

# ATEROMA

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

Septiembre 2020

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

Volumen 17 N°3

## CONSEJO EDITORIAL INTERNACIONAL

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

## CONSEJO EDITORIAL ATEROMA

Dr. Samuel Córdova Roca (Director)

Dr. Eduardo Aranda Torrelio †

Dr. Félix Loza Chacón

Dr. Rubén Peredo



**EDITORIAL**

¿Qué beneficios ofrece un Nutracéutico? .....3

**RESUMENES**

Acidos omega-3 y enfermedad cardiovascular .....	4
Eficacia y seguridad de acidos grasos omega-3.....	4
Manejo del riesgo CV residual.....	5
Eficacia de 7 estatinas en la dislipidemia, enfermedad CV y DM.....	5
Balanceando beneficios y riesgo diabetogénico de las estatinas.....	6
Hígado graso no alcohólico y presión arterial .....	6
Hígado graso y riesgo cardiometabólico en jóvenes.....	7
Efecto de dieta sobre colesterol remanente e hígado graso no alcohólico.....	7
Cambio de peso desde la adolescencia y riesgo de hipertension y DM.....	8
Hiperuricemia y enfermedad renal crónica.....	9
Seguridad y efectividad de los anticoagulantes orales en la FA.....	10
Asociación de uso de estatinas con supervivencia libre de discapacidad y ECV.....	11
Los intrincados efectos de las estatinas y la ezetimiba más allá de la reducción de LDL .....	13
¿Son suficientes las estatinas para reducir el riesgo CV? .....	14
Estatinas post stroke; mas novedades.....	14
Acido Bempedoico - Revisión.....	15
Sitagliptina y aterosclerosis en DM2 .....	16
Cambios en el estilo de vida y disminución en la inflamación.....	17
Efecto comparativo de las drogas hipoglicemiantes .....	18
¿Cambiar paradigma? Monoterapia complementaria con metformina.....	20
Sulfonilureas en el tratamiento moderno de la DM2 .....	20
Duración del sueño e hipertensión arterial.....	21
Inflamación y enfermedad cardiovascular .....	21
Estatinas y mortalidad por toda causa en > 75 años .....	22
Riesgo de ATE y estatinas en enfermedad arterial periférica.....	23
Metformina y atenuación del envejecimiento .....	24
Índice de metformina y deficiencia de vitamina B12 .....	25
Riesgo CV futuro en mujeres con hipertensión gestacional.....	25
Síntomas vasomotores y riesgo cardiovascular .....	26
Estudio CARDIA: Factores de riesgo CV y función cognitiva .....	27
Hipertensión en obesidad.....	27
Triglicéridos y enfermedad cardiovascular .....	28
Prevalencia de TG > 150 mg/dL en US.....	29
Disfunción endotelial en obesidad.....	29
Obesidad (ABCD): Clasificación.....	31
Obesidad y enfermedad CV en mujeres .....	32
Guías de obesidad canadiense.....	32
Prediabetes y riesgo de mortalidad.....	33

Estilo de vida intensivo y DM2 temprana .....	33
El papel del ejercicio en la interacción entre mioquinas, hepatocinas, osteocinas, adipocinas y modulación de la inflamación .....	35
Actividad física y mortalidad .....	36
Intervenciones de ejercicio para manejar diabetes tipo 2 .....	37
Hiperglicemia y la adaptación aeróbica al ejercicio.....	38
Intensidad del ejercicio e inmunidad .....	39
Algoritmo para disbetalipoproteinemia .....	39
Estudio EPIC-InterAct, frutas y vegetales e incidencia de DM2 .....	40
iSGLT2 vs iDPP-4 y riesgo de eventos CV .....	41
Efectos de la dapagliflozina sobre la proteinuria en pacientes con ERC.....	42
Colesterol LDL no puede ser tan bajo .....	44
Guías para manejo de colesterol en DM .....	44
Lípidos y lipoproteínas .....	45
Guía ESC / EAS 2019 para el manejo de la dislipidemia: fortalezas y limitaciones .....	45
Remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos y enfermedad CV.....	46
Colesterol remanente y riesgo cardiovascular .....	46
Comparación guías ACC/AHA vs ESC/NICE en PA diastólica y riesgo CV .....	47
ESC/ESH: Umbrales de frecuencia cardíaca para riesgo CV y marcadores neuroadrenérgicos.....	48
Nuevas terapias para reducir el riesgo CV en pacientes con DM2.....	49
ACC: Consenso de manejo de sangrado con anticoagulantes orales.....	49
Aspectos endocrinos del COVID-19.....	51
Fenofibrato bloquea la replicación viral del SARS-CoV-2 .....	52
Efectos de la colchicina en biomarcadores inflamatorios.....	52
ACE2 en el COVID-19.....	53
Estatinas e iECA/ARAI en residentes de hogares de ancianos positivos para COVID-19 .....	54
Elevados niveles de glucosa favorecen infección SARS-CoV-2 .....	54
COVID-19, es una enfermedad infecciosa? .....	55
Enfermedad CV en COVID-19 .....	56
Miocardiopatía por estrés y COVID 19.....	56
Incidencia de COVID-19 y prevalencia de DM, obesidad e hipertensión de acuerdo a la altura .....	57
Menor incidencia de COVID-19 a gran altitud: hechos y factores de confusión.....	59
<b>RESUMENES:</b>	
ADA 2020 .....	60
ESC 2020 .....	74
<b>NUESTRA ACTIVIDAD</b> .....	80
Eventos para Recordar.....	80



## Editorial

# ¿Qué beneficios ofrece un Nutracéutico?

Los nutracéuticos forman parte activa de las medidas que se han desarrollado para abordar el manejo del riesgo cardiovascular en la población. Y ello es debido a sus propiedades beneficiosas en la prevención y/o tratamiento de un problema de salud como son las enfermedades cardiovasculares. No son estrictamente suplementos alimenticios, sino que se exige que hayan demostrado su eficacia en algún problema de salud, para que sean considerados como tales.

En consecuencia, lo cierto es que los nutracéuticos pueden ser un complemento a los fármacos hipocolesterolemiantes, o una alternativa a los mismos cuando dichos fármacos no sean debidamente tolerados.

Hay distintos nutracéuticos con un efecto reconocido sobre los niveles de c-LDL: levadura roja de arroz, fibra soluble, fitosteroles, berberina, policosanoles; cada uno de ellos con un porcentaje de reducción variable en lo que respecta a la reducción de c-LDL. Es llamativo el acuerdo, casi unánime, en considerar que la levadura roja de arroz, al contener monacolina (un precursor de la lovastatina), tiene un efecto hipocolesterolemiante inequívoco, reduciendo c-LDL hasta en un 25 %. Por el contrario, el efecto hipolipemiante de la berberina (un alcaloide extraído de plantas) es insuficientemente conocido, a pesar de ser una evidencia que logra reducir c-LDL en un 10-20 %, e incluso los triglicéridos.

Pero ocurre que la asociación de distintos componentes tiene un efecto sinérgico, superior a la suma de los efectos individuales; motivo por el cual el empleo de las combina-

ciones a dosis fijas nos ha permitido evidenciar el beneficio cardiovascular de forma más fehaciente. La combinación de levadura roja de arroz con policosanoles y berberina es la más empleada en ensayos clínicos.

El otro aspecto que se debe exigir, la seguridad, también se encuentra demostrada. A este respecto el nutracéutico que puede ser diferenciador es la monacolina, una estatina de baja potencia, a dosis equipotentes con la lovastatina. Pero el empleo de bajas dosis (3 ó 5 mg como está presente en combinaciones) evita los posibles efectos adversos de dosis más altas.

Finalmente, deberíamos ser conscientes de que su efecto beneficioso sobre la salud cardiovascular no se limita al empleo en dislipemias. Por ejemplo, la asociación de lavadura de arroz, berberina y policosanol logra reducir la presión arterial y la glucemia en pacientes con síndrome metabólico; por lo que se ha preconizado su empleo como adyuvante a la terapia estándar.

Queda para otro momento comentar las combinaciones de nutracéuticos con fármacos hipocolesterolemiantes habituales: estatinas, ezetimiba.

**Prof. Jesús Millán Núñez-Cortés, MD, PhD, MSc, PharmD, FRCP, FACP**  
Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Catedrático de Medicina. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense  
Presidente de la Sociedad Española de Educación Médica (SEDEM)



## Ácidos omega-3 y enfermedad cardiovascular

Makia KC and Dicklin MR. **Omega-3 fatty acid therapy for cardiovascular disease: justified or not?**. *Curr Opin Cardiol* 2020; 35:417–422

El objetivo fue discutir la evidencia actual sobre la relación entre la ingesta de ácidos grasos omega-3 y riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). Resultados combinados de ensayos controlados aleatorios que usan dosis bajas (1,8 g/día de ésteres etílicos). El ácido eicosapentaenoico (EPA) o el ácido EPA  $\beta$  docosahexaenoico (DHA) sugieren un pequeño beneficio para reducir riesgo de enfermedad coronaria.

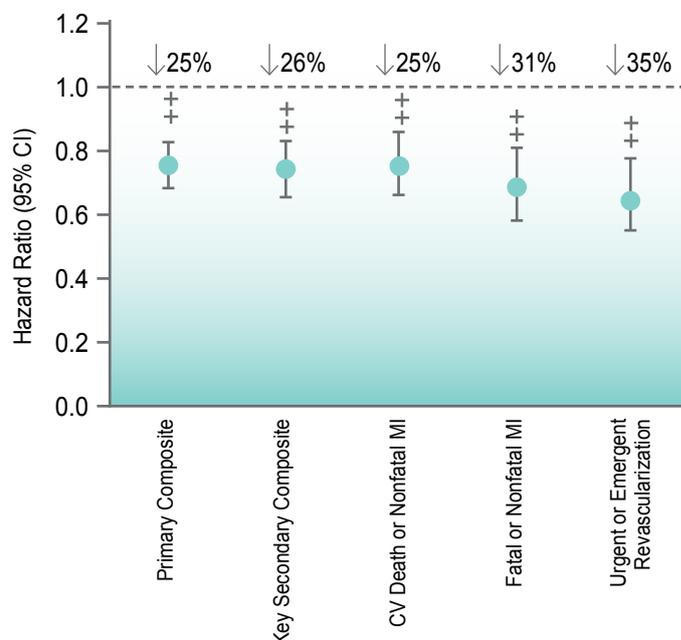
El estudio REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention) que administró 4 g/día de icosapent etil (IPE) a individuos con estatinas con riesgo alto o muy alto de ASCVD y con triglicéridos elevados demostró una reducción del riesgo relativo del 25% en el punto final primario compuesto (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, revascularización coronaria y angina inestable) para el IPE versus placebo, y un riesgo menor para los otros puntos finales individuales preespecificados además de la mortalidad total.

Varias organizaciones nacionales han recomendado IPE para la reducción del riesgo de ASCVD en poblaciones que se alinean con REDUCE-IT; la FDA aprobó el IPE para la reducción del riesgo de ASCVD. Sin embargo, el Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with Epanova (ácidos carboxílicos EPA  $\beta$  DHA) in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia se suspendió recientemente por inutilidad.

Actualmente, la mejor evidencia disponible para un papel de los ácidos grasos omega-3 en la reducción del riesgo de ASCVD es para 4 g/día de IPE, como complemento de la terapia con estatinas, para pacientes con ASCVD o diabetes mellitus y elevados triglicéridos.

### PUNTOS CLAVE

- Estudios controlados aleatorizados que utilizan baja dosis (media de 840 mg/día), EPA, o EPA y DHA, han producido resultados mixtos, pero sugieren un pequeño beneficio para la enfermedad coronaria, particularmente la CHD fatal.



- El REDUCE-IT con 4 g/día IPE (ésteres etílicos de EPA sintéticos) y el JELIS con 1,8 g/día de ésteres etílicos de EPA han demostrado reducciones significativas de 19-25% en eventos cardiovasculares o cardíacos adversos.
- El IPE ahora tiene una indicación aprobada por la FDA para la reducción del riesgo de ASCVD, como complemento de la terapia con estatinas, en pacientes seleccionados de riesgo alto y muy alto con triglicéridos elevados.
- Parece probable que múltiples mecanismos contribuyan a la reducción del riesgo de ASCVD observada con la terapia de EPA.

## Eficacia y seguridad de ácidos grasos omega-3

Jun JE, Jeong I-K, Yu JM, Kim SR, Lee IK, Han K-A et al. **Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids in Patients Treated with Statins for Residual Hypertriglyceridemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.** *Diabetes Metab J* 2020; 44:78-90

El riesgo cardiovascular sigue aumentando a pesar del nivel óptimo de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) inducido por la terapia intensiva con estatinas. Por lo tanto, las pautas recientes recomiendan el no HDL-C como un objetivo secundario para prevenir eventos CV. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la tolerabilidad de los ácidos grasos omega-3 (OM3-FA) en combinación con atorvastatina en comparación con atorvastatina sola en pacientes con dislipidemia mixta.

Este estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo,

de grupos paralelos y de fase III incluyó adultos con niveles de triglicéridos (TG) en ayunas  $\geq 200$  y  $< 500$  mg/dL y niveles de C-LDL  $< 110$  mg/dL. Los sujetos elegibles fueron asignados al azar a ATOMEGA (OM3-FA 4,000 mg más atorvastatina 20 mg) o atorvastatina 20 mg más grupos de placebo. Los puntos finales de eficacia primaria fueron los cambios porcentuales en los niveles de TG y no HDL-C desde el inicio al final del tratamiento.

Después de 8 semanas de tratamiento, los cambios porcentuales desde el inicio en los niveles de TG ( $-29.8\%$  vs.  $3.6\%$ ,  $P < 0.001$ ) y no HDL-C ( $-10.1\%$  vs.  $4.9\%$ ,

$P < 0.001$ ) fueron significativamente mayores en el grupo ATOMEGA ( $n = 97$ ) que en el grupo de atorvastatina ( $n = 103$ ). Además, la proporción de sujetos totales que alcanzaron el objetivo de TG de  $< 200$  mg/dL en el grupo ATOMEGA fue significativamente mayor que en el grupo de atorvastatina ( $62.9\%$  vs.  $22.3\%$ ,  $P < 0.001$ ). La incidencia de eventos adversos no difirió entre los dos grupos.

En conclusión, la adición de OM3-FA a atorvastatina mejoró los niveles de TG y no HDL-C en un grado significativo en comparación con atorvastatina sola en sujetos con hipertrigliceridemia residual.

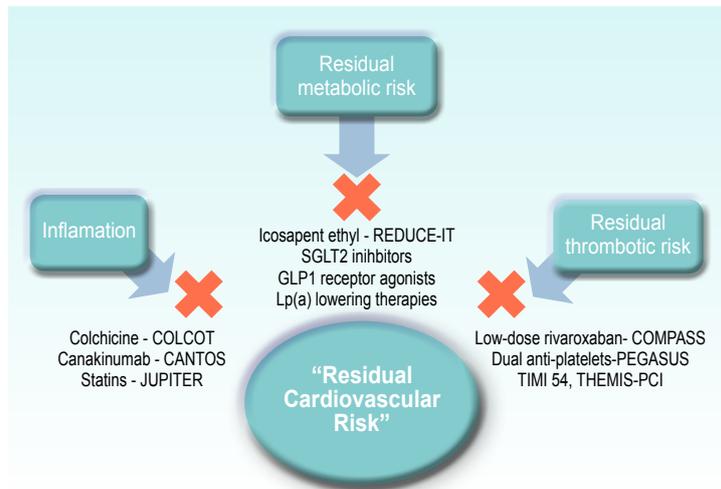
## Manejo del riesgo CV residual

Dhindsa DS, Sandesara PB, Shapiro MD and Wong ND. **The Evolving Understanding and Approach to Residual Cardiovascular Risk Management.** *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7:88.

A pesar de los avances sin precedentes en el tratamiento de la enfermedad CV aterosclerótica, sigue siendo la principal causa de muerte y discapacidad en todo el mundo. El tratamiento de los principales factores de riesgo tradicionales, incluido el C-LDL, sirve de base para la reducción del riesgo aterosclerótico. Sin embargo, sigue habiendo un riesgo residual significativo de eventos CV a pesar del manejo óptimo del factor de riesgo.

Más allá de los factores de riesgo tradicionales, otros factores de riesgo residual han llegado a la vanguardia, incluidas las vías inflamatorias, protrombóticas y metabólicas que contribuyen a los eventos recurrentes y a menudo no se reconocen ni se abordan en la práctica clínica.

La identificación y el tratamiento del riesgo cardiovascular residual



es fundamental para optimizar los resultados del paciente, particularmente en aquellos en riesgo de eventos recurrentes a pesar del tratamiento óptimo de los factores de riesgo tradicionales. Las vías discutidas en esta revisión representan fuentes de riesgo residual para que el clínico sea consciente de cuándo personalizar la predicción de riesgos y el tratamiento posterior para cada paciente. A medida que se alcanzan los límites de beneficio de las terapias disponibles actualmente, será importante investigar y esperar los resultados de los nuevos enfoques para controlar el riesgo cardiovascular residual.

Mientras tanto, parece prudente reconocer los factores de riesgo emergentes y adoptar nuevas terapias que aborden algunos de estos factores de riesgo (es decir, ácido eicosapentaenoico, SGLT2i/GLP1-ra, dosis bajas de NOAC).

## Eficacia de 7 estatinas en la dislipidemia, enfermedad CV y DM

Zhang X, Xing L, Jia X, Pang X, Xiang Q, Zhao X, et al. **Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials.** *Cardiovascular Therapeutics* 2020 Vol 2020, Article ID 3987065, 21 pages

La eficacia del fármaco puede diferir entre las diferentes estatinas, y la evidencia de las comparaciones directas es escasa e inconsistente. El estudio tiene como objetivo comparar los efectos reductores/ aumentadores de lípidos de 7 estatinas diferentes en pacientes con dislipidemia, enfermedades cardiovasculares o diabetes mellitus mediante la realización de una revisión sistemática y metaanálisis en red (NMA) de los cambios en los lípidos después del uso de ciertas estatinas.

En este estudio, buscaron en cuatro bases de datos electrónicas ensayos controlados aleatorios (ECA) publicados hasta el 25 de febrero de 2020, comparando la eficacia hipolipemiente de no menos de dos de las estatinas incluidas (o estatinas versus placebo). Tres revisores extrajeron los datos de forma independiente por duplicado. En primer lugar, los análisis de comparación global de tratamiento mixto, en forma de NMA frecuentes, se realizaron utilizando el software STATA 15.0. Luego,

los análisis de subgrupos se realizaron de acuerdo con diferentes enfermedades basales. Finalmente, se realizaron análisis de sensibilidad según la edad y la duración del seguimiento. El estudio fue registrado como PROSPERO (number CRD42018108799).

Como resultado, utilizaron siete tratamientos de monoterapia con estatinas en 50 estudios (51,956 participantes) para los análisis. Las estatinas incluyeron simvastatina (SIM), fluvastatina (FLU), atorvastatina (ATO), rosuvastatina (ROS), lovastatina (LOV), pravastatina (PRA) y pitavastatina (PIT). En términos de reducción de C-LDL

la rosuvastatina ocupó el primer lugar con un valor de superficie bajo clasificación acumulada (SUCRA) del 93,1%. La eficacia del tratamiento comparativo para la reducción de C-LDL fue ROS> ATO> PIT> SIM> PRA> FLU> LOV> PLA. Todos los demás resultados de clasificación y NMA se informaron en parcelas SUCRA y tablas de liga.

Según las NMA, se puede concluir que la rosuvastatina ocupó el primer lugar en C-LDL, la eficacia de reducción de ApoB y la eficacia de aumento de ApoA1. La lovastatina ocupó el primer lugar en eficacia de bajar CT y TG, y la fluvastatina ocupó el primer lugar en eficacia de aumento de C-HDL. Los resultados deben interpretarse con precaución debido a algunas limitaciones en esta revisión. Sin embargo, pueden proporcionar referencias y fundamentos basados en evidencia para la selección de fármacos tanto en monoterapia con estatinas como en terapias combinadas con ellas.

Treatments	LDL-C	HDL-C	TC	TG	ApoA1	ApoB
Placebo	0.4	18.3	0.4	2.3	33.7	13.8
Simvastatin	48.4	44.5	50.0	34.0	75.2	66.2
Fluvastatin	36.4	74.5	37.4	56.2	69.2	40.4
Atorvastatin	76.7	47.9	72.4	48.6	56.4	64.5
Rosuvastatin	93.1	29.9	69.5	63.1	82.8	72.9
Lovastatin	27.8	63.3	100.0	91.4	40.3	21.7
Pravastatin	47.6	62.1	24.5	67.8	18.8	56.6
Pitavastatin	69.5	59.4	45.8	36.6	23.5	63.9

Table 5: SUCRA values of placebo and the 7 statin treatments in NMAs

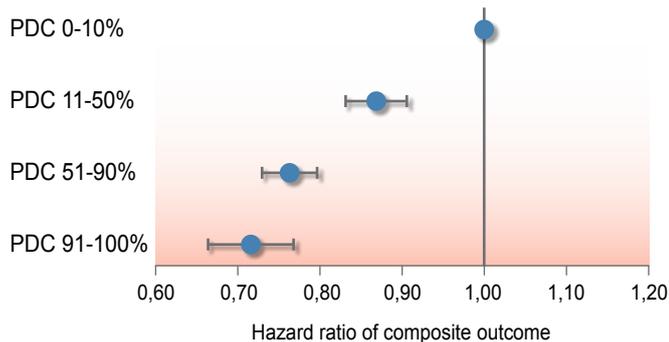
## Balanceando beneficios y riesgo diabético de las estatinas

Corrao G, Compagnoni MM, Cantarutti A, Rea F, Merlino L, Catapano AL, et al. **Balancing cardiovascular benefit and diabetogenic harm of therapy with statins: real-world evidence from Italy.** *Diabetes Research and Clinical Practice* 2020



### COMPOSITE OUTCOME (death, MI, stroke, HF)

Adherence with statins



**E**l objetivo fue proporcionar información sobre el equilibrio entre el beneficio cardiovascular (CV) y el daño diabético de la terapia con estatinas en la práctica clínica actual.

A todos los 115,939 residentes (mayores de 50 años) en la región de Lombardía italiana recién tratados con estatinas entre 2003 y 2005, se les realizó un seguimiento desde la primera prescripción de estatinas hasta 2012 para identificar a aquellos que experimentan una complicación macrovascular y aquellos con al menos un signo que sugiere nuevas aparición de diabetes. La proporción de días de seguimiento cubiertos por las prescripciones de estatinas midió la adherencia a las estatinas. La razón de riesgo y el IC relativo del 95%, para los dos resultados considerados asociados con la adherencia a las estatinas, se estimaron por separado (modelos de riesgo proporcional). El número necesario para tratar (NNT) y el número necesario para dañar (NNH), es decir, el número de individuos que deben ser tratados con estatinas para prevenir una complicación macrovascular o para generar una nueva diabetes de inicio, respectivamente, se calcularon para evaluar el equilibrio entre el beneficio CV y el daño diabético de la terapia con estatinas en la práctica clínica actual.

En comparación con aquellos con muy baja adherencia a las estatinas, los pacientes con alta adherencia mostraron una reducción significativa del riesgo macrovascular (28%, IC 95%: 23% -33%) y un mayor riesgo de desarrollar una condición diabética (67%, 50%-86%). En toda la cohorte, el NNT fue 26, mientras que el NNH 65. El NNT fue más bajo que el NNH también en todos los estratos considerados de edad, sexo y perfil clínico.

En conclusión, en esta gran investigación de cohorte se proporciona evidencia del mundo real de que el equilibrio entre el beneficio CV y el daño diabético de la terapia con estatinas es en gran medida favorable a los beneficios del tratamiento.

## Hígado graso no alcohólico y presión arterial

Ciardullo S, Monti T, Sala I, Grassi G, Mancia G, Perseghin G. **Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in US Adults Across Blood Pressure Categories** *Hypertension*. 2020;76:00-00



**L**a enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es común en pacientes con hipertensión, pero existe controversia sobre si se debe realizar una detección de esta afección. Aquí, evaluaron la prevalencia de NAFLD y fibrosis avanzada en adultos de EE. UU en todas las categorías de presión arterial y estimaron el número de pacientes que requieren derivación a hepatólogos.

En este análisis transversal de 11,489 adultos del National Health and Nutrition Examination Survey 2005 a 2016, los participantes fueron segregados por tener una presión arterial óptima, normal, alta normal y elevada de acuerdo con las guías de la Sociedad Europea de Cardiología/Hipertensión de 2018. NAFLD se definió usando el índice de hígado graso de EE. UU, mientras que la fibrosis se evaluó usando el puntaje de fibrosis NAFLD, fibrosis-4 y el puntaje de Hepamet Fibrosis Score. La prevalencia de NAFLD aumentó progresivamente de óptima (16.5%) a normal (34.5%), alta normal (39.9%) y presión arterial elevada (50.2%,  $P < 0.001$ ).

Los pacientes con hipertensión también mostraron una mayor prevalencia de fibrosis avanzada (3% -9%, según el biomarcador específico utilizado). Cuando aplicaron el diagrama de flujo de detección de las pautas de la European Association for the Study of the Liver, Diabetes, and Obesity guidelines a pacientes con hipertensión, el 26.7% necesitó derivación a hepatólogos. El riesgo de derivación fue mayor en pacientes hispanos y en aquellos con diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y una excreción de albúmina urinaria alterada.

La NAFLD es altamente prevalente en adultos estadounidenses con hipertensión y una cuarta parte de ellos necesitaría ser remitido a hepatólogos debido a un alto riesgo de fibrosis avanzada. Si bien se necesitan futuros estudios sobre la rentabilidad, la detección de NAFLD en estos pacientes podría ser beneficiosa.

# Hígado graso y riesgo cardiometabólico en jóvenes

Geurtsen ML, Santos S, Felix JF, Duijts L, Vernooij MW, Gaillard R et al. *Liver Fat and Cardiometabolic Risk Factors Among School-Age Children. Hepatology* 2020; 72: 119-129

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es un factor de riesgo mayor para la enfermedad cardiometabólica en adultos. La carga de la grasa hepática y los factores de riesgo cardiometabólicos asociados en niños sanos es desconocido. Evaluaron en un estudio de cohorte prospectivo poblacional en 3,170 niños de 10 años, si tanto la acumulación de grasa hepática en todo el rango como la enfermedad del hígado graso no alcohólico están asociadas con factores de riesgo cardiometabólico ya en la infancia.

La fracción de grasa hepática se midió mediante resonancia magnética y la enfermedad de hígado graso no alcohólico se definió como la fracción de grasa hepática  $\geq 5.0\%$ . Midió el índice de masa corporal, la presión arterial y las concentraciones de insulina, glucosa, lípidos y proteína C reactiva. La agrupación cardiometabólica se definió como tener tres o más factores de riesgo fuera de la masa grasa visceral alta,

PA alta, C-HDL bajo o triglicéridos altos y altas concentraciones de insulina. Las prevalencias de enfermedad del hígado graso no alcohólico fueron 1.0%, 9.1% y 25.0% entre los niños que tenían peso normal, sobrepeso y obesidad, respectivamente. Tanto la grasa hepática más alta dentro del rango normal ( $<5.0\%$  de grasa hepática) como la enfermedad del hígado graso no alcohólico se asociaron con una PA más alta, resistencia a la insulina, colesterol total, triglicéridos y concentraciones de proteína C reactiva (valores de  $P < 0.05$ ). En comparación con los niños con  $<2.0\%$  de grasa hepática, los niños con  $\geq 5.0\%$  de grasa hepática tuvieron las mayores probabilidades de agrupamiento cardiometabólico (odds ratio 24.43 [IC del 95% 12.25, 48.60]). Las asociaciones se mantuvieron similares después del ajuste para el IMC y tendieron a ser más fuertes en niños con sobrepeso y obesidad.

En conclusión, una mayor grasa hepática, en todo el rango e independientemente del

IMC, está asociada con un perfil de riesgo cardiometabólico adverso ya en la infancia. Las futuras estrategias preventivas centradas en mejorar los resultados cardiometabólicos en la edad adulta pueden necesitar enfocarse en el desarrollo de grasa hepática en la infancia.

### MENSAJE A LLEVAR:

- El desarrollo de factores de riesgo cardiometabólico en niños en edad escolar se evaluó en función de la presencia de grasa hepática. La grasa del hígado se determinó mediante imágenes de resonancia magnética, y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) estaba presente en individuos con fracción de grasa hepática  $\geq 5.0\%$ .
- En comparación con las personas con  $\leq 2.00\%$  de grasa hepática, las personas con NAFLD ya tenían un mayor riesgo de desarrollar factores de riesgo cardiometabólico, como la resistencia a la insulina en la infancia.

# Efecto de dieta sobre colesterol remanente e hígado graso no alcohólico

Campanella A, Iacovazzi PA, Misciagna G, Bonfiglio C, Mirizzi A, Franco I et al. *The Effect of Three Mediterranean Diets on Remnant Cholesterol and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Secondary Analysis. Nutrients* 2020, 12, 1674; doi:10.3390/nu12061674

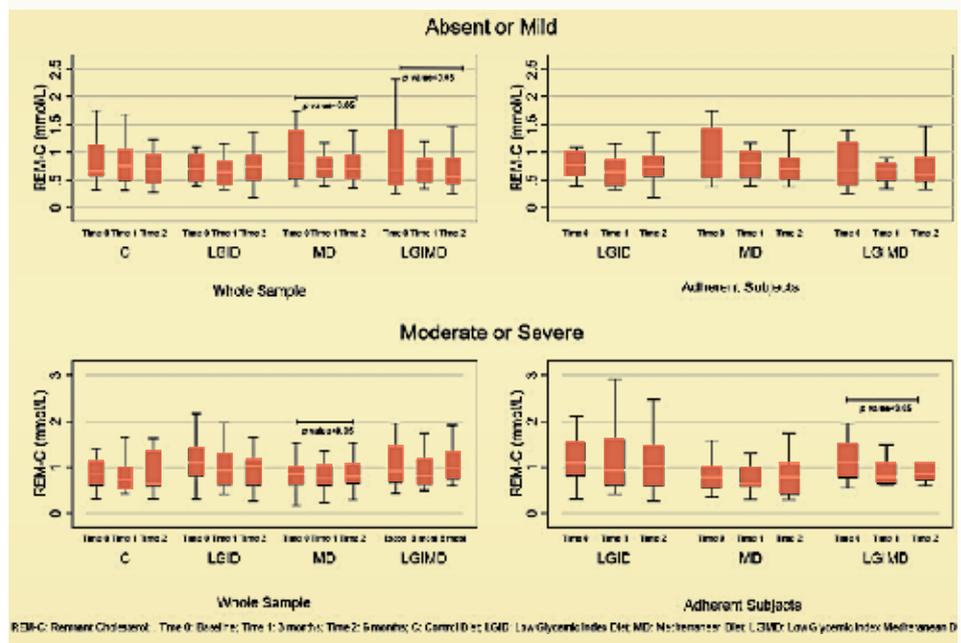
Figure 1. Remnant cholesterol level by non-alcoholic fatty liver disease severity, diet, and time. Los niveles elevados de colesterol remanente en ayunas (REM-C) se han asociado con un mayor riesgo CV en pacientes con síndrome metabólico (Mets) y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). El objetivo fue estimar el efecto de diferentes dietas sobre los niveles de REM-C en pacientes con Mets, así como la asociación entre NAFLD y REM-C.

Este es un análisis secundario del estudio MEDIDIET, un ensayo clínico aleatorizado de brazo paralelo (ECA). Examinaron a 237 personas con Mets que se sometieron a ultrasonido hepático (LUS) para evaluar la puntuación NAFLD al inicio del estudio, a los 3 y 6 meses de seguimiento. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a la dieta mediterránea (MD), dieta de bajo índice glucémico (LGID) o dieta mediterránea de bajo índice glucémico (LGIMD). REM-C se calculó como [colesterol total - colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) - colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C)].

Los niveles de REM-C fueron más altos en sujetos con NAFLD moderada o grave que en los leves o ausentes. Todas las dietas tuvieron un efecto directo en la reducción de los niveles de REM-C después de 3 y 6 meses de intervención. En sujetos adherentes,

este efecto fue más fuerte entre LGIMD en comparación con el grupo de control. También hubo un aumento significativo en los niveles de REM-C entre los sujetos con NAFLD grave a los 3 meses y una disminución a los 6 meses.

En conclusión, el nivel de REM-C en ayunas se asocia independientemente con el grado de severidad de NAFLD. La adherencia LGIMD redujo directamente el REM-C en ayunas en pacientes con Mets.



## Cambio de peso desde la adolescencia y riesgo de hipertension y DM

Zhao M, Bovet P, Xi B. **Weight Status Change From Adolescence to Young Adulthood and the Risk of Hypertension and Diabetes Mellitus**. *Hypertension*. 2020;76:00-00.

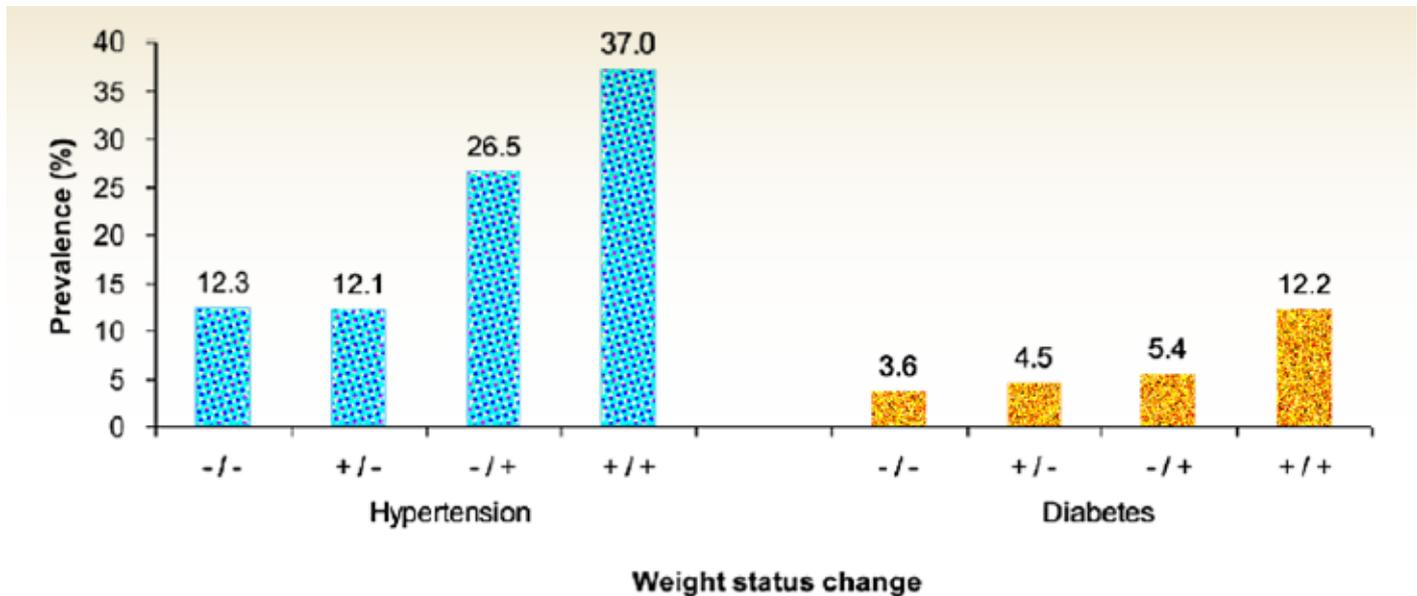


Figure. Prevalence estimates of hypertension and diabetes mellitus in young adulthood, respectively, across different combined categories of weight status in adolescence and young adulthood. -/- indicates normal weight in both adolescence and young adulthood; +/- indicates overweight or obesity in adolescence but normal weight in young adulthood; -/+ indicates normal weight in adolescence but overweight or obesity in young adulthood; +/+ indicates overweight or obesity in both adolescence and young adulthood.

**T**odavía no está claro si el riesgo de hipertensión y DM en la edad adulta sigue aumentando si el exceso de peso en la adolescencia retrocede más adelante en la vida. Este estudio examina el efecto del cambio en el estado de peso desde la adolescencia hasta la edad adulta en el riesgo de hipertensión y DM.

Un total de 4,454 adolescentes de 12 a 19 años del US National Longitudinal Study of Adolescent Health (1994–1995) fueron seguidos hasta la edad adulta (25–32 años, 2007–2008).

Después de un tiempo medio de seguimiento de 13 años, en comparación con el peso normal tanto en la adolescencia como en la edad adulta ( $n = 1,328$ , 29.8%), el exceso de peso en los 2 períodos ( $n = 1,077$ , 24.2%) se asoció con un mayor riesgo de hipertensión (odds ratio, 3.72 [IC 95%, 2.86–4.84]) y diabetes mellitus (3.32 [2.11–5.21]).

El peso normal en la adolescencia, pero el exceso de peso en la edad adulta joven ( $n = 1,983$ , 44.5%) se asoció con un riesgo menor pero aún significativo de hipertensión (2.49 [1.98–3.15]) y diabetes mellitus (1.59 [1.01–2.51]). En contraste, el riesgo de hipertensión (1.37 [0.64–2.95]) y diabetes mellitus (1.65 [0.45–6.05]) fue bajo en los pocos participantes con exceso de peso en la adolescencia, pero peso normal en la edad adulta ( $n = 66$ , 1.5%).

En conclusión, el exceso de peso en la edad adulta joven se asoció con un mayor riesgo de hipertensión y DM, independientemente del peso en la adolescencia. Por el contrario, el exceso de peso en la adolescencia, pero el peso normal en el adulto-joven no parecía estar asociado con un mayor riesgo CV en la edad adulta.



# Hiperuricemia y enfermedad renal crónica

Sato Y, Feig DI, Stack AG, Kang D-H, Lanaspá MA, Ejaz AA, et al. **The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD.** *Nature Reviews | Nephrology* 2020

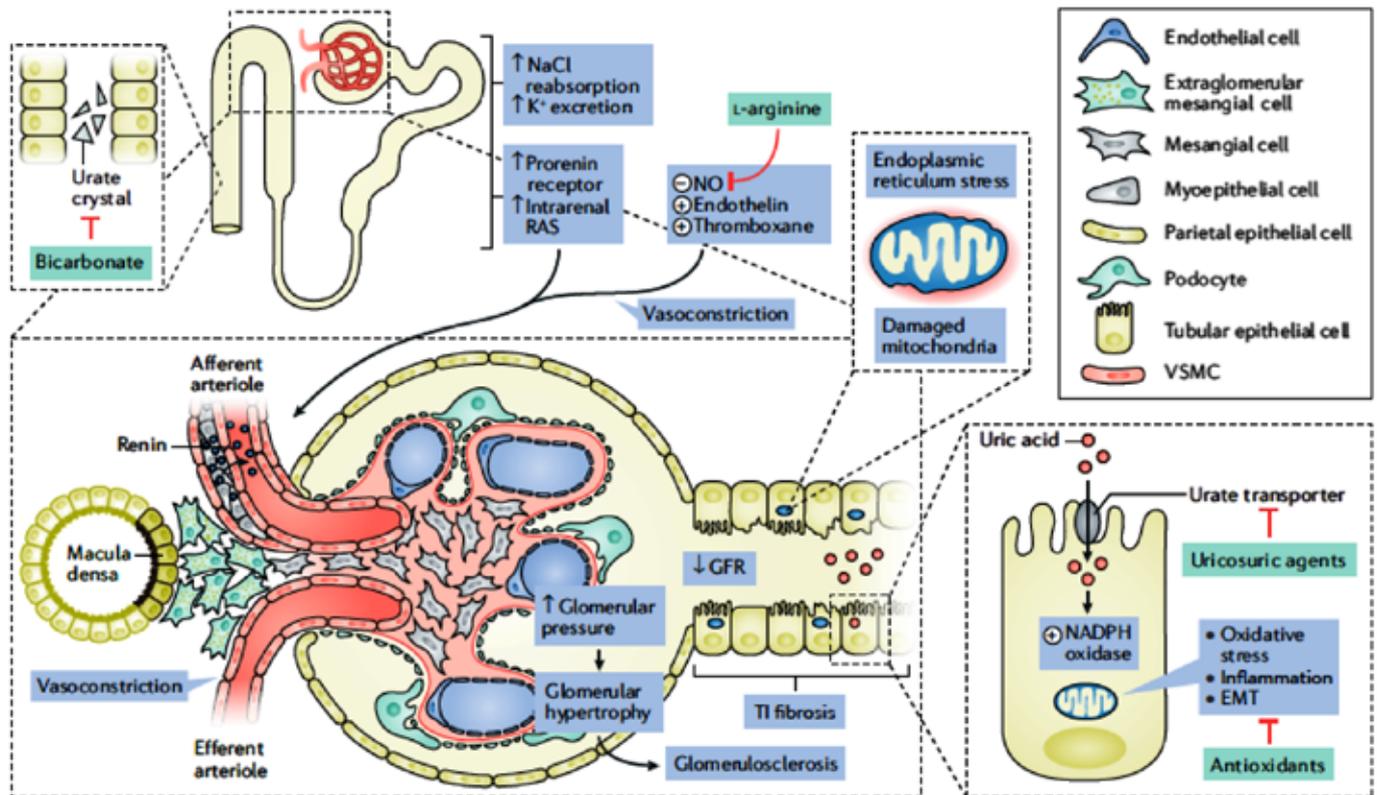


Fig. 1 Effects of uric acid on the kidney. A major mechanism by which hyperuricaemia causes hypertension and chronic kidney disease (CKD) is by activation of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS). Hyperuricaemia stimulates renin expression by the myoepithelial cells of the afferent arteriole; uric acid also stimulates prorenin receptors in proximal tubular cells that activate the intrarenal angiotensin system. Activation of the RAAS and other vasoconstrictors (endothelin and thromboxane) and suppression of vasodilators (nitric oxide) causes systemic and renal vasoconstriction, resulting in reduced renal plasma flow. Afferent arteriolar hypertrophy develops, impairing autoregulation and leading to an ineffective afferent vasoconstrictive response with transmission of systemic pressure to the glomeruli, which might promote progression of CKD. Stimulation of NADPH oxidase by intracellular urate might also cause oxidative stress, leading to mitochondrial dysfunction, the production of inflammatory cytokines and proliferation of vascular smooth muscle cells. Uricosuria and urate crystals might also cause tubular damage through direct mechanisms or through inflammation mediated by the inflammasome, oxidative stress and epithelial-to-mesenchymal transition. The effects of uric acid on the kidney might be mitigated by substances such as ULT, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, L-arginine, bicarbonate and antioxidants. Uricosuric agents have the benefit of blocking urate uptake into cells but the disadvantage of increasing urine uric acid and potentially increasing the risk of uric acid crystalluria. EMT, epithelial–mesenchymal transition; GFR, glomerular filtration rate; NaCl, sodium chloride; NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NO, nitric oxide; RAS, renin–angiotensin system; TI, tubulointerstitial; VSMC, vascular smooth muscle cells.

La hiperuricemia es común entre los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y aumenta en severidad con el deterioro de la función renal. Aunque las pautas existentes para el manejo de la ERC no recomiendan la prueba o el tratamiento de la hiperuricemia en ausencia de un diagnóstico de gota o nefrolitiasis de urato, un conjunto de evidencia emergente respalda una relación causal directa entre los niveles de urato sérico y el desarrollo de la ERC.

En este artículo, revisan los ensayos clínicos aleatorios que han evaluado el efecto de la terapia de reducción de urato (ULT) sobre la tasa de progresión de la ERC. Entre los ensayos en los que los individuos en el grupo de control experimentaron un deterioro progresivo de la función renal (que definieron como  $\geq 4$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

en el transcurso del estudio, generalmente de 6 meses a 2 años), el tratamiento con ULT confirió beneficios clínicos consistentes. Por el contrario, entre los ensayos en los que no se observó progresión clínica en el brazo de control, el tratamiento con ULT fue ineficaz, pero este hallazgo no debe usarse como argumento en contra del uso de la terapia para reducir el ácido úrico.

Si bien se necesitan estudios adicionales para identificar los valores umbral de urato sérico para el inicio del tratamiento y para confirmar los niveles objetivo óptimos, consideran que existe evidencia suficiente para recomendar la medición de rutina de los niveles de urato sérico en pacientes con ERC y considerar el inicio de ULT entre aquellos con hiperuricemia, con evidencia de deterioro de la función renal, a menos que existan contraindicaciones específicas.

# Seguridad y efectividad de los anticoagulantes orales en la FA

Van Ganse E, Danchin N, Mahé I, Hanon O, Jacoud F, Nolin M, et al. **Comparative Safety and Effectiveness of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: The NAXOS Study.** *Stroke* 2020; 51:2066-2075

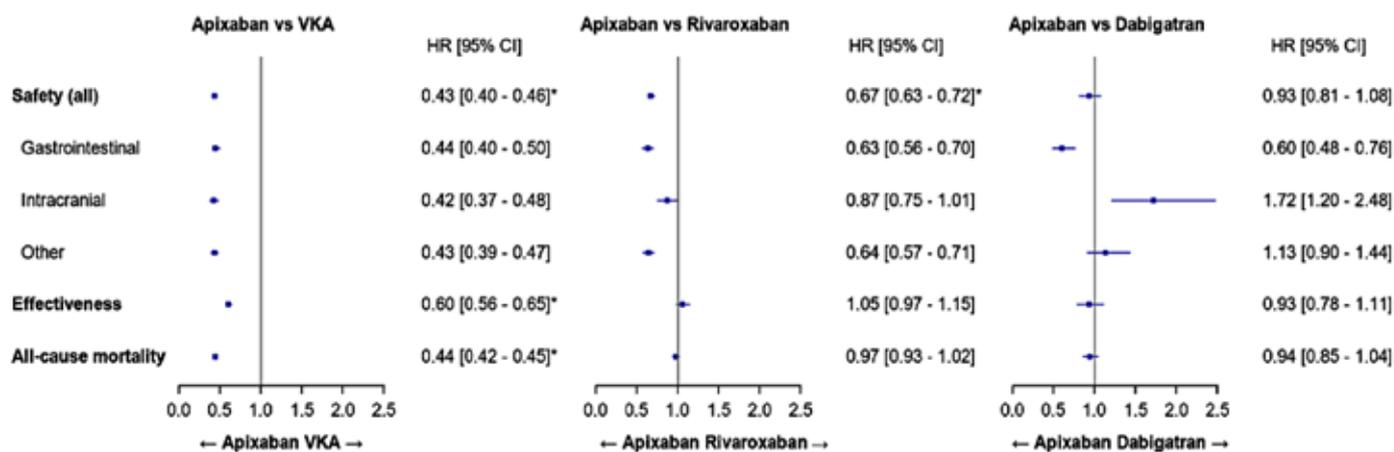


Figure 5. Forest plots of the results of the main analysis (propensity score matched). HR indicates hazard ratio; and VKA, vitamin K antagonist

Los efectos de los anticoagulantes orales directos en la fibrilación auricular no valvular deben evaluarse en condiciones reales de uso. Francia tiene una cobertura sanitaria casi universal con un sistema de información sanitaria unificado, que permite grandes análisis basados en la población. El estudio NAXOS (Evaluación de Apixaban en el accidente cerebrovascular y la prevención de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular) tuvo como objetivo comparar la seguridad, la eficacia y la mortalidad de apixaban con antagonistas de la vitamina K (AVK), rivaroxaban y dabigatrán, en pacientes con anticoagulantes orales con fibrilación auricular no valvular.

Se trata de un estudio observacional que utilizó datos de reclamos del Sistema Nacional de Salud de Francia e incluyó a todos los adultos con fibrilación auricular no valvular que iniciaron anticoagulantes orales entre 2014 y 2016. Los resultados de interés fueron eventos hemorrágicos importantes que llevaron a hospitalización (seguridad), accidente cerebrovascular y eventos tromboembólicos sistémicos (efectividad) y mortalidad por cualquier causa. Se utilizaron cuatro enfoques para los análisis comparativos: coincidencia en la puntuación de propensión (PS; 1: n); como un análisis de sensibilidad, coincidencia en PS de alta dimensión; ajuste en PS; y ajuste en factores de confusión conocidos. Para cada resultado, se estimaron las tasas de incidencia acumuladas que explican los riesgos competitivos de muerte.

En total analizaron 321,501 pacientes, de los cuales 35.0%, 27.2%, 31.1% y 6.6%

iniciaron AVK, apixabán, rivaroxabán y dabigatrán, respectivamente. Apixaban se asoció con un menor riesgo de hemorragia grave en comparación con los AVK (HR, 0.43 [IC 95%, 0.40-0.46]) y rivaroxabán (HR, 0.67 [IC 95%, 0.63-0.72]), pero no dabigatrán (HR, 0.93 [IC 95%, 0.81-1.08]). Apixaban se asoció con un menor riesgo de accidente cerebrovascular y evento tromboembólico sistémico en comparación con AVK (HR, 0.60 [IC 95%, 0.56-0.65]), pero no con rivaroxaban (HR, 1.05 [IC 95%, 0.97-1.15]) o dabigatrán (HR, 0.93 [IC 95%, 0.78-1.11]). La mortalidad por todas las causas fue menor con apixabán que con AVK, pero no inferior con rivaroxabán o dabigatrán.

En conclusión, el apixaban se asoció con una seguridad superior, efectividad y una mortalidad más baja que los AVK; con una seguridad superior al rivaroxabán y una seguridad similar al dabigatrán; y con efectividad similar en comparación con rivaroxabán o dabigatrán. Estos datos de observación sugieren diferencias potencialmente importantes en los resultados entre los anticoagulantes orales directos, que deben explorarse en ensayos aleatorios.

