSTUS

Presentado por el **Dr. John H. Alexander** at the American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session Together With World Congress of Cardiology (ACC 2020/WCC), March 29, 2020. Originally published 29 Mar 2020https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534Circulation. ;0:null

The Risk / Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights from AUGUSTUS

En el ensayo AUGUSTUS, los pacientes con fibrilación auricular (FA) y un síndrome coronario agudo reciente (SCA) y/o aquellos sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) tuvieron menos sangrado con apixabán que con el antagonista de la vitamina K (AVK) y con placebo que, con aspirina, sin embargo, el número de los eventos isquémicos fueron numéricamente más altos con placebo. El objetivo de este análisis es evaluar la compensación del riesgo (sangrado) y el beneficio (eventos isquémicos) con el tiempo con apixaban versus VKA y aspirina versus placebo.

En el AUGUSTUS, 4,614 pacientes con FA y SCA reciente y/o ICP con un inhibidor P2Y12 fueron asignados al azar y ciego a aspirina o placebo y abierto a apixaban o VKA durante 6 meses. En un análisis post-hoc, compararon el riesgo de 3 resultados compuestos de sangrado y 3 resultados isquémicos compuestos de la asignación al azar a través de 30 días y de 30 días a 6 meses con apixaban y VKA y con aspirina y placebo.

En comparación con el AVK, el apixabán tuvo un riesgo similar o menor de sangrado y resultados isquémicos desde la aleatorización a 30 días y de 30 días a 6 meses. Desde la aleatorización hasta los 30 días, la aspirina causó un sangrado más severo (diferencia de riesgo absoluto 0.97%, IC 95% 0.23 a 1.70) y menos eventos isquémicos graves (diferencia de riesgo absoluto -0.91%, IC 95% -1.74 a -0.08) que el placebo. De 30 días a 6 meses, el riesgo de hemorragia severa fue mayor con aspirina que con placebo (diferencia de riesgo absoluto 1.25%, IC 95% 0.23 a 2.27) mientras que el riesgo de eventos isquémicos graves fue similar (diferencia de riesgo absoluto -0.17%, 95 % CI -1.33 a 0.98).

En conclusión, en pacientes con FA y SCA reciente y/o IPC que reciben un inhibidor de P2Y12, se prefiere apixaban sobre VKA. El uso de aspirina de forma aguda y hasta por 30 días da como resultado una compensación igual entre un aumento en el sangrado severo y la reducción de los eventos isquémicos graves. Después de 30 días, la aspirina continuó aumentando el sangrado sin reducir significativamente los eventos isquémicos. Estos resultados informan la toma de decisiones compartida, centrada en el paciente, con respecto a la duración ideal del uso de aspirina después de un SCA y / o IPC en pacientes con FA que reciben anticoagulación oral.

PROfilaxis en NON-Major Orthopedic Surgery - PRONOMOS

Presentado por por **Nadia Rosencher MD** at the American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session Together With World Congress of Cardiology (ACC 2020/WCC), March 29, 2020.
Samama CM, Laporte S, Rosencher N, et al., on behalf of the **PRONOMOS Investigators. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery.** *N Engl J Med* 2020;Mar 29:[Epub ahead of print].

La cirugía ortopédica no mayor de las extremidades inferiores que resulta en movilidad transitoria reducida pone a los pacientes en riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). El rivaroxabán puede no ser inferior a la enoxaparina con respecto a la prevención del TEV mayor en estos pacientes.

En este ensayo internacional, de grupo paralelo, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, asignaron aleatoriamente a pacientes adultos sometidos a cirugía ortopédica no mayor de extremidades inferiores que se consideraron en riesgo de TEV según el criterio del investigador para recibir rivaroxabán o enoxaparina. El resultado primario de eficacia del TEV mayor fue una combinación de trombosis venosa profunda distal o proximal sintomática, embolia pulmonar o muerte relacionada con TEV durante el período de tratamiento o trombosis venosa profunda proximal asintomática al final del tratamiento. Se planificó una prueba de superioridad si el rivaroxabán no era inferior a la enoxaparina. Para todos los resultados, utilizaron la imputación múltiple para explicar los datos faltantes. Los resultados de seguridad preespecificados incluyeron hemorragias graves (hemorragias fatales, críticas o clínicamente manifiestas o hemorragias en el sitio quirúrgico que condujo a la intervención) y hemorragias no importantes clínicamente relevantes.