## PERSPECTIVA:

Sobre la base de la sólida experiencia en ensayos clínicos que compara diferentes anticoagulantes orales directos (DOAC) con VKA para la prevención del accidente cerebrovascular en la FA, numerosos estudios observacionales grandes han comparado los resultados entre los DOAC individuales y los VKA, así como entre diferentes DOAC. Este estudio francés a nivel nacional confirma en gran medida los análisis anteriores

que comparan la seguridad y la eficacia de apixaban en comparación con los AVK. Si bien algunos estudios anteriores han encontrado una ventaja de seguridad con una efectividad similar o una seguridad similar con una efectividad mejorada para apixaban versus VKA, este análisis encontró que ambos resultados mejoraron entre los pacientes tratados con apixaban. A pesar de la falta de datos sobre el control de AVK o la selección de dosis de DOAC individuales, este análisis proporciona una mayor seguridad de que los DOAC como clase deberían ser terapias de primera línea para pacientes con FA. Para muchos pacientes, los beneficios potenciales de seguridad y / o efectividad de apixaban en comparación con rivaroxaban o dabigatrán lo convierten en el DOAC de primera línea para la prevención del accidente cerebrovascular en la FA.

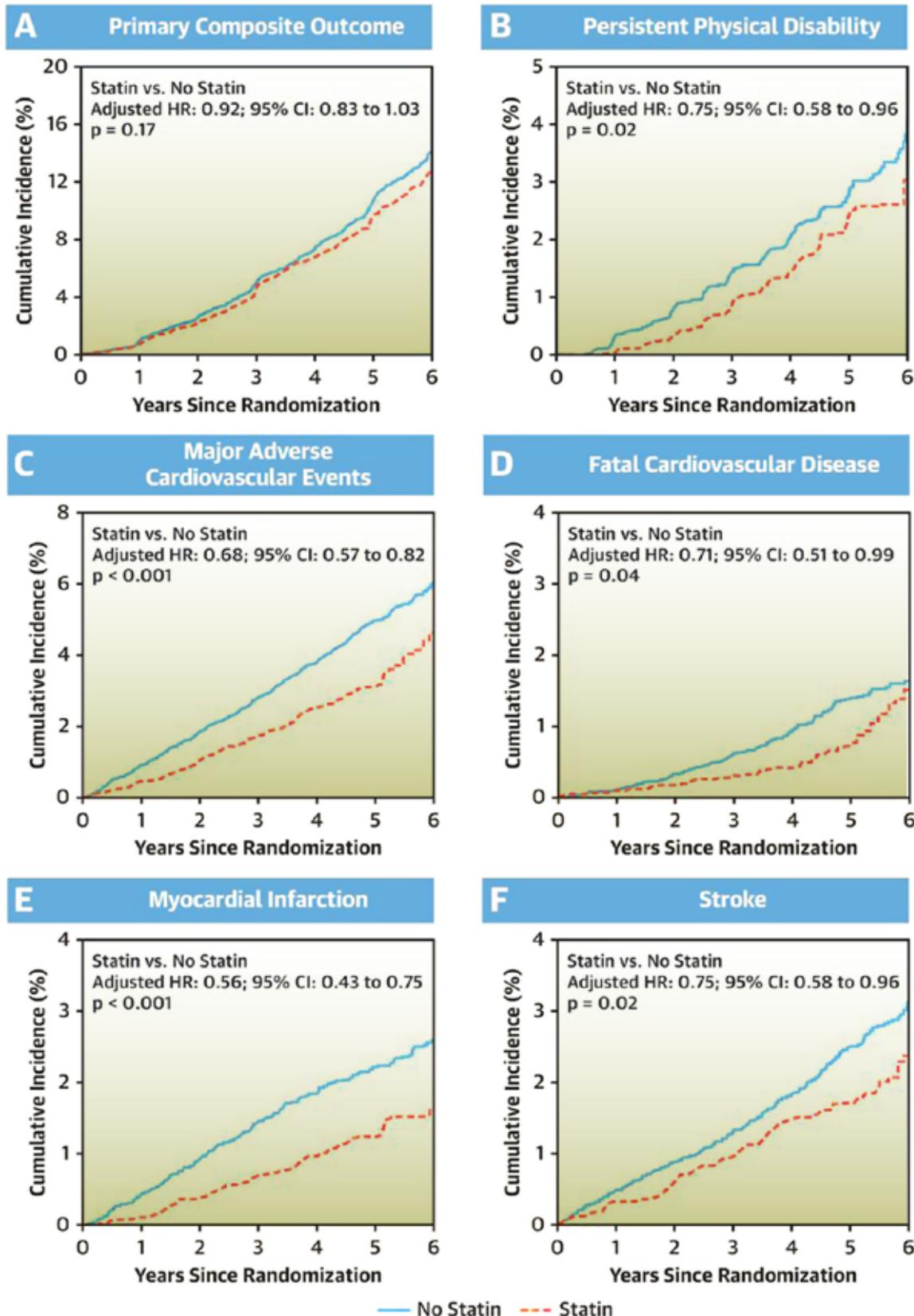
## PARA RECORDAR

- El análisis de una base de datos de reclamos nacionales franceses demostró mejores resultados de seguridad y efectividad para apixaban versus VKA para la prevención del accidente cerebrovascular en la FA.
- Se encontró que el apixaban producía menos hemorragia, pero tasas similares de accidente cerebrovascular que el rivaroxabán en este análisis de pacientes con FA.
- El apixaban y el dabigatrán demostraron resultados similares de seguridad y eficacia para la prevención del accidente cerebrovascular en la FA en este análisis francés de reclamos nacionales.

# Asociación de uso de estatinas con supervivencia libre de discapacidad y ECV

Zhou Z, Ofori-Asenso R, Curtis AJ, Breslin M, Wolfe R, McNeil JJ, et al. Association of Statin Use With Disability-Free Survival and Cardiovascular Disease Among Healthy Older Adults. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:17-27.

**CENTRAL ILLUSTRATION:** Cumulative Incidence of Primary and Selected Secondary Outcomes Stratified by Baseline Statin Use



Existe incertidumbre clínica con respecto a los beneficios y los daños de la prescripción de estatinas en sujetos sanos de más de 70 años de edad. El objetivo de este estudio fue examinar la asociación entre las estatinas, la supervivencia sin demencia y sin discapacidad y la enfermedad cardiovascular (ECV) entre adultos mayores sanos utilizando datos del ensayo ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly).

El ASPREE fue un ensayo aleatorizado de 19,114 personas que vivían en la comunidad en Australia y los Estados Unidos con >65 años de edad y sin ECV documentada, demencia ni discapacidad. Los datos fueron recolectados de aquellos > 70 años de edad, y los participantes que tomaron estatinas al inicio del estudio fueron comparados con aquellos que no tomaron. El resultado primario, denominado "supervivencia libre de discapacidad", fue un compuesto de mortalidad por todas las causas, demencia o discapacidad física persistente. Otros resultados incluyeron los componentes individuales del resultado compuesto, eventos CV adversos mayores, ECV fatal, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

De los 18.096 participantes incluidos (edad media 74,2 años, 56,0% mujeres, > 85 años 3,9%), 5,629 (31%) tomaron estatinas al inicio del estudio. Durante un período de seguimiento medio de 4.7 años, el uso ini-

cial de estatinas no se asoció con una supervivencia libre de discapacidad o con el riesgo de mortalidad por todas las causas o demencia. Sin embargo, se asoció con menores riesgos de discapacidad física, y el uso inicial de estatinas se asoció con un riesgo significativamente menor de discapacidad física, MACE total, ECV mortal, IM y accidente cerebrovascular.

En conclusión, entre los adultos sanos que viven en la comunidad de >70 años de edad, el uso de estatinas puede ser beneficioso para prevenir la discapacidad física y las enfermedades cardiovasculares, pero no beneficioso para prolongar la supervivencia sin discapacidad o evitar la muerte o la demencia. Se necesitan ensayos clínicos futuros para confirmar estos hallazgos.

#### PERSPECTIVA:

Al igual que muchos estudios observacionales del estilo de vida o tratamientos médicos específicos, como las estatinas en la ECV aterosclerótica dentro de los estudios controlados con placebo de fármacos hipoglucemiantes o aspirina en el ensayo ASPREE, son necesarias grandes cohortes, y al evaluar los efectos relacionados con la edad, es particularmente difícil debido a sesgo de selección. Este informe no pudo considerar con precisión el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C) o el efecto de la dosis de estatinas. En un me-

taanálisis reciente de ensayos aleatorizados de estatinas controlados con placebo que incluyeron pacientes de edad avanzada, hubo una reducción proporcional del 21% en los eventos CV mayores por cada reducción de ~ 40 mg/dL en C-LDL, que disminuyó de manera insignificante con la edad, pero fue significativa en todos los grupos de edad. Dos grandes estudios controlados aleatorios que evalúan el impacto de las estatinas en los eventos totales y la demencia y la discapacidad están en progreso. Afortunadamente, estudios bien diseñados no han encontrado ningún efecto adverso de las estatinas sobre la memoria o la demencia, incluso a niveles muy bajos de C-LDL y apolipoproteína B.

#### PARA RECORDAR

- En ancianos sanos, el uso de estatinas puede ser beneficioso para prevenir la discapacidad física y las ECV, pero no es beneficioso para prolongar la supervivencia libre de discapacidad o evitar la muerte o la demencia en personas ≥70 años.
- Se están realizando dos grandes estudios aleatorizados controlados con placebo de estatinas en ancianos sanos para evaluar el impacto en la calidad de vida general, incluida la discapacidad física, la demencia, el MACE y la mortalidad total.

# Manti-xa

apixabán

EL ANTICOAGULANTE SUPERIOR



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



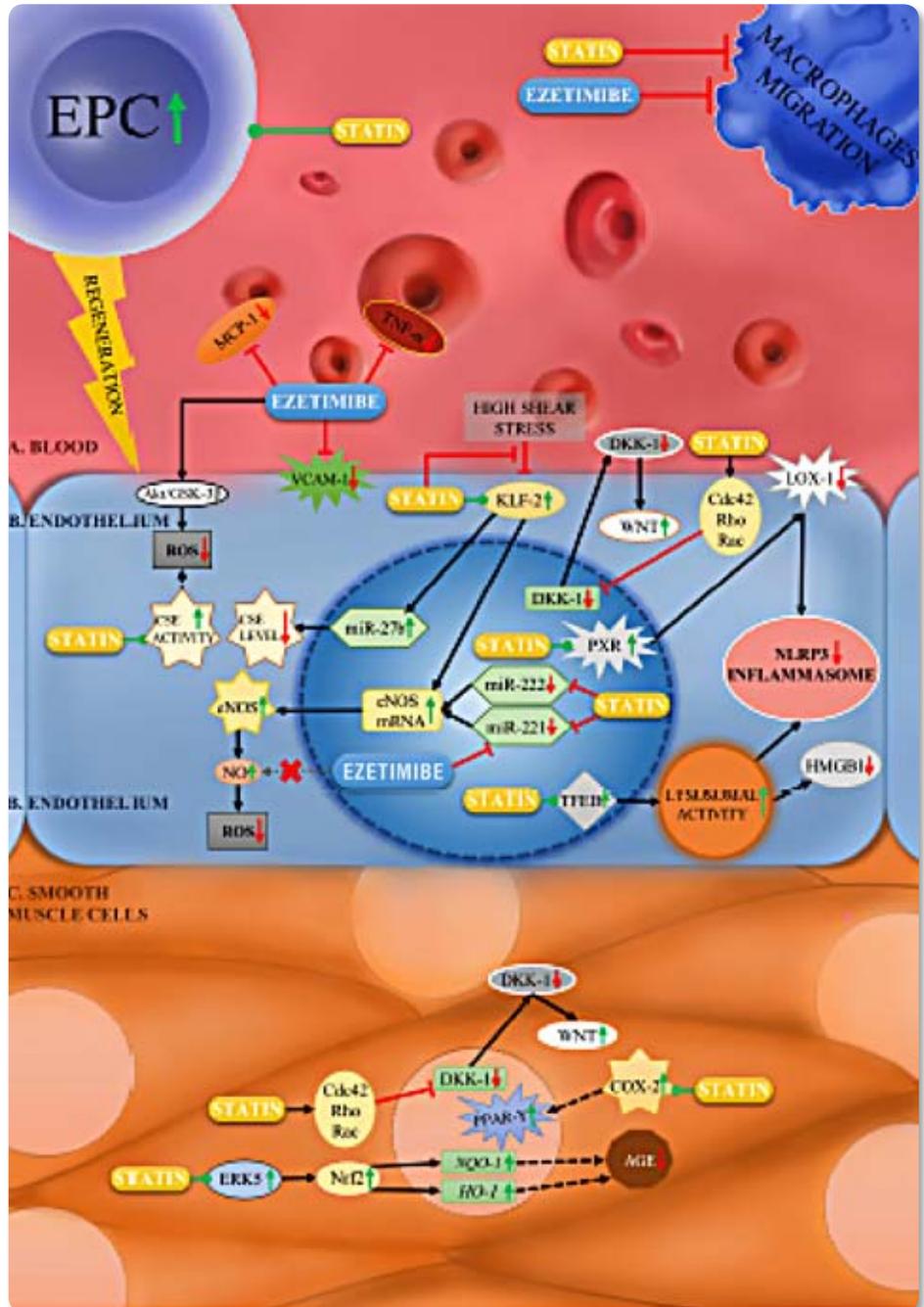
# Los intrincados efectos de las estatinas y la ezetimiba más allá de la reducción de LDL

Niedzielski M, Broncel M, Gorzelak-Pabiś P, Woźniak E. **New possible pharmacological targets for statins and ezetimibe.** *Biomedicine & pharmacotherapy* 2020; 129:110388. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32559626>

La terapia con estatinas es el estándar de oro en el tratamiento de la dislipidemia. Comprender los mecanismos de acción de estos medicamentos brinda la oportunidad de definir nuevas metas terapéuticas para la farmacoterapia en pacientes con lesiones ateroscleróticas. Los efectos reductores no lipídicos de las estatinas y la ezetimiba se revisan en detalle. Estos efectos pleiotrópicos son esenciales para reducir el riesgo CV más allá de los efectos reductores clásicos de c-LDL. Para las estatinas, la inhibición de la síntesis de colesterol, al bloquear la HMG-CoA, da como resultado una reducción posterior de la síntesis de isoprenoides. Estos cambios se han informado en estudios anteriores y están asociados con cambios beneficiosos tanto en el endotelio vascular como en las células del músculo liso vascular (VSMC)

La presente revisión indica la existencia de dianas terapéuticas previamente desconocidas para las estatinas, como el factor 2 similar a Krüppel (KLF-2), la cistationina y liasa (CSE) y el microARN que regula la actividad y síntesis de eNOS; receptor de PXR nuclear y factor de transcripción EB que regula la actividad del Inflammasoma NLRP3; la proteína 1 relacionada con Dickkopf (DKK-1), que inhibe la vía de señalización de WNT; el receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR-γ) en las células del músculo liso vascular (VSMC), que regula el ciclo celular, y la vía ERK5-Nrf2, que reduce el nivel de productos finales de glicación avanzada (AGE) dañinos en los VSMC durante vasculopatía diabética

Es importante destacar que esta revisión incluye una serie de descubrimientos prometedores, específicamente aquellos relacionados con los efectos de miR-221, miR-222 y miR-27b sobre la estructura, síntesis y actividad de eNOS, como las terapias basadas en microRNA, que ofrecen una promesa en futuras terapias dirigidas. En contraste con numerosos experimentos que confirman el efecto pleiotrópico de las estatinas, todavía hay evidencia insuficiente sobre el efecto



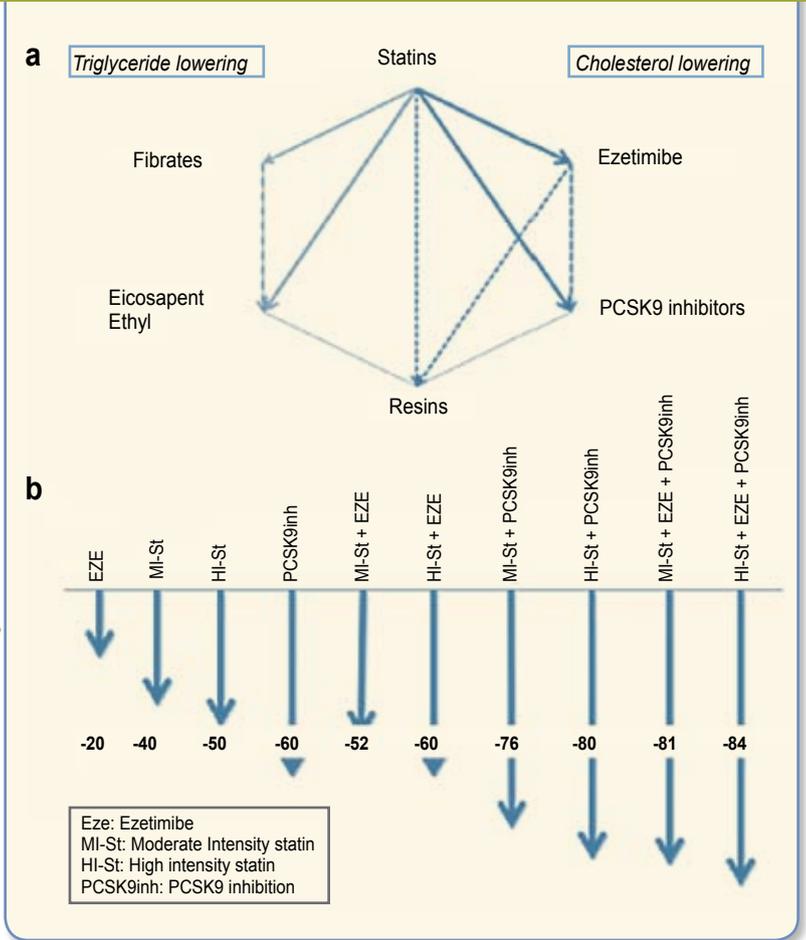
pleiotrópico de ezetimiba, que va más allá de su efecto inhibitor básico sobre la absorción de colesterol intestinal. Sin embargo, estudios recientes indican que este efecto se limita a inhibir la migración de macrófagos, disminuir la expresión de VCAM-1 y reducir los niveles de especies reactivas de oxígeno.

Definir nuevos objetivos terapéuticos para la farmacoterapia en pacientes con lesiones ateroscleróticas y garantizar un tratamiento eficaz de la dislipidemia y sus complicaciones CV asociadas requiere una comprensión profunda tanto de los mecanismos de acción de estos fármacos como de la aterosclerosis misma.

# ¿Son suficientes las estatinas para reducir el riesgo CV?

Masana L, Ibarretxe D, Plana N. **Reasons Why Combination Therapy Should Be the New Standard of Care to Achieve the LDL-Cholesterol Targets : Lipid-lowering combination therapy.** *Curr Cardiol Rep.* 2020; 22(8): 66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32562015>

Fig. 1 Recommended lipid lowering therapy combinations and its efficacy. a Appropriated lipid-lowering combination therapies according scientific evidence. Thicker continuous lines indicate that at least one RCT supports the association. Thinner continuous lines indicate that combination is supported by subgroup analyses. Discontinuous lines indicate that combination potentiates lipid lowering therapy. Triglyceride lowering square indicates that drugs below could be combined with statins in patients with hypertriglyceridemia. Cholesterol-lowering square indicates that drugs below could be combined with statins to reduce LDL-cholesterol. b Theoretical percentage reduction on LDL cholesterol concentrations (Fig. 1b created with data from [34])



El objetivo de este informe es revisar la evidencia científica que respalda que la terapia hipolipemiente (LLT), más allá de las estatinas, reduce el riesgo cardiovascular; por lo tanto, se deben implementar estrategias de tratamiento basadas en la combinación de fármacos hipolipemiantes.

Un sólido cuerpo de evidencia científica respalda el efecto de las estatinas en la reducción del riesgo CV. Ensayos recientes que usan LLT sin estatina, ezetimibe e iPCSK9 han proporcionado evidencia científica sobre su impacto en la prevención CV. Las guías clínicas actuales aún recomiendan el uso de monoterapia con estatinas de alta intensidad antes de considerar la terapia combinada.

Basado en los objetivos europeos recientes de c-LDL en pacientes de muy alto riesgo (<55 mg/dL) y de riesgo extremadamente alto (<40 mg/dL). La monoterapia con estatinas, incluso cuando se usa la dosis más alta de atorvastatina y rosuvastatina, simplemente no atrae a un gran número de pacientes. El siguiente nivel de manejo

de lípidos se está acercando firmemente a estrategias para reducir Lp (a), el pemafibrato modulador PPAR-a y objetivos innovadores como ANGPTL3 y Apo CIII siRNA, en una búsqueda cercana. Basados en nuestra comprensión actual del metabolismo de los lípidos y el riesgo asociado, el tratamiento óptimo comienza con las estatinas.

El efecto causal de C-LDL sobre la aterosclerosis está bien establecido. Además, nuevos datos de ECA, metanálisis y aleatorización mendeliana respaldan que el principal determinante de la reducción del riesgo es la reducción absoluta de LDL independientemente de LLT. En consecuencia, el concepto de “terapia con estatinas de alta intensidad” debe sustituirse por “terapia hipolipemiente de alta intensidad”. La terapia combinada debe convertirse en el estándar de atención del tratamiento de la hipercolesterolemia.

## Estatinas post stroke; mas novedades

Vitturi BK, Gagliardi RJ. **Effects of statin therapy on outcomes of ischemic stroke: a real-world experience in Brazil.** *Arq Neuropsiquiatr* 2020; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32627806>

Los datos del mundo real reflejan los resultados esperados, predichos en grandes estudios de resultados clínicos, además de examinar a pacientes no estudiados en estudios clínicos aleatorizados pero que probablemente se beneficiarían de la intervención con estatinas. El objetivo fue proporcionar evidencia de datos del mundo real para evaluar asociaciones detalladas entre la prevención secundaria del accidente cerebrovascular y el uso de estatinas en Brasil.

Realizaron un estudio de cohorte prospectivo que incluyó pacientes consecutivos diagnosticados de accidente cerebrovascular isquémico. Los sujetos se clasificaron en grupos sin estatina, simvastatina 20 mg, simvastatina 40 mg y estatinas de alta potencia. También registraron el inicio de la terapia con estatinas, el uso previo de estatinas, la adherencia a la medicación y si hubo suspensión de la te-

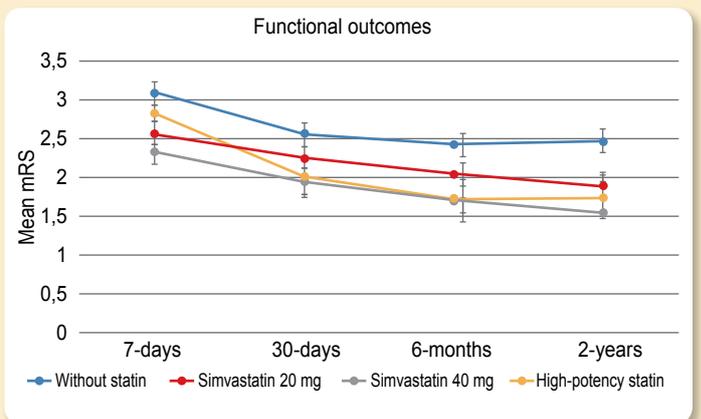


Figure 3. Functional outcome of patients over 2 years after stroke according to statin subgroups. Statin therapy has become one of the most important advances in stroke secondary prevention.

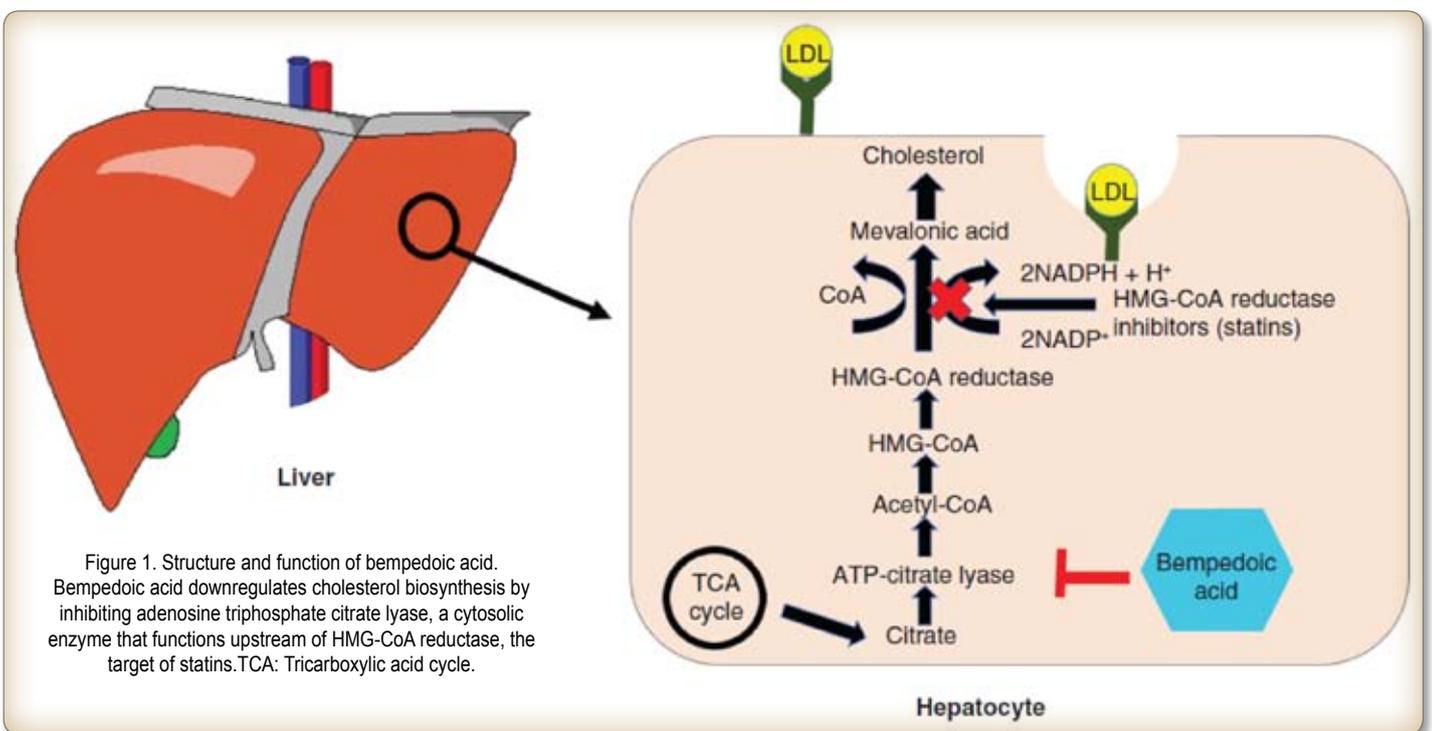
rapia. Después de dos años evaluaron, el resultado funcional, recurrencia de ictus, eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad. Entre los 513 pacientes incluidos en nuestra cohorte, había 96 (18,7%) pacientes sin estatinas, 169 (32,9%) con simvastatina 20 mg, 202 (39,3%) con simvastatina 40 mg y 46 (9,0%) con estatinas de alta potencia. Los pacientes sin estatinas tenían un mayor riesgo de recurrencia del accidente cerebrovascular y peores resultados funcionales. En cuanto a la etiología, se observó evidencia del uso beneficioso de estatinas en casos de aterosclerosis de arterias grandes, oclusión de vasos pequeños y accidente cerebrovascular

de causa indeterminada. Aquellos que presentaron mala adherencia a las estatinas o suspensión del tratamiento tuvieron peor pronóstico después del ictus mientras que el inicio temprano del uso de estatinas se asoció con mejores resultados. Los pacientes con simvastatina 40 mg y estatinas de alta potencia presentaron la mejor recuperación funcional durante todo el seguimiento.

En conclusión, las estatinas juegan un papel importante en el tratamiento del ictus isquémico, previniendo la recurrencia del accidente cerebrovascular y los eventos CV y mejorando el rendimiento funcional.

## Acido Bempedoico - Revisión

Agarwala A, Goldberg AC. Bempedoic acid: a promising novel agent for LDL-C lowering. *Future cardiology* 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32463301>



El ácido bempedoico (ETC-1002) es una novedosa molécula primera en su clase, oral, que inhibe la biosíntesis de colesterol en la misma vía que las estatinas, reduciendo así el c-LDL regulando los receptores de LDL. Es el primero en una nueva clase de medicamentos para reducir el colesterol, se dirige a la misma vía que los inhibidores de la HMG Co-A reductasa (estatinas), lo que en última instancia aumenta la expresión de los receptores de LDL en las células del hígado. El objetivo principal del ácido bempedoico es la inhibición de la ATP-citrato liasa (ACL), hacia arriba de la HMG CoA reductasa; adicionalmente, aumenta la actividad de AMPK reduciendo no solo los lípidos sino también la biosíntesis de glucosa.

Una característica interesante del ácido bempedoico es que se administra como un profármaco, y la activación se produce solo en las células del hígado, las células

musculares no tienen la enzima necesaria para crear la forma activa del fármaco. Esto podría hacer que esta sea una elección emocionante para los pacientes que no pueden tolerar las estatinas debido a los síntomas musculares asociados con estatinas (SAMS). La combinación de ácido bempedoico con ezetimiba podría aumentar las reducciones de c-LDL ligeramente menos potentes observadas con este medicamento. Dependiendo de las dosis de 60, 120, 180 y 240 mg, las reducciones de c-LDL oscilaron entre ± 16% y 30%. Los datos de los ensayos de fase II y III mostraron una eficacia en c-LDL, seguridad y tolerabilidad tranquilizadoras. El 1-7% de los participantes informó sobre mialgia y no fue significativamente diferente de los pacientes control que usaron un placebo. Los parámetros glucémicos no mostraron indicaciones de una mayor incidencia de diabetes de nueva aparición, y la glucosa en ayunas y la HbA1C

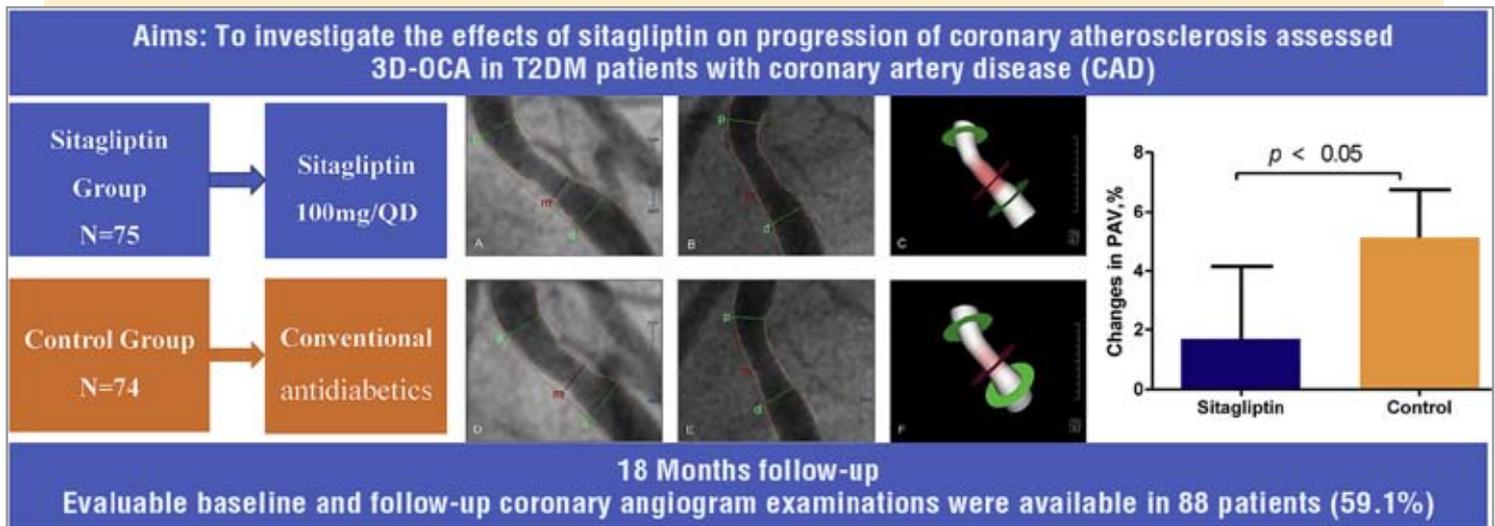
fueron similares en los pacientes tratados en comparación con los controles. Los niveles plasmáticos de ácido úrico fueron significativamente más altos en los pacientes que usaron el fármaco activo, y los informes de gota se observaron con mayor frecuencia, aunque la mayoría de los pacientes que informaron esto como un evento adverso tenían antecedentes de gota.

El ensayo de resultados cardiovasculares CLEAR se inició en 2016 e informará los resultados después de marzo de 2022. Los autores concluyen que el ácido bempedoico es un prometedor fármaco hipolipemiante de molécula pequeña; Se necesitan datos de seguridad a largo plazo y los efectos sobre los resultados cardiovasculares para promover el uso de esta nueva clase de medicamentos en las recomendaciones de las directrices (inter) nacionales.



# Sitagliptina y aterosclerosis en DM2

Li B, Luo Y-R, Tian F, Li J-W, Zhang Y-Q, Shi W-M, et al. **Sitagliptin attenuates the progression of coronary atherosclerosis in patients with coronary disease and type 2 diabetes.** *Atherosclerosis*. 2020.03.015



La DM2 es un factor de riesgo independiente bien reconocido para ASCVD, el objetivo de este estudio fue investigar los efectos de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4, sitagliptina, en la prevención de la progresión de la aterosclerosis coronaria evaluada por angiografía coronaria cuantitativa tridimensional (3D-QCA) en pacientes con DM2 con enfermedad arterial coronaria (CAD).

Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado, doble centro, abierto, ciego, controlado, de 18 meses de duración en pacientes con CAD y DM2. Un total de 149 pacientes, que tenían al menos 1 placa aterosclerótica con un estrechamiento luminal del 20% al 80% en una arteria coronaria, y que no habían sido intervenidos durante una angiografía coronaria clínicamente indicada o una intervención coronaria percutánea, fueron asignados al azar al grupo de sitagliptina ( $n = 74$ ) o grupo de control ( $n = 75$ ). La progresión de la aterosclerosis se midió repitiendo el examen 3D-QCA en 88 pacientes al finalizar el estudio. El resultado primario fueron los cambios en el porcentaje de volumen de ateroma (PAV) desde el inicio hasta la finalización del estudio medido por 3D-QCA. Los resultados secundarios incluyeron cambios en el volumen de ateroma total derivado de 3D-QCA (TAV) y pérdida tardía de la luz (LLL).

El resultado primario de PAV aumentó de 1.69% (95% CL, -0.8% -4.2%) con sitagliptina y 5.12% (95% CL, 3.49% -6.74%) con el tratamiento convencional ( $p = 0.023$ ). El resultado secundario del cambio en TAV en pacientes tratados con sitagliptina aumentó de 6.45 mm<sup>3</sup> (95% CL, -2.46 a 6.36 mm<sup>3</sup>) y 9.45 mm<sup>3</sup> (95% CL, -4.52 a 10.14 mm<sup>3</sup>) con tratamiento convencional ( $p = 0.023$ ), sin embargo, no se observó diferencia significativa entre los grupos ( $p = 0.175$ ). Los pacientes tratados con sitagliptina tenían LLL similar en comparación con los antidiabéticos convencionales (-0.06, 95% CL, -0.22 a 0.03 vs. -0.08, -0.23 a -0.03 mm,  $p = 0.689$ ).

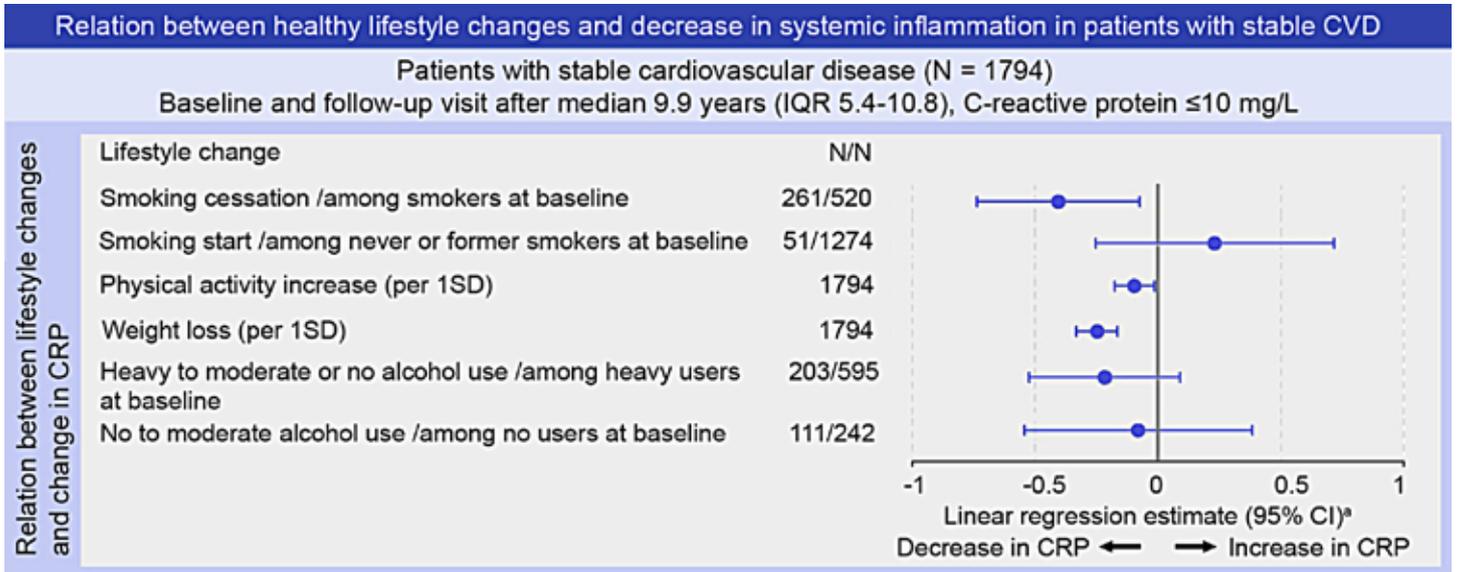
En conclusión, en pacientes con DM 2 y enfermedad coronaria, el tratamiento con sitagliptina resultó en una tasa significativamente más baja de progresión de la aterosclerosis coronaria en comparación con el tratamiento convencional.

## DESTACAR

- La sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), tiene efectos antiaterogénicos tanto en un modelo animal como en un entorno clínico.
- A los 18 meses, la sitagliptina atenuó la progresión de la aterosclerosis coronaria en pacientes con enfermedad coronaria y DM 2 independientemente del efecto sobre el control glucémico evaluado con el análisis de angiografía coronaria cuantitativa tridimensional (3D-QCA).
- Este estudio puede tener implicaciones importantes para definir la estrategia óptima para el tratamiento de pacientes con DM 2 y aterosclerosis coronaria.

# Cambios en el estilo de vida y disminución en la inflamación

van 't Klooster CC, van der Graaf Y, Ridker PM, Westerinka J, Hjortnaes J, Sluijs I, et al On behalf of the UCC-SMART study group. **The relation between healthy lifestyle changes and decrease in systemic inflammation in patients with stable cardiovascular disease.** *Atherosclerosis* 301 (2020) 37–43



La reducción farmacológica de la inflamación ha demostrado ser efectiva para disminuir las tasas recurrentes de eventos cardiovasculares. El objetivo del presente estudio es evaluar los cambios en el estilo de vida (abandono del hábito de fumar, pérdida de peso, aumento del nivel de actividad física, moderación del alcohol y una puntuación resumida de mejora del estilo de vida) en relación con el cambio en la concentración plasmática de PCR en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Incluyeron 1,794 pacientes de la cohorte UCC-SMART con enfermedad CV estable y niveles de PCR ≤10 mg/L, que regresaron para una visita de estudio de seguimiento después de una media de 9,9 años (IQR 5.4-10.8). La relación entre los cambios en el estado de fumar, el peso, la actividad física, el consumo de alcohol, un puntaje de mejora de estilo de vida resumido y el cambio en la concentración de PCR en plasma se evaluó con análisis de regresión lineal.

Dejar de fumar se relacionó con una disminución de 0.40 mg/L en la concentración de PCR (coeficiente β -0.40; IC del 95%: -0.73, -0.07). La pérdida de peso (por 1 SD = 6.4 kg) y el aumento de la actividad física (por 1 SD = 48 MET horas por semana) se relacionaron con una disminución en la concentración de PCR (coeficientes β -0.25; IC del 95%: -0.33, -0.16 y - 0.09; IC del 95%: -0.17, -0.01 por DE). El cambio en el consumo de alcohol no estuvo relacionado con

la diferencia de PCR. Cada punto más alto en el puntaje de mejora de estilo de vida resumido se relacionó con una disminución en la concentración de PCR de 0.17 mg/L (coeficiente β -0.17; IC 95% -0.26, -0.07).

En conclusión, dejar de fumar, aumentar la actividad física y perder peso están relacionados con una disminución en la concentración de PCR en pacientes con enfermedad CV estable. Los pacientes con el puntaje de mejora de estilo de vida más alto resumen tienen la mayor disminución en la concentración de PCR. Estos resultados pueden indicar que los cambios saludables en el estilo de vida contribuyen a reducir la inflamación sistémica, lo que puede conducir a un menor riesgo CV en pacientes con enfermedad CV establecida.

### DESTACAR

- En pacientes con enfermedad CV establecida, las mejoras en el estilo de vida están relacionadas con una disminución de la PCR.
- Estas mejoras en el estilo de vida son dejar de fumar, aumentar la actividad física y perder peso.
- Múltiples cambios en el estilo de vida están relacionados con la mayor disminución en la concentración de PCR.
- Los cambios en el estilo de vida pueden reducir el riesgo de enfermedad CV en parte al disminuir la inflamación sistémica



# Efecto comparativo de las drogas hipoglicemiantes

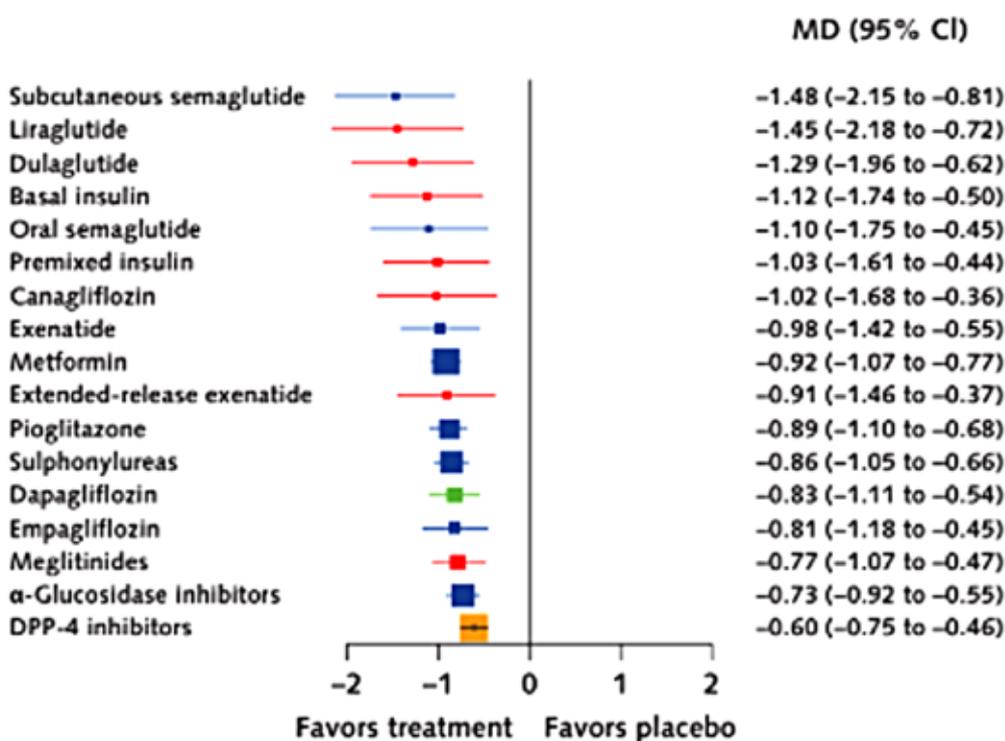
Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, et al. **Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes A Systematic Review and Network Meta-analysis**, *Ann Intern Med*. doi:10.7326/M20-0864

Existen disponibles varias opciones farmacológicas para la DM 2. El objetivo fue comparar los beneficios y los daños de los medicamentos para reducir la glucosa en adultos con diabetes tipo 2. Varias bases de datos desde el inicio hasta el 18 de diciembre de 2019 y ClinicalTrials.gov el 10 de abril de 2020. Seleccionaron ensayos aleatorios en idioma inglés que tuvieron al menos 24 semanas de intervención y evaluaron los efectos de los medicamentos reductores de la glucosa en la mortalidad, la glucemia, y resultados vasculares.

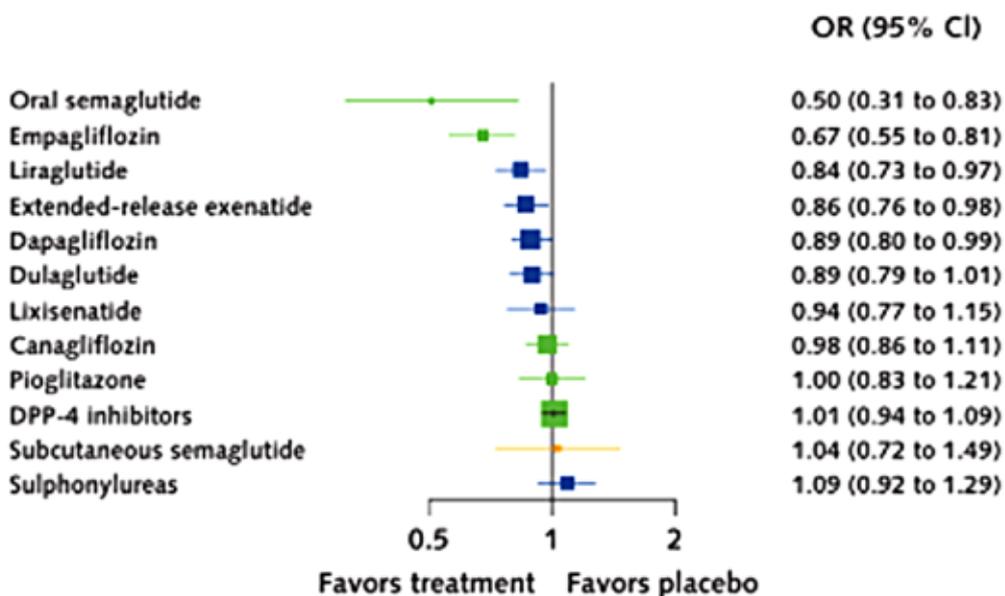
Se incluyeron 453 estudios que evaluaron 21 intervenciones antidiabéticas de 9 clases de fármacos. Las intervenciones incluyeron monoterapias (134 ensayos), complemento de terapias basadas en metformina (296 ensayos) y monoterapias versus complemento de terapias con metformina (23 ensayos). No hubo diferencias entre los tratamientos en pacientes sin drogas con bajo riesgo cardiovascular. Los regímenes de insulina y los agonistas específicos del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 RA) añadidos a la terapia de fondo basada en metformina produjeron las mayores reducciones en el nivel de hemoglobina A1c. En los pacientes con bajo riesgo CV que recibieron tratamiento de fondo basado en metfor-

Figure 2. Network meta-analysis results for the primary outcomes compared with placebo.

## A. Change in Hemoglobin A<sub>1c</sub> Level in Drug-Naive Patients

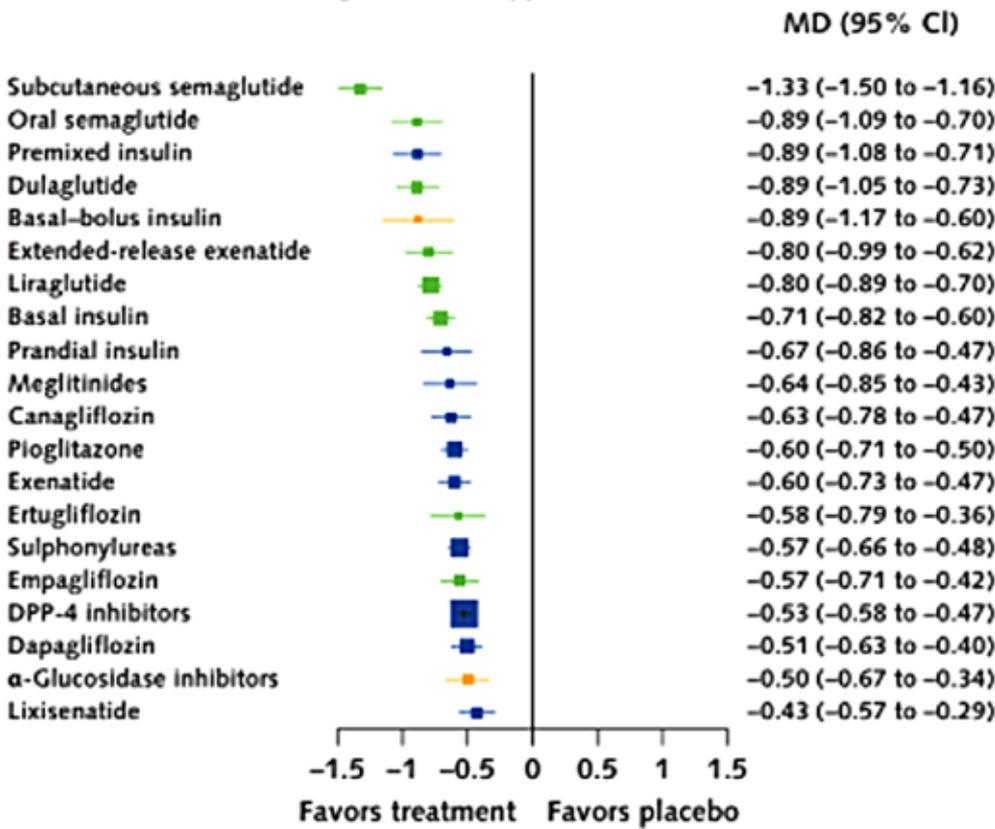


## C. All-Cause Mortality in Patients at Increased Cardiovascular Risk Receiving Metformin-Based Background Therapy

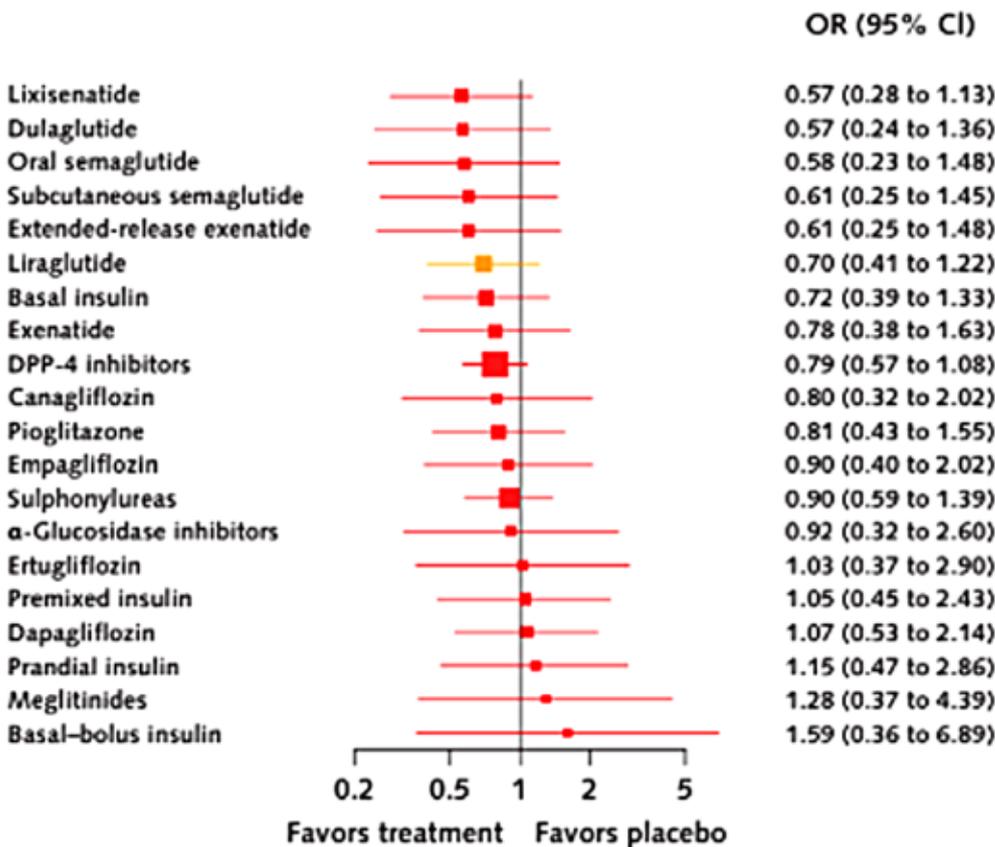


Treatments are presented according to their effect estimate compared with placebo. Effect sizes are presented as MDs or ORs with 95% CIs. Colors indicate the confidence in the effect estimates according to the CINeMA (Confidence In Network Meta-Analysis) framework: green = high, blue = moderate, orange = low, red = very low. DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; MD = mean difference; OR = odds ratio.

**B. Change in Hemoglobin A<sub>1c</sub> Level in Patients Receiving Metformin-Based Background Therapy**



**D. All-Cause Mortality in Patients at Low Cardiovascular Risk Receiving Metformin-Based Background Therapy**



mina (298 ensayos), no hubo diferencias clínicamente significativas entre los tratamientos para la mortalidad y los resultados vasculares. En pacientes con mayor riesgo cardiovascular que recibieron tratamiento de fondo basado en metformina (21 ensayos), semaglutida oral, empagliflozina, liraglutida, exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina redujeron la mortalidad por todas las causas. La semaglutida oral, la empagliflozina y la liraglutida también redujeron la muerte CV. Las probabilidades de accidente cerebrovascular fueron menores con semaglutida y dulaglutida subcutánea. Los inhibidores del cotransportador-sodio-glucosa-2 (SGLT-2) redujeron la hospitalización por insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal terminal. La semaglutida subcutánea y la canagliflozina aumentaron la retinopatía diabética y la amputación, respectivamente. Limitación: definiciones inconsistentes de riesgo CV y confianza de bajo nivel en algunas estimaciones para pacientes con bajo riesgo cardiovascular.

En conclusión, en pacientes diabéticos con bajo riesgo CV, ningún tratamiento difiere del placebo para los resultados vasculares. En pacientes con mayor riesgo CV que reciben terapia de fondo basada en metformina, los agonistas de GLP-1 y los inhibidores de SGLT-2 tienen un efecto favorable sobre ciertos resultados cardiovasculares.

## ¿Cambiar paradigma? Monoterapia complementaria con metformina

Caparrotta TM, Blackburn LAK, McGurnaghan SJ, Chalmers J, Lindsay R, McCrimmon R et al, on behalf of the Scottish Diabetes Research Network–Epidemiology Group. **Prescribing Paradigm Shift? Applying the 2019 European Society of Cardiology–Led Guidelines on Diabetes, Prediabetes, and Cardiovascular Disease to Assess Eligibility for Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors or Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists as First-Line Monotherapy (or Add-onto Metformin Monotherapy) in Type 2 Diabetes in Scotland.** *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online June 24, 2020

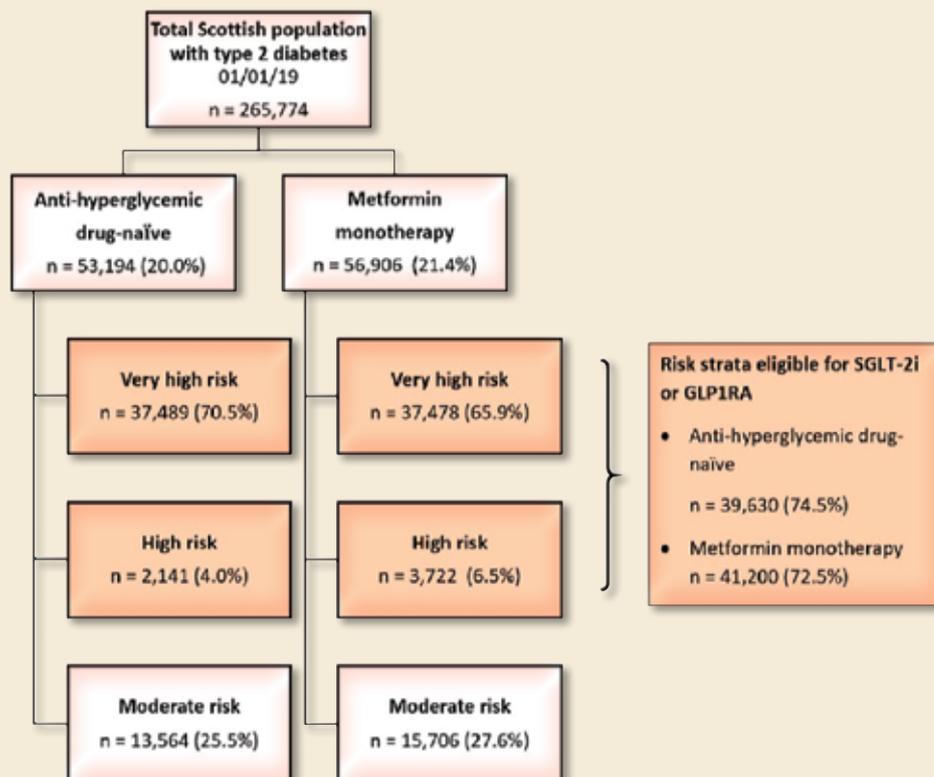


Figura 1: Estratificación de riesgo de poblaciones sin tratamiento farmacológico y con monoterapia con metformina

En 2019, la Sociedad Europea de Cardiología dirigió y lanzó nuevas guías para el manejo del riesgo CV en diabetes, lo que refleja la evidencia reciente de reducción de la enfermedad CV con inhibidores del SGLT-2 y algunos agonistas de GLP-1 en la DM 2. Una recomendación clave es que todas las personas con DM2 que están sin medicamentos antihiperglucémicos o que estén bajo monoterapia con metformina deben estratificar el riesgo de ECV e iniciar terapia con iSGLT2 o aGLP-1 en todos aquellos con riesgo alto o muy alto, independientemente de la hemoglobina glucosilada. Evaluaron el impacto de estas pautas en Escocia donde se introdujeron tal cual.

Utilizando un registro nacional de DM2 en Escocia, hicieron un análisis transversal, utilizando variables en el registro para la estratificación del riesgo al 1 de enero de 2019. Las clasificaciones de riesgo se aplicaron a las personas que estaban sin drogas o en monoterapia con metformina y se calculó el cambio de prescripción previsto

De las 265,774 personas con DM2 en Escocia, 53,194 (20.0% de DM2) no tenían drogas, y 56,906 (21.4%) estaban en monoterapia con metformina. De estos, 74.5% y 72.4%, respectivamente, se estimaron como al menos de riesgo alto dadas las definiciones de riesgo de la guía.

En conclusión, por lo tanto, 80,830 (30.4%) de todos aquellos con DM2 (n 5,265.774) comenzarían una de estas clases de drogas de acuerdo con la tabla 7 y la figura 3 de la guía. El impacto considerable en los presupuestos de medicamentos, el monitoreo clínico mejorado y la compensación con una ECV reducida

## Sulfonilureas en el tratamiento moderno de la DM2

Consoli A, Czupryniak L, Duarte R, Jermendy G, Kautzky-Willer A, Mathieu C, et al.

**Positioning sulphonylureas in a modern treatment algorithm for patients with type 2 diabetes: Expert opinion from a European consensus panel.** *Diabetes Obes Metab.* 2020;1–9.

La gran cantidad de agentes farmacológicos disponibles para tratar la DM 2 hace que elegir el medicamento óptimo para cualquier paciente sea una tarea compleja. Debido a que los agentes más nuevos ofrecen varias ventajas, es controvertido si las sulfonilureas (SU) se deben usar y cuándo.

Las pautas y recomendaciones de tratamiento publicadas deben regir el enfoque general para el manejo de la diabetes. Sin embargo, las opiniones de expertos pueden ayudar a comprender mejor las prácticas locales y a formular elecciones individuales. El documento de consenso actual tiene como objetivo proporcionar orientación adicional sobre el uso de SU en DM2. Resumimos las pautas locales actuales de tratamiento en los países europeos, mostrando que las SU todavía se proponen ampliamente como tratamiento de segunda línea después de la metformina y a menudo se clasifican al mismo nivel que los medicamentos más nuevos para reducir la glucosa.

La evidencia sólida ahora muestra que los inhibidores del co-transportador-2 de sodio-glucosa (SGLT-2is) y los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1RA) están asociados con un bajo riesgo de hipoglucemia, promueven la pérdida de peso y ejercen un impacto positivo en la vascularización, puntos finales cardíacos y renales. Por lo tanto, el uso de SU en lugar de SGLT-2is y GLP-1RA puede privar a los pacientes de ventajas clave y beneficios cardiorrenales potencialmente importantes. En sujetos con enfermedad CV comprobada o con un riesgo CV muy alto, se deben usar SGLT-2is y / o GLP-1RA como parte del tratamiento de la diabetes, en ausencia de contraindicaciones.

La utilización rutinaria de SU como agentes de segunda línea continúa siendo aceptable en entornos con recursos limitados.



## Duración del sueño e hipertensión arterial

Wang, L., Hu, Y., Wang, X., Yang S, Chen W & Zen Z et al. **The association between sleep duration and hypertension: a meta and study sequential analysis.** *J Hum Hypertens* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0372-y>

Se recuperaron las bases de datos electrónicas Cochrane Library, Pubmed y Embase actualizadas al 30 de abril de 2020. Se incluyeron estudios de cohortes que compararon la duración del sueño largo o corto versus la duración del sueño normal para la incidencia de hipertensión. Las asociaciones entre la duración del sueño y la hipertensión se analizaron mediante metanálisis, utilizando la razón de riesgo y el intervalo de confianza del 95% como índices de efecto.

dísticas (RR = 1.161, IC 95%: 1.058-1.274), mientras que no hubo diferencias significativas en el grupo  $\geq 8$  h (RR = 1.059, IC 95%: 0.951-1.180). Para las horas de sueño cortas, el tamaño de información requerido se calculó en 44,889, y el número de sujetos incluidos en el metanálisis excedió el tamaño de información requerido. Para largas horas de sueño, el tamaño de la información requerida fue de 92,368, y el número de sujetos incluidos fue menor que eso.

La hipertensión es un problema público mundial, y la duración del sueño se consideró como sus factores de riesgo, sin embargo, los resultados fueron inconsistentes. Este estudio tiene como objetivo investigar profundamente y evaluar la asociación entre la duración del sueño y la hipertensión.

El software TSA se utilizó para evaluar la confiabilidad de los resultados agrupados y estimar el tamaño de muestra requerido.

Se confirmó que la corta duración del sueño es un factor de riesgo de la incidencia de hipertensión; se deben realizar investigaciones futuras para una exploración en profundidad. Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre la duración prolongada del sueño y la hipertensión, se deben realizar más estudios para confirmar los resultados agrupados.

Un total de 11 estudios (con 85,838 sujetos) fueron elegibles para este metanálisis. La asociación entre la corta duración del sueño y la hipertensión tuvo significaciones esta-

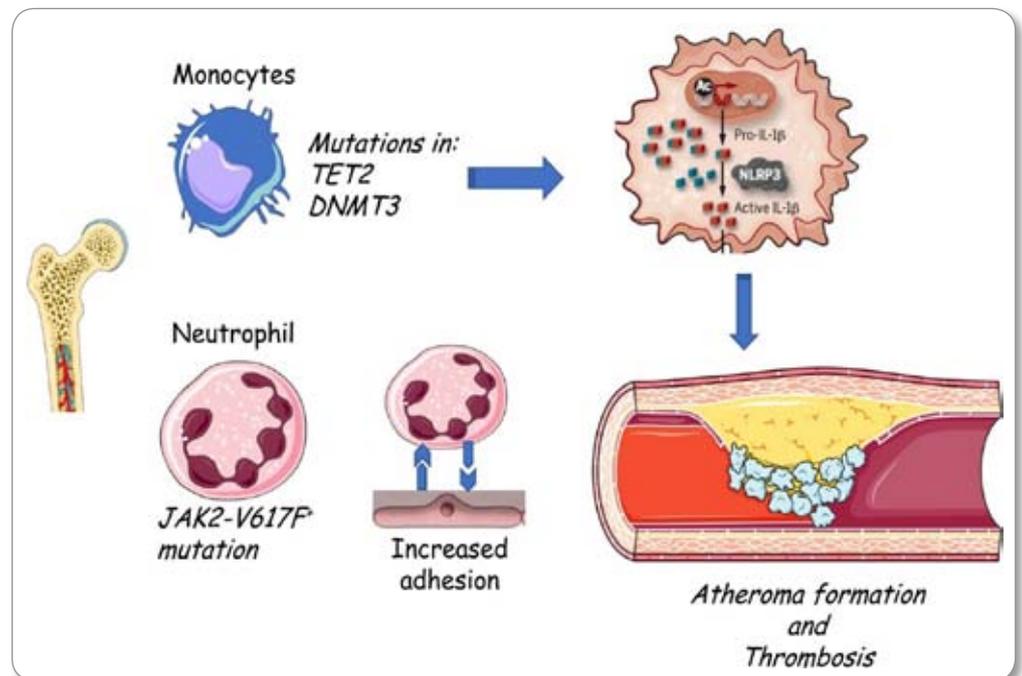
## Inflamación y enfermedad cardiovascular

Ruscicaa M, Corsinia A, Ferri N, Banach M, Sirtori CR. **Clinical approach to the inflammatory etiology of cardiovascular diseases.** *Pharmacological Research* Volume 159, September 2020, 104916

La inflamación es un marcador obligatorio de enfermedad arterial, derivada tanto de la actividad inflamatoria del colesterol como de mecanismos moleculares bien establecidos. El reclutamiento elevado de células progenitoras después de eventos importantes y los mecanismos relacionados con la hematopoyesis clonal han proporcionado una mejor comprensión de los factores que regulan los fenómenos inflamatorios.

Los ensayos con antagonistas de la inflamación han llevado a una evaluación exhaustiva de biomarcadores, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR), que no ejerce un papel causal, pero con frecuencia indicativo del riesgo cardiovascular (CV) individual. El objetivo de esta revisión es proporcionar una indicación sobre el perfil antiinflamatorio de los agentes de uso general en la prevención de eventos CV, ejemplo, que afectan los lípidos, la presión arterial, la diabetes y los nutracéuticos como los ácidos grasos n-3.

Un tema crucial en la evaluación del beneficio de la actividad antiinflamatoria es la discordancia frecuente entre una actividad benefi-



cialosa en un factor de riesgo importante y los cambios asociados de hsPCR, como en el caso de las estatinas frente a los antagonistas de PCSK9. En la hipertensión, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ejercen una actividad antiinflamatoria óptima, frente al caso de los sartanes. La notable actividad preventiva de los inhibidores de SLGT-2 en la insuficiencia cardíaca no está asociada con un claro mecanismo antiinflamatorio.

Finalmente, se ha demostrado que el icosapent etil reduce el riesgo CV en la hipertrigliceridemia, con una reducción del 27% de hsPCR. El enfoque de la enfermedad arterial basado en la inflamación ha aumentado considerablemente gracias a una mejor comprensión de la estrategia de diagnóstico clínico y a un mejor conocimiento del modo de acción de numerosos agentes, incluidos los nutracéuticos.

## Estatinas y mortalidad por toda causa en > 75 años

Orkaby AR., Driver JA, Ho Y-L, Lu B, Costa L, Honerlaw J, et al; **Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older.** *JAMA.* 2020;324(1):68-78. doi:10.1001/jama.2020.7848

**Table 2. Association Between Statin Use, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in 326 981 US Veterans 75 Years and Older Free of Atherosclerotic Cardiovascular Disease at Baseline, After Propensity Score Overlap Weighting**

Outcome	Crude rate/1000 person-years		Weighted incidence rate difference/1000 person-years (95% CI) <sup>a</sup>	HR (95% CI)	P value
	Statin user (N = 57 178)	Statin nonuser (N = 269 803)			
<b>Primary outcomes</b>					
All-cause mortality (n = 206 902)	78.7	98.2	-19.45 (-20.38 to -18.52)	0.75 (0.74 to 0.76)	<.001
All CV death (n = 53 296)	22.6	25.7	-3.09 (-3.63 to -2.55)	0.80 (0.78 to 0.81)	<.001
<b>Secondary outcomes</b>					
ASCVD composite (n = 123 379) <sup>b</sup>	66.3	70.4	-4.05 (-5.09 to -3.02)	0.92 (0.91 to 0.94)	<.001
Myocardial infarction (n = 24 951)	13.2	12.6	0.56 (0.13 to 0.98)	0.99 (0.97 to 1.03)	.94
Ischemic stroke (n = 35 630)	18.4	18.2	0.25 (-0.26 to 0.76)	0.98 (0.96 to 1.01)	.20
CABG surgery/PCI (n = 74 362)	35.2	39.2	-3.38 (-4.12 to -2.64)	0.89 (0.88 to 0.91)	<.001

Abbreviations: ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CABG, coronary artery bypass graft; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; PCI, percutaneous coronary intervention.

<sup>a</sup> Weighted incidence rate difference comparing statin users to nonusers after overlap weighting was applied.

<sup>b</sup> ASCVD composite: time to first MI or ischemic stroke or CABG/PCI. There were fewer composite ASCVD events compared with total individual events, as participants were censored at first event of interest.

Los datos son limitados con respecto a la terapia con estatinas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) en adultos de 75 años y mayores. El objetivo fue evaluar el papel del uso de estatinas para la mortalidad y la prevención primaria de ASCVD en veteranos de 75 años y mayores.

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo que utilizó datos de la Administración de Salud de Veteranos (VHA) en adultos de 75 años o más, libres de ASCVD y con una visita clínica en 2002-2012. El seguimiento continuó hasta el 31 de diciembre de 2016. Todos los datos se vincularon con los reclamos de Medicare y Medicaid y los datos farmacéuticos. Se usó un diseño de nuevo usuario, excluyendo aquellos con cualquier uso previo de estatinas. Los modelos de riesgos proporcionales de Cox se ajustaron para evaluar la asociación del uso de estatinas con los resultados. Los resultados primarios fueron mortalidad por todas las causas y cardiovascular. Los resultados secundarios incluyeron un compuesto de eventos de ASCVD (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y revascularización con cirugía de injerto o intervención coronaria percutánea).

De 326,981 veteranos elegibles (edad media [DE], 81.1 [4.1] años; 97% hombres; 91% blancos), 57,178 (17.5%) iniciaron estatinas en el período de estudio. Durante un seguimiento medio de 6.8 (DE, 3.9) años, se produjeron un total de 206,902 muertes, incluidas 53,296 muertes CV, con 78.7 y 98.2 muertes totales/1000 personas-año entre usuarios de estatinas y no usuarios, respectivamente (diferencia de tasa de incidencia ponderada [IRD]/1000 años-persona, -19.5 [IC 95%, -20.4 a -18.5]). Hubo 22.6 y 25.7 muertes CV por 1000 personas-año entre usuarios de estatinas y no usuarios, respectivamente (IRD ponderado /1000 personas-año, -3.1 [IC 95, -3.6 a -2.6]). Para el resultado compuesto de ASCVD hubo 123,379 eventos, con

66.3 y 70.4 eventos /1000 personas-año entre usuarios de estatinas y no usuarios, respectivamente (IRD ponderado /1000 personas-año, -4.1 [IC 95%, -5.1 a -3.0]). Después de aplicar la ponderación de superposición de puntaje de propensión, la razón de riesgo fue de 0.75 (IC del 95%, 0.74-0.76) para la mortalidad por todas las causas, 0.80 (IC del 95%, 0.78-0.81) para la mortalidad CV y 0.92 (IC del 95%, 0.91-0.94) para un compuesto de eventos ASCVD al comparar usuarios de estatinas con no usuarios.

En conclusión, entre los veteranos estadounidenses de 75 años y mayores y libres de ASCVD al inicio del estudio, el nuevo uso de estatinas se asoció significativamente con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas y CV. Se necesita más investigación, incluso de ensayos clínicos aleatorios, para determinar de manera más definitiva el papel de la terapia con estatinas en adultos mayores para la atención primaria

### PUNTOS CLAVE

**Pregunta** Entre los veteranos estadounidenses mayores de 75 años y libres de enfermedad ASCVD al inicio del estudio, ¿el uso de estatinas está asociado con un menor riesgo de mortalidad?

**Hallazgos** En este estudio de cohorte retrospectivo que utilizó ponderación de superposición de puntaje de propensión e incluyó 326,981 participantes, el uso de estatinas, en comparación con no usuarios, se asoció significativamente con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas y mortalidad CV (coeficientes de riesgo, 0.75 y 0.80, respectivamente)

**Significado** Entre los veteranos estadounidenses mayores sin ASCVD al inicio del estudio, la terapia con estatinas se asoció significativamente con un menor riesgo de mortalidad.

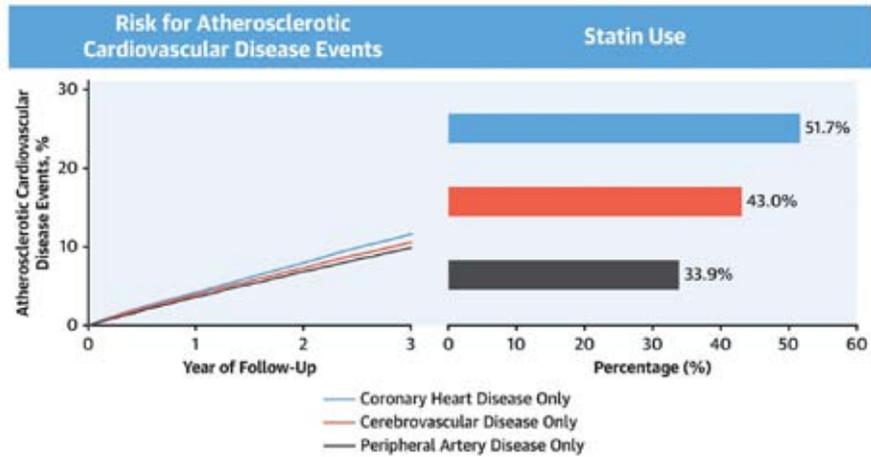
## Riesgo de ATE y estatinas en enfermedad arterial periférica

Colantonio LD, Hubbard D, Monda KL, Huang L, Dai Y, Jackson EA, et al. **Atherosclerotic Risk and Statin Use Among Patients With Peripheral Artery Disease.** *J Am Coll Cardiol* 2020;76:251-264.

¿Cuál es el riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) y el uso de medicamentos con estatinas entre pacientes con enfermedad arterial periférica (PAD) en comparación con aquellos con enfermedad de la arteria coronaria (EAC) o enfermedad cerebrovascular?

Los autores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes de ≥19 años con seguro de salud comercial (MarketScan) o Medicare que tenían EAP, EAC o enfermedad cerebrovascular el 31 de diciembre de 2014. Fueron seguidos por eventos de ASCVD hasta el 31 de diciembre de 2017. Los eventos de ASCVD se definieron como hospitalizaciones por infarto de miocardio o revascularización coronaria (EAC); accidente cerebrovascular o revascularización carotídea (enfermedad cerebrovascular); e isquemia aguda de las extremidades, revascularización de la arteria periférica o amputación no traumática por encima del tobillo (PAD). El uso de estatinas se evaluó a fines de 2014.

### CENTRAL ILLUSTRATION: Risk for Atherosclerotic Events and Statin Use Among Patients With Peripheral Artery Disease



Entre 943,232 pacientes en la cohorte analítica, la tasa de eventos ASCVD estandarizados por edad por 1,000 pacientes-año fue 34.7 (IC del 95%, 33.2-36.2) para pacientes con PAD solamente, 42.2 (IC 95%, 41.5-42.8) para aquellos con EAC solamente, y 38.9 (IC 95%, 37.6-40.1) para aquellos con

enfermedad cerebrovascular solamente. Los pacientes con dos o tres afecciones concurrentes (PAD, EAC, enfermedad cerebrovascular) experimentaron tasas de eventos de ASCVD estandarizados por edad por 1,000 pacientes-año de 68.9 (IC 95%, 67.9-70.0) y 1,119.5 (IC 95%, 117.0-122.0), res-



# LA VIDA AL MÁXIMO

Promoviendo estados cardiosaludables

### Hypertension Specialists:



Hipertensión y Diabetes



Hipertensión



Sistólica aislada



Hipertensión e Inflamación



Hipertensión y ácido úrico

MATERIAL EXCLUSIVO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

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

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



Cardiopharm

BOLICM190.025

pectivamente. El uso de estatinas fue más bajo entre los pacientes con PAD solamente (33.9%) en comparación con aquellos con enfermedad cerebrovascular (43.0%) o EAC solamente (51.7%).

En conclusión, los autores concluyeron que a pesar de tener un alto riesgo de eventos ASCVD, los pacientes con EAP tienen menos probabilidades de tomar una estatina que los pacientes con EAC o enfermedad cerebrovascular.

#### PERSPECTIVA:

Este análisis robusto confirma tres hallazgos clave de estudios de cohortes anteriores.

- Primero, todos los pacientes con aterosclerosis están en riesgo de futuros eventos de ASCVD, sin importar qué lecho arterial (cerebrovascular, coronario,

periférico) se vea afectado.

- En segundo lugar, el uso de la terapia con estatinas, que puede reducir drásticamente el riesgo de ASCVD, se prescribe de manera uniforme.
- En tercer lugar, los pacientes con EAP tienen un alto riesgo de ASCVD pero tienen la tasa más baja de uso de estatinas, especialmente el uso de estatinas de alta intensidad.

Si bien es probable que el uso general de las terapias hipolipemiantes sea mayor en 2017 (o incluso en 2020), todavía hay mucho margen de mejora. Las directrices del American College of Cardiology / American Heart Association recomiendan la terapia con estatinas para todos los pacientes con EAP. Los esfuerzos para mejorar la imple-

mentación de esta terapia basada en la evidencia son críticos para prevenir futuros eventos de ASCVD.

#### PARA RECORDAR:

- Los pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) tienen un alto riesgo de sufrir eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD).
- La terapia con estatinas está significativamente subutilizada para pacientes con enfermedad aterosclerótica, especialmente PAD.
- El mayor uso de la terapia con estatinas para pacientes con EAP y otras enfermedades ateroscleróticas puede reducir drásticamente los eventos futuros de ASCVD.

## Metformina y atenuación del envejecimiento

Kulkarni AS, Gubbi S, and Barzilai N, **Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging.** *Cell Metabolism* 31, May 5, 2020

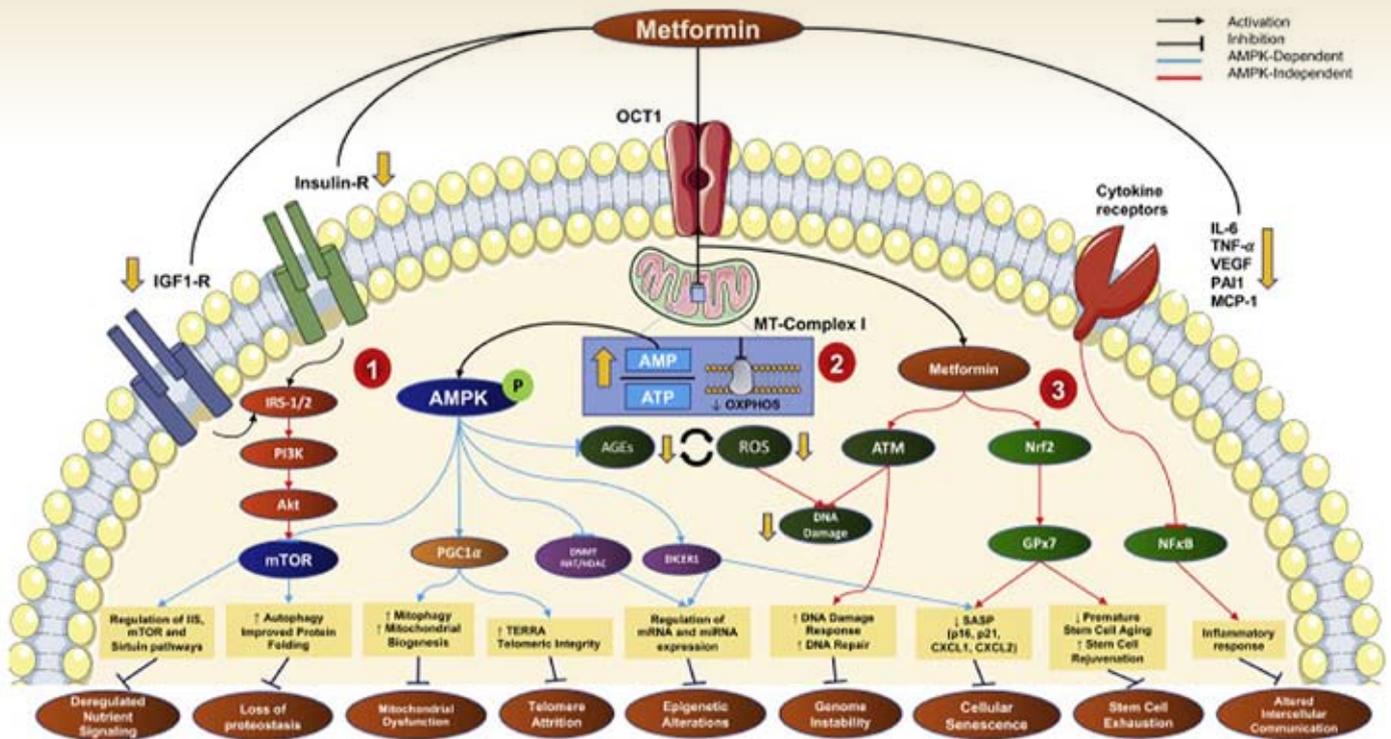


Figure 1. Mechanisms of Metformin Action in Attenuating Hallmarks of Biological Aging

The cellular uptake of metformin is via the OCT1, after which it exerts three arms of action: (1) metabolic, (2) oxidative, and (3) inflammatory. (1) Metformin inhibits mitochondrial complex I and thereby oxidative phosphorylation leading to an increased AMP:ATP ratio, causing a direct activation of AMPK. AMPK-dependent mechanisms (blue) contribute to the downstream inhibition of mTORC1 (improved nutrient sensing and autophagy), activation of PGC-1 $\alpha$  (improved mitochondrial biogenesis), and transcriptional regulation via DNA and histone modifications and miRNAs. Extracellularly, metformin downregulated insulin/IGF1 signaling, also leading to mTORC1 inhibition. (2) The inhibition of mitochondrial ETC also leads to AMPK-independent effects (red) including reduced ROS, reduced AGEs, and thereby reduced macromolecular damage. (3) The AMPK-independent (red) anti-inflammatory and senotherapeutic effects of metformin are evident via the downregulation of pro-inflammatory cytokines, NF- $\kappa$ B signaling, and activation of Nrf2-Gpx7 and ATM-signaling, respectively. These three arms work to mitigate the aging-induced dysregulation in cells, thereby attenuating hallmarks of aging.

**E**l envejecimiento se caracteriza por una pérdida progresiva de la función fisiológica, que impulsa el desarrollo de morbilidades crónicas que incluyen trastornos metabólicos, cardiovasculares, neoplásicos y neurodegenerativos, así como síntomas geriátricos,

como fragilidad e inmovilidad. El envejecimiento va acompañado de un mecanismo biológico inherente que es maleable y puede ser dirigido mediante intervenciones terapéuticas.

El envejecimiento biológico implica una interacción de mecanismos moleculares

conservados y dirigibles, resumidos como las características del envejecimiento. La metformina, una biguanida que combate los trastornos relacionados con la edad y mejora la duración de la salud, es el primer fármaco que se prueba para determinar sus efectos sobre la edad en el gran

ensayo clínico: TAME (targeting aging by metformin). Esta revisión se centra en los mecanismos de metformina para atenuar las características distintivas del envejecimiento y su interconectividad, al mejorar la detección de nutrientes, mejorar la autofagia y la comunicación intercelular, proteger contra el daño macromolecular, retrasar el envejecimiento de las células madre, modular la función mitocondrial, regular la transcripción y disminuir la atrición y la senescencia de los telómeros.

Estas características hacen que la metformina sea un geroterapéutico atractivo para traducirse en ensayos en humanos.

Los autores concluyen, que existen datos epidemiológicos, científicos básicos y clínicos que destacan la efectividad de la metformina en el tratamiento de varias enfermedades relacionadas con la edad en humanos. Los estudios en organismos modelo y líneas celulares proporcionan evidencia convincente sobre los efectos

beneficiosos de la metformina contra las vías cruciales en el envejecimiento. Además de su conocido perfil de seguridad y uso a largo plazo en humanos, la atenuación inducida por metformina de las principales características del envejecimiento biológico y su interconectividad hace que sea un candidato muy atractivo contra el envejecimiento, que el estudio TAME está destinado a demostrar y cambiar el panorama de la salud en todo el mundo.

## Índice de metformina y deficiencia de vitamina B12

Shivaprasad C, Gautham K, Ramdas B, Gopaldatta KS, Nishchitha K. Metformin Usage Index and assessment of vitamin B12 deficiency among metformin and non-metformin users with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica* (2020) 57:1073–1080

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto combinado de la dosis y la duración del tratamiento con metformina sobre los niveles de vitamina B12 en pacientes con DM2.

Reclutaron a 2,887 pacientes con DM2 entre enero de 2018 y noviembre de 2019 y los clasificaron en dos grupos (usuarios de metformina y no metformina) emparejados por edad, duración media de la diabetes e IMC. Calcularon el “Índice de uso de metformina” (MUI), que se definió como el producto de la dosis de metformina (mg) utilizada y su duración dividida por 1000. Los niveles de vitamina B12 se compararon entre los dos grupos y se evaluó su asociación con el MUI. utilizaron análisis de correlación y regresión logística de varios pasos.

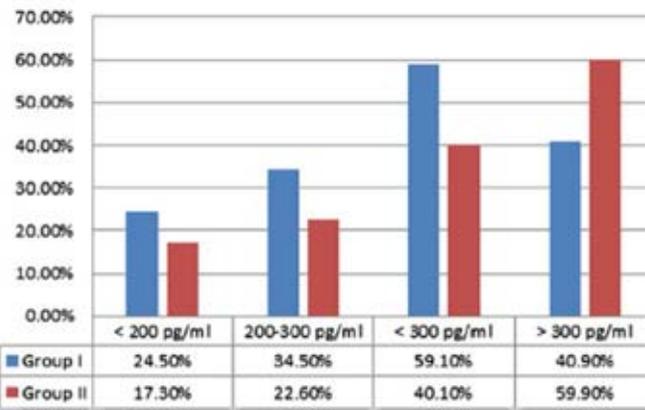


Fig. 1 Prevalence of vitamin B12 deficiency in the two study groups. Group I—metformin users, Group II—non-metformin users, \*P value < 0.05 was considered significant by Chi-square test, vitamin B12 < 200 pg/ml—absolute deficiency, vitamin B12—200–300 pg/ml—borderline deficiency, vitamin B12 > 300 pg/ml—normal.

Se observaron niveles de vitamina B12 <200 pg/mL y entre 200 y 300 pg/mL entre el 24.5% y el 34.5% de usuarios de metformina, respectivamente; esto fue significati-

vamente más alto que entre los que no usan metformina (17.3% y 22.6%, respectivamente) [P < 0.001]. En general, se encontró un nivel de vitamina B12 <300 pg/mL en el 52.2% de los sujetos. Hubo una asociación significativa entre un MUI >5 y un alto riesgo de deficiencia de vitamina B12 [P < 0.01]. El riesgo más alto se observó entre los pacientes con una MUI >15 [odds ratio (OR) 6.74, IC del 95%: 4.39 a 10.4] seguida de pacientes con una MUI >10 (OR 5.12, IC del 95%: 3.12 a 8.38).

En conclusión, el MUI puede emplearse como una herramienta de medición de riesgos para evaluar la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con DM2. Se requieren más estudios prospectivos para determinar los umbrales de MUI en poblaciones con buen estado nutricional y baja prevalencia de deficiencia de vitamina B12.

## Riesgo CV futuro en mujeres con hipertensión gestacional

Lo CCW, Lo ACQ, Leow SH, Fisher G, Corker B, Batho O, et al. Future Cardiovascular Disease Risk for Women With Gestational Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e013991. DOI: 10.1161/JAHA.119.013991

Se han encontrado hallazgos inconsistentes entre los estudios que evalúan el riesgo de enfermedad CV para las mujeres que han tenido embarazos complicados por hipertensión gestacional (inicio de presión arterial alta sin proteinuria durante el embarazo). Los autores hacen una revisión exhaustiva de los estudios para cuantificar la asociación entre la hipertensión gestacional y los eventos CV en las mujeres.

Realizaron una búsqueda sistemática de PubMed, Embase y Web of Science en marzo de 2019 para estudiar la asociación entre la hipertensión gestacional y cualquier evento CV. Dos revisores evaluaron de forma independiente los resúmenes y los artículos de texto completo. Las características del estudio y el riesgo relativo (RR) de eventos CV asociados con la hiperten-

sión gestacional extrajeron de los estudios elegibles. Cuando fue apropiado, las estimaciones se agruparon con un meta-análisis de efectos aleatorios ponderados por varianza inversa. Identificaron un total de 21 estudios con 3,601,192 mujeres (127,913 con hipertensión gestacional). La hipertensión gestacional en el primer embarazo se asoció con un mayor riesgo de enfermedad CV general (RR, 1.45; IC del 95%, 1.17-1.80) y enfermedad coronaria (RR, 1.46; IC del 95%, 1.23-1.73), pero no accidente cerebrovascular (RR, 1.26; IC del 95%, 0.96-1.65) o eventos tromboembólicos (RR, 0.88; IC del 95%, 0.73-1.07). Las mujeres con 1 o más embarazos afectados por hipertensión gestacional tenían mayor riesgo de enfermedad CV (RR, 1.81; IC 95%, 1.42-2.31), enfermedad coronaria (RR, 1.83; IC 95%, 1.33-2.51) y falla cardíaca (RR, 1.77; IC 95%, 1.47-2.13),

pero no accidente cerebrovascular (RR, 1.50; IC 95%, 0.75–2.99).

En conclusión, la hipertensión gestacional se asocia con un mayor riesgo de enfermedad CV general, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. Se necesita más investigación para evaluar la presencia de una relación dosis-respuesta entre la hipertensión gestacional y la enfermedad CV posterior.

### PERSPECTIVA CLINICA

#### ¿Qué es nuevo?

- En una revisión sistemática de >3 millones de mujeres, encontramos que la hipertensión gestacional se asocia con un mayor riesgo de enfermedad CV, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca.
- Se encontraron tendencias no significativas hacia un mayor riesgo de accidente cerebrovascular después de la hipertensión gestacional.

#### ¿CUÁLES SON LAS IMPLICACIONES CLÍNICAS?

- Las mujeres con un embarazo complicado por hipertensión gestacional tienen un mayor riesgo de desarrollar varios tipos diferentes de enfermedades cardiovasculares.
- Las mujeres que experimentan hipertensión gestacional pueden beneficiarse del asesoramiento durante y / o después del embarazo sobre su riesgo cardiovascular a largo plazo.

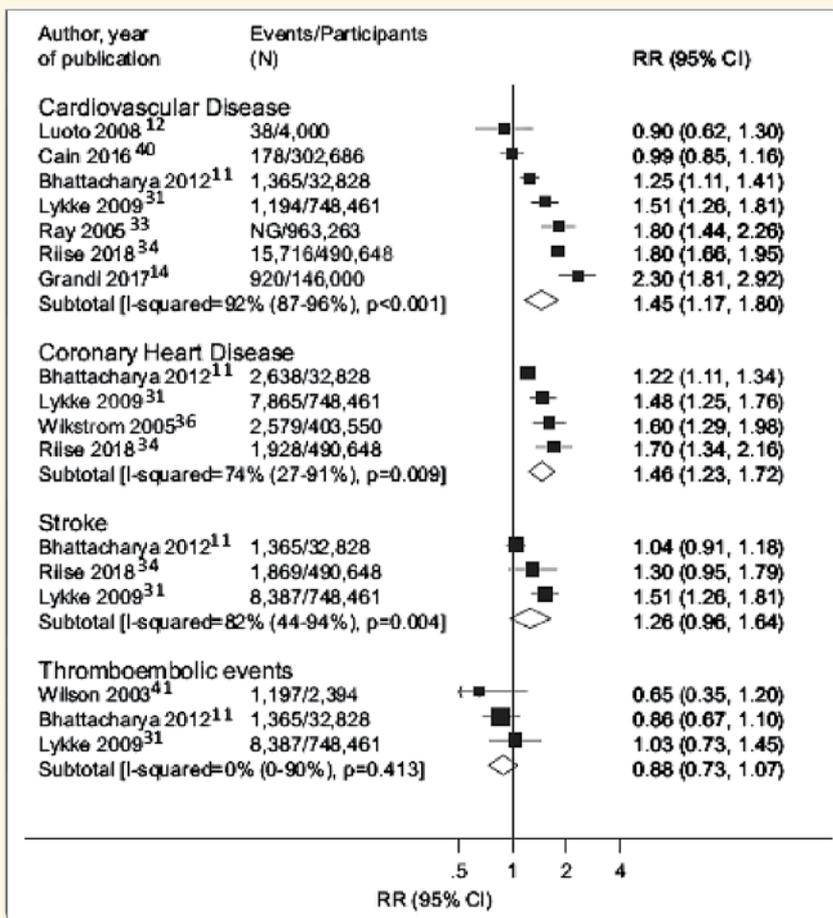


Figure 3. Association between gestational hypertension in a woman's first pregnancy and subsequent risk of cardiovascular events in adjusted analyses. RR indicates relative risk.

## Síntomas vasomotores y riesgo cardiovascular

Zhu D, Chung H-F, Dobson AJ, Pandeya N, Anderson DJ, Kuh D. **Vasomotor Menopausal Symptoms and Risk of Cardiovascular Disease: A 3 pooled analysis of six prospective studies** 4 Authors and affiliations. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2020; July

Los síntomas vasomotores menopáusicos (VMS, es decir, sofocos y sudores nocturnos) se han asociado con factores de riesgo desfavorables y marcadores sustitutos de enfermedad cardiovascular (CVD), pero su asociación con eventos clínicos de CVD no está clara. El objetivo fue examinar las asociaciones entre los diferentes componentes de VMS y el momento de VMS y el riesgo de ECV.

Armonizaron y agruparon datos a nivel individual de 23,365 mujeres en seis estudios prospectivos que contribuyeron al consorcio InterLACE. Las mujeres que experimentaron eventos de ECV antes del inicio fueron excluidas. Se analizaron las asociaciones entre la frecuencia (nunca, raramente, a veces y con frecuencia), la gravedad (nunca, leve, moderada y grave) y el momento (antes o después de la edad de la menopausia, es decir, inicio temprano o tardío) de VMS y ECV incidente. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para estimar

las razones de riesgo (FC) y los intervalos de confianza (IC) del 95%.

En el modelo ajustado, no encontraron evidencia de asociación entre la frecuencia de los sofocos y la ECV incidente, mientras que las mujeres que informaron sudoración nocturna "a veces" (HR 1.22, IC 95% 1.02-1.45) o "a menudo" (1.29, 1.05-1.58) tenían mayor riesgo de ECV. El aumento de la gravedad de los sofocos o los sudores nocturnos se asoció con un mayor riesgo de ECV. Las razones de riesgo de ECV en mujeres con sofocos severos, sudores nocturnos y cualquier VMS fueron 1.83 (1.22, 2.73), 1.59 (1.07, 2.37) y 2.11 (1.62, 2.76) respectivamente. Las mujeres que informaron severidad tanto para los sofocos como para los sudores nocturnos tenían un mayor riesgo de ECV



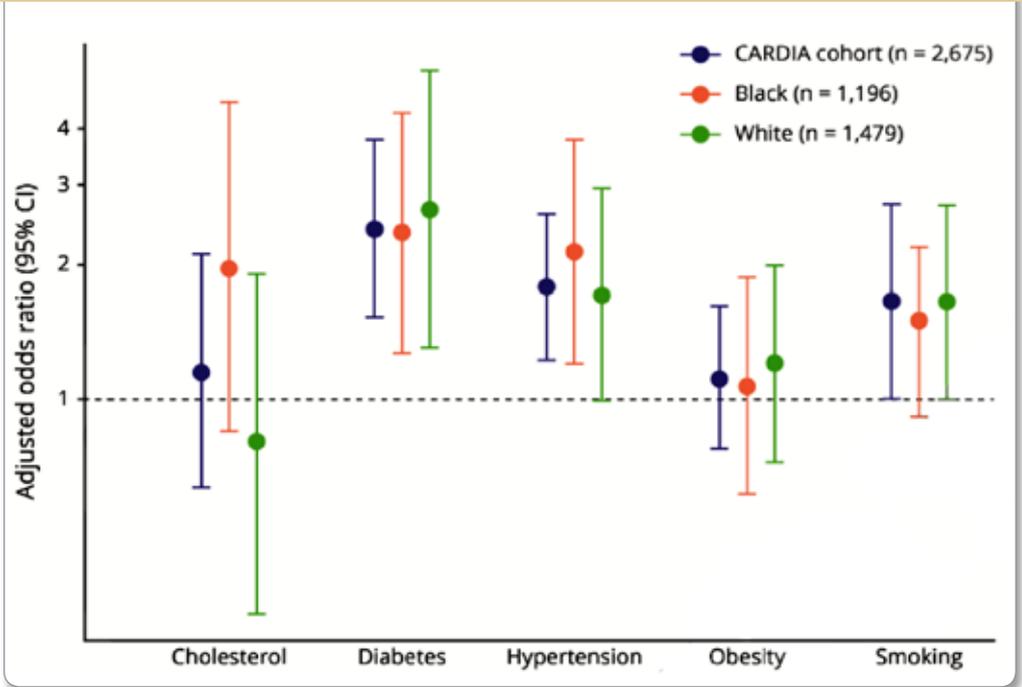
(1.55, 1.24-1.94) que aquellas con sofocos solos (1.33, 0.94-1.88) y sudores nocturnos solos (1.32, 0.84-2.07). Las mujeres con VMS de inicio temprano (1.38, 1.10-1.75) o de inicio tardío (1.69, 1.32-2.16) tuvieron un mayor riesgo de ECV incidente, en comparación con las mujeres que no experimentaron VMS.

En conclusión, la gravedad en lugar de la frecuencia de VMS (sofocos y sudores nocturnos) se asoció con un mayor riesgo de ECV. VMS con inicio antes o después de la menopausia también se asociaron con un mayor riesgo de ECV.

## Estudio CARDIA: Factores de riesgo CV y función cognitiva

Yaffe K, Bahorik AL, Hoang TD, Forrester S, Jacobs DR, Jr, Lewis CE, et al. **Cardiovascular Risk Factors and Accelerated Cognitive Decline in Midlife: the CARDIA Study.** *Neurology* 2020

Figure 1. The multivariable-adjusted odds of developing accelerated cognitive decline 5 years after cardiovascular risk factor exposure in midlife among the 2675 CARDIA participants. aAdjusted for age, race (in models of the total cohort), sex, education, depressive symptoms, APOE ε4, and alcohol use



La evidencia creciente respalda una asociación entre los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) de mediana edad y el riesgo de demencia, pero se sabe menos acerca de si los FRCV influyen en la cognición en la mediana edad. Examinaron la relación entre los FRCV y el deterioro cognitivo de la mediana edad.

En 2,675 adultos blancos y negros de mediana edad (edad media: 50,2 ± 3,6, 57% mujeres, 45% negros), midieron los FRCV al inicio del estudio: hipertensión (31%), diabetes (11%), obesidad (43%), colesterol alto (9%) y tabaquismo actual (15%), y pruebas cognitivas administradas de memoria, función ejecutiva y velocidad de procesamiento al inicio del estudio y cinco años

después. Usando la regresión logística, estimaron la asociación de CVRF con disminución acelerada (disminución específica de la raza ≥ 1.5 SD del cambio medio) en una puntuación cognitiva compuesta.