Un total de 3,604 pacientes fueron aleatorizados; asignaron 1,809 pacientes para recibir rivaroxabán y 1,795 para recibir enoxaparina. El TEV mayor ocurrió en 4 de 1,661 pacientes (0.2%) en el grupo de rivaroxabán y en 18 de 1,640 pacientes (1.1%) en el grupo de enoxaparina (razón de riesgo con imputación múltiple, 0.25; IC 95%, 0.09 a 0.75; P <0.001 para no inferioridad; P = 0.01 para superioridad). La incidencia de hemorragia no difirió significativamente entre el grupo de rivaroxabán y el grupo de enoxaparina (1.1% y 1.0%, respectivamente, para hemorragia mayor o hemorragia clínicamente no importante; 0.6% y 0.7%, respectivamente, para hemorragia mayor).

En conclusión, el rivaroxabán fue más efectivo que la enoxaparina en la prevención de eventos TEV durante un período de inmovilización después de una cirugía ortopédica no mayor de las extremidades inferiores. (Funded by Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne and Bayer; PRONOMOS ClinicalTrials.gov number, NCT02401594. opens in new tab.)

Apixaban para el tratamiento de tromboembolismo venoso asociado con cáncer - Caravaggio

Presentado por el **Dr. Giancarlo Agnelli** at the American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session Together With World Congress of Cardiology (ACC 2020/WCC), March 29, 2020. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al., on behalf of the Caravaggio Investigators. **Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer.** *N Engl J* Med 2020; Mar 29: [Epub ahead of print]

Directrices recientes recomiendan considerar el uso de edoxabán oral o rivaroxabán para el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con cáncer. Sin embargo, el beneficio de estos agentes orales está limitado por el mayor riesgo de sangrado asociado con su uso.

Este fue un ensayo multinacional, aleatorizado, iniciado por el investigador, abierto, de no inferioridad con adjudicación de resultado central cegada. Asgnaron al azar a pacientes consecutivos con cáncer que tenían trombosis venosa profunda aguda sintomática o incidental o embolia pulmonar para recibir apixaban oral (a una dosis de 10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día) o dalteparina subcutánea (a una dosis de 200 UI por kilogramo de peso corporal una vez al día durante el primer mes, seguido de 150 UI por kilogramo una vez al día). Los tratamientos se administraron durante 6 meses. El resultado primario fue la tromboembolia venosa recurrente confirmada objetivamente durante el período de prueba. El principal resultado de seguridad fue un sangrado mayor.

Se produjo tromboembolismo venoso recurrente en 32 de 576 pacientes (5,6%) en el grupo de apixaban y en 46 de 579 pacientes (7,9%) en el grupo de dalteparina (cociente de riesgos, 0.63; IC 95%, 0.37 a 1.07; P <0.001 para no inferioridad). Se produjo una hemorragia importante en 22 pacientes (3.8%) en el grupo de apixaban y en 23 pacientes (4.0%) en el grupo de dalteparina (HR, 0.82; IC 95%, 0.40 a 1.69; P = 0,60).

En conclusión, el apixaban oral no fue inferior a la dalteparina subcutánea para el tratamiento del TEV asociado al cáncer sin un mayor riesgo de hemorragia mayor. (Financiado por la Alianza Bristol-Myers Squibb – Pfizer; número Caravaggio ClinicalTrials.gov, NCT03045406).

Reducción de eventos cardiovasculares con Icosapent Etilo– Intervention Trial - REDUCE-IT

Presentado por el **Dr. Deepak L. Bhatt** at the American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session Together With World Congress of Cardiology (ACC 2020/WCC), March 30, 2020.
Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, et al., on behalf of the REDUCE-IT Investigators. REDUCE-IT USA: **Results From the 3,146 Patients Randomized in the United States.** *Circulation* 2020;141:367-75.

Algunos ensayos han encontrado que los pacientes de los Estados Unidos obtienen menos beneficios que los pacientes reclutados fuera de los Estados Unidos. Este preespecificado REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl - Intervention Trial) analisis de subgrupo fue conducido para determiner el grado de beneficio del icosapent etilo en los EEUU.