El cinco por ciento (n = 143) de los participantes había acelerado el deterioro cognitivo durante 5 años. El tabaquismo, la hipertensión y la diabetes se asociaron con una mayor probabilidad de disminución acelerada después del ajuste multivariable (AOR = 1.65, IC 95% 1.00-2.71; AOR = 1.87, IC 95% 1.26-2.75; AOR = 2.45, IC 95% 1.54-3.88, respectivamente) mientras que la obesidad y el colesterol alto no se asociaron con el riesgo de disminución. Estos resultados fueron similares cuando se

estratificaron por raza. La probabilidad de disminución acelerada también aumentó con un mayor número de CVRF: 1-2 CVRF AOR = 1.77, IC 95% 1.02-3.05; ≥3 CVRFs AOR = 2.94, IC 95% 1.64-5.28) y con Framingham Coronary Heart Risk Score ≥10 (AOR = 2.29, IC 95% 1.21-4.34).

En conclusión, los FRCV de mediana edad, especialmente la hipertensión, la diabetes y el tabaquismo, son comunes y se asocian con un deterioro cognitivo acelerado en la mediana edad. Estos resultados identifican posibles objetivos modificables para prevenir el deterioro cognitivo de la mediana edad y resaltan la necesidad de un enfoque de ciclo vital para la función cognitiva y el envejecimiento.

## Hipertensión en obesidad

Mendoza MF, Kachur SM and Lavie CJ. **Hypertension in obesity** *Curr Opin Cardiol.* 2020 Jul; 35(4): 389-396

La epidemia de obesidad está afectando progresivamente a la mayoría de las personas en todo el mundo, lo que lleva a muchos resultados metabólicos y cardiovasculares adversos. Cada vez más preocupante entre ellos es la obesidad-hipertensión (HTN). En esta revisión, profundizan en las opciones fisiológicas y terapéuticas en la obesidad-HTN mientras discuten las implicaciones de la obesidad-HTN en la sociedad.

La obesidad es la causa más común de HTA primaria y es directamente proporcional al aumento del IMC. La importancia de la adiposidad en la obesidad-HTN se centra en los mecanismos humorales mediante la estimulación del sistema de angiotensina renal, la actividad de la leptina, la sobrecarga simpática y los procesos proin-

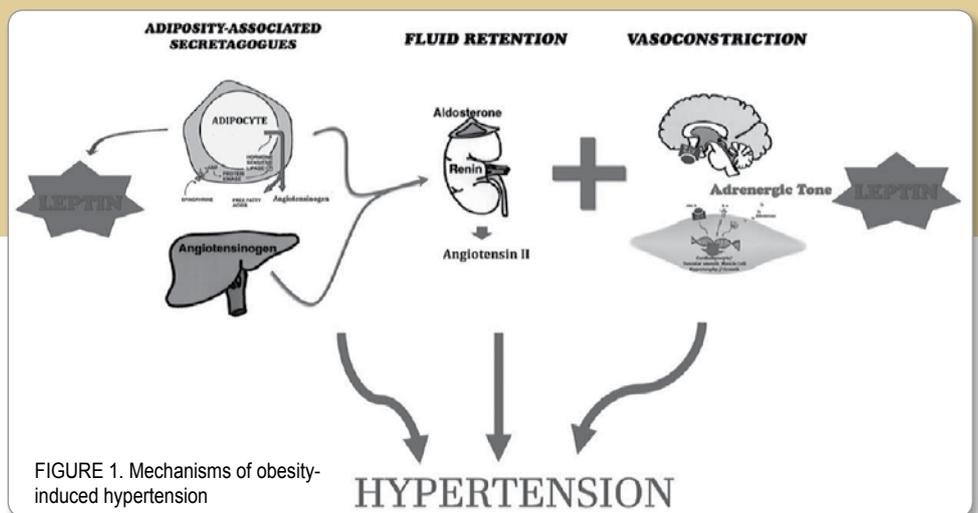


FIGURE 1. Mechanisms of obesity-induced hypertension

matorios que potencian la remodelación vascular, lo que resulta en una mayor incidencia de la progresión de muchas enfermedades CV graves conocidas. Aunque se han recomendado terapias médicas y de estilo de vida para la obesidad y sus secuelas, la progresión global continua de esta enfermedad ha impulsado el desarrollo de nuevas terapias como la terapia de activación barorrefleja carotídea, la

denervación renal y el antagonismo selectivo del receptor de leptina. La fisiopatología de la obesidad-HTN aún no se ha aclarado por completo a pesar de ser una de las enfermedades más antiguas conocidas por la humanidad. Esfuerzos importantes para comprender la obesidad-HTN perdura, buscando oportunidades para opciones terapéuticas más nuevas y posiblemente superiores.

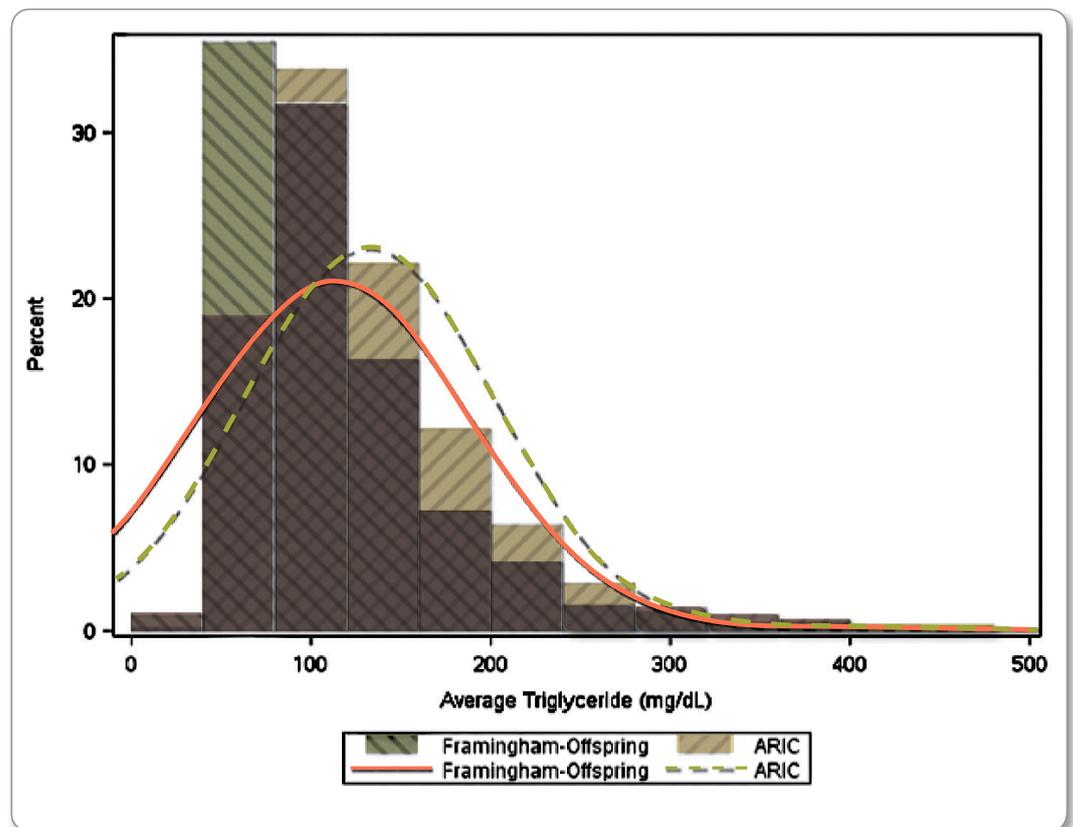
#### PUNTOS CLAVE

- La adiposidad visceral y retroperitoneal son mejores predictores del aumento de la PA que la grasa subcutánea.
- La obesidad altera la natriuresis fisiológica presión-renal via la activación del angiotensinógeno derivado de adipocitos, la compresión física de los conductos renales y la disfunción vascular que conduce a un daño renal acelerado.
- Estimulación de los quimiorreceptores en la obesidad-HTN se observa en poblaciones obesas con hipoxemia crónica (Mecánica respiratoria deteriorada como la AOS) y un exceso de influencia neurohormonal de la leptina que conduce a aumentos en la actividad nerviosa simpática tanto muscular como renal.
- La leptina puede aumentar la PA al activar la aldosterona sintasa (CYP11B2), que aumenta la secreción de aldosterona desde la zona glomerulosa.
- La inflamación, el estrés oxidativo y mecánico perpetúan la disfunción endotelial con la consiguiente reserva de flujo sanguíneo durante el ejercicio a pesar del alto volumen extracelular que normalmente se encuentra en las poblaciones obesas.

## Triglicéridos y enfermedad cardiovascular

Aberra T, Peterson ED, Pagidipati NJ, Mulder H, Wojdyla DM, Philip S, et al. The association between triglycerides and incident cardiovascular disease: What is "optimal"? *Journal of Clinical Lipidology*, Vol -, No -, - 2020

Distribution of baseline TGs in Framingham Offspring and ARIC participants free of CVD. Histogram of distribution of prior average TGs at baseline in Framingham Offspring and ARIC. ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities; TG, triglyceride; CVD, cardiovascular disease.



Los triglicéridos elevados (TG) están asociados con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD), pero la mejor manera de medir los TG y evaluar el riesgo relacionado con TG sigue siendo desconocido. El objetivo del estudio fue evaluar la asociación entre los TG y las ECV y determinar si el promedio de una serie de mediciones de TG es más predictivo del riesgo de ECV que una sola medición de TG.

Examinaron a 15,792 participantes del estudio, de 40 a 65 años de edad, libres de ECV de los estudios Atherosclerosis Risk in Communities and Framingham Offspring, utilizando mediciones de TG en ayunas en múltiples exámenes a lo largo del tiempo. Con hasta 10 años de seguimiento, evaluaron el tiempo del primer ECV, así como un compuesto de infarto de miocardio, ictus, o muerte cardiovascular.

En comparación con una sola medición de TG, los TG promedio a lo largo del tiempo tuvieron una mayor discriminación para el riesgo de ECV (estadística C, 0.60 vs 0.57). El riesgo de ECV aumentó a medida que los TG promedio aumentaron hasta un punto de inflexión de ~ 100 mg/dL en hombres y ~ 200 mg/dL en mujeres, por encima del cual esta asociación de riesgos se estabilizó. La relación entre los TG promedio y la ECV se mantuvo estadísticamente significativa en el ajuste de modelos multivariados para el colesterol LDL, y se encontraron interacciones por sexo y nivel de colesterol HDL.

En conclusión, el promedio de varias lecturas de triglicéridos proporciona mejoras incrementales para la predicción de ECV en relación con una sola medición de TG. Independientemente del método de medición, los TG más altos se asociaron con un mayor riesgo de ECV, incluso a niveles previamente considerados "óptimos" (150 mg/dL).

## Prevalencia de TG > 150 mg/dL en US

Fan W, Philip S, Granowitz C, Toth PP, Wong ND. **Prevalence of US Adults with Triglycerides > 150 mg/dL: NHANES 2007–2014.** *Cardiol Ther* (2020) 9:207–213

La hipertrigliceridemia se asocia con un mayor riesgo de evento de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), que persiste incluso en pacientes tratados con estatinas. El objetivo de este análisis fue estimar la prevalencia de los niveles de triglicéridos (TG) > 150 mg/dL en adultos tratados con estatina con diabetes o ASCVD en los Estados Unidos.

Se analizaron los datos de laboratorio, el historial médico y los datos de prescripción de 40,617 sujetos que participaron en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de EE. UU. (NHANES) que abarca 8 años (cuatro encuestas de 2 años; 2007-2014). Los pacientes incluidos eran >20 años y tenían valores de TG en ayunas (al menos 8,5 h) disponibles. La proporción y el número ponderado de individuos en la población de EE. UU con TG > 150 mg/dL se calculó de acuerdo con el uso de estatinas, así como en subgrupos clave de pacientes tratados con estatinas, incluidos aquellos con niveles de C-LDL > 100 mg/dL, DM 2, ASCVD y aquellos con DM 2 y ASCVD.

Un total de 9,593 sujetos, proyectados para representar a 219.9 millones de estadounidenses, cumplieron con los criterios de ingreso al estudio y fueron incluidos en el análisis. De estos, 2,523 tenían niveles de TG > 150 mg/dL, lo que se traduce en una prevalencia del 25,9% y representa 56,9 millones de estadounidenses. Entre los adultos tratados con estatinas, la proporción con niveles de TG > 150 mg/dL fue de 31.6% (12.3 millones) y varió de 27.6 a 39.5% para aquellos que también tenían niveles de LDL-C > 100 mg / dL y diabetes tipo 2 o ASCVD.

En conclusión, más de 12 millones de estadounidenses son tratados con una estatina y tienen niveles de TG > 150 mg/dL. Las intervenciones como el icosapent etilo que han demostrado reducir el riesgo de eventos ASCVD en esta población de TG elevada con DM 2 o ASCVD establecida pueden proporcionar un beneficio clínico sustancial para estos pacientes.

### RESUMEN DE PUNTOS CLAVE

#### ¿Por qué realizar este estudio?

- La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo importante para eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), incluso en pacientes tratados con estatinas.
- Este estudio intentó estimar la prevalencia de hipertrigliceridemia en pacientes tratados con estatinas en los Estados Unidos, incluidos aquellos con diabetes tipo 2 o ASCVD.

#### ¿Qué se aprendió de este estudio?

- La prevalencia general de pacientes tratados con estatinas con niveles de triglicéridos >150 mg/dL en los Estados Unidos es del 25,9%.
- Un total de 12,3 millones de pacientes tratados con estatinas tienen niveles de triglicéridos >150 mg/dL, incluidos hasta 6,4 millones con diabetes tipo 2 o ASCVD.

## Disfunción endotelial en obesidad

Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK and Noor SM. **Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications.** *Biomolecules* 2020, 10, 291; doi:10.3390/biom10020291

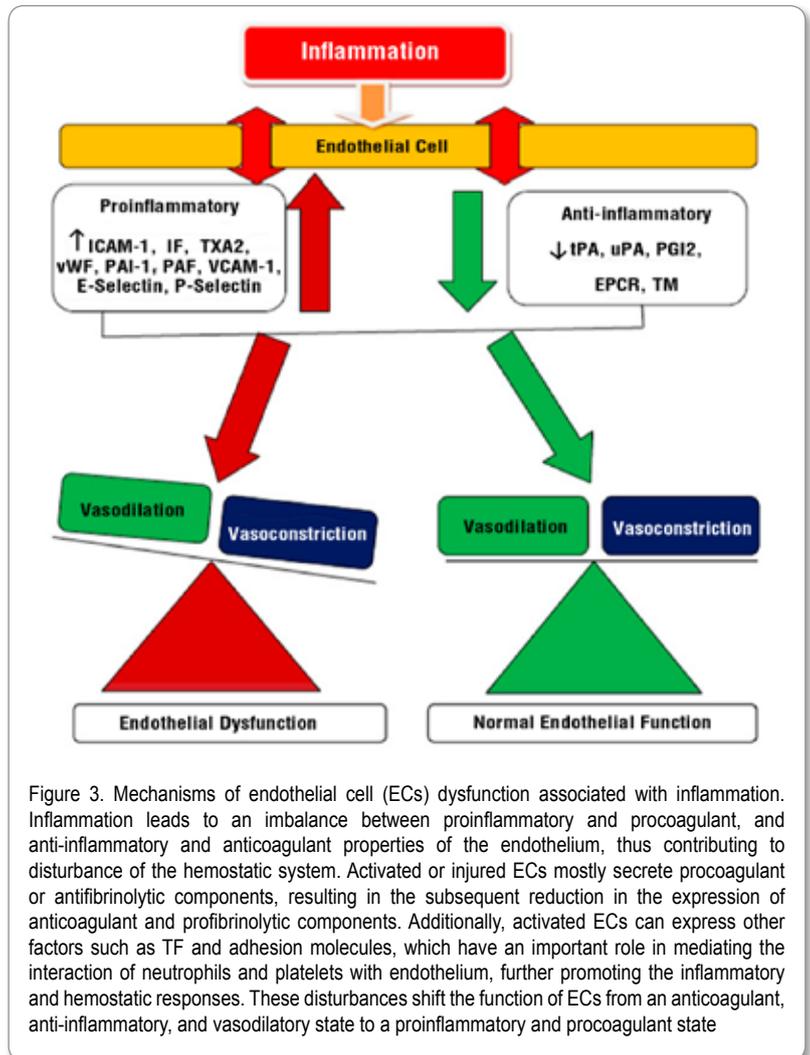


Figure 3. Mechanisms of endothelial cell (ECs) dysfunction associated with inflammation. Inflammation leads to an imbalance between proinflammatory and procoagulant, and anti-inflammatory and anticoagulant properties of the endothelium, thus contributing to disturbance of the hemostatic system. Activated or injured ECs mostly secrete procoagulant or antifibrinolytic components, resulting in the subsequent reduction in the expression of anticoagulant and profibrinolytic components. Additionally, activated ECs can express other factors such as TF and adhesion molecules, which have an important role in mediating the interaction of neutrophils and platelets with endothelium, further promoting the inflammatory and hemostatic responses. These disturbances shift the function of ECs from an anticoagulant, anti-inflammatory, and vasodilatory state to a proinflammatory and procoagulant state

La obesidad se caracteriza por el depósito excesivo de grasa que puede interferir con el proceso metabólico normal del cuerpo. Es una condición crónica asociada con varios síndromes metabólicos, cuya prevalencia está aumentando enormemente y afecta tanto a niños como a adultos. La acumulación de macronutrientes excesivos en los tejidos adiposos promueve la secreción y liberación de mediadores inflamatorios, incluyendo interleucina-6 (IL-6), interleucina 1b, factor necrótico tumoral - a (TNF-a), leptina y estimulación de la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), que posteriormente reduce la producción de adiponectina iniciando así un estado proinflamatorio.

Durante la obesidad, el tejido adiposo sintetiza y libera una gran cantidad de hormonas y citocinas que alteran los procesos metabólicos, con una profunda influencia en la disfunción endotelial, una situación asociada con la formación de placa aterosclerótica. Las células endoteliales responden a la inflamación y la estimulación de MCP-1, que se describe como la activación de moléculas de adhesión que conducen a la proliferación y trans migración de leucocitos, lo que facilita su aumento en los potenciales aterogénicos y tromboembólicos. La disfunción endotelial constituye la piedra angular de esta discusión, ya que se ha considerado como el iniciador en la progresión de las enfermedades cardiovasculares en la obesidad.

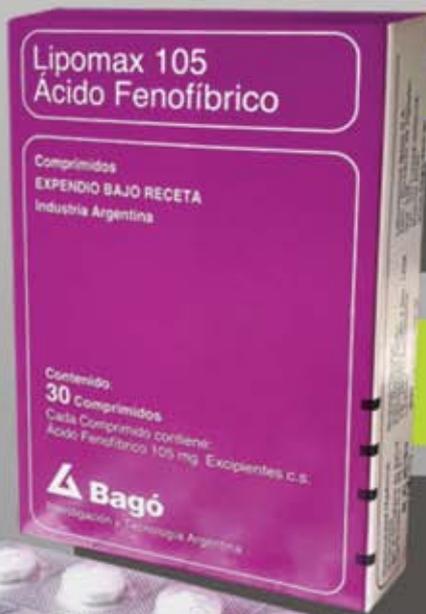
La sobreexpresión de citocinas proinflamatorias con la reducción subsecuente de marcadores antiinflamatorios en la obesidad, se considera el vínculo entre la inflamación inducida por la obesidad y la disfunción endotelial. La inhibición de los mecanismos inflamatorios y el manejo y control de la obesidad pueden ayudar a reducir los riesgos asociados con las complicaciones cardiovasculares.

MÁXIMA  
BIODISPONIBILIDAD

# LIPOMAX

Ácido Fenofíbrico

“Máximo efecto normolipemiante”



- Baja los niveles de Triglicéridos.

- Sube los niveles de colesterol HDL.

- Aumenta los niveles de Lipoproteína lipasa.

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

# Obesidad (ABCD): Clasificación

Garvey WT and Mechanick JL. Proposal for a Scientifically Correct and Medically Actionable Disease Classification System (ICD) for Obesity. *Obesity* 2020; 28, 484-492

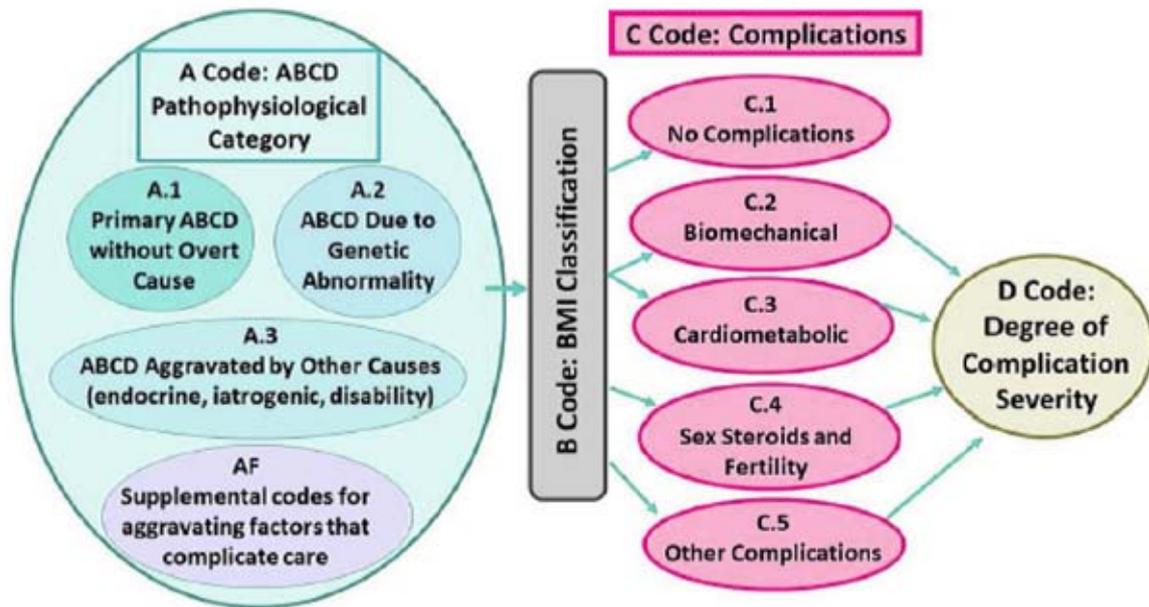


Figure 1 Structure for proposed ICD coding system for ABCD. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

La obesidad es responsable de una gran carga de sufrimiento y costos sociales, y sin embargo, muchos pacientes carecen de acceso a terapias basadas en evidencia. El término diagnóstico “obesidad” y los códigos inadecuados de la Clasificación Internacional de Enfermedades (DCI) contribuyen a los esfuerzos subóptimos para prevenir y tratar la obesidad como una enfermedad crónica. El objetivo de esta revisión es desarrollar un sistema de clasificación médicamente accionable basado en el término diagnóstico “adiposity-based chronic disease “ (ABCD) que refleje la fisiopatología de la enfermedad y las complicaciones específicas que causan morbilidad y mortalidad.

Proponen un sistema de codificación basado en el diagnóstico de ABCD con cuatro dominios: los códigos A reflejan la fisiopatología, los códigos B indican la clasificación de IMC, los códigos C especifican complicaciones biomecánicas y cardiovasculares específicas remediadas por la pérdida de peso, y los códigos D indican el grado de gravedad de las complicaciones. Los códigos suplementarios identifican factores agravantes que complican la atención y que son relevantes para un plan terapéutico personalizado.

El sistema de codificación aborda la fisiopatología y los objetivos terapéuticos y el riesgo diferencial, la presencia y la gravedad de complicaciones específicas que son parte integral de ABCD como enfermedad crónica.

En conclusión, el enfoque científicamente correcto y médicamente factible para el diagnóstico y la codificación de enfermedades conducirá a un mayor reconocimiento de ABCD como enfermedad y a la accesibilidad a terapias basadas en eviden-

cia en nombre de los pacientes a lo largo del ciclo de vida.

## IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

### ¿Qué se sabe ya?

- El diagnóstico de obesidad se basa actualmente solo en el IMC, sin una indicación del impacto del exceso de adiposidad en la salud.
- El código clave actual de ICD para la obesidad dice “obesidad debido al exceso de calorías”, que no es médicamente significativo y no refleja la patogénesis de la obesidad.
- Estas deficiencias contribuyen a la falta de acceso de los pacientes a terapias basadas en evidencia y a la falta de apreciación de la obesidad como enfermedad crónica.

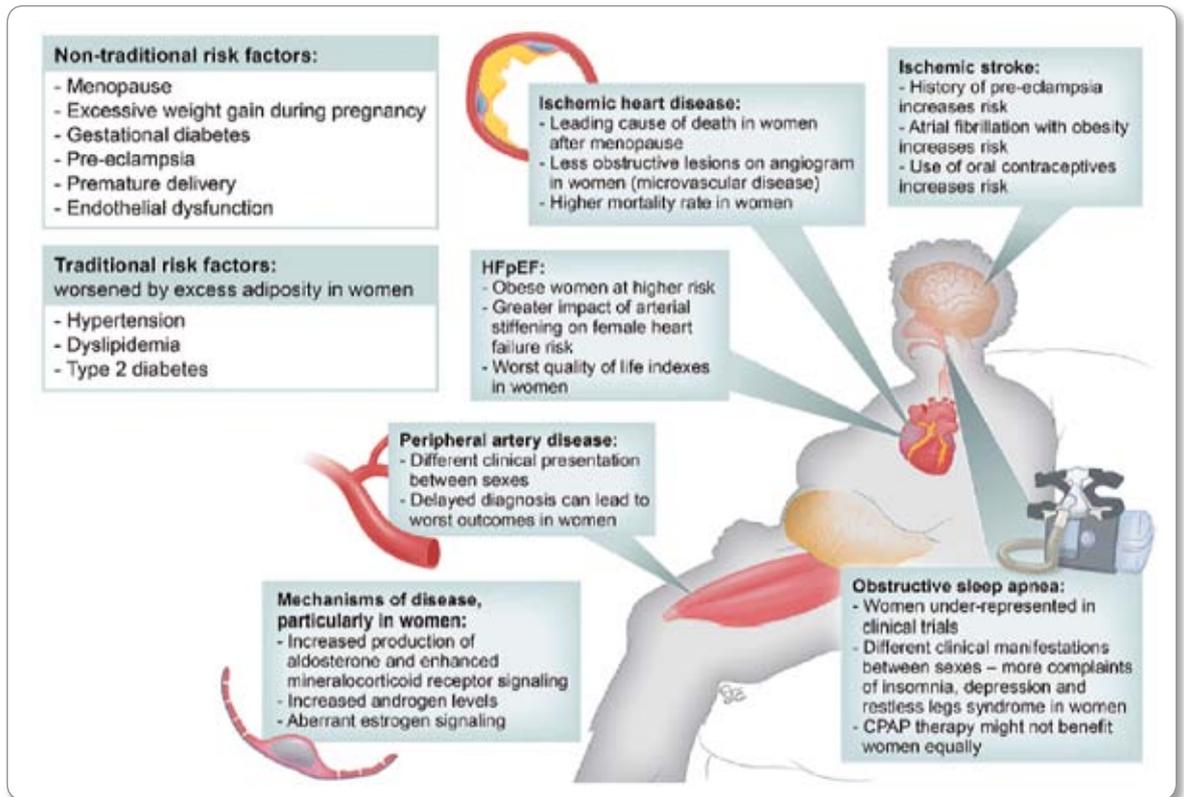
### ¿Qué agrega esta revisión?

- Esta revisión propone un sistema de clasificación de enfermedades científicamente correcto y médicamente viable para la obesidad.
- La clasificación de la enfermedad se estructura en torno al término diagnóstico “enfermedad crónica basada en la adiposidad”, que refleja tanto la fisiopatología como el impacto clínico como enfermedad crónica.
- El sistema de codificación propuesto tiene cuatro dominios (fisiopatología, clasificación de IMC, complicaciones y gravedad de la complicación) e incorpora estadificación de la enfermedad, complicaciones específicas que afectan la salud, la base de la intervención clínica, objetivos de tratamiento individualizados y un enfoque de medicina personalizada.

## Obesidad y enfermedad CV en mujeres

Manrique-Acevedo C, Chinnakotla B, Padilla J, Martínez-Lemus LA, Gozal D. **Obesity and cardiovascular disease in women.** *International Journal of Obesity* 2020

Fig. 1 Cardiovascular disease manifestations and risk factors in obese women. MR mineralocorticoid receptor, CPAP continuous positive airway pressure, HFpEF heart failure with preserved ejection fraction



A medida que la prevalencia de la obesidad continúa creciendo en todo el mundo, también aumenta la carga financiera y de salud de las comorbilidades relacionadas con la obesidad. La enfermedad cardiovascular (ECV) está claramente asociada con un aumento de la adiposidad. Es importante destacar que las mujeres tienen un mayor riesgo de ECV cuando son obesas y resistentes a la insulina, en particular un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y cardiopatía isquémica.

El aumento de la activación de los receptores de aldosterona y mineralocorticoides, la señalización estrogénica aberrante y los niveles elevados de andrógenos se encuentran entre algunos de los mecanismos propuestos que explican el mayor riesgo de ECV.

Además de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la comprensión de los factores de riesgo no tradicionales específicos de las mujeres, como el aumento de peso excesivo durante el embarazo, la preeclampsia, la diabetes gestacional y la menopausia son fundamentales para diseñar intervenciones personalizadas destinadas a frenar la epidemia de ECV.

En la presente revisión, examinaron la evidencia disponible que respalda un impacto cardiovascular diferencial del aumento de la adiposidad en las mujeres en comparación con los hombres y los mecanismos fisiopatológicos propuestos detrás de estas diferencias. También discuten los factores de riesgo cardiovascular específicos de las mujeres asociados con obesidad y resistencia a la insulina.

## Guías de obesidad canadiense

Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D et al. **Obesity in adults: a clinical practice guideline.** *CMAJ* 2020 August 4;192: E875-91. doi: 10.1503/cmaj.191707

### PUNTOS CLAVE

- La obesidad es una enfermedad crónica prevalente, compleja, progresiva y recurrente, caracterizada por una grasa corporal anormal o excesiva (adiposidad), que perjudica la salud.
- Las personas que viven con obesidad enfrentan sesgos y estigmas sustanciales, lo que contribuye a una mayor morbilidad y mortalidad independientemente del peso o el índice de masa corporal.
- Esta actualización de la guía refleja avances sustanciales en epidemiología, determinantes, fisiopatología, evaluación, prevención y tratamiento de la obesidad, y cambia el enfoque del manejo de la obesidad hacia la mejora de los resultados de

salud centrados en el paciente, en lugar de la pérdida de peso sola.

- El cuidado de la obesidad debe basarse en principios basados en la evidencia del manejo de enfermedades crónicas, debe validar las experiencias vividas de los pacientes, ir más allá de los enfoques simplistas de “comer menos, moverse más” y abordar los impulsores de la obesidad.
- Las personas que viven con obesidad deben tener acceso a intervenciones basadas en evidencia, que incluyen terapia de nutrición médica, actividad física, intervenciones psicológicas, farmacoterapia y cirugía.

## Prediabetes y riesgo de mortalidad

Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JHY, Mai L, Li J, et al. **Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis.** *BMJ* 2020;370:m2297

El objetivo fue evaluar las asociaciones entre la prediabetes y el riesgo de mortalidad por todas las causas e incidencia de enfermedad cardiovascular en la población general y en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Metanálisis actualizado de bases de datos electrónicas (PubMed, Embase y Google Scholar) hasta el 25 de abril de 2020. Se incluyeron estudios prospectivos de cohortes o análisis post hoc de ensayos clínicos para el análisis si informaban riesgos relativos ajustados, odds ratios o riesgos de mortalidad por todas las causas o enfermedad cardiovascular por prediabetes en comparación con normoglucemia. Los datos fueron extraídos de forma independiente por dos investigadores. Se utilizaron modelos de efectos aleatorios para calcular los riesgos relativos y los intervalos de confianza del 95%. Los resultados primarios fueron mortalidad por todas las causas y enfermedad cardiovascular compuesta. Los resultados secundarios fueron el riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular.

Se incluyeron un total de 129 estudios, que

incluyeron 10,069.955 individuos para el análisis. En la población general, la prediabetes se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (riesgo relativo 1.13, IC del 95% 1.10 a 1.17), enfermedad CV compuesta (1.15, 1.11 a 1.18), enfermedad coronaria (1.16, 1.11 a 1.21) y accidente cerebrovascular (1.14, 1.08 a 1.20) en una media de tiempo de seguimiento de 9.8 años. En comparación con la normoglucemia, la diferencia de riesgo absoluto en la prediabetes por mortalidad por todas las causas, enfermedad CV compuesta, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular fue de 7.36 (IC del 95%: 9.59 a 12.51), 8.75 (6.41 a 10.49), 6.59 (4.53 a 8.65) , y 3.68 (2.10 a 5.26) por 10,000 personas-año, respectivamente. La intolerancia a la glucosa conlleva un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular que la glucosa alterada en ayunas. En pacientes con enfermedad CV aterosclerótica, la prediabetes se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (riesgo relativo 1.36, IC del 95% 1.21 a 1.54), enfermedad CV compuesta (1.37, 1.23 a 1.53) y enfermedad coronaria (1.15, 1.02 a 1.29)

en una media de 3.2 años de seguimiento, pero no se observaron diferencias en el riesgo de accidente cerebrovascular (1.05, 0.81 a 1.36). En comparación con la normoglucemia, en pacientes con enfermedad CV aterosclerótica, la diferencia de riesgo absoluto en la prediabetes por mortalidad por todas las causas, enfermedad CV compuesta, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular fue de 66.19 (IC del 95% 38.60 a 99.25), 189.77 (117.97 a 271.84) , 40,62 (5.42 a 78.53) y 8.54 (32.43 a 61.45) por 10,000 personas-año, respectivamente. No se encontró heterogeneidad significativa para el riesgo de todos los resultados observados para las diferentes definiciones de prediabetes en pacientes con enfermedad CV aterosclerótica (todos P > 0,10).

En conclusión, los resultados indicaron que la prediabetes se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y enfermedad CV en la población general y en pacientes con enfermedad CV aterosclerótica. La detección y el manejo adecuado de la prediabetes podrían contribuir a la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

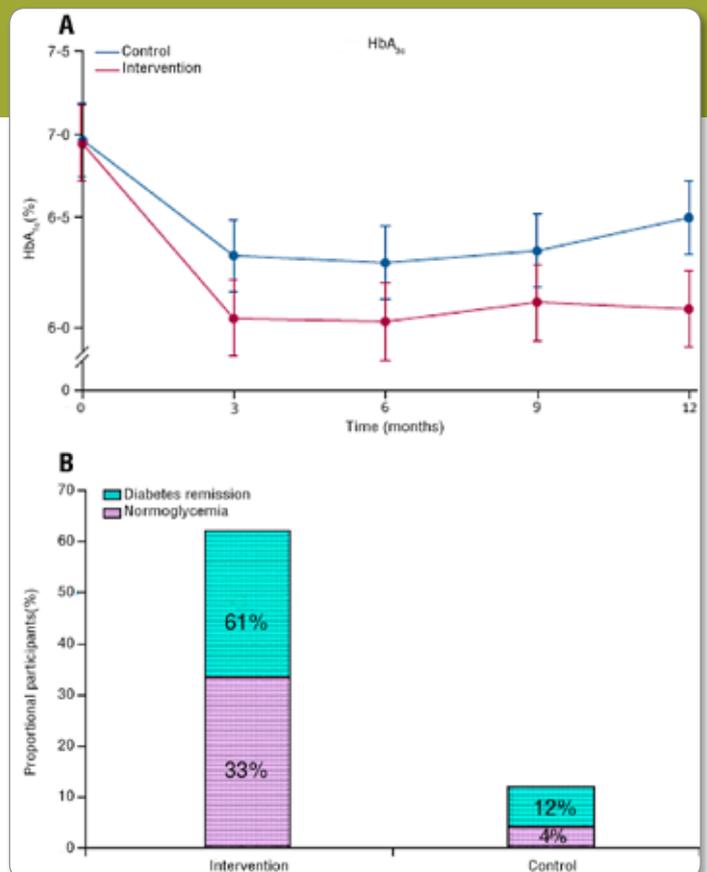
## Estilo de vida intensivo y DM2 temprana

Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SA, El Khatib N et al. **Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial.** *The lancet diabetes-endocrinology* 2020, Vol 8 June 2020

Figure 3: Glycaemic outcomes (A) HbA1c values over 12 months. Error bars show the 84% CIs. (B) Proportion of participants who had diabetes remission (defined as HbA1c <6.5% [ $<48$  mmol/mol] and no medications for 3 months; odds ratio 12.03 [95% CI 5.17–28.03]) and normoglycaemia (defined as HbA1c <5.7% [ $<39$  mmol/mol] and no medications for 3 months; 12.07 [3.43–42.45]) at 12 months

La DM 2 está afectando a las personas a una edad cada vez más joven, particularmente en el Medio Oriente y en África del Norte. El objetivo fue evaluar si una intervención intensiva en el estilo de vida conduciría a una pérdida de peso significativa y una mejoría de la glucemia en individuos jóvenes con diabetes temprana.

Se trata de un estudio abierto, grupo paralelo, aleatorizado (DIADEM-I), realizado en atención primaria y los entornos comunitarios en Qatar, compararon los efectos de una intervención intensiva en el estilo de vida con la atención médica habitual sobre la pérdida de



peso y los resultados glucémicos en personas con DM 2, de 18 a 50 años de edad, con una corta duración de la diabetes ( $\leq 3$  años), tenían un IMC de 27.0 kg /m<sup>2</sup> o más, y que eran de la región del Medio Oriente y el norte de África.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) al grupo de intervención de estilo de vida intensivo o al grupo de control de atención médica habitual mediante una secuencia generada por computadora y un servicio de asignación al azar en línea. La intervención intensiva de estilo de vida comprendió una fase de reemplazo de dieta total, en la que los participantes recibieron productos de reemplazo de comidas de dieta de baja energía de fórmula seguidos de una reintroducción gradual de alimentos combinada con soporte de actividad física y una fase de mantenimiento de pérdida de peso, que incluía soporte de estilo de vida estructurado. Los participantes en el grupo de control recibieron la atención habitual para la DM, que se basó en guías clínicas. El resultado primario fue la pérdida de peso a los 12 meses después de recibir la intervención asignada. El análisis se basó en el principio de intención de tratar. Los resultados secundarios clave incluyeron el control y la remisión de la diabetes.

Entre el 16 de julio de 2017 y el 30 de septiembre de 2018, inscribieron y asignaron aleatoriamente 158 participantes (n = 79 en cada grupo) al estudio. 147 participantes (70 en el grupo de intervención y 77 en el grupo control) se incluyeron en la población de análisis final por intención de tratar. Entre el inicio y los 12 meses, el peso corporal medio de los participantes en el grupo de intervención se redujo en 11.98 kg (IC del 95%: 9.72 a 14.23) en comparación con 3.98 kg (2.78 a 5.18) en el grupo control (diferencia de medias ajustadas -6.08 kg [IC 95% -8.37 a -3.79], p <0.0001). En el grupo de intervención, el 21% de los participantes logró una pérdida de peso de más del 15% entre el inicio y los 12 meses en comparación con el 1% de los participantes en el grupo control (p <0.0001). La remisión de la DM ocurrió en el 61% de los participantes en el grupo de intervención en comparación con el 12% de los del grupo control (odds ratio [OR] 12.03 [IC 95% 5.17 a 28.03], p <0.0001). El 33% de los participantes en el grupo de intervención tenía normogluceemia en comparación con el 4% de los participantes en el grupo control (OR 12.07 [3.43 a 42.45], p <0.0001). Se informaron cinco eventos adversos graves en cuatro participantes en el grupo control; cuatro ingresos al hospital debido a eventos no anticipados (taquicardia supraventricular, dolor abdominal, neumonía y epididimoorquitis), y un ingreso al hospital por un evento anticipado (hipergluceemia).

Estos hallazgos muestran que la intervención intensiva en el estilo de vida condujo a una pérdida de peso significativa a los 12 meses y se asoció con la remisión de la DM en más del 60% de los participantes y la normogluceemia en más del 30% de los participantes. La

provisión de esta intervención en el estilo de vida podría permitir que una gran proporción de individuos jóvenes con DM temprana logre mejoras en los resultados cardiometabólicos clave, con posibles beneficios a largo plazo para la salud y el bienestar.

## INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO

### Evidencia antes de este estudio

Realizaron búsquedas en PubMed desde el inicio hasta diciembre de 2019, para ensayos clínicos de intervenciones dietéticas para la pérdida de peso en DM 2 realizadas en la región de Medio Oriente y África del Norte, donde hay una alta prevalencia de obesidad y DM. Los términos de búsqueda incluyeron: "dieta", "Medio Oriente", "África del Norte", "diabetes" y "ensayo clínico" entre los términos más específicos que incluyeron la dieta individual y los nombres de países. Identificaron seis estudios, pero la mayoría de ellos fueron ensayos a corto plazo y no mostraron una pérdida de peso significativa en los grupos de intervención dietética. Además, ninguno de estos estudios informó sobre la remisión de la DM. De los estudios realizados fuera de la región del Medio Oriente y el norte de África, un ensayo controlado aleatorio (DiRECT) realizado en el Reino Unido informó en 2018 que la remisión de la DM se produjo en aproximadamente la mitad de los participantes que lograron una pérdida de peso significativa a través del reemplazo total de la dieta (fórmula de dieta baja en energía productos de reemplazo de comidas seguidos de reintroducción escalonada de alimentos). Sin embargo, queda por establecer la generalización de estos hallazgos para todos los pacientes con DM 2.

### Valor agregado de este estudio

Hasta donde se sabe, el estudio DIADEM-I es el primer ensayo clínico controlado aleatorizado de una intervención intensiva en el estilo de vida, que involucra una fase de reemplazo total de la dieta (productos de dieta de bajo consumo de fórmula sustitutiva de comida) seguido de reintroducción gradual de alimentos, en individuos con DM 2 de la región de Medio Oriente y África del norte. En comparación con estudios anteriores, este estudio incluyó participantes que eran más jóvenes y tenían una duración más corta de DM, e incluyó una mayor proporción de hombres.

### Implicaciones de toda la evidencia disponible.

El estudio DIADEM-I mostró que las personas jóvenes (de 18 a 50 años) con DM 2 temprana (duración de la DM de 3 años o menos) pudieron lograr una pérdida de peso significativa, lo que resultó en remisión de la DM y normogluceemia en una mayor proporción de participantes que se ha observado en estudios anteriores. Es probable que ofrecer esta intervención a pacientes más jóvenes lo antes posible reduzca la carga de DM y sus complicaciones asociadas.



# El papel del ejercicio en la interacción entre mioquinas, hepatocinas, osteocinas, adipocinas y modulación de la inflamación

Gonzalez-Gil Adrian M. and Elizondo-Montemayor L. **The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review.** *Nutrients* 2020, 12, 1899; doi:10.3390/un 12061899

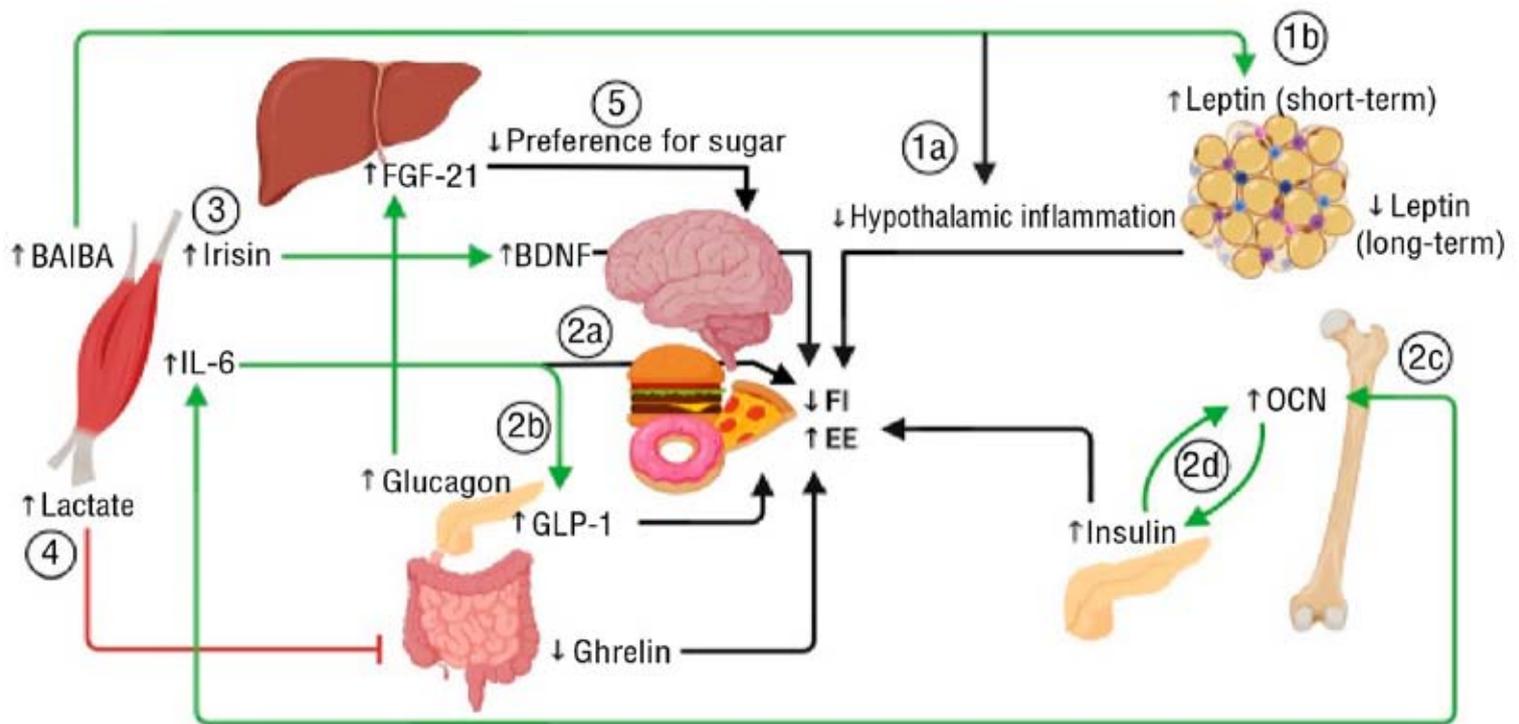


Figure 1. Effects of exercise-inducible factors on appetite control. Details in text. Abbreviations: BAIBA:  $\beta$ -Aminoisobutyric acid; EE: Energy expenditure; FGF21: Fibroblast-growth factor 21; FI: Food intake; GLP-1: Glucagon-like peptide 1; IL-6: Interleukin-6; OCN: Osteocalcin. Green arrows represent a stimulatory effect over another mediator; red inhibitor lines represent an inhibitory effect over another mediator; black arrows or inhibitor lines indicate the final physiologic effect of any given mediator, either stimulatory or inhibitory, respectively. Custom image created with Biorender

El ejercicio es una estrategia efectiva para prevenir y tratar la obesidad y sus trastornos cardiometabólicos relacionados, lo que resulta en una pérdida significativa de masa de grasa corporal, ennegrecimiento del tejido adiposo blanco, redistribución de sustratos energéticos, optimización del gasto energético global, mejora de los circuitos hipotálamicos que controlan la saciedad del apetito y gasto de energía, y disminución de la inflamación sistémica y resistencia a la insulina.

Los nuevos factores solubles inducibles por el ejercicio, como las mioquinas, las hepatocinas y las osteocinas, y las citocinas y adipocinas inmunes tienen la hipótesis de desempeñar un papel importante en la respuesta del cuerpo al ejercicio. Hasta donde se sabe, ninguna revisión ha proporcionado una visión integral e integradora de estos nuevos actores moleculares y

los mecanismos involucrados en la redistribución del combustible metabólico durante y después del ejercicio, la pérdida de peso y masa grasa, y la reducción de la inflamación.

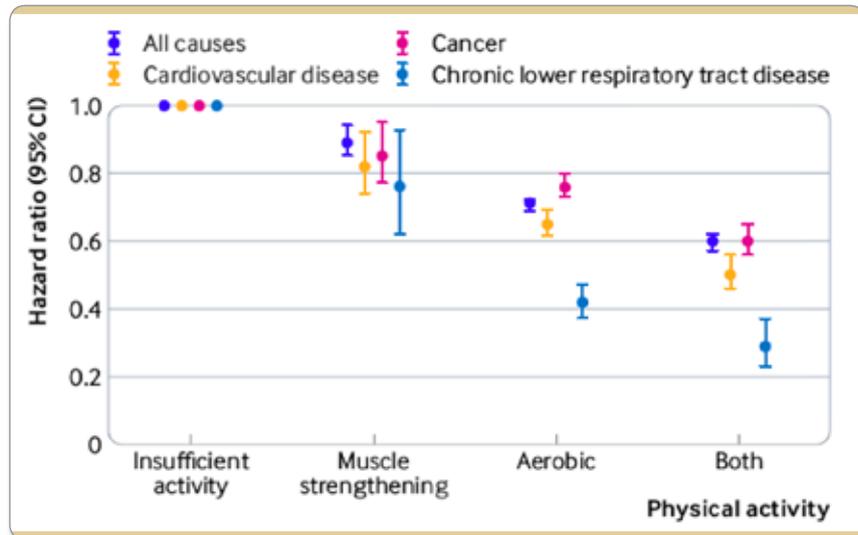
En esta revisión, explican el papel potencial de estos factores inducibles por el ejercicio, a saber, mioquinas, como irisina, IL-6, IL-15, METRNL, BAIBA y miostatina, y hepatocinas, en particular selenoproteína P, fetuina A, FGF21, ANGPTL4 y follistatina. También describen la función de las osteocinas, específicamente la osteocalcina, y de las adipocinas como la leptina, la adiponectina y la resistina.

También enfatizan una visión general integradora de los mecanismos pleiotrópicos, las vías metabólicas y la interferencia entre los órganos involucrados en el gasto de energía, pérdida de masa grasa, reducción de la inflamación y peso saludable inducido por el ejercicio.

# Actividad física y mortalidad

Zhao M, Veeranki SP, Magnusen CG, Xi B. Recommended physical activity and all cause and cause specific mortality in US adults: prospective cohort study *BMJ* 2020;370:m2031

Fig 1 | Association between meeting the 2018 physical activity guidelines for Americans and all cause and cause specific mortality from three diseases. Estimates are from the fully adjusted model that includes the covariates of sex, age, race/ethnicity, education, marital status, body mass index, smoking, alcohol intake, and chronic conditions. Whiskers represent 95% confidence intervals



El objetivo fue determinar la asociación entre la actividad física recomendada de acuerdo con las guías de actividad física de 2018 para los estadounidenses y mortalidad por todas las causas y causas específicas utilizando una muestra representativa a nivel nacional de adultos estadounidenses.

Se trata de un estudio de cohorte basado en la población del National Health Interview Survey (1997-2014) con vinculación al National Death Index registros al 31 de diciembre 2015. Participación de 479, 856 adultos mayores de 18 años. Los autoinformes de los participantes sobre la cantidad de tiempo libre dedicado a la actividad física aeróbica y la actividad de fortalecimiento muscular cada semana se combinaron y clasificaron en cuatro grupos: actividad insuficiente, solo actividad aeróbica, solo fortalecimiento muscular y actividades de fortalecimiento aeróbico y muscular según Las pautas de actividad física.

Resultados principales toda causa de mortalidad y causas específicas (enfermedad CV, cáncer, enfermedades crónicas del tracto respiratorio inferior, accidentes y lesiones, enfermedad de Alzheimer, DM, influenza y neumonía y nefritis, síndrome nefrótico o nefrosis) obtenidas del National Death Index records.

Durante una media de seguimiento de 8.75 años, 59,819 adultos murieron por todas las causas, 13,509 por en-

fermedad CV, 14,375 por cáncer, 3,188 por enfermedades crónicas del tracto respiratorio inferior, 2,477 por accidentes y lesiones, 1,470 por enfermedad de Alzheimer, 1,803 por DM, 1,135 por influenza y neumonía, y 1129 por nefritis, síndrome nefrótico o nefrosis. En comparación con aquellos que no cumplieron con las guías de actividad física (n = 268,193), aquellos que realizaron actividades recomendadas de fortalecimiento muscular (n = 21,428; HR 0.89, IC del 95%: 0.85 a 0.94) o actividad aeróbica (n = 113,851; 0.71, 0.69 a 0.72) tenían un riesgo reducido de mortalidad por cualquier causa; e incluso mayores beneficios de supervivencia se encontraron en aquellos que participan en ambas actividades (n = 76,384; 0.60, 0.57 a 0.62). Además, se informaron patrones similares para la mortalidad específica por causa de enfermedades CV, cáncer y enfermedades crónicas del tracto respiratorio inferior.

En conclusión, los adultos que realizan actividades de fortalecimiento muscular y aeróbico en el tiempo libre en los niveles

recomendados por las guías de actividad física de 2018 para los estadounidenses muestran un riesgo muy reducido en la mortalidad por de toda causa y por causa específica. Estos datos sugieren que los niveles de actividad física recomendados en las guías están asociados con importantes beneficios de supervivencia.

## QUÉ ES LO QUE YA SE SABE SOBRE ESTE TEMA

- Solo cuatro estudios han evaluado la asociación entre el cumplimiento de las guías de actividad física y la mortalidad por todas las causas, enfermedad CV o cáncer, con resultados inconsistentes. ningún estudio ha evaluado la asociación con la mortalidad por otra causa específica (p. ej., muertes por enfermedad de Alzheimer o DM)

## LO QUE AGREGA ESTE ESTUDIO

- Los adultos que realizan actividad física en los niveles recomendados por las guías de actividad física de 2018 para los estadounidenses muestran un ries-

go muy reducido de todas las causas y de la mortalidad específica, los efectos beneficiosos sobre el riesgo de mortalidad son en gran medida comparables entre dos intensidades de actividad aeróbica cada semana ( $\geq 150$  minutos de intensidad ligera a moderada v  $\geq 75$  minutos de intensidad vigorosa)



## Intervenciones de ejercicio para manejar diabetes tipo 2

Savikj M & Zierath JR. *Train like an athlete: applying exercise interventions to manage type 2 diabetes*. *Diabetologia* (2020) 63:1491–1499

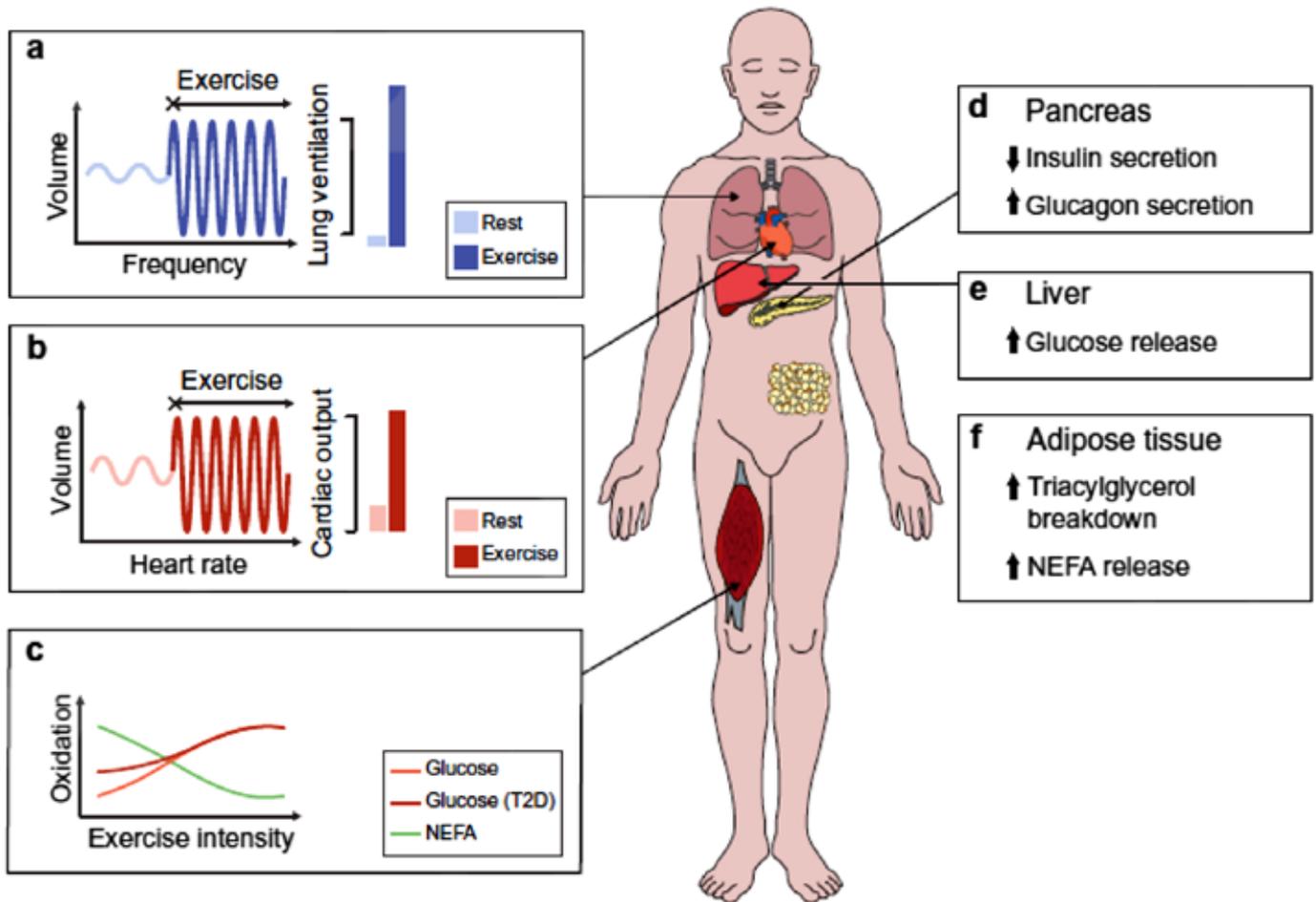


Fig. 1 Acute response to an exercise bout. (a) Once exercise commences, respiratory frequency and tidal volume rise, increasing lung ventilation 20-fold compared with rest. (b) Similarly, increased heart rate and stroke volume lead to a fivefold higher cardiac output. Increased cardiorespiratory function allows for greater substrate and oxygen delivery to the active skeletal muscle. (c) NEFA are preferentially oxidised by skeletal muscle during low-intensity exercise, whereas glucose is the preferred fuel source during high-intensity exercise. Individuals with type 2 diabetes with hyperglycaemia show a greater reliance on glucose oxidation during lower-intensity exercise compared with healthy control individuals. (d–f) High substrate availability is maintained through glucose and NEFA release by the liver and adipose tissue, respectively, supported by increased glucagon and decreased insulin secretion by the pancreas. T2D, type 2 diabetes

**E**l ejercicio provoca altas demandas de energía, estimula la función cardiorrespiratoria y la movilización y oxidación del sustrato. Los episodios repetidos de ejercicio conducen a adaptaciones de todo el cuerpo, que mejoran el rendimiento deportivo. Distintas modalidades de ejercicio e intensidades y condiciones nutricionales plantean desafíos fisiológicos específicos, induciendo posteriormente diferentes adaptaciones al entrenamiento. Los atletas a menudo modifican estas variables para lograr objetivos de entrenamiento individualizados y maximizar el rendimiento.

El entrenamiento físico mejora el control glucémico en individuos con DM 2; sin embargo, se desconoce el régimen de entrenamiento preciso que confiere las adaptaciones metabólicas más be-

neficiosas en esta población. En esta revisión, discuten cómo modificar el tipo de ejercicio, la intensidad y la modalidad y el estado nutricional afecta los efectos beneficiosos del ejercicio sobre el control glucémico en individuos con DM 2. La evidencia indica que se pueden lograr mayores mejoras en el control glucémico a través de regímenes combinados de entrenamiento aeróbico y de resistencia en comparación con cualquier tipo de entrenamiento solo. Sin embargo, la mayor frecuencia de entrenamiento y un mayor número de series de ejercicios durante los programas combinados podrían ser responsables de las ventajas aparentes sobre una sola modalidad de entrenamiento.

Los efectos beneficiosos del ejercicio aeróbico sobre el control glucémico parecen

aumentar con la intensidad del entrenamiento, con adaptaciones superiores logradas por el entrenamiento en intervalos de alta intensidad (HIT). Además, el entrenamiento con baja disponibilidad de carbohidratos (“entrenamiento bajo”) mejora la función cardiorrespiratoria y la capacidad oxidativa del músculo esquelético más que el entrenamiento convencional en individuos sanos no entrenados. Los exámenes de varios regímenes de entrenamiento están garantizados para evaluar la seguridad, eficacia, factibilidad y efectos beneficiosos en la población con DM 2. Al igual que los atletas competitivos, se debe alentar a las personas con DM 2 a adoptar regímenes de entrenamiento que mejoren el estado físico y el metabolismo.

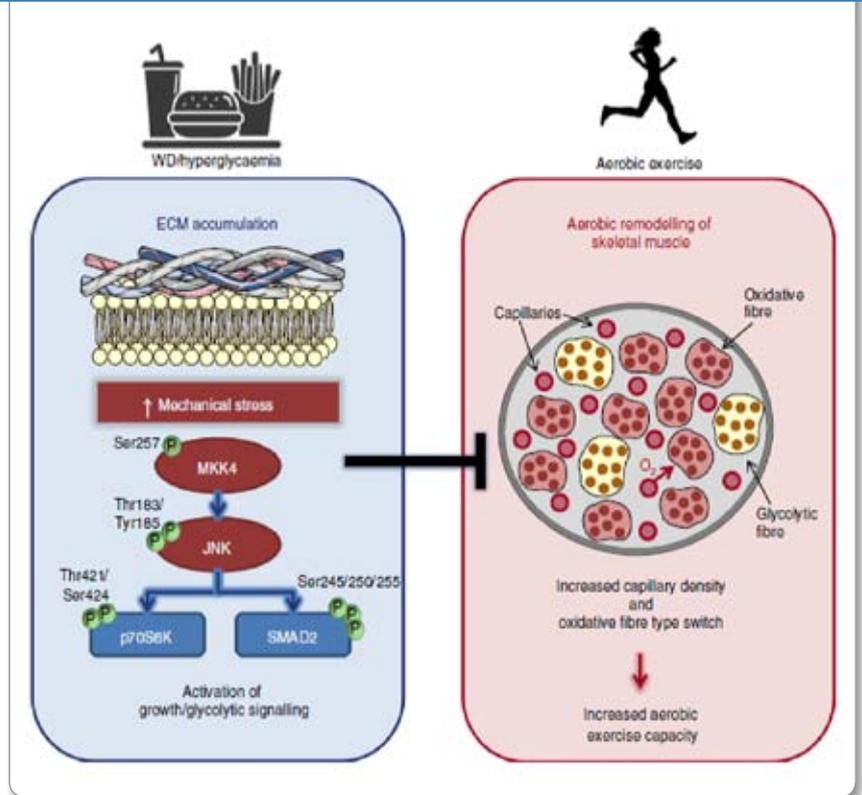
# Hiperglicemia y la adaptación aeróbica al ejercicio

MacDonald TL, Pattamaprapanont P, Pathak P, Fernandez N, Freitas EC, Hafida S, et al. **Hypertglycaemia is associated with impaired muscle signalling and aerobic adaptation to exercise.** *Nature metabolism* 2020

Fig. 8 | Hypothesized mechanisms by which hyperglycaemia may blunt aerobic adaptations with exercise

El aumento de la capacidad de ejercicio aeróbico, como resultado del entrenamiento físico, tiene importantes beneficios para la salud. Sin embargo, algunas personas son resistentes a las mejoras en la capacidad de ejercicio, probablemente debido a factores genéticos y ambientales indeterminados.

En este estudio, muestran que las mejoras inducidas por el ejercicio en la capacidad aeróbica están reducidas y la remodelación aeróbica del músculo esquelético se ve afectada en varios modelos animales asociados con hiperglucemia crónica. Estos datos apuntan a la hiperglucemia crónica como un posible regulador negativo de la adaptación aeróbica, en parte, a través de modificaciones mediadas por glucosa de la matriz extracelular, vascularización deteriorada y señalización mecánica aberrante en el músculo. También observaron una baja capacidad de ejercicio y una mayor activación de la cinasa N-terminal c-Jun en respuesta al ejercicio en



humanos con intolerancia a la glucosa.

Este trabajo indica que los cambios actuales en la salud dietética y metabólica, asociados con una mayor incidencia de hiperglucemia, pueden afectar las adaptaciones musculares y orgánicas al entrenamiento físico, incluida la capacidad aeróbica como uno de sus principales resultados de salud.

El manejo aislado del c-LDL no es suficiente...

# LIPOMEGA<sup>®</sup>

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

La evidencia científica **ES UN HECHO**



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



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



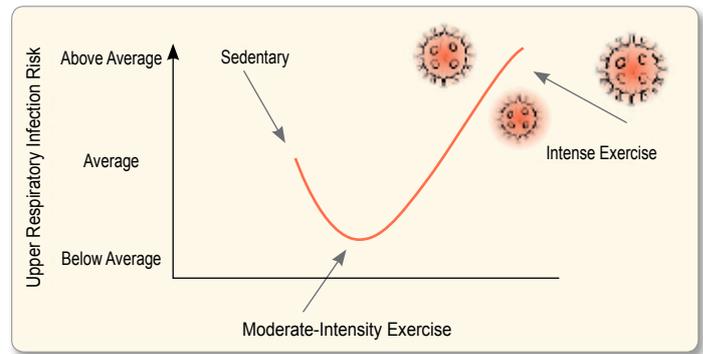
Exclusivo Sistema Avanzado de administración oral



## Intensidad del ejercicio e inmunidad

Rahmati-Ahmadabad S, Hosseini F. **Exercise against SARS-CoV-2 (COVID-19): Does workout intensity matter? (A mini review of some indirect evidence related to obesity)** *Obesity Medicine* 19 (2020) 100245

Fig. 2. "J curve" concept. It suggests that, individuals that regularly perform moderate intensity exercise improve their immune system. Excessive bouts of prolonged training can impair immune function.



**S**ARS-CoV-2 (COVID-19) es un nuevo virus que causa brotes de enfermedades respiratorias. Hoy en día, COVID-19 se ha extendido a varios países del mundo y actualmente es una gran preocupación mundial. Parece que ningún agente farmacéutico efectivo está actualmente disponible para ello. Parece que la obesidad es uno de los mayores factores de riesgo relacionados con la hospitalización por COVID-19 y las enfermedades críticas. El fortalecimiento de los sistemas del cuerpo por métodos no farmacológicos es muy importante, especialmente en personas obesas.

Sobre la base de alguna evidencia indirecta, parece que la actividad física moderada se puede recomendar como una forma no farma-

cológica, económica y viable para hacer frente al COVID-19. Por otro lado, el ejercicio de alta intensidad probablemente debido a la producción de oxidantes y la supresión del sistema inmune puede ser peligroso (especialmente en personas obesas) y ayudar a exacerbarse el virus COVID-19. También se observa que la enfermedad puede ser asintomática en varios días y, por lo tanto, el ejercicio intenso de alta intensidad puede ser más peligroso. recomendar ejercicios de mayor intensidad requiere mayor consideración para tomar una decisión final al respecto.

Significa que el ejercicio de intensidad moderada (y no la actividad física de alta intensidad) debe recomendarse como una forma no farmacológica y viable para hacer frente al virus COVID-19.

## Algoritmo para disbetalipoproteinemia

Paquette M, Bernard S, Blank D, Parle G, Baass A. A simplified diagnosis algorithm for dysbetalipoproteinemia. *Journal of Clinical Lipidology*, Vol -, No -, - 2020

**L**a disbetalipoproteinemia (DBL) es una enfermedad de acumulación de lipoproteínas remanentes causada por una apolipoproteína E (apo) defectuosa y se asocia con una considerable carga aterogénica. Sin embargo, existe confusión sobre el diagnóstico de este trastorno y, como consecuencia, el diagnóstico erróneo es frecuente. El objetivo del presente estudio es proponer un algoritmo para el diagnóstico de DBL utilizando variables clínicas simples.

Se trata de una gran cohorte de 12,434 pacientes dislipidémicos, 4,891 pacientes presentaron dislipidemia mixta (colesterol total > 5.2 mmol/L [200 mg/dL] y triglicéridos > 2.0 mmol/L [175 mg/dL]), y 188 pacientes con DBL se identificaron en base a la presencia de una elevada relación lipoproteína colesterol/triglicéridos de muy baja densidad y fueron portadores de apoE2/E2. El genotipo o fenotipo APOE, así como los resultados de ultracentrifugación de lipoproteínas estaban disponibles para todos los pacientes.

Entre las variables de laboratorio asociadas con el perfil lipídico, la relación No-HDL colesterol (HDL-C)/apoB fue el mejor predictor del diagnóstico de DBL basado en la estadística C. Los criterios propuestos anteriormente tenían baja sensibilidad o baja especificidad para el diagnóstico de DBL. El uso de un punto de corte no HDL-C/apoB de 3.69 mmol/g (1.43 en unidades convencionales) seguido de la presencia de apoE2/E2 resultó en una buena sensibilidad (94.8%), valor predictivo negativo (99.8%), especificidad (99.6%), valor predictivo positivo (88.5%), precisión (99.4%) y área bajo la curva (0.97 [0.95–0.99]) para la predicción de DBL.

En conclusión, proponen un algoritmo de 3 pasos para el diagnóstico de DBL usando colesterol total y triglicéridos como primer paso, la relación No HDL-C/apoB como segundo criterio de detección y finalmente el genotipo APOE, la ultracentrifugación de lipoproteína o la electroforesis como prueba confirmatoria

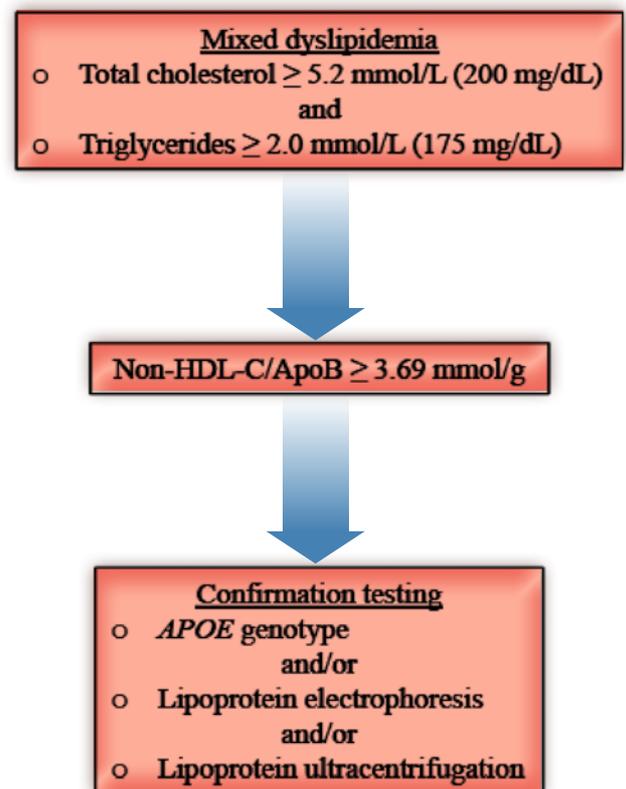


Figure 3 Algorithm for dysbetalipoproteinemia diagnosis. The non-HDL-C/apoB cutoff at 3.69 mmol/g corresponds to 1.43, when conventional units (mg/dL) are used for both non-HDL-C and apoB. Apo, apolipoprotein

## Estudio EPIC-InterAct, frutas y vegetales e incidencia de DM2

Zheng J-S, Sharp SJ, Imamura F, Chowdhury R, Gundersen TE, Steur M, **Association of plasma biomarkers of fruit and vegetable intake with incident type 2 diabetes: EPIC-InterAct case-cohort study in eight European countries** *BMJ* 2020; 370 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2194> (Published 08 July 2020) Cite this as: *BMJ* 2020;370:m2194

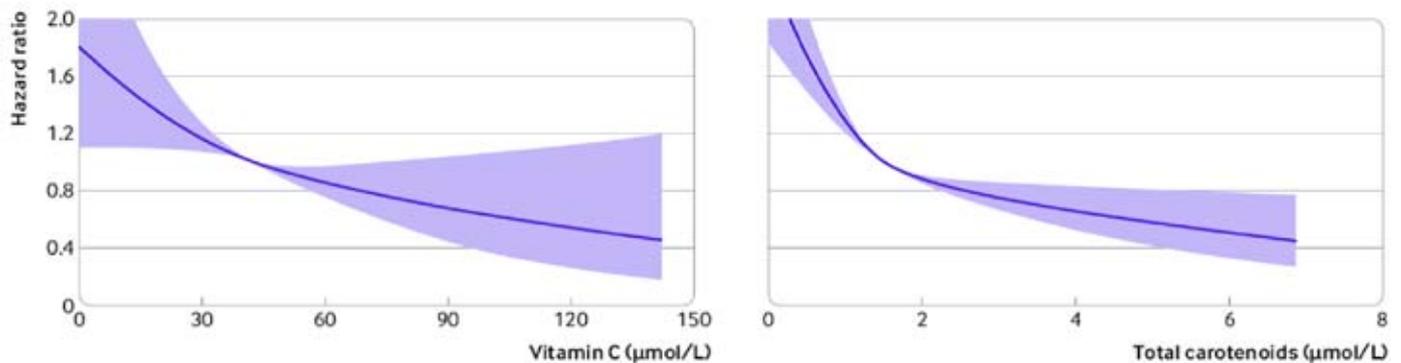


Fig 2 | Associations of plasma vitamin C and carotenoids with incident type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-InterAct Study. The purple solid line and the shaded area represent estimates of hazard ratios and the 95% confidence intervals, respectively, for each biomarker (median in the subcohort as a reference).

El objetivo fue investigar la asociación de la vitamina C en plasma y los carotenoides, como indicadores de la ingesta de frutas y verduras, con el riesgo de DM 2.

Se trata de un estudio prospectivo caso-cohort de poblaciones de ocho países europeos. Participaron 9,754 personas con DM 2 incidente y una subcohorte de 13,662 individuos de la European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort de 340,234 participantes: estudio de cohorte de casos EPIC-InterAct. La medida principal incidencia de DM 2.

En un modelo ajustado multivariable, un mayor nivel de vitamina C en plasma se asoció con un menor riesgo de desarrollar DM 2 (razón de riesgo por desviación estándar 0.82, IC del 95%: 0.76 a 0.89). Se mostró una asociación inversa similar para los carotenoides totales (razón de riesgo por desviación estándar 0.75, 0.68 a 0.82). Una puntuación compuesta de biomarcadores (dividida en cinco grupos iguales), que comprende vitamina C y carotenoides individuales, se asoció inversamente con la DM 2 con cocientes de

riesgo de 0.77, 0.66, 0.59 y 0.50 para los grupos 2-5 en comparación con el grupo 1 (el grupo más bajo). La media del consumo de frutas y verduras autoinformado fue de 274 g/día, 396 g/día y 508 g/día para los participantes en las categorías definidas por los grupos 1, 3 y 5 del puntaje compuesto de biomarcadores, respectivamente. Una diferencia de desviación estándar en la puntuación de biomarcadores compuestos, equivalente a una diferencia de 66 (IC del 95% 61 a 71) g/día en la ingesta total de frutas y verduras, se asoció con una razón de riesgo de 0.75 (0.67 a 0.83). Esto sería equivalente a una reducción del riesgo absoluto de 0.95 por cada 1000 años de seguimiento si se logra en toda una población con las características de los ocho países europeos incluidos en este análisis.

En conclusión, estos hallazgos indican una asociación inversa entre la vitamina C en plasma, los carotenoides y su puntaje compuesto de biomarcadores, y la incidencia de DM 2 en diferentes países europeos. Estos biomarcadores son indicadores objetivos del consumo de frutas y verduras, y sugieren que las dietas ricas en un consumo incluso modestamente más alto de

frutas y verduras podrían ayudar a prevenir el desarrollo de diabetes tipo 2.

### QUÉ ES LO QUE YA SE SABE SOBRE ESTE TEMA

- La investigación de un vínculo entre la ingesta de frutas y verduras y el riesgo de DM 2 se ha basado en cuestionarios dietéticos autoinformados, con hallazgos inconsistentes.
- La evidencia de los marcadores objetivos de la ingesta de frutas y verduras es escasa, pero sería complementaria al autoinforme

### LO QUE AGREGA ESTE ESTUDIO

- Los resultados de la evaluación de biomarcadores sanguíneos individuales y una puntuación compuesta de biomarcadores que comprende vitamina C en plasma y carotenoides indican una asociación inversa con la DM 2 de nueva aparición en una población paneuropea

Este estudio sugiere que incluso un aumento modesto en la ingesta de frutas y verduras podría ayudar a prevenir la DM 2, indicada por biomarcadores objetivos de consumo, independientemente de si el aumento es entre personas con ingesta baja o alta inicialmente.



## iSGLT2 vs iDPP-4 y riesgo de eventos CV

Kohsaka S, Lam CSP, Kim DJ, Cavender MA, Norhammar A, Jørgensen ME et al. **Risk of cardiovascular events and death associated with initiation of SGLT2 inhibitors compared with DPP-4 inhibitors: an analysis from the CVD-REAL 2 multinational cohort study.** *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8; 606–15

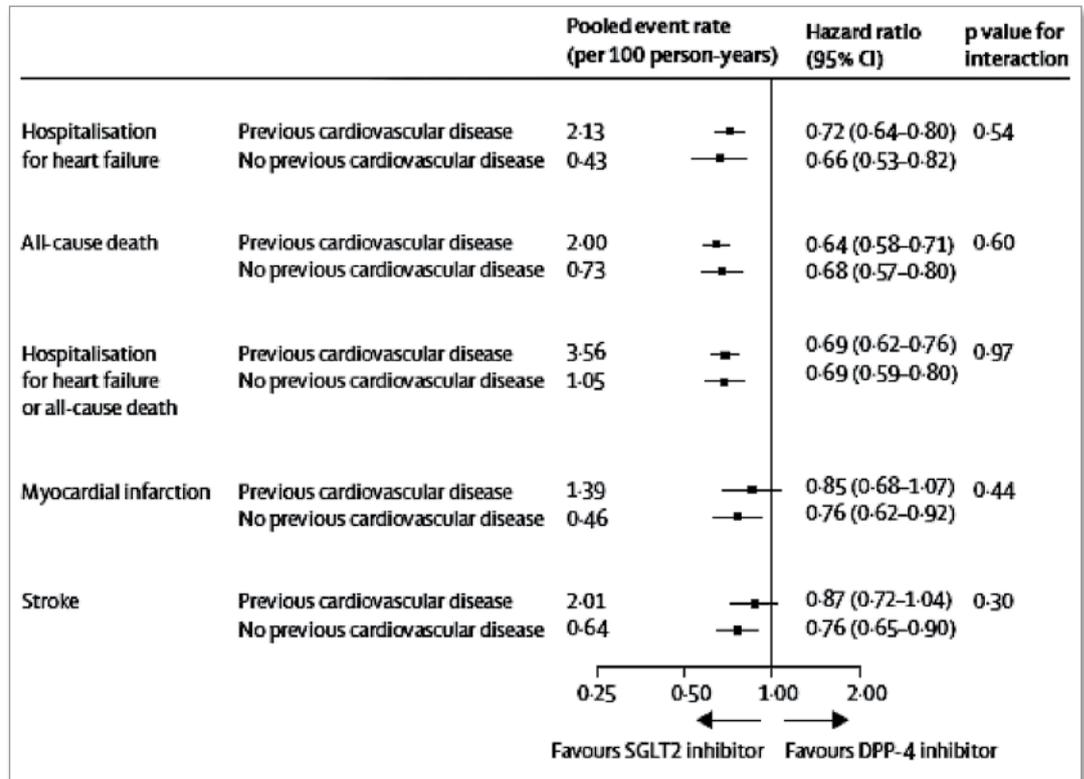


Figure 3: Cardiovascular and mortality outcomes in patients with and without cardiovascular disease at baseline. Data are for intention-to-treat analysis (adjusted). SGLT2=sodium-glucose co-transporter-2. DPP-4=dipeptidyl peptidase-4.

Los ensayos de resultados CV han demostrado un beneficio CV con los inhibidores del cotransportador-sodio-glucosa-2 (iSGLT2) en pacientes con DM 2, mientras que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) no han mostrado ningún efecto. El objetivo fue abordar las brechas de conocimiento con respecto a la efectividad comparativa de la práctica inclinada del uso del iSGLT2 (con el uso del iDPP-4 como un comparador activo) en una variedad de riesgos CV y en diversos entornos geográficos.

En este estudio de cohorte comparativo, utilizaron datos de la práctica clínica de 13 países en las regiones de Asia-Pacífico, Medio Oriente, Europa y América del Norte para evaluar el riesgo de eventos CV y muerte en pacientes adultos con DM 2 recién iniciada con iSGLT2 en comparación con los recién iniciados iDPP-4. Los registros de salud no identificados usaron para seleccionar pacientes que se iniciaron en estas clases de medicamentos entre el 1 de diciembre de 2012 y el 1 de mayo de 2016, con seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2014 hasta el 30 de noviembre de 2017 (rango completo; las fechas variaron por país). Desarrollaron puntuaciones de propensión no parsimoniosas para la iniciación del iSGLT2 para cada país y los pacientes que se iniciaron con un iSGLT2 se compararon con los que se iniciaron con un iDPP-4 en una

proporción 1: 1. Los resultados evaluados fueron hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte por todas las causas, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Las razones de riesgo (HR) se estimaron por país y luego se agruparon en un meta-análisis ponderado.

Tras la coincidencia del puntaje de propensión, incluyeron 193,124 nuevos usuarios de iSGLT2 y 193,124 nuevos usuarios de iDPP-4 en la población de estudio. Los participantes tenían una edad media de 58 años (DE 12 · 2), 170,335 (44.1%) de 386,248 eran mujeres y 111,933 (30.1%) de 372,262 tenían enfermedad CV establecida. El inicio de un iSGLT2 vs un iDPP-4 se asoció con riesgos sustancialmente menores de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0.69, IC 95% 0.61–0.77; p <0.0001), muerte por todas las causas (0.59, 0.52–0.67; p <0.0001), y el compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por todas las causas (0.64, 0.57–0.72; p <0.0001). Los riesgos de infarto de miocardio (HR 0.88, 0.80–0.98; p = 0.020) y accidente cerebrovascular (0.85 0.77–0.93; p = 0.0004) fueron significativamente pero moderadamente más bajos con iSGLT2 versus iDPP-4.

En este gran estudio internacional, de observación, el inicio de los iSGLT2 versus los iDPP-4 se asoció con menores riesgos de insuficiencia cardíaca, muerte, infarto de

miocardio y accidente cerebrovascular, lo que proporciona un mayor apoyo para los beneficios CV asociados con el uso de iSGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2.

### INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO Evidencia antes de este estudio

Los iSGLT2 y los iDPP-4 son fármacos modernos que reducen la glicemia ampliamente utilizados en el tratamiento de la DM 2. Se realizaron búsquedas en PubMed para publicaciones en inglés desde el 1 de enero de 1990 hasta el 14 de febrero de 2020, que informaron resultados de estudios que compararon los resultados CV del tratamiento con iSGLT2 versus iDPP-4, utilizando los términos de búsqueda “SGLT-2”, “Inhibidor de SGLT-2”, “DPP-4”, “inhibidor de DPP-4”, “cardiovascular”, “CV”, “diabetes”, “T2D” y “T2DM”. No se identificaron ensayos de resultado CV cabeza a cabeza. Un metaanálisis de la red de estudios controlados con placebo comparó indirectamente diferentes tratamientos para reducir la glucosa y mostró un riesgo reducido de muerte con los iSGLT2 en comparación con los iDPP-4. Un análisis observacional de datos de tres países evaluó un solo iSGLT2 (dapagliflozina) y mostró que, en comparación con los iDPP-4, el tratamiento se asoció con menores riesgos de eventos CV adversos mayores, hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte en más de 40,000 pacientes con DM 2. Otro análisis de dos fuentes de datos de

reclamos comerciales y uno federal en los EE. UU. Mostró que el inicio de un iSGLT2 (empagliflozina), versus un iDPP-4 (sitagliptina), disminuyó el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en más de 32,000 pacientes con DM 2. Un estudio de cohorte de registro escandinavo de resultados CV con iSGLT2 e iDPP-4 mostró un riesgo reducido de insuficiencia cardíaca con iSGLT2, pero ninguna reducción en eventos CV mayores. Hicieron una búsqueda adicional de PubMed (1 de enero de 1990 al 14 de febrero de 2020) para ensayos controlados aleatorios en inglés que compararan iSGLT2 e iDPP-4, usando los términos MeSH "Inhibidores del transportador de glucosa-sodio 2" y "Dipeptidyl- Inhibidores de peptidasa IV "y el tipo de publicación" Ensayo controlado aleatorio ". Un estudio, VERTIS FACTORIAL, identificaron como el único ensayo aleatorio no farmacocinético con comparación directa de iSGLT2 e iDPP-4. En este estudio, la administración conjunta de ertugliflozina y sitagliptina proporcionó un control glucémico más efectivo hasta 52 semanas después de cualquier fármaco solo, pero no se informaron los puntos finales clínicos.

**Valor agregado de este estudio**

Este gran estudio observacional internacio-

nal basado en la población que comparó directamente los iSGLT2 con los iDPP-4 incluyó a más de 386,000 pacientes emparejados de más de 2 a 4 millones de pacientes con DM2 de 13 países en cuatro regiones globales. Incluyó el mayor número de eventos CV de todos los estudios observacionales de iSGLT2 hasta la fecha, durante una media de seguimiento de 1.2 años. Hasta donde se sabe, este es el primer estudio que compara los iSGLT2 con los iDPP-4 para una amplia gama de resultados CV, incluida la hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, utilizando datos de práctica clínica de casi todos los principales centros mundiales. regiones. Estos hallazgos mostraron que el inicio de un iSGLT2 se asoció con un riesgo significativamente menor para todos estos resultados en comparación con el inicio de un iDPP-4. Estos hallazgos complementan los de los ensayos clínicos aleatorios, que no incluyeron comparaciones directas de los iSGLT2 y los iDPP-4.

**Implicaciones de toda la evidencia disponible.**

Los iSGLT2 y los iDPP-4 se usan ampliamente en la práctica clínica diaria, y los profesionales de la salud y los pacientes deben

ser conscientes de la efectividad comparativa de estas dos clases de medicamentos, incluso con respecto a los resultados CV asociados con el uso de estos agentes. Como no hay ensayos clínicos que comparen directamente los iSGLT2 con los iDPP-4 en términos de sus efectos CV, estos datos proporcionan la evaluación más completa hasta la fecha. Este análisis muestra que el inicio de un iSGLT2 en lugar de un iDPP-4 se asoció con riesgos sustancialmente menores de insuficiencia cardíaca y muerte y riesgos moderadamente menores de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en la práctica clínica. Las dos clases de medicamentos reducen la HbA1c en un grado similar (aunque este efecto no es completamente equívoco y puede diferir con la función renal de los pacientes) y están asociados con un bajo riesgo de hipoglucemia y aumento de peso, lo que sugiere que los efectos CV de los iSGLT2 podrían ser independiente de estos mecanismos. Estos hallazgos son especialmente importantes porque, como se ve en este estudio, una proporción mucho mayor de pacientes se iniciaron con iDPP-4 que con iSGLT-2 en la mayoría de las regiones geográficas. Estos hallazgos brindan apoyo adicional para los beneficios CV asociados con el uso de iSGLT2 en pacientes con DM 2.

**Efectos de la dapagliflozina sobre la proteinuria en pacientes con ERC**

Cherny DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Catran D, Gaforr AHA, Greasley PJ et al. **Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial** *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 582-93

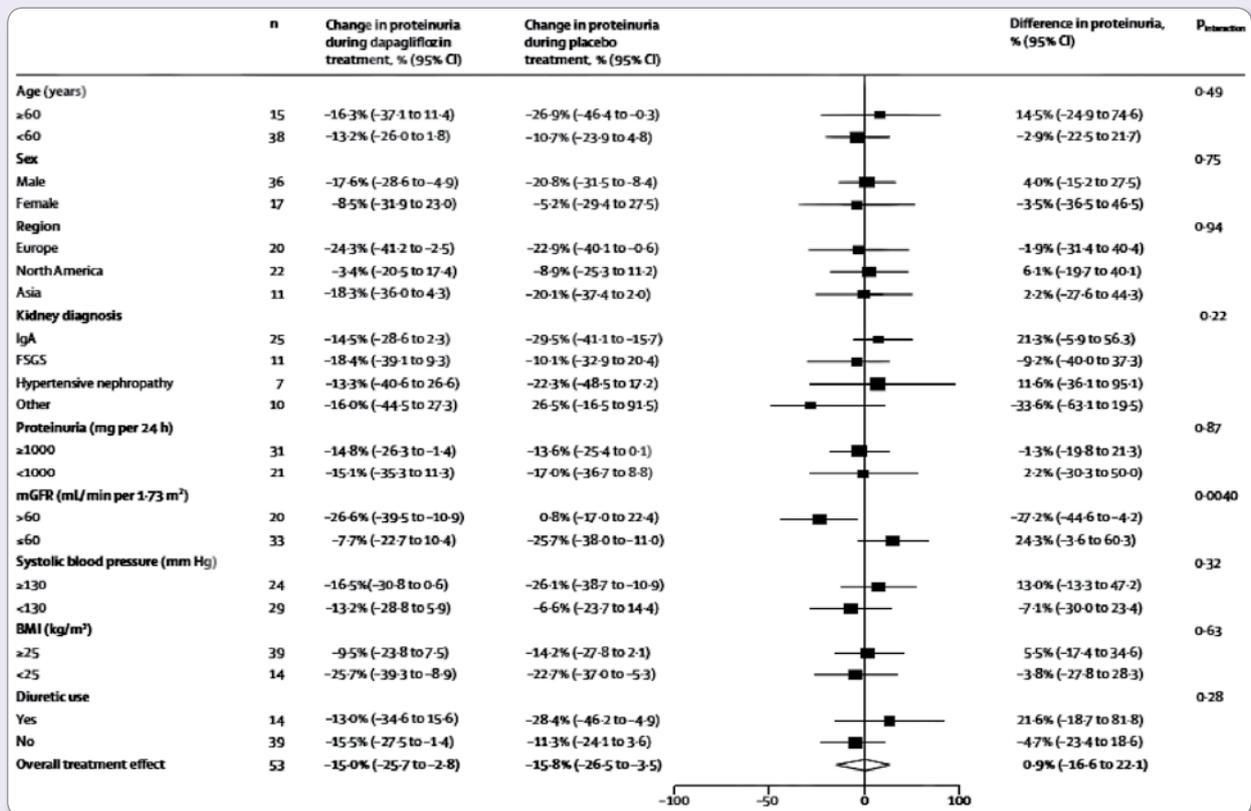


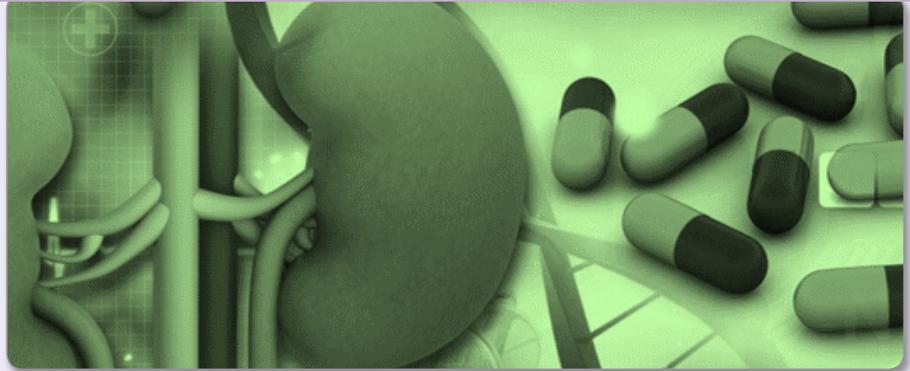
Figure 4: Effects of dapagliflozin on 24-h proteinuria in patient subgroups defined by baseline characteristics  
CKD=chronic kidney disease. FSGS=focal segmental glomerulosclerosis. mGFR=measured glomerular filtration rate

La iSGLT2 disminuye la albuminuria y reduce el riesgo de progresión de la enfermedad renal en pacientes con DM 2. Es poco probable que estos beneficios estén mediados por mejoras en el control glucémico solo. Por lo tanto, el objetivo fue examinar los efectos renales de la dapagliflozina iSGLT2 en pacientes con enfermedad renal proteínica sin diabetes.

El DIAMOND fue un ensayo cruzado aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en seis hospitales en Canadá, Malasia y los Países Bajos. Los participantes elegibles eran pacientes adultos (de 18 a 75 años) con enfermedad renal crónica, sin diagnóstico de diabetes, con una excreción de proteínas en orina de 24 h mayor que 500 mg y menor o igual a 3500 mg y una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de al menos 25 mL/min por 1.73 m<sup>2</sup>, y que estaban en bloqueo estable del sistema renina-angiotensina.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1: 1) para recibir placebo y luego dapagliflozina 10 mg por día o viceversa. Cada período de tratamiento duró 6 semanas con un período de lavado de 6 semanas en el medio. Los participantes, los investigadores y el personal del estudio fueron enmascarados para la asignación durante todo el ensayo y el análisis. El resultado primario fue el cambio porcentual desde el inicio en la proteinuria de 24 h durante el tratamiento con dapagliflozina en relación con el placebo. Los resultados secundarios fueron cambios en la TFG medida (mTFG; a través de la eliminación de iohexol) peso corporal, presión sanguínea y concentraciones de biomarcadores neurohormonales. Los análisis se realizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03190694.

Entre el 22 de noviembre de 2017 y el 5 de abril de 2019, se examinaron 58 pacientes, de los cuales 53 (edad media 51 años [SD 13]; 32% mujeres) fueron asignados aleatoriamente (27 recibieron dapagliflozina luego placebo y 26 recibieron placebo luego dapagliflozina). Un paciente interrumpió durante el primer período de tratamiento. Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis. La media de mTFG basal fue de 58.3 mL/min por 1.73 m<sup>2</sup> (DE 23), la media de proteinuria fue de 1110 mg por 24 h (RIC 730-1560), y la HbA1c media fue de 5,6% (DE 0,4). La diferencia en el cambio medio de proteinuria desde el inicio entre la dapagliflozina y el placebo fue de 0.9% (IC del 95%: 16.6 a 22.1; p = 0.93). En comparación con el placebo, el mTFG cambió con el tratamiento con dapagliflozina en -6.6 mL/min por 1.73 m<sup>2</sup> (-9.0 a -4.2; p <0.0001) en la sema-



na 6. Esta reducción fue completamente reversible dentro de 6 semanas después de la interrupción de dapagliflozina. En comparación con el placebo, el peso corporal se redujo en 1.5 kg (0.03 a 3.0; p = 0.046) con dapagliflozina; Los cambios en la presión arterial sistólica y diastólica y las concentraciones de biomarcadores neurohormonales no difirieron significativamente entre el tratamiento con dapagliflozina y placebo. El número de pacientes que tuvieron uno o más eventos adversos durante el tratamiento con dapagliflozina (17 [32%] de 53) y durante el tratamiento con placebo (13 [25%] de 52) fueron similares. No se informaron eventos de hipoglucemia y no ocurrieron muertes.

El tratamiento de 6 semanas con dapagliflozina no afectó la proteinuria en pacientes con enfermedad renal crónica sin diabetes, pero indujo una disminución aguda y reversible de mTFG y una reducción en el peso corporal. Se están realizando ensayos clínicos a largo plazo para determinar si los iSGLT2 pueden reducir de manera segura la tasa de resultados clínicos renales importantes en pacientes con enfermedad renal crónica con y sin diabetes.

### INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO

#### Evidencia antes de este estudio

Realizaron búsquedas en PubMed para publicaciones en inglés desde el 1 de enero de 1990 hasta el 31 de enero de 2020, utilizando los términos de búsqueda "SGLT2", "inhibidor de SGLT2", "albuminuria", "proteinuria", "enfermedad renal", "nefropatía" y "HbA1c". Los inhibidores de SGLT2 tienen beneficios CV y renales en personas con DM 2, como se muestra en grandes ensayos de resultados CV y renales y análisis de datos de registros de práctica clínica. Los análisis de estos estudios sugieren que los beneficios de los iSGLT2 en la función renal son en gran medida independientes de sus efectos reductores de la glucosa. En el ensayo CREDENCE, se demostró que el iSGLT2 canagliflozina reduce el riesgo de resultados cardiorenales en personas con DM 2 y enfermedad renal crónica, independiente de la HbA1c basal. Se desconoce si la protección renal con iSGLT2 se puede lograr de manera similar en la enfermedad renal proteínica no diabética.

#### Valor agregado de este estudio

Hasta donde se sabe, este es el primer estudio aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico que examina los efectos de un iSGLT2 sobre la proteinuria en pacientes con enfermedad renal crónica no diabética y proteinuria residual. Seis semanas de tratamiento con dapagliflozina no redujeron la proteinuria en comparación con el placebo. El tratamiento con dapagliflozina provocó una caída aguda anticipada en la tasa de filtración glomerular medida con iohexol (mTFG), que fue completamente reversible después de la interrupción del fármaco. Además, la dapagliflozina disminuyó el peso corporal y aumentó el hematocrito y la hemoglobina (lo que sugiere hemoconcentración); Aunque la presión arterial sistólica y diastólica no fue significativamente diferente entre el tratamiento con dapagliflozina y placebo, fueron numéricamente más bajas con el tratamiento con dapagliflozina. La dapagliflozina no redujo la HbA1c o la glucosa plasmática en ayunas en estos pacientes sin diabetes y no afectó la adenosina urinaria u otros mediadores vasoactivos, que son factores que se han relacionado con cambios en la hemodinámica renal en estudios previos de iSGLT2 en pacientes con diabetes.

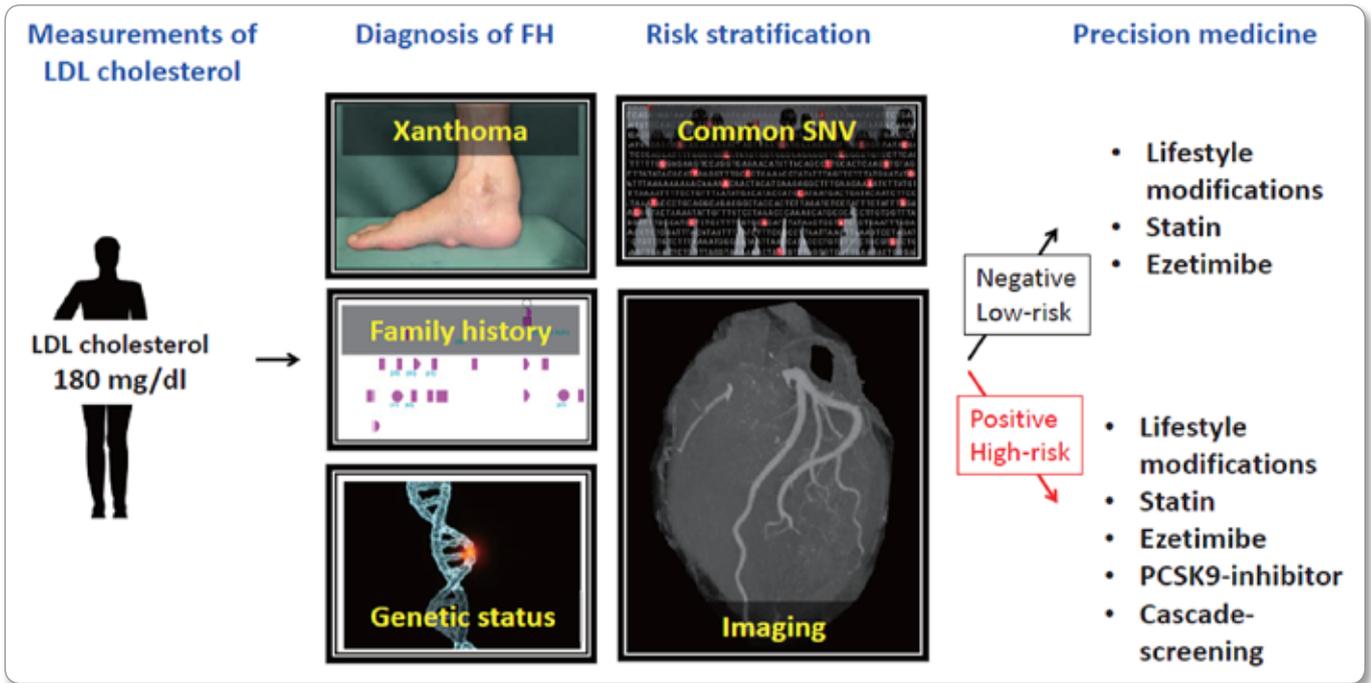
#### Implicaciones de toda la evidencia disponible

El tratamiento con dapagliflozina afecta la TFGm, el peso corporal y los marcadores de hemoconcentración en pacientes con y sin diabetes, lo que sugiere efectos ubicuos en la función renal independientemente de los efectos glucémicos. La ausencia de un efecto sobre la proteinuria durante 6 semanas de tratamiento sugiere que la presión glomerular reducida a través de la iSGLT2 no afecta la proteinuria en este corto período de tiempo en pacientes sin diabetes. Los efectos del tratamiento a largo plazo con dapagliflozina en los resultados clínicos del riñón en pacientes con enfermedad renal crónica con y sin diabetes se están evaluando en los ensayos en curso DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY.