El REDUCE-IT aleatorizó a 8,179 pacientes tratados con estatinas con triglicéridos (TG) s ≥135 y <500 mg/dL y c-LDL > 40 y ≤100 mg/dL y antecedentes de aterosclerosis o DM a icosapent etilo 4 g/día o placebo. El punto final primario compuesto fue muerte CV, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable. El punto final secundario clave fue la muerte CV, el infarto de miocardio no fatal o el accidente cerebrovascular no fatal.

Un total de 3,146 pacientes de EE. UU. (38.5% del ensayo) fueron aleatorizados y seguidos durante una media de 4.9 años; El 32.3% eran mujeres y el 9.7% eran hispanas. El punto final compuesto primario ocurrió en 24.7% de los pacientes tratados con placebo versus 18.2% de los pacientes tratados con icosapent etilo ([HR], 0.69 [IC 95%, 0.59-0.80]; P = 0.000001); el punto final compuesto secundario clave ocurrió en 16.6% versus 12.1% (HR, 0.69 [IC 95%, 0.57-0.83]; P = 0.00008). Todos los puntos finales jerárquicos preespecificados se redujeron de manera significativa y significativa, incluida la muerte CV (6.7% a 4.7%; HR, 0.66 [IC 95%, 0.49 a 0.90]; P = 0,007), infarto de miocardio (8.8% a 6.7%; HR, 0.72 [IC 95%, 0.56-0.93]; P = 0.01), accidente cerebrovascular (4.1% a 2.6%; HR, 0.63 [IC 95%, 0.43-0.93]; P = 0.02) y mortalidad por todas las causas (9.8% a 7.2%; HR, 0.70 [IC 95%, 0.55-0.90]; P = 0.004); para mortalidad por cualquier causa en los EE. UU. versus pacientes no estadounidenses, P interacción = 0.02. Los resultados de seguridad y tolerabilidad fueron consistentes con la cohorte completa del estudio.

En conclusión, mientras que el subgrupo no estadounidense mostró reducciones significativas en los puntos finales primarios y secundarios clave, el subgrupo estadounidense demostró reducciones de riesgo particularmente sólidas en una variedad de puntos finales individuales y compuestos, incluida la mortalidad por todas las causas.

Dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca y FE reducida- DAPA-HF

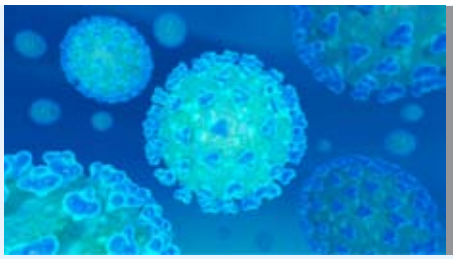
Presentado por el **Dr. Piotr Ponikowski** at the American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session Together With World Congress of Cardiology (ACC 2020/WCC), March 30, 2020.
Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. **Effects of Dapagliflozin in DAPA-HF According to Background Heart Failure Therapy.** *Eur Heart J* 2020; Mar 28:[Epub ahead of print].

En el ensayo DAPA-HF, el dapagliflozina inhibidor de SGLT2 redujo el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (IC) y de muerte en pacientes con IC y fracción de eyección reducida. Los autores examinaron si este beneficio era consistente en relación con la terapia de fondo de IC..

En este análisis post hoc, examinaron el efecto del tratamiento en los siguientes subgrupos sí/no: diurético, digoxina, antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM), sacubitril/valsartán, ivabradina, desfibrilador cardioversor implantado (DCI) y terapia de resincronización cardíaca. También examinaron el efecto del fármaco del estudio de acuerdo con la dosis de IECA/ARA II, dosis de betabloqueante (BB) y ARM (≥50% y <50% de la dosis objetivo).

En general, la razón de riesgo de dapagliflozina versus placebo (HR) fue de 0,74 [IC del 95%: 0.65 a 0.85] para el punto final compuesto primario (P <0,0001). El efecto de la dapagliflozina fue consistente en todos los subgrupos examinados: la HR varió de 0.57 a 0.86 para el punto final primario, sin interacción aleatoria significativa de tratamiento por subgrupos. Por ejemplo, la HR en pacientes que toman un bloqueador RAS, BB y MRA al inicio del estudio fue de 0.72 (IC del 95%: 0.61 a 0.86) en comparación con 0.77 (IC del 95%: 0.63 a 0.94) en aquellos que no recibieron estos tres tratamientos (P -interacción 0.64)

En conclusión, el beneficio de la dapagliflozina fue constante independientemente de la terapia de fondo para la insuficiencia cardíaca.



BMJ *BMJ* 2020;368:m810

Re: Prevención de una pandemia de covid-19: IECA como factor de riesgo potencial para Covid-19 fatal

– 03 marzo 2020 –

Estimado editor,

El brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) de Wuhan, China, se está extendiendo por todo el mundo y es una gran preocupación internacional, ya que tiene el potencial de convertirse en una pandemia[1].

El estudio chino más grande con 44,672 casos confirmados de Covid-19 muestra una alta tasa general de letalidad (CFR) del 2.3%[2]. Las comorbilidades importantes son hipertensión (CFR 6.0%), diabetes (CFR 7.3%), enfermedad cardiovascular (CFR 10.5%) y edad> 70 (CFR 10.2%) [2]. Se notaron comorbilidades similares para el brote de SARS en 2003.

No está claro cuál es la comunidad de estos factores de riesgo. Esto es de alguna manera sorprendente en comparación con, por ejemplo, el brote de influenza H1N1 pandémica de 2009, los pacientes inmunosupresores fueron los principales afectados. Los pacientes cardíacos parecen estar en mayor riesgo en Covid-19. Una posible respuesta podría ser la siguiente: los pacientes con las comorbilidades de hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular podrían cumplir con las indicaciones para el uso de IECA o ARA II[3].

La pregunta es, ¿existe una conexión entre el uso de estos medicamentos y la secuela grave de Covid-19? Si bien la asociación epidemiológica aún no se ha investigado, varios indicadores subrayan la hipótesis del vínculo entre los inhibidores de la ECA y Covid-19:

Por un lado, se ha demostrado que el agente Covid-19 (también conocido como SARS-CoV-2) usa la enzima convertidora de angiotensina (ACE) del receptor SARS-COV 2 para ingresar a las células objetivo4. La interfaz entre ACE2 y la proteína viral de pico SARS-S ha sido aclarada y se encontró que la eficiencia del uso de ACE2 es un determinante clave de la transmisibilidad de SARS-CoV[4].

Por otro lado, podría demostrarse en experimentos con animales que tanto el inhibidor de la ECA lisinopril como el ARA II, losartán, pueden aumentar significativamente la expresión de ARNm de la ECA2 cardíaca (5 veces y 3 veces, respectivamente)[5]. Además, losartán también aumenta significativamente la actividad cardíaca de ACE25.

¿Es posible un vínculo entre estas observaciones? ¿Se incrementa la expresión del receptor ACE2 en las células dirigidas por el virus mediante el uso del inhibidor de la ECA/ARA II y, por lo tanto, el paciente tiene más riesgo de sufrir un curso grave? Necesitamos estudios epidemiológicos y preclínicos rápidos para aclarar esta relación. Si este fuera el caso, podríamos reducir el riesgo de cursos fatales de Covid-19 en muchos pacientes al reemplazar temporalmente estos medicamentos.

Rami Sommerstein, Médico de enfermedades infecciosas y epidemiólogo hospitalario
Christoph Gräni, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de Berna, Suiza
Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Berna, Suiza

REFERENCIAS

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect Dis 2020.
2. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. China CDC Weekly, 2020, 2(8): 113-122.
3. Jackson, Edwin K. (2006). "Chapter 30. Renin and Angiotensin". In Brunton, Laurence L.; Lazo, John S.; Parker, Keith (eds.). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11th ed.). New York: McGraw-Hill. ISBN 978-0-07-142280-2
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. bioRxiv 2020:2020.01.31.929042.
5. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation 2005; 111:2605-10.