## Colesterol LDL no puede ser tan bajo

Tada H, Usui S, Sakata K, Takamura M and Kawashiri M-a. **Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level cannot be too Low: Considerations from Clinical Trials, Human Genetics, and Biology.** *J Atheroscler Thromb*, 2020; 27: 489-498.



El colesterol LDL es, con mucho, el riesgo cardiovascular “causal” mejor establecido. Se distribuye normalmente y el valor medio oscila entre 100 y 120 mg/dL. En términos de cardiología preventiva, ahora sabemos muy bien que cuanto más bajo sea el c-LDL, mejor. La utilidad clínica de las terapias agresivas para reducir el LDL que usan inhibidores de estatinas, ezetimiba e iPCSK9 se ha demostrado en entornos de prevención primaria y secundaria.

Además, la idea, basada en recientes ensayos controlados aleatorios (ECA), de que cuanto más bajo sea el c-LDL, mejor, parece ser cierto para LDL tan bajo como ~ 30 mg/dL. Según esos datos, las guías recientes en Europa y Japón sugieren la reducción del nivel de c-LDL <70 mg/dL para pacientes de alto riesgo. Sin embargo, las tasas de logro de tales objetivos “estrictos” parecen ser bastante

bajas, probablemente porque la mayoría de los cardiólogos todavía tienen una sensación de ansiedad por el nivel de c-LDL “bajo”. Pero “bajo” indica no más que “más bajo” que el rango “promedio”, lo que no siempre implica el rango óptimo.

Además, los estudios de aleatorización mendeliana centrados en individuos que exhiben c-LDL “bajo” sugieren que los niveles de c-LDL “normales” podrían ser demasiado para nosotros. Además, los niveles de c-LDL de otros primates son sustancialmente más bajos que los de los humanos. En este artículo de revisión, basado en una serie de pruebas de ensayos clínicos, genética humana y biología, proporcionan la idea de que necesitamos repensar cuál es el rango óptimo del nivel de c-LDL, en lugar del rango “normal” o “promedio”.

## Guías para manejo de colesterol en DM

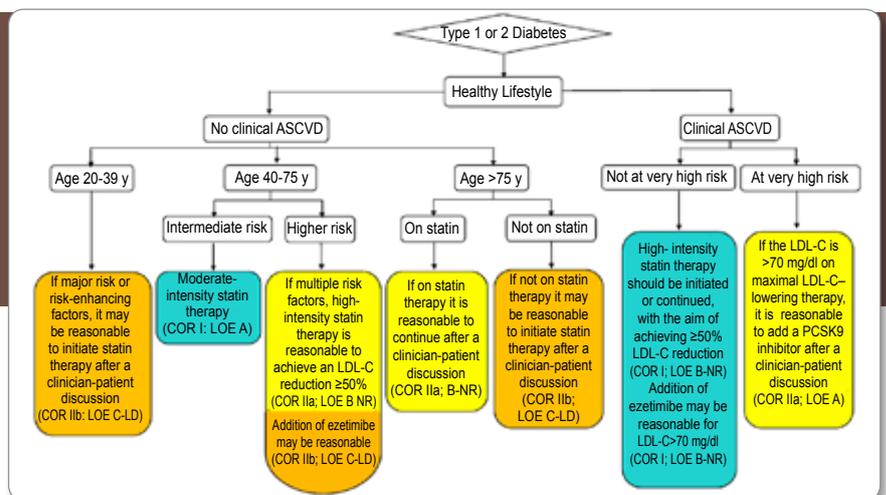
Goldberg RB, Stone NJ, and Grundy SM. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA\* Guidelines on the Management of Blood Cholesterol in Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43:1673–1678 | <https://doi.org/10.2337/dci19-0036>

El Grupo de Trabajo del Colegio Americano de Cardiología / Asociación Americana del Corazón sobre Guías de Práctica Clínica publicó recientemente sus recomendaciones de 2018 sobre el manejo del colesterol LDL en personas con diabetes.

Para la prevención primaria, se recomienda la terapia con estatinas de intensidad moderada para las personas de 40 a 75 años, con una preferencia para el tratamiento con estatinas de alta intensidad para los sujetos de mayor edad y para aquellos con un riesgo estimado más alto o factores que au-

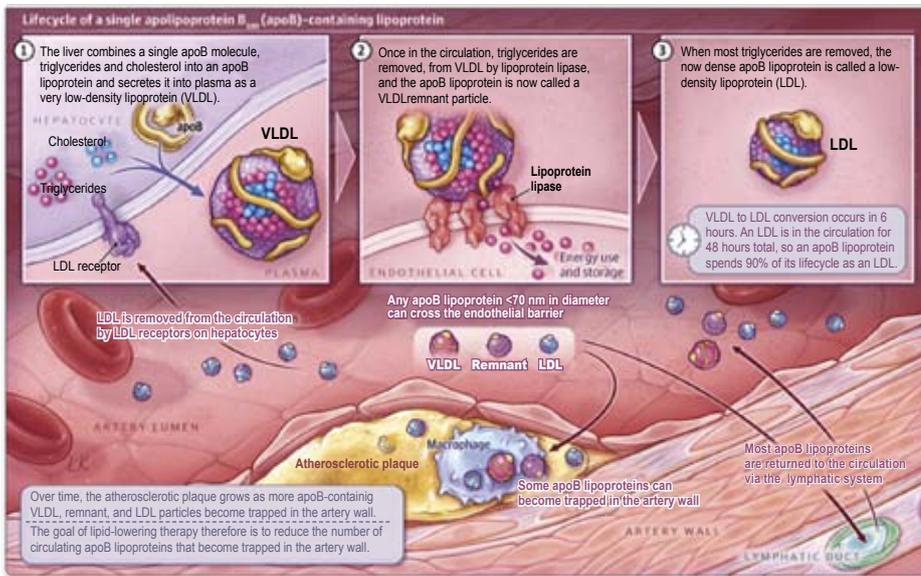
mentan el riesgo después de una discusión médico-paciente. La terapia con estatinas puede ser razonable en adultos <40 años o >75 años de edad, donde hay menos evidencia de beneficio. Para las personas con diabetes y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, se recomienda

la terapia con estatinas de alta intensidad. La mayoría de estos sujetos tienen un riesgo muy alto y se recomienda un objetivo de C-LDL de <70 mg/dL. Si no se logra este objetivo, se puede agregar ezetimiba y/o un inhibidor de proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9.



# Lípidos y lipoproteínas

Ference BA, Kastelein JJP, Catapano AL, **Lipids and Lipoproteins in 2020**. JAMA 2020, Published online July 22.



LDL que quedan atrapadas en la pared de la arterial.

Las guías actuales recomiendan reducir el C-LDL con estatinas, ezetimiba e iPCSK9, porque se ha demostrado que estas terapias reducen el riesgo de eventos ASCVD en ensayos aleatorios.

Hay datos que sugieren fuertemente que el riesgo de ASCVD está determinado por la concentración total de partículas de apoB circulantes independiente del contenido de lípidos que transportan, y por lo tanto, el beneficio clínico de cualquier terapia hipolipemiante debería ser proporcional a la reducción absoluta lograda en la concentración de apoB independiente de los cambios correspondientes en C-LDL o triglicéridos.

La evidencia emergente sugiere que la terapia hipolipemiante óptima para cualquier persona será la que produzca la mayor reducción absoluta en apoB. En la mayoría de los casos, el 90% de las partículas apoB circulante son partículas de LDL.

Por lo tanto, las futuras guías clínicas pueden recomendar el uso de mediciones de apoB para ayudar a seleccionar la terapia apropiada para cada paciente, los médicos deben ser conscientes del papel central de las lipoproteínas que contienen apoB en el desarrollo y gestión de la ASCVD.

Este *JAMA Insights* explica cómo los estudios recientes han aclarado el papel de los lípidos y las lipoproteínas en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) y condujo a cambios en las guías clínicas prácticas para el manejo de la dislipidemia. El colesterol y los triglicéridos son los principales lípidos en los humanos y son transportados en el plasma por lipoproteínas. La lipoproteína está compuesta de colesterol, triglicéridos y una sola molécula de apoli-

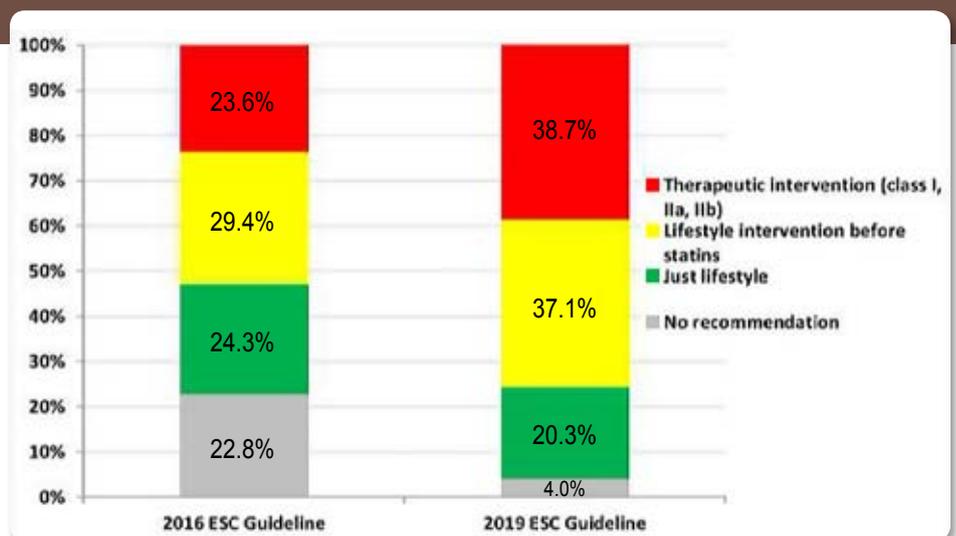
proteína B100 (apoB) cuando se secreta en el plasma por el hígado y se denomina lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). Los triglicéridos se eliminan rápidamente por el enzima lipoproteína lipasa y utilizada para el consumo de energía y almacenaje. Como los triglicéridos son progresivamente removidos, la lipoproteína es referida como una partícula remanente VLDL. Con el tiempo, la placa aterosclerótica se agranda lentamente a medida que más partículas de VLDL conteniendo apoB, remanentes y

## Guía ESC / EAS 2019 para el manejo de la dislipidemia: fortalezas y limitaciones

Zeitouni M, Sabouret P, Kerneis M, Silvain J, Collet J-P, Bruckert E et al. **2019 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemia : strengths and limitations** Published on behalf of the European Society of Cardiology 2020

En 2019, la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis lanzaron un nuevo

documento de directrices con cambios sustanciales en la evaluación del riesgo cardiovascular y tratamientos. La actualización de los criterios y categorías de alto riesgo condujo a una mejor detección y prevención de pacientes con riesgo de un primer evento cardiovascular. No obstante, se necesitan esfuerzos adicionales para una mejor inclusión de modificadores de riesgo,



especialmente específicos para mujeres, para mejorar la estratificación del riesgo y prevención primaria directa.

Finalmente, discuten cómo estas nuevas pautas implementan los inhibidores PCSK9 para individuos de muy alto riesgo y la evidencia que respalda los nuevos objetivos de C-LDL, como 55 mg/dL y 40 mg/dL.

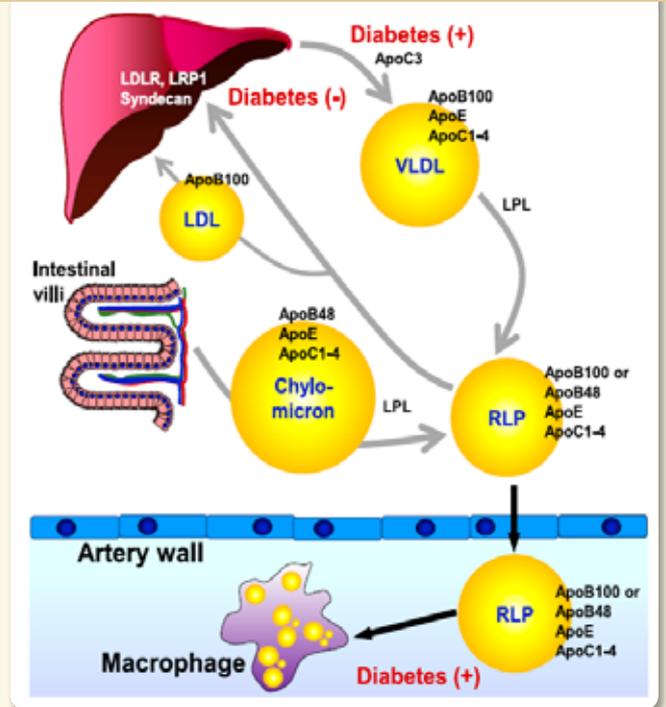
## Remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos y enfermedad CV

Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T, Heinecke JW, Goldberg IJ, and Bornfeldt KE. **Remnants of the Triglyceride-Rich Lipoproteins, Diabetes, and Cardiovascular Disease** *Diabetes* 2020;69:508–516 | <https://doi.org/10.2337/dbi19-0007>

Figure 1—Overview of RLP metabolism and effects of diabetes. VLDL—which carries apoB100, apoE, and apoC3 in addition to other proteins—is produced by the liver. VLDL is converted to RLPs primarily by LPL. Some of the RLPs are converted to LDL, a significant fraction is cleared by the liver, and some RLPs accumulate in tissues, such as atherosclerotic lesions, and are taken up by macrophages. Chylomicrons are produced by the intestine after a meal. These large TRLs carry apoB48, apoE, and apoC3 in addition to other proteins and are converted to RLPs by LPL. Diabetes can alter TRL metabolism through several mechanisms, including increased VLDL secretion and reduced hepatic clearance of TRLs and RLPs due to increased apoC3 levels and maybe reduced cell surface levels of LRP1. Increased trapping of RLPs in the artery wall can drive atherosclerosis. LDLR, LDL receptor.

La diabetes es ahora una enfermedad pandémica. Por otra parte, un gran número de personas con prediabetes está en riesgo de desarrollar diabetes franca en todo el mundo. Tanto la diabetes tipo 1 como tipo 2 aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV). Incluso con tratamiento con estatinas para bajar el C-LDL, los pacientes con DM tienen un alto riesgo residual de ECV. Los factores que median el riesgo residual son incompletamente caracterizados.

Una hipótesis atractiva es que las partículas de lipoproteínas remanentes (RLP), derivadas por la lipólisis de VLDL y quilomicrones, contribuyen a este riesgo residual. Las RLP constituyen una población heterogénea de partículas de lipoproteínas, que varían notablemente en tamaño y composición. Aunque falta una definición universalmente aceptada, para el propósito de esta revisión los autores definen RLP como partículas postlipolíticas parcialmente em-



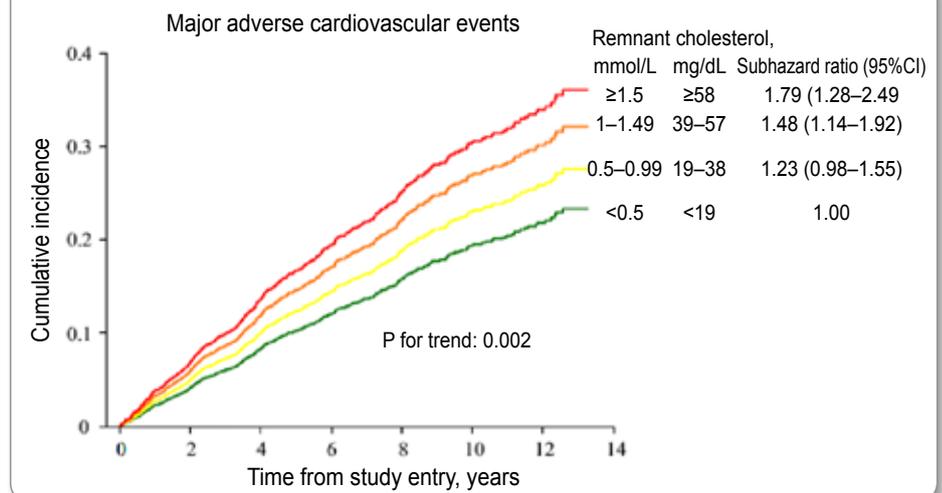
pobrecidas en triglicéridos derivados de quilomicrones y VLDL que están relativamente enriquecidos en ésteres de colesterol y apolipoproteína (apo) E. Las RLP derivadas de quilomicrones contienen apoB48, mientras que los derivados de VLDL contienen apoB100.

Claridad en cuanto al papel de las RLP en el riesgo de ECV se ve obstaculizado por la falta de una definición ampliamente aceptada y una escasez de métodos para su cuantificación precisa. Nuevos métodos específicos para la cuantificación RLP mejorara en gran medida nuestra comprensión de su biología y papel en la promoción de la aterosclerosis en la diabetes y otros trastornos.

## Colesterol remanente y riesgo cardiovascular

Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. **Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk.** *J Intern Med* 2020; 288: 116–127.

Fig. 2 Cumulative incidence of major adverse cardiovascular events according to concentrations of remnant cholesterol. Cumulative incidence curves were drawn according to the method of Fine and Gray and considers the presence of competing events as death (excluding cardiovascular mortality) and emigration. Based on 2973 individuals with myocardial infarction or ischaemic stroke at baseline in the Copenhagen General Population Study. CI, confidence intervals.



El colesterol remanente en las lipoproteínas ricas en triglicéridos se asocia de forma observacional y genética, causalmente con un mayor riesgo de enfermedad CV aterosclerótica en individuos sanos.

Pusieron a prueba la hipótesis de que existe una necesidad médica insatisfecha en individuos con alto nivel de colesterol remanente sin ayuno y enfermedad CV aterosclerótica previa.

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo de la población general danesa, de entre 109,574 personas,

Incluyeron a 2,973 individuos de 20 a 80 años con diagnósticos basales de infarto de miocardio/ictus isquémico determinado a partir de registros nacionales de salud daneses.

Las tasas de incidencia de eventos CV mayores recurrentes (MACE) por 1000 personas-año fueron 39 (IC del 95%: 30-50) para

individuos con niveles de colesterol remanente  $\geq 1.5$  mmol/L ( $\geq 58$  mg/dL), 31 (26-37) para 1-1.49 mmol/L (39-57 mg/dL), 27 (24-31) para 0.5-0.99 mmol/L (19-38 mg/dL) y 23 (19-27) para individuos con colesterol remanente  $< 0.5$  mmol/L ( $< 19$  mg/dL). En comparación con las personas con colesterol remanente  $< 0.5$  mmol/L ( $< 19$  mg/dL), la relación de riesgo secundario para MACE recurrente fue 1.23 (IC 95%: 0.98-1.55) para personas con niveles de colesterol remanente de 0.5-0.99 mmol/L (19-38 mg/dL), 1.48 (1.14-1.92) para 1-1.49 mmol/L (39-57 mg/dL) y 1.79 (1.28-2.49) para  $\geq 1.5$  mmol/L ( $\geq 58$  mg/dL). Las tasas de incidencia recurrente de MACE por 1000 personas-año para individuos con niveles de colesterol remanente  $< 0.5$  mmol/L ( $< 19$  mg/dL) y  $\geq 1.5$  mmol/L ( $\geq 58$  mg/dL)

fueron 10 (6.6-15) y 31 (21-47) para los menores de 65 años y en consecuencia 25 (21-30) y 43 (32-59) para aquellos con niveles de colesterol LDL  $< 3$  mmol/L ( $< 116$  mg/dL), respectivamente. Para una reducción recurrente del riesgo de MACE del 20% en la prevención secundaria, se necesitaría una reducción estimada del colesterol remanente de 0.83 mmol/L (32 mg/dL).

En conclusión, en individuos con diagnóstico de infarto de miocardio/ ictus isquémico, se estimó que un colesterol remanente más bajo de 0.8 mmol/L (32 mg/dL) reduce la MACE recurrente en un 20% en prevención secundaria. Estos datos indican una necesidad médica no satisfecha para prevención secundaria en individuos con niveles elevados de colesterol remanente sin ayuno.

## Comparación guías ACC/AHA vs ESC/NICE en PA diastólica y riesgo CV

McGrath BP, Kundu P, Daya N, Coresh J, Selvin E, McEvoy JW, et al. **Isolated Diastolic Hypertension in the UK Biobank. Comparison of ACC/AHA and ESC/NICE Guideline Definitions.** *Hypertension.* 2020; 76:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15286

Table 2. Hazard Ratios (95% CI) for IDH, by Both ESC/NICE and ACC/AHA Definitions, and Incident Cardiovascular Disease Events\*

Definition of IDH	Adjustment Model	Cardiovascular Disease (Fatal and Nonfatal)	Nonfatal Stroke	Nonfatal MI
IDH by ESC/NICE definition	Model 1†	1.12 (1.02-1.23)	1.43 (1.12-1.83)	1.31 (1.05-1.64)
	Model 2‡	1.10 (0.99-1.22)	1.23 (0.93-1.62)	1.13 (0.89-1.45)
	Model 3§	1.15 (1.04-1.29)	1.17 (0.88-1.56)	1.08 (0.84-1.39)
IDH by ACC/AHA definition	Model 1†	0.98 (0.91-1.06)	1.25 (1.01-1.56)	1.14 (0.93-1.39)
	Model 2‡	1.00 (0.92-1.10)	1.29 (1.02-1.64)	1.10 (0.88-1.38)
	Model 3§	1.08 (0.98-1.18)	1.26 (0.98-1.63)	1.10 (0.86-1.39)

\*All comparisons are to UK Biobank participants with normal blood pressure (when studying IDH by the ESC/NICE definition this group consists of those with systolic BP  $< 140$  mmHg and diastolic BP  $< 90$  mmHg; when studying IDH by the ACC/AHA definition this group consists of those with systolic BP  $< 130$  mmHg and diastolic BP  $< 80$  mmHg).

†Model 1 is adjusted for age, sex, qualification, assessment center, Townsend deprivation index, and first 20 genetic principal components.

‡Model 2 is adjusted for model 1+smoking, alcohol consumption, HDL, LDL, triglycerides, body mass index, antihypertensive medication, diabetes mellitus, eGFR.

§Model 3 is adjusted for model 2+baseline systolic BP

La guía 2017 de la American College of Cardiology/American Heart Association define la hipertensión como una PA  $\geq 130/80$  mm Hg, mientras que las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2018 y el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE) de 2019 usan un umbral  $\geq 140/90$  mmHg. El objetivo fue estudiar las asociaciones entre la hipertensión diastólica aislada (IDH), diagnosticada con estos 2 umbrales de PA, y la enfermedad cardiovascular (CVD) en una gran cohorte de adultos del Reino Unido.

Analizaron datos del UK Biobank, que inscribió a participantes entre 2006 y 2010 con seguimiento hasta marzo de 2019. Excluyeron a personas con hipertensión sistólica o ECV basal. Definieron ECV incidente como un compuesto de infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal o muerte CV. Utilizaron la regresión de Cox para cuantificar las asociaciones entre IDH y CVD, así como los resultados individuales incluidos en el resultado compuesto. Estudiaron a 151,831 participantes con presión arterial sistólica normal (edad media 54 años, 40% hombres).

En general, el 24.5% tenía IDH según la definición del ACC/AHA en comparación con el

6% según la definición ESC/NICE. En comparación con la PA diastólica normal, la IDH según la definición del ACC/AHA no se asoció significativamente con el riesgo de ECV (HR, 1.08 [IC 95%, 0.98-1.18]) mientras que la IDH según la definición ESC/NICE fue asociado significativamente con un aumento modesto en ECV (HR, 1.15 [IC 95%, 1.04-1.29]). Se encontraron resultados similares por sexo y entre los participantes que no tomaron antihipertensivos basales. Además, ninguna de las definiciones de IDH se asoció con los resultados individuales de infarto de miocardio o ictus no fatal.

En conclusión, la proporción de participantes en el Biobanco del Reino Unido con IDH fue significativamente mayor según la definición del ACC/AHA en comparación con las definiciones ESC/NICE; sin embargo, solo la definición ESC/NICE se asoció estadísticamente con un mayor riesgo de ECV.

### NOVEDAD Y SIGNIFICADO

#### ¿Qué es nuevo?

- Ha habido evidencia contradictoria sobre si la hipertensión diastólica aislada (IDH) está asociada con resultados adversos de enfermedad cardiovascular.
- Este estudio buscó evaluar aún más el

impacto de IDH por las definiciones de la ESC/NICE y el ACC/AHA sobre los resultados de las enfermedades CV en un gran estudio epidemiológico cohorte del UK Biobank.

#### ¿Qué es relevante?

- Este estudio mostró una asociación significativa entre IDH según la definición ESC/NICE y los resultados de enfermedades CV, mientras que no se encontró asociación al probar IDH según la definición del ACC/AHA.
- En relación con el punto de corte del ACC/AHA de  $\geq 80$  mmHg, estos hallazgos del UK Biobank proporcionan evidencia observacional para respaldar el límite de la guía ESC/NICE para la hipertensión diastólica de  $\geq 90$  mmHg

#### RESUMEN

- En la población del UK Biobank, la IDH fue sustancialmente más prevalente cuando se definió por las directrices del ACC/AHA en comparación con las directrices ESC/NICE. Sin embargo, solo IDH según lo definido por las guías ESC/NICE se asoció con un aumento en la enfermedad cardiovascular.

## ESC/ESH: Umbrales de frecuencia cardíaca para riesgo CV y marcadores neuroadrenérgicos

Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Dell'Oro R, Facchetti R, Mancia G. Association Between the European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension Heart Rate Thresholds for Cardiovascular Risk and Neuroadrenergic Markers. *Hypertension*. 2020; 76:00-00.

Las guías recientes de la Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Europea de Hipertensión sobre hipertensión identifican valores de frecuencia cardíaca (FC) en reposo  $>80/\text{min}$  como predictores de riesgo CV, con la suposición no probada de que esto podría reflejar la presencia de una sobrecarga simpática.

En el presente estudio, los autores prueban esta hipótesis mediante el uso de marcadores simpáticos directos e indirectos. En 193 hipertensos esenciales moderados no tratados de  $50.4 \pm 0.6$  años (media  $\pm$  SEM), midieron la PA ambulatoria y clínica y la FC correspondiente, la noradrenalina plasmática venosa (cromatografía líquida de alta resolución) y el tráfico nervioso simpático muscular (microneurografía). Luego subdividieron la población de estudio en 2 grupos según la FC  $<0> 80/\text{min}$ .

Ochenta y cuatro pacientes mostraron FC en reposo  $> 80/\text{min}$ , que fue este valor de corte en los 109 pacientes restantes, los 2 grupos mostraron edad y distribución por sexo superponibles. La PA clínica y la ambulatoria fueron similares en los 2 grupos, mientras que el índice de masa del ventrículo izquierdo fue significativamente mayor en el grupo con FC  $> 80/\text{min}$ . Los valores del tráfico nervioso simpático muscular también fueron significativamente mayores en este último grupo ( $72.77 \pm 0.9$  frente a  $36.83 \pm 1,3 /\text{min}$ ,  $P <0.0001$ ); este es el caso también de la noradrenalina ( $293.0 \pm 8.7$  versus  $254.1 \pm 8.9 \text{ pg/mL}$ ,  $P <0.002$ ). En toda la población, hubo una relación directa significativa entre el tráfico nervioso simpático muscular, norepinefrina, índice de

masa del ventrículo izquierdo y valores de FC. Obtuvieron resultados similares cuando analizaron los valores de FC de 24 horas.

Así, los pacientes con hipertensión que muestran una FC  $> 80/\text{min}$  se caracterizan por una marcada sobrecarga simpática, particularmente cuando se utilizan marcadores adrenérgicos directos. Este hallazgo sugiere que la activación simpática cardíaca y periférica está implicada en el aumento del riesgo cardiovascular detectado en este grupo de pacientes.

### NOVEDAD Y SIGNIFICADO

#### ¿Qué es nuevo?

- El artículo informa los resultados del primer estudio realizado que examina si y en qué medida los valores umbral de FC clínica indicados en las guías recientes de la ESC/ESH para el riesgo cardiovascular reflejan una hiperactividad simpática.
- Se examinaron las relaciones entre el tráfico nervioso simpático muscular, la noradrenalina plasmática venosa, la frecuencia cardíaca clínica y ambulatoria de 24 horas y las variables metabólicas,

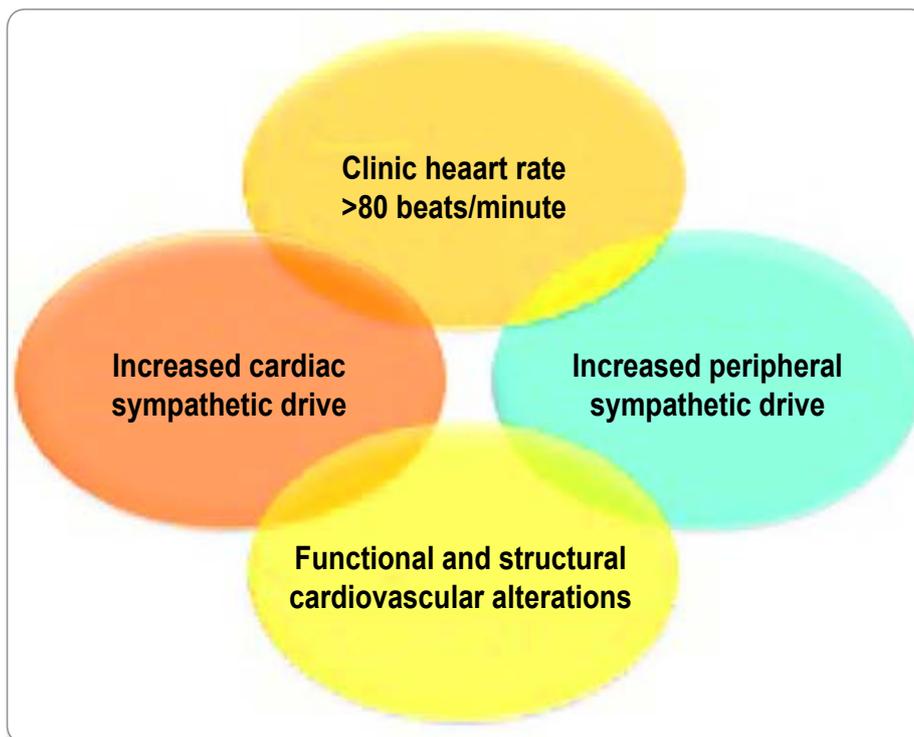
hemodinámicas y ecocardiográficas en pacientes con hipertensión esencial.

#### ¿Qué es relevante?

- Los datos muestran que los pacientes hipertensos con valores de frecuencia cardíaca  $> 80/\text{min}$  presentan niveles de activación simpática significativamente mayores que los detectados en hipertensos con frecuencia cardíaca clínica por debajo de este umbral.
- Las diferencias en la activación simpática, que no estaban relacionadas con las diferencias de presión arterial entre los grupos, fueron detectables cuando se evaluó la actividad simpática mediante la medición de norepinefrina en plasma venoso o mediante la técnica de registro del tráfico nervioso microneurográfico más sensible.
- Se obtuvieron resultados similares cuando se tuvieron en cuenta los valores de frecuencia cardíaca ambulatoria de 24 horas.

#### RESUMEN

- En pacientes hipertensos, los valores de frecuencia cardíaca clínica superiores a  $80/\text{min}$  se asocian con un grado de activación cardiovascular simpática notablemente mayor que el detectado en pacientes en los que la PA alta se acompaña de valores de frecuencia cardíaca clínica inferiores a  $80 \text{ lpm}$ . Este es también el caso cuando se evalúa la frecuencia cardíaca durante el período de 24 horas. La diferencia en la sobrecarga simpática puede ayudar a detectar pacientes hipertensos en los que el uso de fármacos bloqueadores  $\beta$  tiene una sólida justificación fisiopatológica.



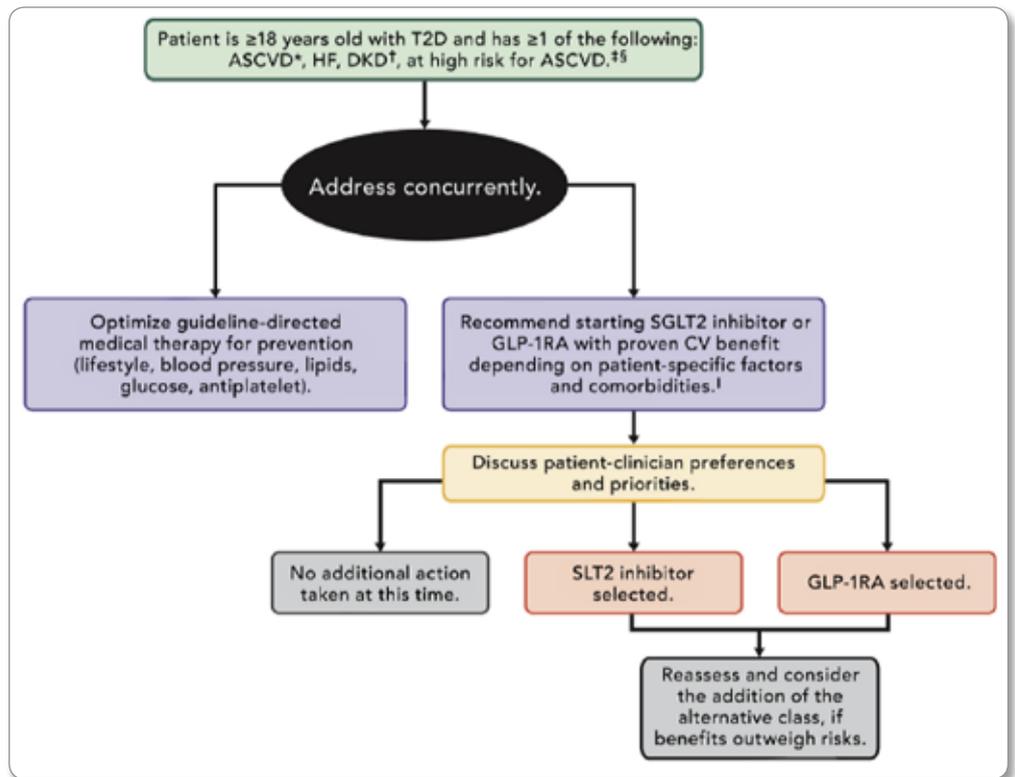
## Nuevas terapias para reducir el riesgo CV en pacientes con DM2

2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee Endorsed by the American Diabetes Association JACC 2020

A pesar de los importantes avances terapéuticos que conducen a una mejora en los resultados en las últimas 2 décadas, la enfermedad CV sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con DM2. Durante este tiempo, la prevalencia de DM2 ha aumentado, mientras que el riesgo excesivo de eventos CV adversos en pacientes con DM2 (en comparación con pacientes sin diabetes) se ha mantenido prácticamente sin cambios. En consecuencia, el desarrollo de estrategias de tratamiento para mejorar los resultados CV en esta población vulnerable de pacientes sigue siendo una de las principales prioridades.

Muchos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) y agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1RAs) han demostrado reducir significativamente el riesgo de eventos CV adversos importantes (MACE). Los inhibidores de SGLT2 también disminuyen los riesgos de hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) y progresión de la enfermedad renal diabética (DKD).

Las vías de decisión por consenso de expertos (ECDP) representan



El propósito de esta ECDP (Expert consensus decision pathways) es actualizar la guía 2018 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

(ASCVD) con datos a partir de estudios emergentes, y continúan proporcionando una sucinta orientación práctica sobre el uso de agentes específicos para reducir el riesgo CV en pacientes con DM2.

## ACC: Consenso de manejo de sangrado con anticoagulantes orales

Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. JACC 2020, July 24

El sangrado mayor se define como el cumplimiento de uno o más de los siguientes factores: sangrado en un sitio crítico, inestabilidad hemodinámica o sangrado manifiesto con una caída de hemoglobina de 2 g/ dL o más, o la administración de dos o más unidades de paquete globular. Se considera que los pacientes que no cumplen con estos criterios tienen un evento hemorrágico no mayor.

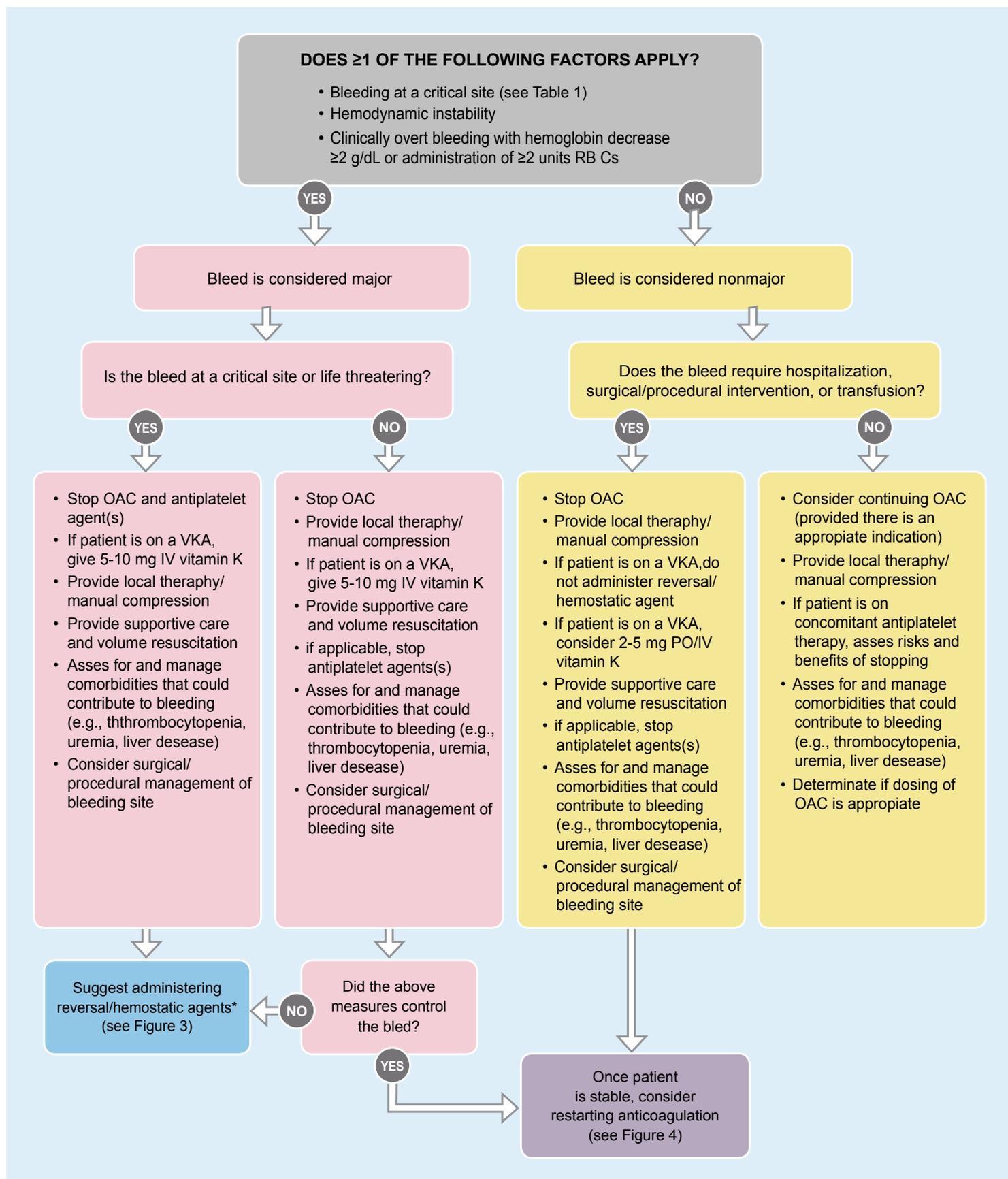
Las mediciones de laboratorio pueden ayudar a determinar la actividad anticoagulante en pacientes con hemorragia clínicamente relevante o requieren un procedimiento urgente no planificado. Varias mediciones de interés incluyen el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada. Los pacientes que toman un antagonista de la vitamina K deben evaluarse con el tiempo de protrombina/INR, mientras que los que toman dabigatrán deben tener un tiempo de coagulación de ecarina, tiempo de trombina diluida y un ensayo cromogénico de ecarina. Si no están disponibles para quienes toman dabigatrán, se puede usar el tiempo de trombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada.

Una prueba cromogénica antifactor Xa es la prueba preferida para quienes toman edoxabán, apixabán y rivaroxabán. Esto también se

puede usar en pacientes que toman betrixabán, aunque la prueba debería modificarse para lograr la sensibilidad adecuada, según el documento. El tiempo de protrombina se puede usar si no se dispone de un ensayo antifactor Xa para pacientes que toman edoxabán, betrixabán y rivaroxabán.

Los pacientes con hemorragias importantes deben dejar de tomar anticoagulantes y antiplaquetarios, además de asegurar el acceso a la vía intravenosa. Aunque se recomienda la reversión de anticoagulantes orales si hay un agente disponible para la mayoría de los pacientes, eso no debería retrasar la reanimación y las medidas hemostáticas locales. El documento también recomienda la participación temprana de los servicios apropiados, como radiología intervencionista y cirugía para el tratamiento definitivo del sangrado, especialmente para pacientes con sangrado en sitios críticos. La transfusión de productos sanguíneos y otras medidas de apoyo deben administrarse cuando sea apropiado.

Los pacientes con hemorragias no importantes deben interrumpir temporalmente la terapia de anticoagulación oral hasta que alcancen la hemostasia y estén clínicamente estables. Esto también debe incluir una discusión con el paciente y / o la familia.



DOAC  $\frac{1}{4}$  direct-acting oral anticoagulant; IV  $\frac{1}{4}$  intravenous; OAC  $\frac{1}{4}$  oral anticoagulant, including DOACs and VKAs; PCC  $\frac{1}{4}$  prothrombin complex concentrate; PO  $\frac{1}{4}$  per os "by mouth"; RBCs  $\frac{1}{4}$  red blood cells; VKA  $\frac{1}{4}$  vitamin K antagonist \*Reversal/hemostatic agents include repletion strategies such as PCCs, plasma, vitamin K, and specific reversal agents for DOACs (e.g., idarucizumab for dabigatran; andexanet alfa for apixaban or rivaroxaban).

Si un paciente con un sangrado no mayor no requiere un procedimiento, hospitalización o una transfusión mientras se logra la hemostasia, se puede continuar con el anticoagulante oral. Los pacientes que toman agentes antiplaquetarios concomitantes deben conversar con su médico acerca del riesgo versus el beneficio de suspender los medicamentos.

Los pacientes con hemorragias importantes deben dejar de tomar anticoagulantes y antiplaquetarios, además de asegurar el acceso a la vía intravenosa. Aunque se recomienda la reversión de anticoagulantes orales si hay un agente disponible para la mayoría de los pacientes, eso no debería retrasar la reanimación y las medidas hemostáticas locales. El documento también recomienda la participación temprana de los servicios apropiados, como radiología intervencionista y cirugía para el tratamiento definitivo del sangrado, especialmente para pacientes con sangrado en sitios críticos. La transfusión de productos sanguíneos y otras medidas de apoyo deben administrarse cuando sea apropiado.

Los pacientes con hemorragias no importantes deben interrumpir temporalmente la terapia de anticoagulación oral hasta que alcancen la hemostasia y estén clínicamente estables. Esto también debe incluir una

discusión con el paciente y / o la familia.

Si un paciente con un sangrado no mayor no requiere un procedimiento, hospitalización o una transfusión mientras se logra la hemostasia, se puede continuar con el anticoagulante oral. Los pacientes que toman agentes antiplaquetarios concomitantes deben conversar con su médico acerca del riesgo versus el beneficio de suspender los medicamentos.

Los pacientes con hemorragia mayor que toman dabigatrán, apixabán, betrixabán, rivaroxabán o edoxabán, es razonable considerar idarucizumab o andexanet.

**Reiniciar la anticoagulación después del sangrado**

Según el documento se puede reiniciar la anticoagulación si proporciona un beneficio clínico neto después de un evento de sangrado. Hay varias afecciones para las cuales el tratamiento ya no estaría indicado, incluida una indicación temporal de anticoagulación oral, FA no valvular con CHA 2 DS 2- Puntaje VASc de menos de 2 en hombres y menos de 3 en mujeres, provocó tromboembolismo venoso por primera vez hace más de 3 meses, recuperó la miocardiopatía por estrés agudo y el reemplazo de válvula bioprotésica sin FA hace más de 3 meses. El beneficio clínico neto de la anti-

coagulación oral debe considerarse si existe una indicación continua para ello y debe llevarse a cabo con otros profesionales, como intervencionistas y cirujanos, además de pacientes o cuidadores. El momento del inicio se basa en el riesgo trombótico y el riesgo de nuevas hemorragias, según el documento.

El objetivo principal de este documento es proporcionar un marco conceptual aplicable, de fácil referencia para apoyar la toma de decisiones clínicas mientras se atiende a pacientes con complicaciones hemorrágicas durante la terapia con OAC. El comité de redacción consideró pacientes tomando terapia anticoagulante para cualquier indicación con el fin de ampliar el uso clínico potencial e impacto del ECDP. En lo posible, las recomendaciones se basan en evidencia cuantitativa de la investigación clínica. Sin embargo, existen grandes brechas en el conocimiento, y, por lo tanto, mucho de lo que los médicos hacen para cuidar a estos pacientes se basa en información limitada. Se anticipa que a medida que la población avanza en edad, más personas serán tratadas con OAC. Como más evidencia se genera a partir de la investigación en curso y clínica práctica, se necesitará un mayor refinamiento a este consenso.

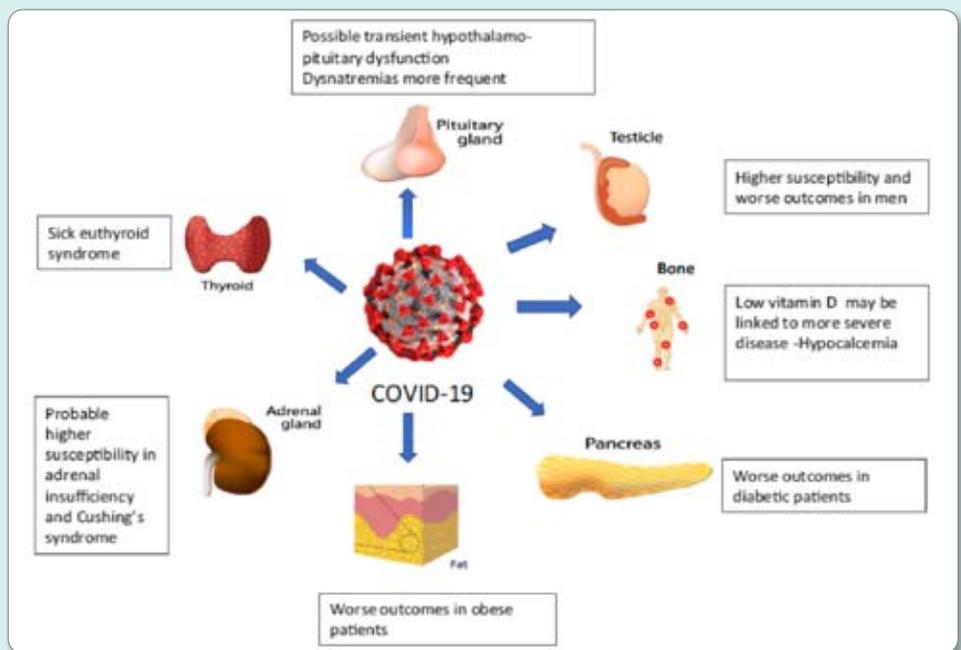
## Aspectos endocrinos del COVID-19

Marazuela M, Giustina A and Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Endocr Metab Disord* 2020

La infección por COVID-19 ha impactado enormemente nuestra práctica clínica diaria, así como nuestra organización de vida social. Prácticamente todos los órganos y sistemas biológicos sufren esta nueva infección por coronavirus, ya sea porque el virus se dirige directamente a los tejidos o por efectos indirectos.

Las enfermedades endocrinas no son una excepción y algunos de los órganos endocrinos están en riesgo de lesión directa o indirecta por COVID-19. Aunque todavía no hay evidencia de una mayor predisposición a contraer la infección en pacientes con diabetes y / u obesidad, la coexistencia de estas afecciones contribuye a un peor pronóstico porque ambas afecciones confieren un sistema inmunológico deteriorado.

La tormenta de citoquinas puede ser amplificada por estas dos últimas condiciones, lo que conduce a una falla multisistémica y muerte. Se ha demostrado que el control glucémico es crucial para evitar largas estadias en el hospital, los requisitos de UCI y también la prevención de la mortalidad excesiva. Se requieren modificaciones de tratamiento endocrino como consecuencia de la infección por COVID-19 de manera



proactiva, para evitar la descompensación y el ingreso hospitalario eventual.