European Society of Hypertension

Declaración de ESH sobre COVID-19

Declaración de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) sobre hipertensión, bloqueadores del sistema de renina angiotensina y COVID-19

– March 12th 2020 –

- Actualmente no existe evidencia clara de que la hipertensión "per se" esté asociada con un mayor riesgo de infección por COVID-19. Por lo tanto, los pacientes con hipertensión deben aplicar las mismas precauciones que los sujetos de la misma categoría de edad y con el mismo perfil de comorbilidades (https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china).
- En pacientes estables con infecciones por COVID-19 o en riesgo de infecciones por COVID-19, el tratamiento con IECA y ARA II debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones de las guías ESC / ESH 2018.
- Los datos disponibles actualmente sobre las infecciones por COVID-19 no respaldan el uso diferencial de los bloqueadores del SRA (IECA o ARA II) en pacientes con COVID-19.
- En pacientes con COVID-19 con síntomas graves o sepsis, los bloqueadores SRA y otros medicamentos para bajar la presión arterial deben usarse o descontinuarse caso por caso, teniendo en cuenta las pautas actuales.
- Se justifica una investigación adicional que analice los datos continuamente crecientes sobre el impacto de los medicamentos para la hipertensión y la disminución de la presión arterial, particularmente los bloqueadores del SRA, en el curso clínico de las infecciones por COVID-19.

¡NOTA DE PRECAUCIÓN!

Esta declaración refleja la evidencia actual al momento del lanzamiento y puede necesitar una actualización de acuerdo con la evidencia nueva.

Society	Summary of recommendations	Last Statement Update
European Society of Hypertension	Recommend continuing ACEis/ARBs due to lack of evidence to support differential use in COVID-19 patients. In those with severe symptoms or sepsis, antihypertensive decisions should be made on a case-by-case basis taking into account current guidelines	March 12, 2020
European Society of Cardiology Council on Hypertension	Strongly encourage continuing ACEis/ARBs due to lack of evidence to support discontinuing	March 13, 2020
Hypertension Canada	Recommend continuing ACEis/ARBs due to lack of evidence that patients with hypertension or those treated with ACEis/ARBs are at higher risk of adverse outcomes from COVID-19 infection	March 13, 2020
Canadian Cardiovascular Society	Strongly encourage continuing ACEis/ARBs and Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors due to a lack of clinical evidence to support withdrawal of these agents	March 15, 2020
The Renal Association, United Kingdom	Strongly encourage continuing ACEis/ARBs due to unconvincing evidence that these medications increase risk	March 15, 2020
International Society of Hypertension	Strongly recommend that the routine use of ACEis/ARBs to treat hypertension should not be influenced by concerns about COVID-19 in the absence of compelling data that ACEis/ARBs either improve or worsen susceptibility to COVID-19 infection nor do they affect the outcomes of those infected	March 16, 2020
American College of Physicians	Encourage continuing ACEis/ARBs because there is no evidence linking them to COVID-19 disease severity, and discontinuation of antihypertensive therapy without medical indication could in some circumstances result in harm	March 16, 2020