Este es el caso de la diabetes y la insuficiencia suprarrenal en la que debe justificarse el aumento rápido de la dosis de insulina y los esteroides suprarrenales sustitutivos mediante la adopción de las reglas del día

de enfermedad, así como el fácil contacto con el proveedor de atención médica a través de diferentes modalidades telemáticas. Recientemente se han descrito nuevos posibles objetivos endocrinológicos de COVID-19 y justifican un estudio completo en el próximo futuro.

## Fenofibrato bloquea la replicación viral del SARS-CoV-2

Ehrlich A, Uhl S, Ioannidis K, Hofree M, tenOever BR, Nahmias Y. **The SARS-CoV-2 Transcriptional Metabolic Signature in Lung Epithelium Cell** *Metabolism*: 14 Jul 2020 Sneak Peek Status: Under Review

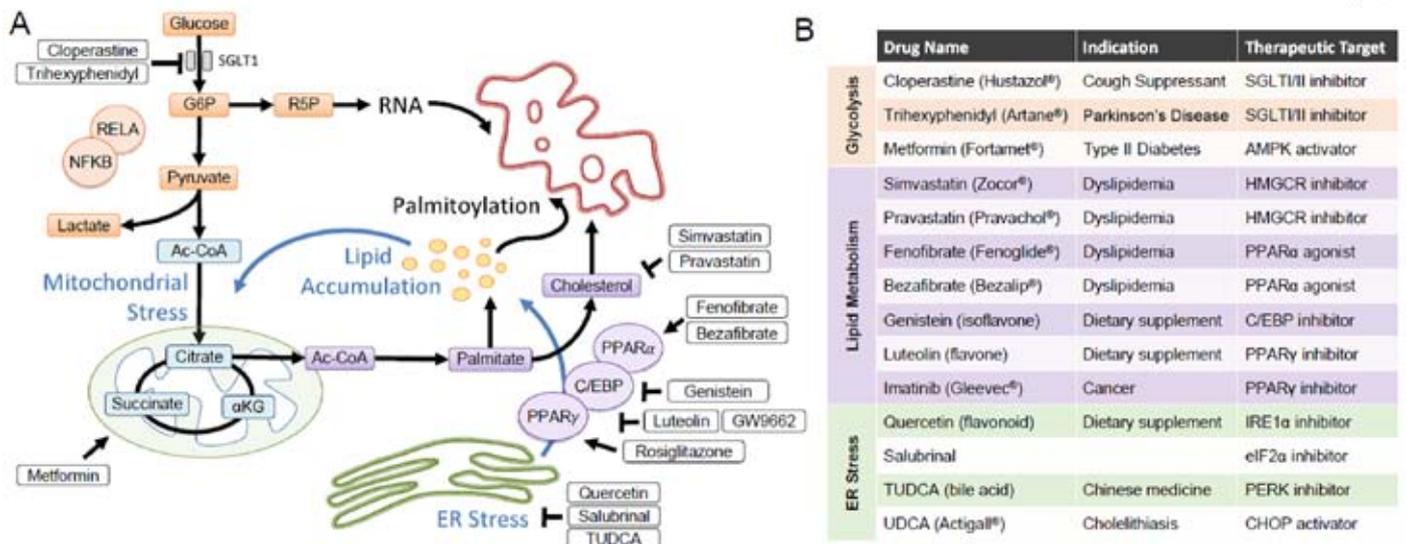


Figure 4. Emerging therapeutic targets of SARS-CoV-2 induced host metabolic pathways. (A) Schematic depicting the metabolic landscape of SARS-CoV-2 infection superimposed with transcription factors found to regulate each pathway. Potential drug (white boxes) and their therapeutic targets are marked on the chart. (B) Table summarizing potential drugs, dietary supplements, and experimental molecules that can potentially reverse SARS-CoV-2 induced metabolic alterations.

Los virus son ingenieros metabólicos eficientes que reconectan activamente las rutas metabólicas del huésped para apoyar su ciclo de vida. El registro de los cambios metabólicos inducidos por el SARS-CoV-2 en las células pulmonares podría ofrecer una idea de la patogénesis del COVID-19 mientras presenta nuevos objetivos terapéuticos. Aquí se muestra que la respuesta transcripcional SARS-CoV-2 en células epiteliales pulmonares primarias y biopsias de pacientes con COVID-19 es predominantemente metabólica. Esta firma transcripcional estuvo dominada por cambios en el

metabolismo de los lípidos y la inducción de las vías IRE1 y PKR de estrés endoplásmico en un proceso regulado por varias proteínas virales.

El análisis regulatorio transcripcional de estos cambios revela pequeños grupos de factores de transcripción que modulan enzimas clave en cada vía. La regulación positiva de la glucólisis y la desregulación del ciclo del ácido cítrico estuvo mediada por NFκB y RELA. Mientras que la regulación positiva de la síntesis de ácidos grasos y colesterol mostró un control más complejo condicionalmente modulado por PPARγ, C/EBP y PPARα activados por

estrés ER. La proteína viral ORF3a pareció interactuar con las tres vías, lo que sugiere una modulación directa e indirecta del metabolismo del huésped.

Finalmente, se muestra que el fenofibrato agonista de PPARα revirtió los cambios metabólicos inducidos por el SARS-CoV-2 que bloquea la replicación viral. En conjunto, estos datos sugieren que el elevado metabolismo de los lípidos puede ser la base de aspectos de la patogénesis de COVID-19, ofreciendo nuevas vías terapéuticas para atacar esta vía crítica en la que se basa el virus.

## Efectos de la colchicina en biomarcadores inflamatorios

Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P et al. **Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial** *JAMA Network Open*. 2020;3(6):e2013136. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136

La infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo se ha convertido en una pandemia global. Las dosis bajas de colchicina combinan la acción antiinflamatoria con un perfil de seguridad favorable. El objetivo fue evaluar el efecto del tratamiento con colchicina sobre biomarcadores cardíacos e inflamatorios y los resultados clínicos en pacientes hospitalizados con enfermedad por COVID-19.

En este ensayo clínico prospectivo, abierto, aleatorizado (the Greek Study in the Effects of Colchicine in COVID-19 Complications Prevention), 105 pacientes hospitalizados con COVID-19 fueron aleatorizados en una asignación 1:1 de 3 de abril a 27 de abril de 2020, ya sea para tratamiento médico estándar o colchicina con tratamiento médico estándar. El estudio tuvo lugar en 16 hospitales terciarios en Grecia. Colchicina (dosis de carga de 1.5 mg seguida de 0.5 mg

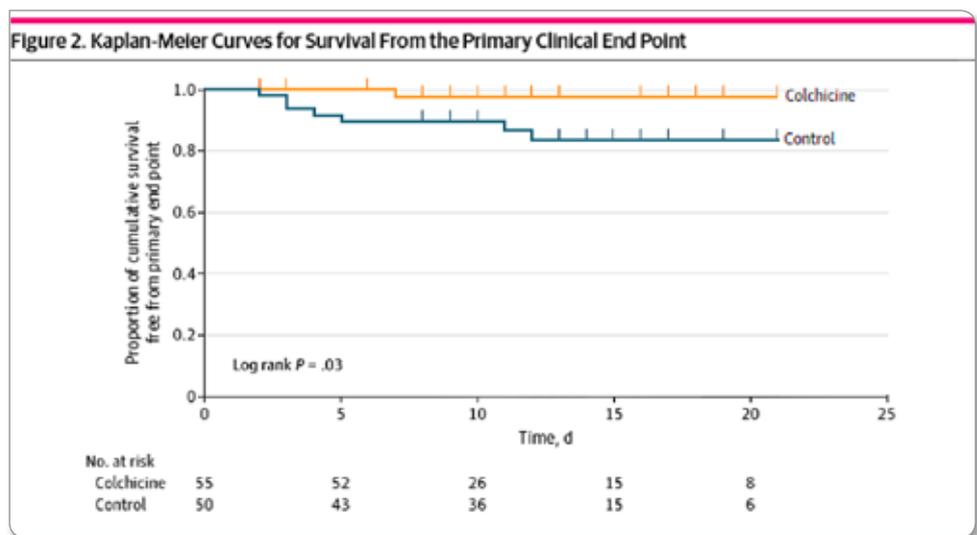
después de 60 min y dosis de mantenimiento de 0.5 mg dos veces al día) con tratamiento médico estándar por hasta 3 semanas.

Los puntos finales primarios fueron (1) nivel máximo de troponina cardíaca de alta sensibilidad; (2) tiempo para que la proteína C reactiva alcance más de 3 veces el límite superior de referencia; y (3) tiempo hasta el deterioro en 2 puntos en una escala de estado clínico de 7 grados, que van desde la posibilidad de reanudar las actividades normales hasta la muerte. Los puntos finales secundarios fueron (1) el porcentaje de participantes que requirieron ventilación mecánica, (2) mortalidad por todas las causas y (3) número, tipo, gravedad y gravedad de los eventos adversos. El análisis de eficacia primario se realizó por intención de tratar.

Evaluaron un total de 105 pacientes (61 [58.1%] hombres; mediana [rango intercuartil] edad, 64 [54-76] años) con 50 (47.6%) asignados

al azar al grupo control y 55 (52.4%) al grupo de colchicina. La media (rango intercuartil) de los valores máximos de troponina cardíaca de alta sensibilidad fueron 0.0112 (0.0043-0.0093) ng/mL en el grupo de control y 0.008 (0.004-0.0135) ng/mL en el grupo de colchicina (P = .34). La media (rango intercuartil) de los niveles máximos de proteína C reactiva fue de 4.5 (1.4-8.9) mg/dL vs 3.1 (0.8-9.8) mg/dL (P = .73), respectivamente. La tasa de punto final primario clínico fue de 14.0% en el grupo control (7 de 50 pacientes) y 1.8% en el grupo de colchicina (1 de 55 pacientes) (odds ratio, 0.11; IC 95%, 0.01-0.96; P = .02) El tiempo medio de supervivencia sin eventos (DE) fue de 18.6 (0.83) días en el grupo control frente a 20.7 (0.31) en el grupo de colchicina (rango logarítmico P = 0.03). Los eventos adversos fueron similares en los 2 grupos, excepto la diarrea, que fue más frecuente con el grupo de colchicina que con el grupo de control (25 pacientes [45.5%] frente a 9 pacientes [18.0%]; P = .003).

En conclusión, en este ensayo clínico aleatorizado, los participantes que recibieron colchicina habían mejorado estadísticamente significativo en el tiempo de deterioro clínico. No hubo diferencias significativas en los niveles de troponina cardíaca de alta sensibilidad o de proteína C reactiva.



Estos hallazgos deben interpretarse con precaución.

**PUNTOS CLAVE**

**Pregunta** ¿Está la recepción de colchicina entre pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus sintomática 2019 asociada con un beneficio clínico?

**Hallazgos** En este ensayo clínico aleatorizado de 105 pacientes, la tasa del punto final clínico primario (deterioro clínico) fue mayor en el grupo control que en el grupo de colchicina, y el tiempo hasta el deterioro clínico fue más corto en el grupo control

que en el brazo de colchicina. No se observaron diferencias en el punto final bioquímico primario (concentración de troponina de alta sensibilidad), pero los pacientes en el grupo de colchicina tuvieron un aumento menor en el fragmento de plasma dímero D en comparación con los pacientes en el grupo de control.

**Significado** Los hallazgos generadores de hipótesis de este estudio sugieren un papel para la colchicina en el tratamiento de pacientes con enfermedad por coronavirus 2019

## ACE2 en el COVID-19

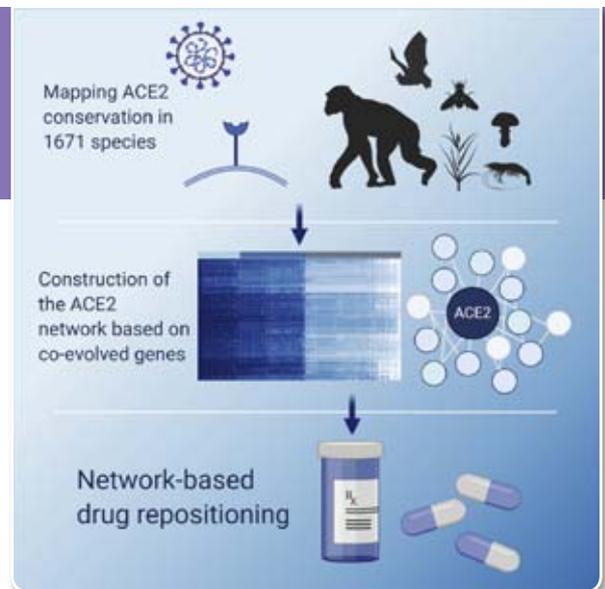
Braun, M., Sharon, E., Unterman, I., Miller, M., Shtern, A.M., Benenson, S., et al., ACE2 co-evolutionary pattern suggests targets for pharmaceutical intervention in the COVID-19 pandemic, *iScience* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101384>.

El síndrome respiratorio agudo severo por infección del coronavirus 2 del (SARS-CoV-2) en diciembre de 2019 ha causado una pandemia sin precedentes. El SARS-CoV-2, como otros coronavirus, une sus células diana a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). En consecuencia, esto hace que la investigación de ACE2 sea esencial para comprender la naturaleza zoonótica de los coronavirus e identificar nuevos fármacos.

Aquí presentan un análisis sistemático de la red de proteínas de conservación y coevolución ACE2 a través de 1671 eucariotas, revelando un patrón de conservación inesperado en metazoos, plantas, hongos y protistas específicos. Identificaron la red de proteínas co-evolucionada y identificaron una lista de medicamentos que se dirigen a esta red mediante el uso de la integración de datos de diferentes fuentes. El análisis computacional encontró fármacos ampliamente utilizados,

como los antiinflamatorios no esteroideos y los vasodilatadores. Se espera que estos medicamentos perturben la red ACE2 y afecten la infectividad, así como la fisiopatología de la enfermedad.

En conclusión, este es el primer estudio que utiliza perfiles filogenéticos para identificar la conservación de ACE2 y sus proteínas co-evolucionadas en millones deaños de evolución. Muchos de los medicamentos identificados muestran una asociación clara con la enfermedad y se debe examinar su efecto en los pacientes. En general, debido a la necesidad urgente de un enfoque integral para tratar COVID-19 durante la epidemia actual, creemos que este trabajo proporciona una lista de medicamentos existentes para ser evaluados. Sin embargo, se necesitan datos adicionales para probar estas observaciones.



**DESTACAR**

Mapeo del patrón de conservación ACE2 en 146 reservorios de mamíferos y 1671 eucariotas

Identificación de genes que muestran un patrón evolutivo similar al de ACE2

Generación de una red de proteínas ACE2 usando co-evolución e integración de datos.

Los análisis de medicamentos a la red mapearon 145 medicamentos que perturbaron la red ACE2

## Estatinas e iECA/ARAII en residentes de hogares de ancianos positivos para COVID-19

De Spiegeleer A, Bronselaer A, Teo JT, Byttebier G, De Tré G, Belmans L et al. **The Effects of ARBs, ACEIs, and Statins on Clinical Outcomes of COVID-19 Infection Among Nursing Home Residents.** *J Am Med Dir Assoc*; 2020; 21(7): 909-914.e2, 2020 Jul.

Se ha planteado la hipótesis de que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARAII) y las estatinas afectan la gravedad de COVID-19. En este estudio observacional retrospectivo, se estudiaron los efectos de las estatinas y los IECA / ARA II en personas mayores residentes de hogares de ancianos, lo que refleja una población con un riesgo muy alto de desarrollar complicaciones graves o incluso morir a causa de infecciones por COVID-19. Se incluyeron pacientes de edad avanzada que residían en 2 residencias de ancianos belgas durante un período de seguimiento de 6 semanas (1 de marzo - 16 de abril).

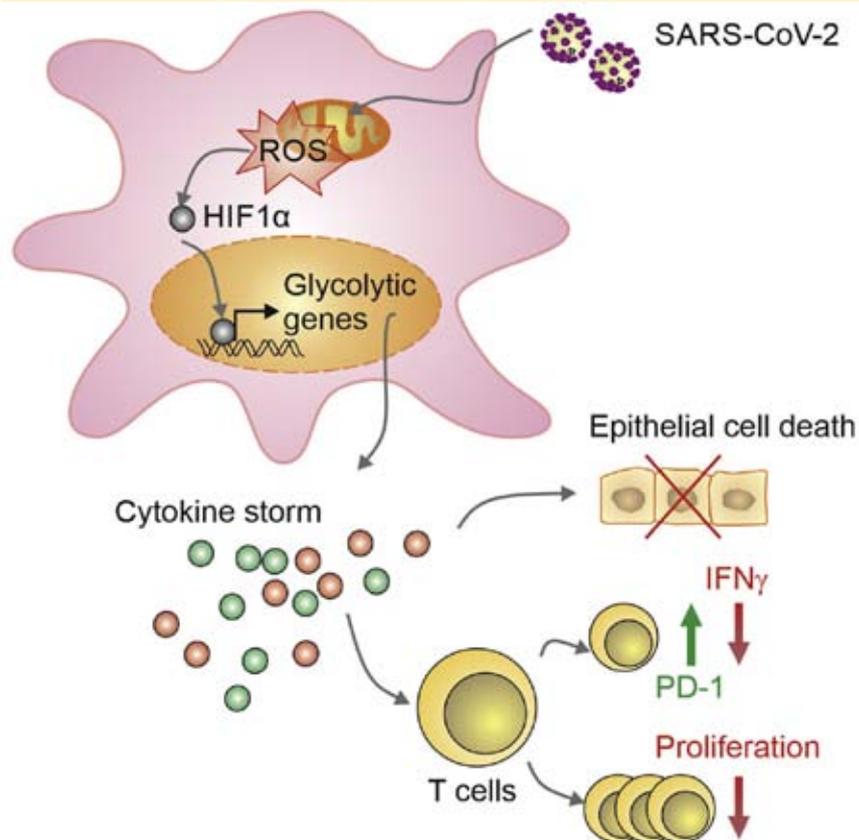
Realizaron un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo para analizar la asociación entre el uso de IECA/ARAII y/o estatinas con el resultado clínico de COVID-19. Los resultados fueron (1) COVID-19 grave definido como ingreso hospitalario de estancia prolongada o muerte dentro de los 14 días posteriores al inicio de la enfermedad, y (2) asintomático (es decir, sin síntomas de la enfermedad en todo el período de estudio mientras aún se diagnostica por reacción en cadena de la polimerasa). Se identificaron un total de 154 sujetos COVID-19 positivos, con domicilio en 1 de 2 hogares belgas de ancianos que experimentaron brotes similares de COVID-19. Aplicaron modelos de regresión logística con edad, sexo, estado funcional, diabetes e hipertensión como covariables.

Encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la ingesta de estatinas y la ausencia de síntomas durante el COVID-19 (odds ratio [OR] 2.91; [IC] 1.27-6.71), que permaneció estadísticamente significativa después de ajustar por covariables (OR 2.65; IC 1.13)-6.68). Aunque los efectos de la ingesta de estatinas sobre el resultado clínico grave fueron en la misma dirección beneficiosa, estos no fueron estadísticamente significativos (OR 0.75; IC 0.24-1.87). Tampoco hubo asociación estadísticamente significativa entre IECA/ARA II y estado asintomático (OR 2.72; IC 0.59-25.1) o resultado clínico grave (OR 0.48; IC 0.10-1.97).

Los autores concluyeron que sus hallazgos apoyan las recomendaciones prudentes de continuar o iniciar el uso de estatinas en residentes de hogares de ancianos.

## Elevados niveles de glucosa favorecen infección SARS-CoV-2

Codo A C, Davanzo GG, de Brito Monteiro L, de Souza GF, Muraro SP, Virgilio-da-Silva JV, et al. **Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 $\alpha$ /glycolysis dependent axis.** *Cell Metabolism* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.007>.



El COVID-19 puede provocar lesiones pulmonares graves. Quedaba por determinar por qué las personas diabéticas con niveles de glucosa no controlados son más propensas a desarrollar la forma grave de COVID-19. Se desconoce el mecanismo molecular que subyace a la infección por SARS-CoV-2 y lo que determina el inicio de la tormenta de citoquinas en pacientes con COVID-19 grave. Los monocitos / macrófagos son los tipos de células inmunes más enriquecidas en los pulmones de los pacientes con COVID-19 y parecen tener un papel central en la patogenicidad de la enfermedad. Estas células adaptan su metabolismo tras la infección y se vuelven altamente glucolíticas, lo que facilita la replicación del SARS-CoV-2.

La infección desencadena la producción de ROS mitocondrial, que induce la estabilización del factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) y, en consecuencia, promueve la glucólisis. Los cambios inducidos por HIF-1 $\alpha$  en el metabolismo de los monocitos por la infección por SARS-CoV-2 inhiben directamente la respuesta de las células T y reducen la supervivencia de las células epiteliales.

Dirigirse al HIF-1 $\alpha$  puede tener un gran potencial terapéutico para el desarrollo de nuevos fármacos para tratar COVID-19.

## COVID-19, es una enfermedad infecciosa?

Paolo Verdecchia, Claudio Cavallini, Antonio Spanevello, Fabio Angeli **COVID-19 ACE2 centric Infective Disease?** *Hypertension*. 2020; 76:294-299. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15353

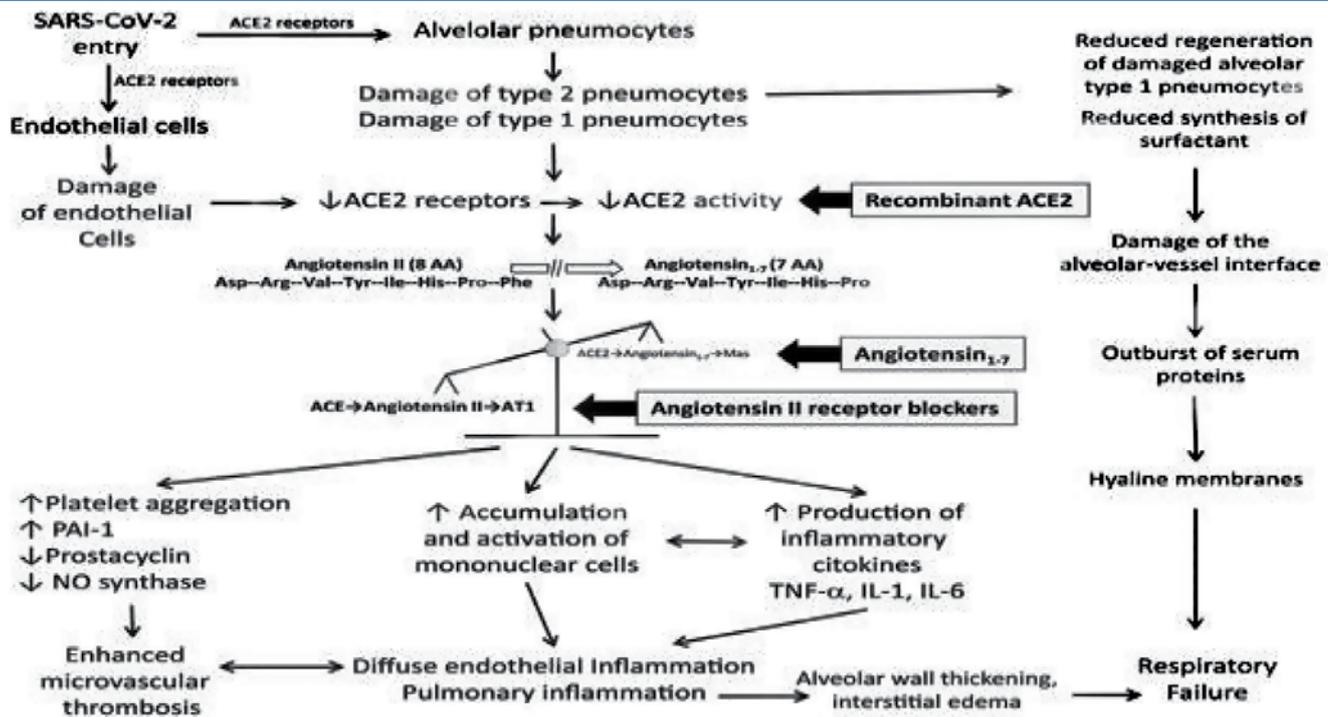


Figure. Central role of the imbalance between adverse (ACE [angiotensin converting enzyme]→Angiotensin II→AT1 [Angiotensin II receptor type 1] [Angiotensin II receptor type 1] receptor) and protective (ACE2→Angiotensin1-7→Mas receptor) receptor axis in the setting of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2) infection. The potential targets of treatments are denoted by arrows. IL indicates interleukin; PAI, plasminogen activator inhibitor; and TNF, tumor necrosis factor.

**A**demás de su desagradable papel como puerta de entrada para el grave síndrome respiratorio agudo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y otros coronavirus, los receptores ACE2 (enzima convertidora de angiotensina) ejercen efectos biológicos beneficiosos. Sus glicoproteínas transmembrana de 805 aminoácidos con una masa molecular de 120 kDa, que funcionan como monocarboxipeptidasa de zinc tipo 1, los receptores ACE2 inactivan eficientemente la angiotensina II mediante la eliminación de su terminal  $\alpha$ -aminoácido fenilalanina para generar el eptapéptido angiotensina1-7. Una acción menos eficiente de ACE2 es la escisión de angiotensina I a la relativamente inactiva angiotensina1-9, que a su vez se convierte en angiotensina1-7 por ACE y otras peptidasas. Los receptores ACE2 ejercen un efecto catalítico, efecto sobre otros péptidos biológicos, incluida la des-Arg9-bradiquinina, un mediador importante de la inflamación.

La inflamación pulmonar difusa, la inflamación endotelial y la trombosis mejorada son características cardinales de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la enfermedad causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2. Estas características recuerdan varias reacciones adversas desencadenadas por angiotensina II y opuestas por angiotensina1-7, en muchos modelos experimentales.

El coronavirus 2 del SARS se une a los receptores ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) y las entradas a la célula a través de la fusión de su membrana con la de la célula. La

pérdida de la actividad del receptor ACE2 desde el sitio externo de la membrana conducirá a una menor inactivación de la angiotensina II y a una menor generación de angiotensina1-7. En varios modelos experimentales de lesión pulmonar, el desequilibrio entre la hiperactividad de angiotensina II y la deficiencia de angiotensina 1-7 desencadenó inflamación, trombosis y otras reacciones adversas.

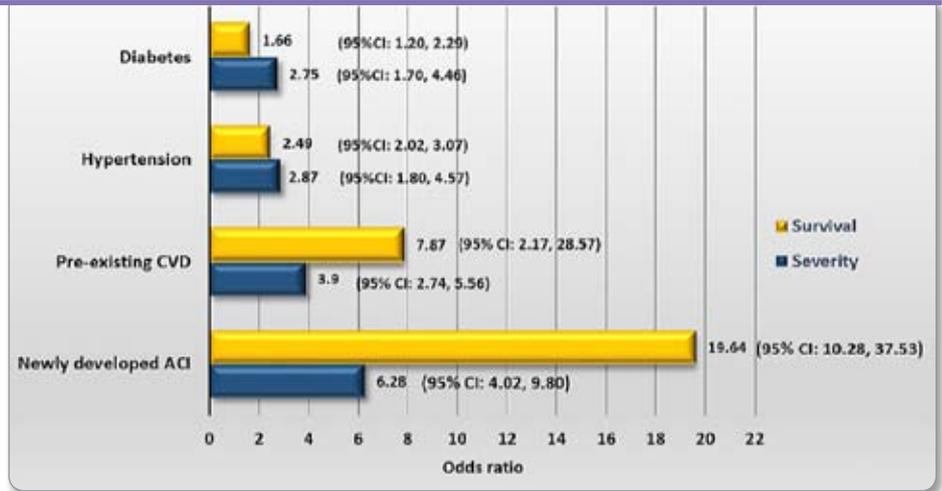
En COVID-19, dicho desequilibrio podría desempeñar un papel importante para influir en el cuadro clínico y el resultado de la enfermedad. Según esta línea de pensamiento, algunos enfoques terapéuticos que incluyen ACE2 recombinante, angiotensina 1-7 exógena y bloqueadores de los receptores de angiotensina parecen particularmente prometedores y están siendo probados activamente.

Los datos experimentales y clínicos sugieren que el desequilibrio entre la angiotensina II y la angiotensina1-7 resultante de la regulación negativa de la ACE2 y la deficiencia inducida por el virus podría desempeñar un papel importante en el acondicionamiento de algunas características clínicas de COVID-19. Por lo tanto, desde un punto de vista mecanicista, esta nueva enfermedad podría considerarse una especie de enfermedad infecciosa centrada en ACE2. Algunas posibles implicaciones terapéuticas, como los bloqueadores de los receptores recombinantes de ACE2, angiotensina1-7 y angiotensina II tipo 1, se encuentran en pruebas clínicas.

## Enfermedad CV en COVID-19

Montazmanesh S, Shobeiri P, Hanaei S, Mahmoud-Elsayed H, Dalvi B and Rad EM. **Cardiovascular disease in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 10,898 patients and proposal of a triage risk stratification tool.** *The Egyptian Heart Journal* (2020) 72:41

Fig. 3 The odds ratio for death and developing severe forms of COVID-19 infection according to the newly developed acute cardiac injury, hypertension, diabetes mellitus, and pre-existing cardiovascular diseases (ACI acute cardiac injury, CVD cardiovascular disease, CI confidence interval)



La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha afectado drásticamente la salud mundial. A pesar de varios estudios, todavía hay una escasez de datos con respecto a los mecanismos de lesión cardíaca, presentación clínica, factores de riesgo y tratamiento de la enfermedad cardiovascular asociada a COVID-19. Esta revisión sistemática y metaanálisis tiene como objetivo definir el espectro clínico, electrocardiográfico y patológico de la enfermedad cardiovascular (ECV), la frecuencia de biomarcadores cardíacos e inflamatorios elevados, y su frecuencia y relación con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes COVID-19 y desarrollar una herramienta de estratificación de riesgo de triaje (TRST) que pueda servir como guía para el reconocimiento oportuno de los pacientes de alto riesgo y la terapia dirigida al mecanismo.

Realizaron una búsqueda en línea en las bases de datos de PubMed y Embase para identificar estudios relevantes. La selección de datos estuvo de acuerdo con las guías PRISMA. Los resultados se presentaron como frecuencias agrupadas, odds ratio, diferencia de medias estandarizada (DME) y parcelas de bosque y embudo. Reunieron un total de 54 estudios e incluyeron 35 de ellos en este metanálisis.

La lesión cardíaca aguda ocurrió en más del 25% de los casos, la mortalidad fue 20 veces mayor y el ingreso a la unidad de cuidados intensivos aumentó en 13.5 veces. La hipertensión fue la comorbilidad preexistente más destacada con una frecuencia del 29,2%, seguida de DM (13,5%). El grupo de pacientes fallecidos tenía biomarcadores cardíacos e inflamatorios más altos, con DME estadísticamente significativa, en comparación con los sobrevivientes. Los pacientes pediátricos fueron predominantemente afectados levemente. Sin embargo, con menos frecuencia, la presentación fue muy similar a la enfermedad de Kawasaki o al síndrome de shock de Kawasaki. Esta última presentación se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C).

En conclusión, existe un amplio espectro de compromiso cardíaco en pacientes con COVID-19 y, por lo tanto, una herramienta de estratificación de riesgo de triaje puede servir como guía para el reconocimiento oportuno de los pacientes de alto riesgo y la terapia dirigida al mecanismo.

## Miocardopatía por estrés y COVID 19

Jabri A, Kalra A, Kumar A, Alameh A, Adroja S, Bashir H, et al. **Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic.** *JAMA Network Open.* 2020;3(7): e2014780. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.14780

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha provocado grave estrés psicológico, social y económico en la vida de las personas. No se sabe si el estrés de la pandemia se asocia con un aumento en la incidencia de miocardiopatía por estrés. El objetivo fue determinar la incidencia y los resultados de la miocardiopatía por estrés durante la pandemia de COVID-19 en comparación con antes de la ella.

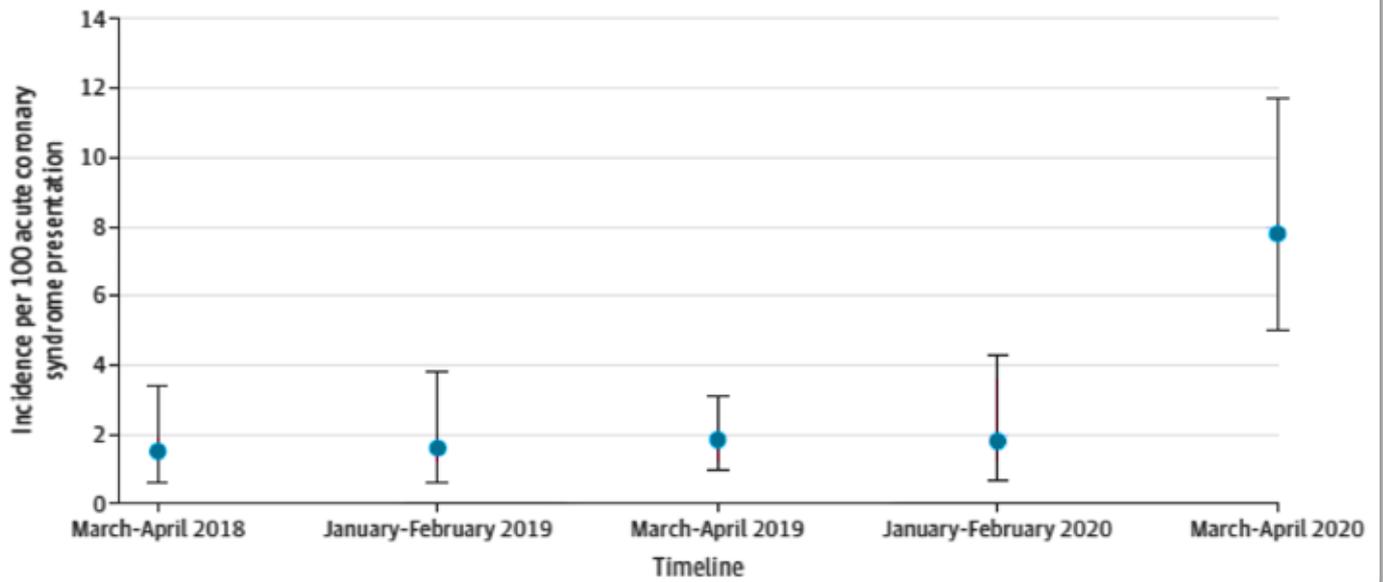
Este estudio de cohorte retrospectivo en los laboratorios de cateterismo cardíaco con capacidad de intervención coronaria percutánea primaria en 2 hospitales en el sistema de salud de la Cleveland Clinic en el noreste de Ohio examinó la incidencia de miocardiopatía por estrés (también conocido como

síndrome de Takotsubo) en pacientes con síndrome coronario agudo que se sometió a arteriografía coronaria. Pacientes que se presentan durante la pandemia de COVID-19, entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020 se compararon con 4 grupos de control de pacientes con síndrome coronario agudo que se presentó antes de la pandemia en 4 periodos cronológicos distintos: marzo a abril de 2018, enero a febrero de 2019, marzo a abril de 2019 y enero a febrero de 2020. Los datos se analizaron en mayo 2020. Los pacientes se dividieron en 5 grupos según la fecha de su presentación clínica en relación con la pandemia de COVID-19. La medida principal fue incidencia de miocardiopatía por estrés.

Entre 1,914 pacientes con síndrome coro-

nario agudo, 1,656 pacientes (media [rango intercuartil] edad, 67 años [59-74]; 1,094 [66.1%] hombres) presentados durante el período pre-COVID-19 (390 pacientes en marzo-abril de 2018, 309 en enero-febrero de 2019, 679 en marzo-abril de 2019, y 278 en enero-febrero de 2020), y 258 pacientes (media [intercuartil rango] edad, 67 [57-75]; 175 [67.8%] hombres) se presentaron durante el período de pandemia COVID-19 (es decir, marzo-abril 2020). Hubo un aumento significativo en la incidencia de miocardiopatía por estrés durante el periodo COVID-19, con un total de 20 pacientes con miocardiopatía por estrés (proporción de incidencia, 7.8%), en comparación con los periodos de tiempo prepandémicos, que oscilaron entre 5 y 12 pacientes con miocardiopatía por estrés (rango de proporción de inciden-

**Figure. Incidence of Stress Cardiomyopathy per 100 Acute Coronary Syndrome Presentations During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic and Prepandemic Periods**



cia, 1.5% -1.8%). La tasa de frecuencia que compara el COVID-19 en período pandémico hasta el período prepandémico combinado fue de 4.58 (IC 95%, 4.11-5.11;  $P < .001$ ). Todos los pacientes durante la pandemia de COVID-19 tuvieron una prueba de PCR transcripción inversa negativa para COVID-19. Los pacientes con miocardiopatía por estrés durante la pandemia COVID-19 tuvieron una media de estancia hospitalaria (rango intercuartil) más larga en comparación con aquellos hospitalizados en el período prepandémico (período COVID-19: 8 [6-9] días; marzo-abril de 2018: 4 [3-4] días; enero-febrero de 2019: 5 [3-6] días; marzo-abril de 2019: 4 [4-8] días; enero-febrero de 2019: 5 [4-5] días;  $P = .006$ ). No hubo diferencias significativas entre el período COVID-19 y

el período general anterior a COVID-19 en la mortalidad (1 paciente [5.0%] vs 1 paciente [3.6%], respectivamente;  $P = .81$ ) o 30 días de rehospitalización (4 pacientes [22.2%] vs 6 pacientes [21.4%], respectivamente;  $P = .90$ ).

En conclusión, este estudio encontró que hubo un aumento significativo en la incidencia de miocardiopatía por estrés durante la pandemia de COVID-19 en comparación con períodos prepandémicos.

**PUNTOS CLAVE**

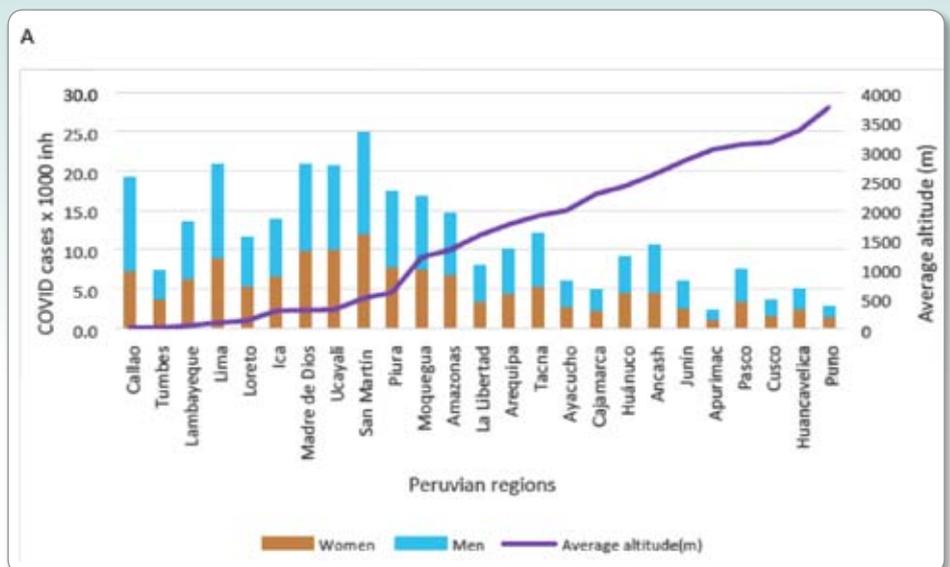
**Pregunta** ¿El estrés psicológico, social y económico asociado con la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) está asociado con la incidencia de miocardiopatía por estrés?

**Hallazgos** Este estudio de cohorte incluyó a 1,914 pacientes con síndrome coronario agudo para comparar pacientes que se presentaron durante la pandemia de COVID-19 con pacientes que se presentaron en 4 períodos de tiempo antes de la pandemia y encontró una incidencia significativamente mayor de 7.8% de miocardiopatía por estrés durante la pandemia de COVID-19, en comparación con las incidencias prepandémicas que oscilaron entre el 1,5% y el 1,8%.

**Significado** Estos hallazgos sugieren que el estrés psicológico, social y económico relacionado con la pandemia de COVID-19 se asoció con una mayor incidencia de miocardiopatía por estrés.

## Incidencia de COVID-19 y prevalencia de DM, obesidad e hipertensión de acuerdo a la altura

Seclén S.N., Nuñez-Robles E., Yovera-Aldana M., Arias Chumpitaz A., **Incidence of covid-19 infection and prevalence of diabetes, obesity and hypertension according to altitude in peruvian population**, *Diabetes Research and Clinical Practice* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108463>



El objetivo fue investigar la incidencia acumulada y la mortalidad de COVID-19 y la prevalencia de comorbilidades como diabetes, obesidad e hipertensión en regiones con diferentes niveles de altitud desde el nivel del mar hasta la gran altura.

Se trata de un estudio analítico en el que correlacionaron datos secundarios obtenidos a partir de informes del Ministerio de Salud e Instituto Nacional de Estadística e Informática. Se reporta la incidencia acumulada y mortalidad por COVID-19 en 25 regiones peruanas, junto con su relación con niveles de altitud durante marzo-julio de 2020 utilizando la correlación de Pearson. También pretendieron evaluar la prevalencia de diabetes, obesidad e hipertensión con la altitud según la ENDES 2018 datos utilizando estadística Gamma.

El COVID-19 mantuvo una correlación inversa con tasas más altas en las regiones costeras y menores tasas con elevación de la altitud en la incidencia acumulada (Pearson = -0.8,  $p < 0.000$ ) y la mortalidad (Pearson = -0.77,  $p < 0.000$ ), ajustados a sexo y edad. La prevalencia de diabetes y obesidad mostró la misma tendencia de correlación inversa con la altitud (Gamma  $p < 0.000$ ) pero no la hipertensión (Gamma  $p = 0.13$ )

En conclusión, los datos en Perú sugieren que la adaptación fisiológica en un ambiente hipóxico a alta altitud puede proteger a las personas del impacto severo de la infección aguda causada por el SARS-CoV-2. La reducción de las tasas acumuladas de incidencia y mortalidad con el aumento de la altitud es el principal hallazgo. Posibles mecanismos como una disminución de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y una menor virulencia debido a un entorno de gran altitud, pueden explicar estas características epidemiológicas. Además, la menor prevalencia de DM, obesidad y la hipertensión puede establecer una epidemiología protectora contra estas enfermedades.

lógica en un ambiente hipóxico a alta altitud puede proteger a las personas del impacto severo de la infección aguda causada por el SARS-CoV-2. La reducción de las tasas acumuladas de incidencia y mortalidad con el aumento de la altitud es el principal hallazgo. Posibles mecanismos como una disminución de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y una menor virulencia debido a un entorno de gran altitud, pueden explicar estas características epidemiológicas. Además, la menor prevalencia de DM, obesidad y la hipertensión puede establecer una epidemiología protectora contra estas enfermedades.

#### DESTACAR

- La adaptación fisiológica en un entorno hipóxico a gran altitud puede proteger personas del impacto severo de la infección aguda causada por el virus SARS-CoV-2 por una disminución de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).
- Incidencia y mortalidad acumuladas por Covid-19 como prevalencia de diabetes, obesidad e hipertensión, mantuvo una correlación inversa con el aumento progresivo altitud a  $>3,000$  metros sobre el nivel del mar (msnm) en la población peruana.
- Una virulencia más baja debido a un entorno de gran altitud y la menor prevalencia de comorbilidades como diabetes, obesidad e hipertensión pueden establecer una tendencia a protección epidemiológica contra esta enfermedad.



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

**Líderes en diabetes**

**GlucoPhage®**  
Metformina 500-850 mg

**GLUCOPHAGE XR®**  
metformina 500 - 750 mg

**gluco Vance®**  
Metformina + Glibenclámda

**INTI**  
CON SALUD  
TODO ES POSIBLE

**MERCK**

## Menor incidencia de COVID-19 a gran altitud: hechos y factores de confusión

Pun M, Turner R, Strapazzon G, Brugger H, and Swenson ER. **Lower Incidence of COVID-19 at High Altitude: Facts and Confounders.** *High Alt Med Biol.* 21:217–222, 2020

La rápida transmisión, morbilidad incrementada y mortalidad de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha agotado a muchos sistemas de salud y la economía mundial. Grandes variaciones en la incidencia y prevalencia de COVID-19 se han informado en y dentro de muchos países en todo el mundo; sin embargo, esto sigue siendo poco conocido.

La variabilidad y la susceptibilidad en todo el mundo se han atribuido principalmente a diferentes niveles socioeconómicos, carga de enfermedades crónicas, acceso a la atención médica, solidez de los sistemas de atención médica y adopción temprana o tardía de medidas de control. Los factores ambientales como la contaminación, la temperatura ambiente, la humedad y los patrones climáticos estacionales en diferentes latitudes pueden influir en la gravedad de la pandemia y la incidencia de la infección en cualquier parte del mundo.

Además, se han utilizado datos epidemiológicos recientes para proponer que la altitud de residencia puede no solo influir en las

características ambientales consideradas clave para la transmisión viral menor, sino también en la susceptibilidad a formas más graves de COVID-19 a través de adaptaciones genómicas o no genómicas específicas de hipoxia-hipobárica. a poblaciones de gran altitud.

En conclusión, la menor incidencia de COVID-19 reportada entre los residentes de gran altitud es bastante intrigante, pero las observaciones epidemiológicas presentadas hasta ahora en regiones de gran altitud son preliminares. Los datos relacionados con la transmisión del virus se deben interpretar cuidadosamente y cualquier observación actual con respecto a las diferencias relacionadas con la gran altitud en la incidencia, prevalencia y morbilidad/mortalidad de COVID-19, debe ser considerada especulativa y generadora de hipótesis debido a la multitud de otros aspectos ambientales, políticos, temporales y de factores del sistema de cuidado de salud están en juego. Actualmente hay poca evidencia soportando cualquier beneficio protector de genética o no genómica adaptación a la hipoxia

de gran altitud, incluido el concepto que las alteraciones mediadas por hipoxia en la expresión de ACE-2 o las variantes de ACE-2 en grupos de población particulares pueden tener relevancia para la patogenia o la gravedad de la enfermedad.

Dada la gran cantidad de otros factores que contribuyen a las tasas de infección y transmisión enumeradas anteriormente, descifrando si la hipoxia a gran altitud es importante como factor de riesgo o forma potencial de protección permanecerá difícil de establecer sin más información epidemiológica de estudios alta calidad. Debemos evitar llegar a la conclusión de que cualquier comunidad tiene una protección innata contra COVID-19 en la ausencia de evidencia sólida. Por lo tanto, medidas preventivas estándar actualmente implementadas por agencias de salud en todo el mundo también deben ser practicadas por viajeros a gran altitud y residentes, hasta que se establezcan controles adecuados y, en última instancia, se disponga de tratamientos y vacunas eficaces.



## Resúmenes

### A Web-Based Lifestyle Intervention to Reduce Postpartum Weight Retention in Women with Recent Gestational Diabetes: The Balance after Baby Intervention Trial

**Author Block:** Nicklas JM, Skurnik G, Roche AT, Schultz C, Suresh K, Seely EW, Boston, MA, Denver, CO, Aurora, CO

Las mujeres con diabetes gestacional (DMG) tienen un 30-70% de riesgo de desarrollar DM 2. Aunque las mujeres con antecedentes de DMG pueden disminuir su riesgo de DM 2 a través de la pérdida de peso y la actividad física, existen pocos programas basados en evidencia para ayudar a disminuir su riesgo en el período posparto.

Las mujeres con DMG reciente fueron aleatorizadas a las ~ 6 semanas después del parto a un programa de intervención de estilo de vida basado en la web de 12 meses o a un sitio web de control. Midieron el peso y administraron cuestionarios de comportamiento a las 6 semanas, 6 meses y 12 meses después del parto. Este estudio incluyó a 181 mujeres (media  $33 \pm 5,3$  años; 48% blancas,

22% asiáticas, 17% afroamericanas, 13% otras razas, con 35% hispanas). El 31% de las mujeres informaron ingresos del hogar  $\leq$  35,000 por año. El IMC medio en la visita de estudio basal fue de  $31 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>. Mediante un modelo de efectos mixtos, a los 12 meses, las mujeres asignadas al azar a la intervención perdieron 1.4 kg frente a +1.1 kg en el grupo control (diferencia entre los grupos -2.6 kg, IC del 95%: -6.8 a +1.6,  $p = 0.23$ ). La retención a los 12 meses fue superior al 85%. En un análisis de subgrupos planificado previamente por etnia, las mujeres no hispanas en la intervención perdieron significativamente más peso que los controles no hispanos a los 12 meses (diferencia entre grupos de -5.8 kg, IC 95%: -10.9 a -0.6 kg,  $p = 0.03$ ). Por otro lado, no se observó una diferencia

de peso significativa entre los grupos de intervención y control a los 12 meses en mujeres hispanas (+2.9 kg, IC del 95%: -3.2 a 9.1 kg,  $p = 0.35$ ). A los 12 meses posparto, el programa de intervención Balance after Baby se asoció con una pérdida de peso posparto significativa entre las mujeres no hispanas, pero no entre las mujeres hispanas.

El programa de intervención Balance after Baby es prometedor para disminuir los factores de riesgo de diabetes en mujeres con DMG reciente. El análisis de los datos de comportamiento puede ayudar a explicar la diferencia en el resultado de peso por etnia y ayudar a guiar la optimización futura de la intervención para las mujeres hispanas.



## Efficacy of Oral Semaglutide According to Background Medication: An Exploratory Subgroup Analysis of the PIONEER Trial Program

**Author Block:** Buse JB, Crowley M, Eriksson JW, Gislum M, Hertz CI, Kaiser M, Nielsen AM, Haluzik M, Chapel Hill, NC, Durham, NC, Uppsala, Sweden, Søborg, Denmark, Bagsvaerd, Denmark, Frankfurt, Germany, Praha, Czech Republic

El programa global PIONEER investigó la eficacia y seguridad del primer agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón oral, la semaglutida oral. En todos los ensayos PIONEER, los pacientes con DM2 fueron asignados al azar a semaglutida oral una vez al día (3, 7, 14 mg o dosificación flexible) vs comparador. El presente análisis exploratorio de subgrupos evaluó el efecto de los medicamentos de fondo sobre la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) y las reducciones de peso corporal (BW) al final del ensayo (semana 26, 52 o 78) en cinco ensayos PIONEER (3-5, 7-8). Los datos se analizaron de pacientes que recibieron semaglutida o comparador oral (sitagliptina, liraglutida o placebo) en función de la medicación de fondo recibida: metformina, sulfonilurea, inhibidor SGLT2, insulina o combinaciones. Las características basales fueron generalmente similares en todos los subgrupos.