COVID-19
¿Por qué aún no hay tratamiento para el COVID-19?
Porque si bien hay muchos fármacos en investigación, aún no se ha demostrado su eficacia y seguridad en ensayos clínicos controlados aleatorizados.
Fármacos estudiados para combatir el SARS-CoV-2
Son exclusivamente de uso médico
"Su uso indiscriminado a gran escala puede contribuir a la mutación del virus y el desarrollo de mecanismos de resistencia"
FÁRMACO
DOSIS
FASES
N/A 0 1 2 3 4
total
MECANISMO DE ACCIÓN Y EFICACIA
Lopinavir /Ritonavir
Lopinavir 400 mg Ritonavir 100 mg c/12h por 6-15 días
ALEMANIA
#2
#2 1 Concluido
#2
4
#10
El lopinavir es un tipo de inhibidor de la proteasa utilizado para tratar la infección por VIH, con ritonavir como refuerzo.
Eficacia: sin beneficio (Nejm 2020)
Remdesivir
Dosis de carga: 200 mg el 1er día Mantenimiento: 100 mg EV c/24h por 9 días
EEUU
#2
#1
#2
#5
Inhibe a la ARN polimerasa viral y evita que el virus se multiplique.
Eficacia: desconocida
Cloroquina
300mg (500mg si es Cloroquina Fosfato) c/12h por 10 días (dosis recomendada por la Comisión Nacional de Salud de China).
EEUU
CHINA
#1
#2
#2
#1
#10
#2
#18
Estabilizador de membrana de lisosomas de los macrófagos. Activación y alcalinización del fagolisosoma. Inhibición de replicación viral. Supresión de producción y liberación de TNF y IL-6.
Eficacia: desconocida
Interferón
IFNα-2a inhalado: 45-50 µg (en 2mL de agua esteril) 2v/día por 2/sem. inhalado
IFNα-2a pegilado: 180µg 1v/sem.
CUBA
CHINA
#2
#1
#1
#4
Induce la activación de un amplio espectro de genes (ISG) que inhiben la síntesis de PKR activada por ARN y la 2'-5'-oligoadenilato sintetasa, activando la proteína Mx y limitando la replicación viral.
Eficacia: desconocida
Arbidol
200 mg c/8h por 10 días como máximo
RUSIA
#2
#2
#4
Inhibe la infección por SARS-CoV-2 a una concentración de 10-30 µm in vitro.
Eficacia: desconocida
COMBINACIONES
Interferón alfa-2a + Ribavirin
IFNα-2a Pegilado: 180µg /sem. cada/2 sem. Ribavirin 8-10 días
ARABIA SAUDI
#1
Concluido
#1
La combinación de Ribavirina y Alfa-Interferón se recomienda al diagnosticar el SARS-CoV-2 en China debido a su eficacia en el tratamiento del MERS-CoV (Lancet, 2014).
Eficacia: desconocida
Hidroxicloroquina + Azitromicina
Sulfato de H. 200mg, 3 v/día por 10 días. + Azit. 500mg el 1er día, Mant.: 250mg/día por 4 d
FRANCIA
#1
Concluido
#1
Resultados preliminares sugieren un efecto inmunomodulador, reduciendo niveles de citoquinas pro inflamatorias; sin embargo, se necesitan más estudios. Riesgo de prolongación de intervalo QT.
Eficacia: Hidroxicloroquina sola.- curado 8/14 (57%); ambas curados 6/6 (100%)
Lopinavir /Ritonavir + Cloroquina
Cloroq. fosfato (0.155gr Cloroq.) + Lopinavir/Ritonavir (200mg de lopinavir y 100mg de ritonavir)
CHINA
#1
#1
Lopinavir/ritonavir son inhibidores de la proteasa del VIH. Cloroquina hace inhibición de replicación viral.
Eficacia: desconocida
¿En qué consiste cada fase?
N/A Sin fase definida por la FDA
FASE 0 Efecto de un fármaco en el cuerpo
FASE 1 Seguridad de un medicamento
FASE 2 Efectividad de un medicamento
FASE 3 Más estudios para seguridad y efectividad
FASE 4 Ensayo confirmatorio
Referencias bibliográficas: http://bit.do/comciencia_farmacos
@comcienciacrac
COMCIENCIA

Nuestra Actividad

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

Las últimas sesiones fueron:

19/02/20	**Estatinas**	*Dra. Isabel Cárdenas*
18/03/20	**COVID-19**	

Eventos para Recordar

5 a 8 de mayo	**XV Congreso Paraguayo de Medicina Interna**. Yacht y Golf Club Paraguay. Asunción, Paraguay
6 a 10 de mayo	**AACE 29th Annual Scientific & Clinical Congress**. Washington. USA
12 a 16 de junio	**ADA 2020 The Scientific Sessions**. Chicago, Illinois, USA
2 a 4 de julio	**XI Congreso Internacional de Nutricion, Diabesidad y Cardiometabólica. APOA**. Lima, Perú
29 de agosto a 2 de septiembre	**European Society of Cardiology (ESC) Congress 2020**. Amsterdam, Noord Holland
10 a 12 de septiembre	**XI Jornada Latinoamericana de Diabetes. XIV Curso Internacional de Manejo de las Comorbilidades en el Paciente con Diabetes**. La Paz, Bolivia
21 a 25 de septiembre	**AACE 29th Annual Scientific & Clinical Congress**. Vienna, Austria
17 a 19 de octubre	**45º Congreso Argentino de Cardiología.** Buenos Aires, Argentina
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 diciembre	**XXXV WCIM 2020. International Society of Internal Medicine.** Cancun, México.

LABCLINICS

Nuestra exactitud es cuestión de vida

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

PNCQ · IQNet · afaq ISO 9001 · NB-ISO 9001:2000 IBNORCA

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 Gualdron
Vocales:	Dr. Alejandro Díaz Bernier
	Dr. José Alfonso Morón
	Dr. Virgil Carballo Zarate
	Dr. Edward Martínez
	Dr. María Lucia 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 Diaz
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 Luís 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/