Las reducciones en HbA<sub>1c</sub> y BW fueron mayores para semaglutida oral versus comparadores (excepto liraglutida, con reducciones similares de HbA<sub>1c</sub>), independientemente de la medicación de fondo (Tabla).

En general, no hubo interacciones estadísticamente significativas entre el tratamiento y los subgrupos. Las diferencias de tratamiento estimadas fueron consistentes dentro de cada ensayo y subgrupos de medicación de fondo. Estos hallazgos respaldan el uso de semaglutida oral en una amplia población de pacientes con DM 2 en combinación con otros agentes reductores de la glucosa comúnmente utilizados.

**Table. Estimated mean change from baseline to treatment end by background medication\***

Background medication	HbA <sub>1c</sub> (%)			Body weight (kg)		
	Oral semaglutide 14 mg or flex	Comparator		Oral semaglutide 14 mg or flex	Comparator	
		Active	Placebo		Active	Placebo
<b>PIONEER 3 (vs sitagliptin 100 mg), Week 78 - NCT02607865</b>						
Met (n=493)	-1.2	-0.6	-	-3.6	-1.2	-
SU + Met (n=439)	-1.0	-0.3	-	-3.4	-1.0	-
<b>PIONEER 4 (vs liraglutide 1.8 mg or placebo), Week 52 - NCT02863419</b>						
Met (n=528)	-1.2	-0.9	0.1	-5.0	-3.0	-1.3
SGLT2i + Met (n=183)	-1.1	-1.1	0.4	-5.0	-3.7	-1.1
<b>PIONEER 5 (vs placebo), Week 26 - NCT02827708</b>						
Met (n=77)	-1.3	-	0.1	-3.7	-	-1.2
SU ± Met (n=132)	-1.1	-	-0.2	-3.5	-	-1.6
Ins ± Met (n=115)	-1.1	-	-0.1	-4.0	-	-0.3
<b>PIONEER 7 (flex vs sitagliptin 100 mg), Week 52 - NCT02849080</b>						
Met (n=189)	-1.4	-0.9	-	-3.6	-0.5	-
SU ± Met (n=244)	-1.3	-0.6	-	-2.2	-0.7	-
SGLT2i ± Met (n=51)	-1.3	-0.8	-	-5.0	-2.1	-
Other (n=20)	-1.5	-0.6	-	-3.1	0.5	-
<b>PIONEER 8 (vs placebo), Week 52 - NCT03021187</b>						
Ins (n=118)	-1.5	-	0.1	-3.1	-	1.1
Ins + Met (n=247)	-1.1	-	-0.0	-4.9	-	0.3

\*Data are for the trial product estimand (on trial product without rescue medication) at study end analyzed using a mixed model for repeated measurements with treatment, region, strata [PIONEER 5 and PIONEER 8], subgroup, and interaction between treatment and subgroup as categorical fixed effects and baseline value as covariate, all nested within visit, and an unstructured residual covariance matrix.

†p<0.05 unadjusted two-sided test of treatment by subgroup interaction.

flex, flexible dose adjustment; Ins, insulin; Met, metformin; Other, includes thiazolidinediones and other oral antidiabetic drugs; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; SU, sulfonylurea.

## Effectiveness and Safety of Empagliflozin in Routine Care Patients: Interim Results from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMPRISE) Study

Author Block: Patorno E, Pawar A, Bessette LG, Franklin J, Najafzadeh M, Wexler DJ, Deruaz-Luyet A, Brodovicz K, Schneeweiss S, Boston, MA, Ingelheim, Germany, Ridgefield, CT

EMPRISE estudia la efectividad, la seguridad y la utilización de la empagliflozina (EMPA) en la atención médica, utilizando datos de Medicare y 2 conjuntos de datos de reclamos comerciales de EE. UU. (2014-2019). En un análisis intermedio de los datos de 2014-2017, identificaron 39,169 pares de pacientes con puntaje de propensión 1:1  $\geq 18$  años con DM 2 que inicia EMPA o un inhibidor de DPP-4 (DPP-4i). Los resultados de efectividad de interés fueron HHF [definido como un diagnóstico de alta de HF en el primario (específico de HHF) o en cualquier posición (HHF-Broad)], un compuesto de IM y accidente cerebrovascular, y mortalidad por todas las causas (solo Medicare). Los resultados de seguridad fueron roturas de miembros inferiores (LLA), fracturas óseas, cetoacidosis diabética (DKA) y daño renal agudo (AKI). Estimaron la HR combinada y el ajuste del IC del 95% para >140 co-variables basales.

En comparación con DPP-4i, EMPA tuvo un riesgo re-

ducido de HHF [específico de HHF: 0.46 (0.30-0.73); HHF-Broad: 0.63 (0.51-0.77)], un riesgo similar de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular [HR (IC 95%) = 0.89 (0.73-1.09)], y un riesgo reducido de mortalidad por todas las causas [0.52 (0.36-0.76) en Medicare. Durante un seguimiento medio de 178 días, EMPA se asoció con una disminución del riesgo de AKI [(0.64 (0.53-0.77)], un mayor riesgo de DKA [1.56 (1.00-2.44)] y un riesgo similar de LLA y fracturas (Tabla 1). En la atención de rutina, EMPA tenía un perfil de efectividad consistente con los hallazgos de los RCT y los resultados de seguridad en línea con la información documentada.

**Table 1. Pooled patient characteristics and outcomes in 1:1 PS-matched population from 3 databases<sup>1</sup>**

	Empagliflozin (N =39,169)	DPP4i (N =39,169)	
<i>Pooled patient characteristics<sup>2</sup></i>	Mean (SD) or n (%)	Mean (SD) or n (%)	Stand. Diff.
Age, mean (SD)	60.25 (9.06)	60.28 (9.19)	0.00
Gender female, n (%)	21,416 (54.7%)	21,407 (54.7%)	0.00
Cardiovascular disease (CVD) history, n (%)	10,968 (28.0%)	10,895 (27.8%)	0.00
Ischemic heart disease, n (%)	8,241 (21.0%)	8,259 (21.1%)	0.00
Stroke, n (%)	2,428 (6.2%)	2,396 (6.1%)	0.00
Heart failure, n (%)	2,461 (6.3%)	2,482 (6.3%)	0.00
Chronic kidney disease, n (%)	3,321 (8.5%)	3,394 (8.7%)	-0.01
Number of diabetes drugs at index date, mean (SD)	2.24 (0.90)	2.23 (0.84)	0.01
Current use of metformin; n (%)	24,244 (61.9%)	23,998 (61.3%)	0.01
Current use of insulin; n (%)	6,933 (17.7%)	6,794 (17.3%)	0.01
HbA1c, %, mean (SD) <sup>3</sup>	8.46 (1.76)	8.52 (1.82)	-0.03
Creatinine, (mg/dl); mean (SD) <sup>3</sup>	0.89 (0.23)	0.92 (0.30)	-0.11
Total cholesterol (mg/dl); mean (SD) <sup>3</sup>	176.62 (46.85)	180.05 (49.71)	-0.07
LDL (mg/dl); mean (SD) <sup>3</sup>	87.73 (40.28)	89.48 (40.78)	-0.04
HD (mg/dl); mean (SD) <sup>3</sup>	44.34 (13.05)	44.65 (13.01)	-0.02
Triglycerides (mg/dl); mean (SD) <sup>3</sup>	204.76 (210.86)	205.99 (200.40)	-0.01
<i>Pooled Outcomes</i>	N events (IR/1000 PY)	N events (IR/1000 PY)	HR (95% CI)
HHF-Specific <sup>4</sup>	56 (2.9)	131 (7.4)	0.42 (0.31-0.58)
HHF-Broad <sup>5</sup>	272 (14.2)	447 (25.5)	0.59 (0.51-0.69)
Myocardial infarction or stroke	192 (10.0)	209 (11.9)	0.89 (0.73-1.09)
Myocardial infarction	128 (6.7)	133 (7.5)	0.93 (0.73-1.19)
Ischemic or hemorrhagic stroke	83 (4.3)	95 (5.4)	0.84 (0.63-1.14)
All-cause mortality (Medicare only)	42 (8.3)	83 (15.9)	0.52 (0.36-0.76)
Lower-limb amputation	55 (2.9)	53 (3.0)	0.97 (0.67-1.42)
Bone fracture	55 (2.9)	43 (2.4)	1.21 (0.81-1.81)
Hospitalization for diabetic ketoacidosis	52 (2.7)	31 (1.8)	1.56 (1.00-2.44)
Acute kidney injury that required dialysis	170 (8.9)	271 (15.5)	0.64 (0.53-0.77)

PS: propensity score; DPP4i: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; Stand. Diff.: standardized difference; SD: standard deviation; HbA1c: Hemoglobin A1c; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein IR: Incidence rate; PY: person-years; HR: hazard ratio; CI: confidence interval

<sup>1</sup>Mean follow-up was 5.6 months

<sup>2</sup>Follow-up started on the day following treatment initiation and ended at the occurrence of a study outcome, insurance disenrollment, treatment switch/discontinuation, or end of study period, whichever came first.

<sup>3</sup>Patient characteristics were measured during the 12 months (365 days) preceding (and including) date of treatment initiation

<sup>4</sup>Available for a subset of patients, thus not included in the PS model

<sup>5</sup>Defined as a discharge diagnosis of heart failure in the primary position

<sup>6</sup>Defined as a discharge diagnosis of heart failure in any position

## Effect of Testosterone Treatment on Type 2 Diabetes Incidence in High-Risk Men Enrolled in a Lifestyle Program: A Two-Year Randomized Placebo-Controlled Trial

**Author Block:** Wittert GA, Robledo KP, Grossmann M, Bracken K, Yeap BB, Stuckey BGA, McLachlan RI, Handelsman DJ, Allan C, Inder W, Jesudason D, Keech AC, Jenkins A, Tang Fui MNG, I, Adelaide, Australia, Heidelberg West, Australia, Perth, Australia, Nedlands, Australia, Sydney, Australia, Clayton, Australia, Brisbane, Australia, Woodville South, Australia, Bruce, Australia

En hombres con obesidad e IGT, la testosterona sérica (T) está inversamente asociada con la incidencia de DM 2. Hipopotenizando que el tratamiento con T previene o revierte la DM 2 más allá de los efectos de un programa de solo estilo de vida, realizaron un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo. Los hombres (N = 1,007), de 50 a 74 años de edad, circunferencia de cintura (WC) > 95 cm, T ≤ 14 nmol/L (ensayo quimioluminiscente) e IGT o DM 2 recién diagnosticada, establecida por una prueba de tolerancia oral a la glucosa, fueron asignados al azar para recibir, en una base de 1:1, ya sea T im undecanoate (Reandron, Bayer) (1000mg/4mL) o vehículo (V) al inicio del estudio, 6 semanas y luego 3 veces al mes durante 2 años. Todos los participantes se inscribieron en un programa de estilo de vida (Weight Watchers®) (WW).

Hubo 2 criterios de valoración principales, 1 de los cuales fue la proporción de pacientes con un valor de prueba de tolerancia oral a la glucosa oral a dos horas > 11,1 mmol/L del 16% en el grupo control al 9% en el grupo de T (nivel de significación, 3,5%) El otro criterio de valoración fue el cambio medio con respecto al valor basal en glucosa en dos horas de .6 mmol/L (10.8 mg/dL) basado en SD 2.42 mmol/L (43.56 mg/dL) (nivel de significancia, 2,5%).

En general, estudiaron 19,000 hombres y 1,007 asignaron al azar (placebo = 503 hombres; T = 504 hombres). Hubo un poco más de interrupciones entre el grupo de placebo que el grupo de T (26% frente a 23%). En ambos grupos, el 20% de los pacientes fueron diagnosticados recientemente con DM2 al inicio del estudio.

Al medir el primer resultado primario de proporción con glucosa a las dos horas > 11.1 mmol/L, 21.1% en el grupo placebo y 12.4% en el grupo T (RR, .59; IC 95%, .43-.8; P < .001). Los análisis ajustados para la línea de base incluyeron un RR de .61 en el grupo de T (IC 95%, .45-.84; P = .002). Después de ajustar los factores de riesgo, el RR fue de .65 (IC 95%, .5-.86; P = .002).

Para el segundo resultado primario, el cambio medio en la glucosa de dos horas a los 2 años, hubo un cambio de -.95 mmol/L en el grupo placebo y un cambio de -1.7 mmol/L en el grupo de T (diferencia media, -.75; IC 95%, -1.1 a -.4; P < .001). Después de ajustar el valor inicial, el RR de T fue de .69 (IC 95%, -1.05 a -.33; P < .001). Cuando se ajustó por factores de riesgo, el RR fue de -.71 (IC 95%, -1.07 a -.35; P < .001).

Seguridad: hematocrito ≥ 0,54: 106/491 (21,6%) frente a 6/484 (1,2%) en los grupos T frente a V (P < 0,001). SAE en grupos T vs. V (eventos totales 55 vs. 42): Arritmias (8 vs. 3), IHD (7 vs. 13), enfermedad cerebrovascular (4 vs. 3), BPH (8 vs. 3), cáncer de próstata (4 vs 5), otros tipos de cáncer (10 vs 4), depresión (1 vs 3). Hubo 2 muertes en cada grupo.

La T disminuyó el riesgo de DM2 a los 2 años en aproximadamente un 40% más allá del programa de estilo de vida solo. También hubo cambios favorables en la composición corporal, pequeños beneficios para la función sexual y buena seguridad cardiovascular. Registro de ensayos clínicos: ACTRN12612000 287831.

## Incidence of Herpes Zoster in Patients with Type 2 Diabetes and Consequences for Treatment

**Author Block:** Poirrier J-E, Nagar S, Meyers J, Glasser L, Jabbour S, Philadelphia, PA, Durham, NC, Research Triangle Park, NC

El herpes zoster (HZ), o culebrilla, es una enfermedad neurocutánea común causada por la reactivación del virus latente varicela-zoster que a menudo incluye erupción vesicular y dolor neuropático, este último que puede durar meses o años. Varios estudios sugieren que la DM2 puede representar un importante factor de riesgo para el desarrollo de HZ. Este análisis retrospectivo de la base de datos de reclamos evaluó la incidencia de HZ en pacientes con DM2 en los EE. UU y midió el impacto de HZ en el tratamiento de DM2.

Se utilizó las bases de datos Marketscan de 2013-2018 (Comercial, Medicare) o 2013-2017 (Medicaid) para adultos mayores de 18 años. Se calculó la incidencia de tasa bruta y la tasa de incidencia (TIR) ajustadas por edad, sexo y tipo de pagador. Se determinaron las puntuaciones del Índice de gravedad de las complicaciones de la diabetes (DCSI), el Índice de comorbilidad de Charlson (CCI) y el uso de tratamiento observado (por ejemplo, número de recetas, número de días cubiertos) antes y después de un episodio de HZ.

La incidencia de tasa bruta general de HZ en pacientes con DM2 fue de 1.01% o 0.010 por persona por año; en comparación, la incidencia global de tasa bruta de HZ entre pacientes sin DM2 fue del 0,5%. La TIR ajustada fue de 1.68 (IC del 95%: 1.67-1.70). Los pacientes con DM2 y HZ tenían una edad media de 62 años, y el 86% estaban asegurados comercialmente. Un episodio de HZ no cambió la puntuación DCSI o CCI. Independientemente del estado de HZ, las complicaciones más comunes de DM2 fueron hipertensión (78.9% en pacientes con solo DM2, 81.2% con DM2 y HZ), enfermedad pulmonar crónica (20.1% y 24.3% respectivamente) y depresión (14.1% y 16.3% respectivamente). Finalmente, un episodio de HZ no impactó el uso del tratamiento con DM2.

En conclusión, los pacientes con DM2 tenían 1,68 veces más riesgo de tener un episodio de HZ en comparación con los pacientes sin DM2. Un episodio de HZ entre pacientes con DM2 no parece afectar específicamente las complicaciones / gravedad de la DM2 o su tratamiento.

## Trends in Glycemic Control among Youth with Diabetes: The Search for Diabetes in Youth Study

**Author Block:** Malik F, Sauder KA, Isom S, Roberts AJ, Mayer-Davis EJ, Dolan LM, Dabelea D, Lawrence JM, Pihoker C. *Aurora, CO, Winston-Salem, NC, Seattle, WA, Chapel Hill, NC, Cincinnati, OH, Pasadena, CA*

**TABLE. Model adjusted mean Hemoglobin A1c stratified by diabetes duration.**

	Hemoglobin A1c, n: % (SD)			p-value
	2002-2007	2008-2013	2014-2019	
<b>Type 1 Diabetes</b>				
Overall	3,451: 8.6 (0.03)	2,254: 8.8 (0.03)	1,651: 8.8 (0.05)	<0.01
1-4 years	2,337: 8.5 (0.04)	707: 8.5 (0.06)	368: 8.5 (0.09)	0.68
5-9 years	769: 8.7 (0.06)	1359: 9.0 (0.05)	654: 9.2 (0.07)	<0.01
10+ years	345: 8.9 (0.13)	188: 9.2 (0.13)	629: 9.0 (0.09)	0.21
<b>Type 2 Diabetes</b>				
Overall	379: 8.8 (0.16)	327: 8.4 (0.14)	469: 8.5 (0.14)	0.05
1-4 years	336: 8.6 (0.16)	148: 8.2 (0.22)	165: 8.2 (0.24)	0.17
5-9 years	43: 9.2 (0.49)	154: 8.8 (0.24)	155: 9.2 (0.24)	0.47
10+ years	--	25: 7.9 (0.63)	149: 10.1 (0.39)	<0.01

El objetivo fue describir las tendencias temporales en el control glucémico en la DM de inicio juvenil. El estudio incluyó 6399 SEARCH for Diabetes in Youth participantes con diabetes >1 año. Los datos de las visitas se clasificaron en 3 periodos de tiempo: 2002-2007, 2008-2013 y 2014-2019 y 3 grupos de duración de la diabetes: 1-4, 5-9 y más de 10 años. Los participantes contribuyeron con un punto de datos seleccionados al azar a cada grupo de duración. Utilizaron modelos de regresión multivariable estratificados para evaluar las diferencias en la hemoglobina A1c (A1c) a lo largo del tiempo, ajustados por sitio, edad, sexo, raza / etnia, estado del seguro de salud y duración de la enfermedad, en general (con medidas repetidas) y para cada grupo de duración.

La media estimada de A1c entre los individuos con DM1 fue diferente en los tres periodos con una media mayor de A1c en 2014-2019 y 2008-2013 versus 2002-2007 ( $p < 0.01$ ; Tabla). Hubo una diferencia temporal en la media A1c para los participantes con DM tipo 1, con

diabetes durante 5-9 años ( $p < 0.01$ ) y para los participantes con DM 2 con diabetes de 10 años o más ( $p < 0.01$ ).

En conclusión, a pesar de la mayor disponibilidad de tecnología para la diabetes, las terapias más nuevas y los objetivos glucémicos más agresivos con el tiempo, los jóvenes y adultos jóvenes actuales con DM 1 en los EE. UU tienen un peor control glucémico que las cohortes anteriores. Del mismo modo, los participantes con DM2 diagnosticados en niños y diabetes con una duración de más de 10 años exhiben la tendencia temporal de un peor control glucémico en los últimos años.

## Association between Metformin Treatment and Improved Symptoms of Post-Traumatic Stress Disorder

**Author Block:** Liu S, Raines AM, Yoshida Y, Tang W, Constans JI, Fonseca V, Shi L, New Orleans, LA

Los veteranos de EE. UU tienen una alta prevalencia de trastorno de estrés postraumático (TEPT), para el cual no se indican medicamentos psicotrópicos efectivos. Casi el 25% de los veteranos tienen DM, para lo cual la metformina es un tratamiento de primera línea. Aunque la metformina se asocia con mejores resultados neurodegenerativos, no hay evidencia sobre la asociación entre la metformina y el alivio de los síntomas relacionados con el TEPT.

Este estudio tuvo como objetivo examinar si la metformina se asoció con una reducción clínicamente significativa en los síntomas del TEPT (lista de verificación de TEPT de reducción de  $\geq 20$  puntos para el puntaje DSM-5 {PCL-5}) entre los veteranos con TEPT utilizando datos de la Administración de Salud de Veteranos. La cohorte de metformina se definió como el primer uso de metformina después de un diagnóstico de TEPT registrado con un puntaje PCL-5  $\geq 33$  (es decir, puntaje de corte clínico). La cohorte de control (nunca usó metformina) se seleccionó por un puntaje de propensión 1: 1 que coincide con la probabilidad de iniciar metformina con las covariables de edad, sexo, raza, duración del TEPT, DM y depresión, y la línea de base CCI, PCL-5, y puntajes PHQ-9. La regresión

proporcional de Cox multivariable se utilizó para evaluar la asociación entre la exposición a metformina y la mejora en las puntuaciones de PCL-5.

Un total de 7,950 veteranos (media de edad:  $51.9 \pm 13.6$  años, hombres: 85%, blancos: 61.4%, afroamericanos: 28.8%) con TEPT confirmado fueron comparables en la demografía inicial y las condiciones médicas entre las cohortes de metformina y PSM de control con una media de seguimiento de 1.2 años en ambas cohortes. La puntuación inicial de PCL-5 fue de  $56.2 \pm 11.6$  y  $56.5 \pm 11.7$  en la cohorte de metformina y control, respectivamente.

La cohorte tratada con metformina tenía más probabilidades de tener una reducción clínicamente significativa en los síntomas de TEPT (razón de riesgo ajustada (aHR): 1.31, IC 95%: 1.16-1.48), en comparación con la cohorte de control. Además, los pacientes con metformina  $\geq 2$  años tenían un 22% más de probabilidades de reducir los síntomas de TEPT (aHR: 1.22, IC 95%: 1.04-1.43), en comparación con la exposición a metformina <2 años. La exposición a metformina puede ser beneficiosa para los síntomas de TEPT entre los veteranos.

## Effect of Dapagliflozin on Risk for Fast Decline in EGFR: Analyses from the DECLARE-TIMI 58 Trial

**Author Block:** Raz I, Wiviott SD, Heerspink HJ, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EI, Murphy S, Rozenberg A, Yanuv I, Wilding J, Leiter LA, Bhatt DL, Mcguire DK, Ma RC, Tankova T, Fredriksson M, Gause-Nilsson IA, Langkilde AM, Sabatine MS, Mosenzon O, Jerusalem, Israel, Boston, MA, Groningen, Netherlands, Nashville, TN, Liverpool, United Kingdom, Toronto, ON, Canada, Dallas, TX, Hong Kong, China, Sofia, Bulgaria, Mölndal, Sweden, Gothenburg, Sweden

		Fast Decline* 0.5-4 Years by Baseline Characteristics				
		Placebo		Dapagliflozin		P- value**
Subgroup		N	Percent of FD	N	Percent of FD	
	Overall	7409	37.1%	7603	26.8%	<.0001
Age	<65	4041	35.1%	4149	26.6%	<.0001
	≥65	3368	39.5%	3454	27.1%	<.0001
Duration of T2DM (years)	≤10	3756	36.1%	3805	26.8%	<.0001
	>10	3653	38.1%	3798	26.9%	<.0001
Baseline HbA1c	<9%	5567	35.9%	5600	25.4%	<.0001
	≥9%	1839	40.8%	2001	30.8%	<.0001
Baseline eGFR	< 60	532	36.3%	493	24.7%	<.0001
	60-<90	3358	43.2%	3395	31.5%	<.0001
	≥90	3519	31.3%	3714	22.8%	<.0001
Baseline UACR	Undetectable-<15	3999	32.2%	4061	23.5%	<.0001
	15-<30	1106	37.9%	1144	26.5%	<.0001
	≥30-<=300	1712	41.9%	1779	30.8%	<.0001
	>300	461	59.0%	496	40.5%	<.0001
History of Hypertension	Yes	6604	38.0%	6890	27.1%	<.0001
	No	805	29.2%	713	24.7%	0.0475
Baseline ACE/ARB	Yes	6038	38.0%	6197	27.2%	<.0001
	No	1371	33.2%	1406	25.2%	<.0001

\* Fast Decline is defined as a reduction of ≥3 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/year in eGFR.

\*\* P values were calculated using the Wald test.

Los inhibidores de SGLT2 pueden conducir a una disminución a corto plazo de la TFGe, con una estabilización posterior y una reducción a largo plazo del riesgo de enfermedad renal en etapa terminal. La disminución rápida (FD) en TFGe se puede definir como una reducción de ≥3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/año y se asocia con un mal pronóstico renal a largo plazo.

En este análisis post-hoc estudiaron el efecto de la dapagliflozina (dapa) sobre el riesgo de DF en el ensayo DECLARE-TIMI 58. En DECLARE-TIMI 58, 17,160 pacientes con DM2 y riesgo establecido o aumentado de ECV, con una TFGe media basal de 85,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, fueron asignados al azar a dapa frente a placebo y seguidos durante una media de 4,2 años. El riesgo de FD se comparó entre los brazos de tratamiento.

En el período de 0,5 años (después de la estabilización) a 4 años, la proporción de pacientes con DF se redujo con dapa frente a placebo (26.8% frente a 37.1% respectivamente, p <0.0001). Esta observación fue persistente en todos los subgrupos evaluados (Tabla). Entre los pacientes que experimentaron una FD de la TFGe, la reducción media de la TFGe por año fue de 6.3 (3.7) mL/min/1.73m<sup>2</sup>/año en comparación con 0.0 (2.5) mL/min/1.73m<sup>2</sup>/año en aquellos que no experimentaron una FD de la TFGe. La proporción de pacientes con DF durante todo el período de estudio (es decir, 0-4 años) también se redujo con dapa frente a placebo (33.6% vs 37.0% respectivamente, p <0.0001).

La dapa redujo el riesgo de FD en TFGe en una amplia población de pacientes con DM2. La función renal relativamente preservada, independiente de las características basales de los pacientes.

## Mediators of the Effects of Canagliflozin (CANA) on Heart Failure (HF) and CV Death in Patients with Type 2 Diabetes (DM2) and Chronic Kidney Disease (ERC)

**Author Block:** Li J, Neal B, Heerspink HI, Arnott C, Cannon C, Agarwal R, Bakris G, Charytan DM, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Oh R, Pollock CA, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, di Tanna GL, Perkovic V, Mahaffey KW, Jardine M, Sydney, Australia, Boston, MA, Indianapolis, IN, Chicago, IL, New York, NY, Groningen, Netherlands, Salt Lake City, UT, Vancouver, BC, Canada, Raritan, NJ, St Leonards, Australia, London, United Kingdom, Beijing, China, Toronto, ON, Canada, Stanford, CA

Los beneficios de CANA para la insuficiencia cardíaca en personas con DM 2 con riesgo de CV parecían estar estadísticamente mediados por la concentración de eritrocitos, el urato sérico y la relación albúmina urinaria: creatinina (UACR) en el programa CANVAS. La CANA redujo el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con DM2 y ERC en el CREDESC. El objetivo fue explorar posibles mediadores de los efectos de CANA sobre el compuesto de internación por insuficiencia cardíaca (HHF) y muerte CV.

Los análisis de mediación son análisis observacionales generadores de hipótesis que calculan el efecto de biomarcadores seleccionados sobre el efecto general del tratamiento utilizando la regresión de Cox variable en el tiempo. Compararon las razo-

nes de riesgo para el efecto del tratamiento aleatorizado de un modelo no ajustado versus un modelo ajustado para el nivel promedio posterior a la aleatorización del biomarcador de interés. Recogieron 62 biomarcadores clínicos de rutina e indicadores de signos vitales en todos los participantes y se evaluaron como mediadores potenciales. Cuando múltiples mediadores potenciales representaban una única vía, aquellos con la mediación univariable más fuerte se probaron en modelos multivariados.

Doce biomarcadores, incluidos 3 marcadores de volumen/eritropoyesis (hematocrito [24%], hemoglobina [32%], eritrocitos [27%]), 2 marcadores de función renal (UACR [28%], TFGe desde la semana 3 [7,4%]) y albúmina sérica (39%), proteína sérica (24%), dehidrogenasa láctica (13%),

presión sistólica (10%), pH urinario (8%), urato sérico (7%) y gamma glutamiltransferasa (4%), midió el efecto de CANA sobre la muerte por HHF/CV en modelos univariados. En el modelo multivariable, la hemoglobina, UACR, urato sérico y PA sistólica maximizaban la mediación acumulativa (74%). Identificaron un conjunto diverso de mediadores potenciales del efecto de CANA sobre la muerte por HHF/CV con albúmina sérica, hemoglobina (o sus análogos) y UACR como los más importantes.

La medida en que estos mediadores reflejan las vías inflamatorias, nutricionales, relacionadas con el volumen o cardiorrenales subyacentes no está clara y subraya la necesidad de una mayor investigación sobre los mecanismos de beneficio de los inhibidores de SGLT2.

## ADA Presidents' Select Abstract: Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Diabetes: A Prespecified Exploratory Analysis from DAPA-HF

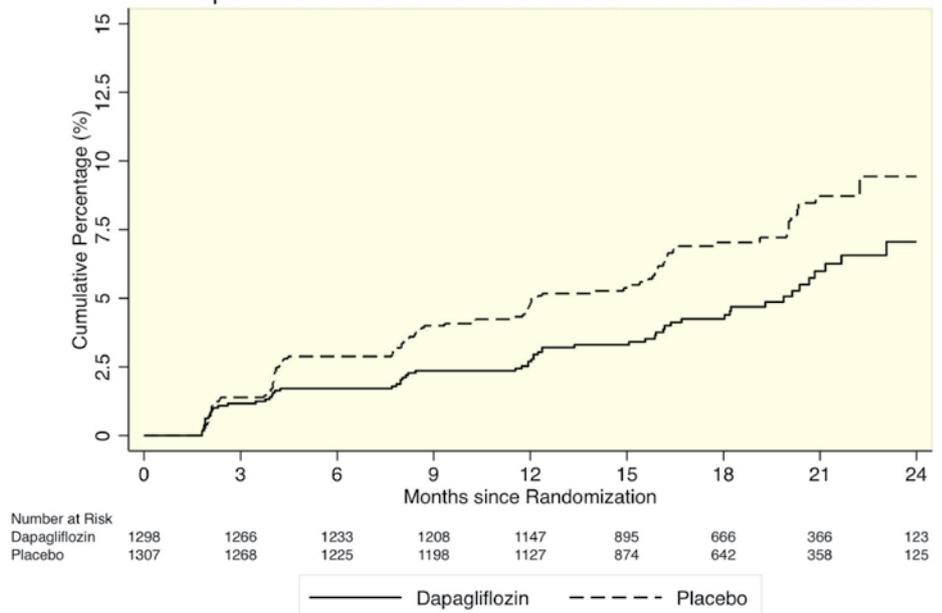
**Author Block:** Inzucchi SE, Docherty K, Kober L, Kosiborod MN, Martinez F, Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon S, Belohlavek J, Böhm M, Chiang C-E, de Boer RA, Diez M, Dukac A, Ljungman CEA, Verma S, Demets DI, Bengtsson O, Langkilde AM, Sjöstrand M, Jhund P, McMurray JJ, New Haven, CT, Copenhagen, Dominica, Kansas City, MO, Cordoba, Argentina, Wrocław, Poland, Boston, MA, Prague, Czech Republic, Homburg, Germany, Taipei, Taiwan, Groningen, Netherlands, Buenos Aires, Argentina, Bratislava, Slovakia, Toronto, ON, Canada, Madison, WI, Mölndal, Sweden, Gothenburg, Sweden, Glasgow, United Kingdom

En el DAPA-HF, el iSGLT2 dapagliflozina (dapa) redujo el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (HF) y la muerte cardiovascular (CV) en 4,744 pacientes con HF y fracción de eyección reducida (HFrEF). Solo el 45% tenía DM2 en la línea de base. Evaluaron si dapa redujo la incidencia de DM en el 55% de los pacientes sin DM2.

Los pacientes fueron asignados al azar a dapa 10 mg o placebo y seguidos durante una media de 18.2 meses. La DM2 de inicio nuevo se definió como A1c  $\geq 6.5\%$  medida en 2 visitas de estudio consecutivas después de la aleatorización o nueva DM2 informada por el investigador (con el inicio de un agente reductor de glucosa). El efecto de dapa en la incidencia de DM2 se evaluó usando un modelo de Cox de riesgos proporcionales.

De los 2,605 pacientes sin DM2 al inicio del estudio, 157 desarrollaron DM2 en el ensayo, 150 (95.5%) de los cuales tenían prediabetes (A1c 5.7-6.4%) (136 [86.6%] usando el criterio más restrictivo 6.0-6.4%). con DM2 incidente tuvo una media basal A1c más alta ( $6.2 \pm 0.3$  vs.  $5.7 \pm 0.4\%$ ;  $p < 0.001$ ), un IMC mayor ( $28.5 \pm 5.9$  vs.  $27.1 \pm 5.7$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0.003$ ) y una TFGe menor ( $61.5 \pm 17.4$  vs.  $68.2 \pm 19.3$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ) que aquellos que no fueron diabéticos.

Kaplan-Meier Plot of the Incidence of New-Onset Diabetes



La dapa redujo la DM de nueva aparición en un 32%: placebo 93/1307 (7,1%) frente a dapa 64/1298 (4,9%); HR 0.68 (IC 95%, 0.50-0.94;  $p = 0.019$ ) (Cox.) La prevención de la diabetes puede ser otro beneficio de la dapagliflozina.

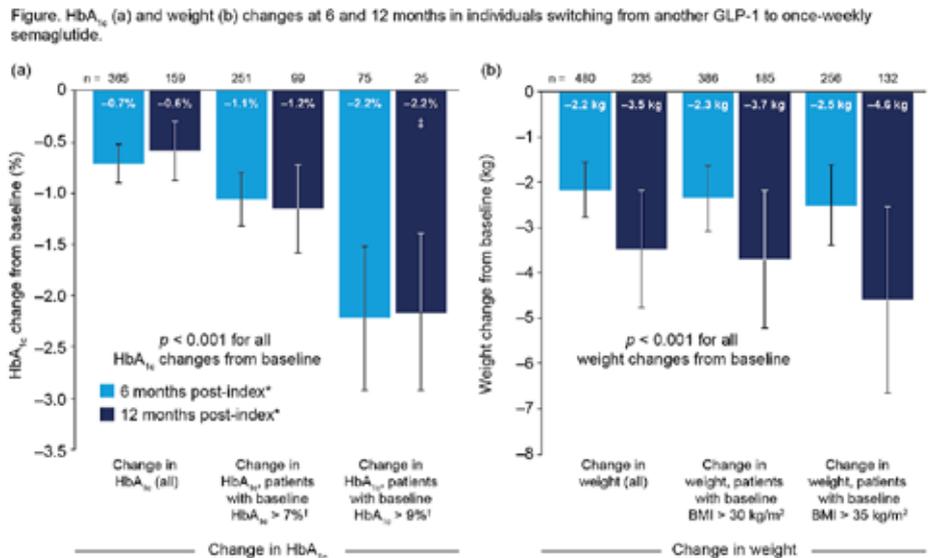
## GLP-1-Experienced Patients Switching to Once-Weekly Semaglutide in a Real-World Setting (EXPERT Study)

Author Block: Lingvay I, Kirk AR, Lophaven S, Wolden MI, Shubrook JH, Dallas, TX, Søborg, Denmark, Roskilde, Denmark, Fairfield, CA

El efecto de la semaglutida subcutánea una vez por semana (OW), un análogo del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) para el tratamiento de la DM 2, se ha examinado solo en pacientes sin tratamiento previo con GLP-1. Aquí, examinaron el control glucémico y el control del peso en pacientes con experiencia en GLP-1 que cambiaron de otro GLP-1 a semaglutida en un entorno real, utilizando datos de prescripción de EE. UU.

Identificaron adultos (≥18 años) con DM2 en la base de datos de registros médicos electrónicos de EE. UU. De Explorys (IBM Watson Health) (corte de datos 5/5/19). Los pacientes incluidos tenían ≥1 prescripción de semaglutida (índice/fecha de cambio), una prescripción para cualquier otro GLP-1 (basal) en el año anterior, y mediciones separadas de HbA1c/peso a los 6 o 12 meses post-index y en el día 90 pre-index.

Los pacientes con datos válidos de HbA1c (N = 365) y peso (N = 480) tuvieron características iniciales similares. Tanto las cohortes completas como los subgrupos de 6 meses con datos de 12 meses tuvieron reducciones significativas de HbA1c y de peso (Figura). La mejora significativa de HbA1c a los 6 meses se mantuvo a los 12 meses, mientras que la pérdida de peso fue



\*Measurements available within ±90 days of 6- or 12-month post-index date  
<sup>†</sup>~30% of patients in study had HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% at baseline  
<sup>‡</sup>Model only including an intercept  
 Data shown are estimated means.  
 Analyses performed using ANCOVA with following explanatory variables: region; sex; age at index date; baseline weight, HbA<sub>1c</sub>, CVD; Charlson Deyo risk index; index year; insurance type and oral antidiabetics; time from baseline assessments to index date, and to index date squared. Included patients had previously received exenatide, liraglutide, lisdexamfetamine, albiglutide and/or dulaglutide. A sensitivity analysis requiring ≥ 2 prescriptions for the same GLP-1 in pre-index period produced similar results to primary analysis.  
 ANCOVA, analysis of covariance; BMI, body mass index; CVD, cardiovascular disease; HbA<sub>1c</sub>, hemoglobin A1c

más pronunciada con un seguimiento más prolongado. La HbA1c y los cambios de peso fueron independientes de los GLP-1 anteriores utilizados (p> 0.05 entre GLP-1).

En conclusión, el cambio a semaglutida OW de otro GLP-1 se asoció con reducciones significativas de HbA1c y de peso en la práctica clínica habitual, independientemente del uso previo de GLP-1

## Life Expectancy of Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in the United States

Author Block: Kianmehr H, Yang S, Fonseca V, Shi L, Brown JD, Guo Y, Shao H, New Orleans, LA, Gainesville, FL

El enfoque de tabla de vida para estimar la esperanza de vida de los pacientes con DM2 utilizó una suposición débil en los perfiles de riesgo continuo por grupo de edad. Para mejorar la transparencia y la precisión de la estimación de la tabla de vida, este estudio tuvo como objetivo utilizar un enfoque de modelado de microsimulación para producir la esperanza de vida de los pacientes con DM2.

Utilizaron el National Health and Nutrition Examination Survey (2011-2012) y vinculo el National Death Index to calibrate the mortality equation of the Building, Relating, Assessing, and Validating Outcomes (BRAVO), un modelo de diabetes de microsimulación de tiempo discreto a nivel de persona, que ha sido ampliamente validado en 18 ensayos internacionales antes. La esperanza de vida se estimó bajo dos objetivos de tratamiento: promedio de la población: A1c 7.5%, PAS 130 mmHg, LDL 100 mg/dL e IMC 30kg/m<sup>2</sup>; nivel recomendado: A1c 6.5%, PAS 120 mmHg, LDL 90 mg/dL e IMC 25 kg/m<sup>2</sup>. La Tabla 1 presenta las expectativas de vida de los pacientes con DM 2 por subgrupos. Las mujeres en general viven 4 años más que los hombres, mientras que la diferencia racial-étnica en la esperanza de vida no fue significativa entre los pacientes con DM2, condicional a las trayectorias de los factores de riesgo entre los grupos.

El objetivo recomendado de los biomarcadores prolonga la esperanza de vida en 1.3-1.8 años, en comparación con el promedio ac-

Table 1. Life-expectancy of patients with type 2 diabetes by subgroups

		Age when diabetes was diagnosed					
		51-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80
non-Hispanic white	Male	80.0	81.3	82.7	84.3	86.2	88.4
	Female	84.1	85.7	87.0	88.3	89.9	91.7
non-Hispanic Black	Male	80.2	81.6	82.9	84.4	86.3	88.5
	Female	84.2	86.0	87.3	88.6	90.1	91.9
Hispanic	Male	80.2	81.7	83.0	84.5	86.3	88.5
	Female	84.2	86.0	87.2	88.5	90.1	91.9
Others	Male	80.3	81.7	82.9	84.4	86.3	88.5
	Female	84.3	86.0	87.2	88.6	90.0	91.8
		51-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80
non-Hispanic white	Male	81.6	83.0	84.3	85.7	87.4	89.4
	Female	85.4	87.4	88.9	90.1	91.5	93.1
non-Hispanic Black	Male	81.6	83.1	84.4	85.8	87.4	89.4
	Female	85.5	87.5	89.0	90.2	91.6	93.2
Hispanic	Male	81.7	83.2	84.4	85.8	87.4	89.5
	Female	85.6	87.6	89.0	90.3	91.6	93.2
Others	Male	81.7	83.2	84.4	85.8	87.5	89.4
	Female	85.6	87.5	89.0	90.3	91.7	93.2

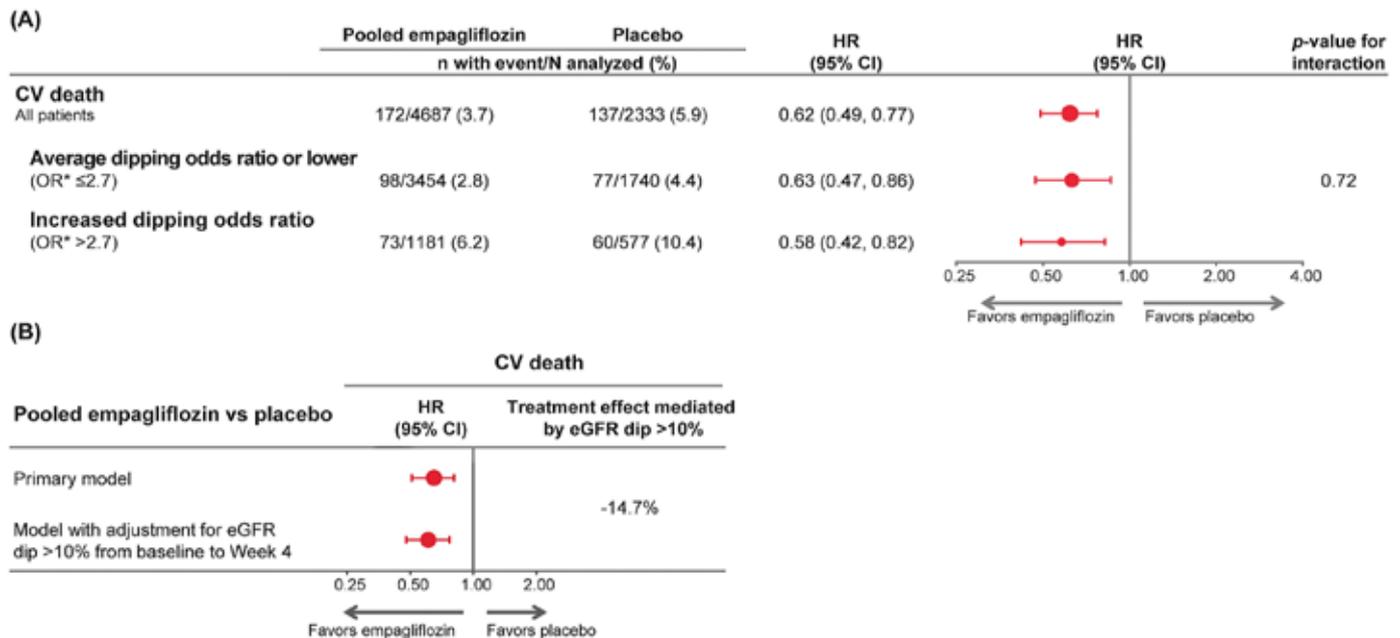
Note: Cells in light grey presents life-expectancies of the corresponding subgroups  
 All subgroups assumes no cardiovascular histories when diabetes was diagnosed.

tual de la población. El nuevo enfoque puede generar estadísticas más precisas para la vigilancia nacional de la diabetes.

## Implications of Initial EGFR Response to Empagliflozin Treatment Effects

**Author Block:** Inzucchi SE, Kraus BJ, Weir MR, Bakris G, Mattheus M, Cherney D, Sattar N, Heerspink HI, Ritter I, von Eynatten M, Zinman B, Wanner C, Koitka-Weber A, *New Haven, CT, Baltimore, MD, Chicago, IL, Glasgow, United Kingdom, Groningen, Netherlands, Ingelheim, Germany, Toronto, ON, Canada, Würzburg, Germany*

### CV death overall and in subgroups by predicted odds ratio for an eGFR dip >10% of empagliflozin versus placebo (A) and percentage of risk reduction mediated by an eGFR dip >10% (B)



Pts treated with ≥1 dose of study drug who have an eGFR value available at BL and Week 4.

(A) Risk reduction for CV death overall and by BL diuretic use/KDIGO category subgroups categorized according to their risk (OR) below and above average for initial eGFR dip >10% from BL with empagliflozin vs placebo: ≤2.7 vs >2.7. OR (95% CI) for eGFR dip >10% in empagliflozin vs placebo in the overall population: 2.7 (2.3–3.0). Average dipping OR or lower (≤2.7): pts with no diuretic use at BL and any KDIGO risk or diuretic use at BL and low KDIGO risk. Increased dipping OR (>2.7): pts with BL diuretic use and KDIGO risk moderate to high. Results based on Cox regression with factors for treatment, age, sex, BL BMI, BL HbA1c, subgroup, and interaction of subgroup-by-treatment.

(B) % of empagliflozin treatment effect mediated by an eGFR dip >10% resulting from comparison of treatment effect from primary model with treatment effect adjusted for eGFR dip >10% based on landmark analyses following Week 4.

Cox proportional hazards model with adjustment for treatment group, age, sex, BL BMI, BL HbA1c, BL eGFR and region without/with factor for eGFR dip >10%.

BL, baseline; BMI, body mass index; CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, glycated hemoglobin; HR, hazard ratio; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; OR, odds ratio; pts, patients.

En el EMPA-REG OUTCOME, la empagliflozina (EMPA) redujo el riesgo de muerte CV en un 38% en pacientes con DM2 con enfermedad CV. La EMPA induce una caída inicial reversible en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe). Los autores investigaron si este efecto hemodinámico renal transitorio inicial fue influenciado por las características basales o si tuvo un impacto en la reducción del riesgo inducida por EMPA en la muerte CV.

En un análisis post-hoc, entre los 6,668 pacientes asignados al azar a EMPA 10 mg, 25 mg o placebo con TFGe disponible, 28.3% del grupo EMPA vs. 13.4% del placebo experimentó una disminución inicial de TFGe >10% desde el inicio hasta la semana 4 (odds ratio [OR; IC 95%]: 2.7 [2.3-3.0]). Se utilizó la regresión logística multivariada para identificar las características basales predictivas de caída de TFGe >10%. El impacto de una

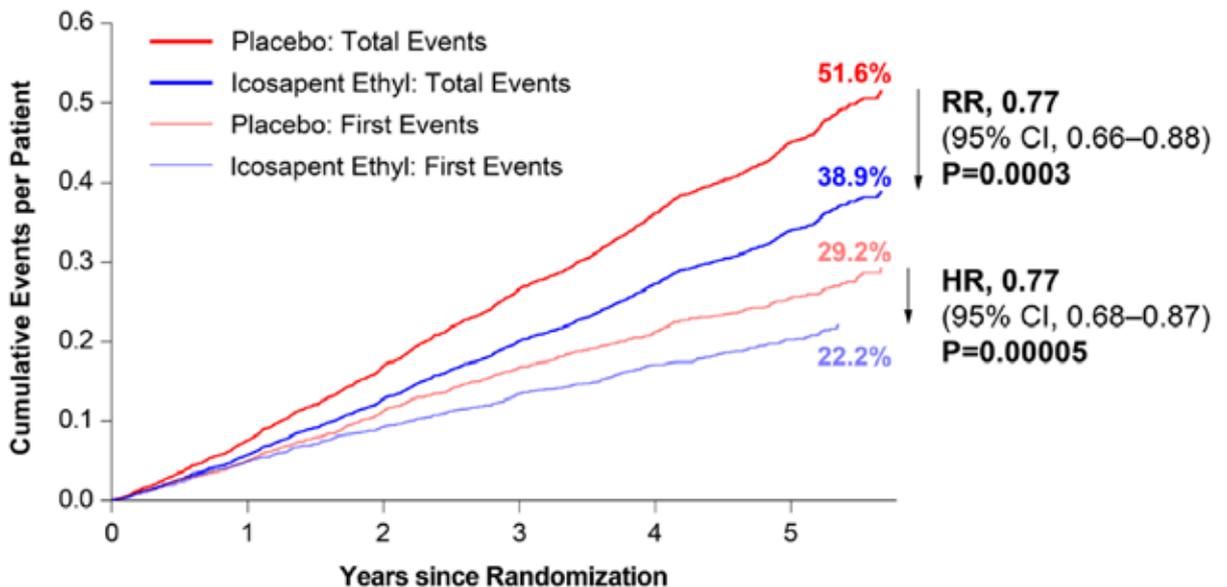
caída de TFGe >10% en la reducción del riesgo de muerte CV se evaluó mediante regresión de Cox. El uso de diuréticos y una mayor categoría de riesgo de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) al inicio del estudio fueron predictivos de una caída de TFGe >10% con EMPA vs placebo. Los eventos adversos graves fueron generalmente más bajos o similares en EMPA vs placebo, independientemente de los factores de referencia predictivos. La reducción del riesgo de muerte CV inducida por EMPA fue consistente en todos los subgrupos por debajo vs encima del promedio de caída de TFGe OR (Panel A) y no se vio afectada por una caída de TFGe >10% (Panel B).

Los pacientes con DM 2 con enfermedad renal más avanzada y/o en terapia diurética tenían más probabilidades de experimentar una caída de TFGe >10% con EMPA. La EMPA redujo la muerte CV, independientemente de una caída inicial de TFGe >10%.

## Substantial Cardiovascular Benefit from Icosapent Ethyl in Patients with Diabetes: REDUCE-IT DIABETES

**Author Block:** Bhatt DI, Brinton EA, Miller M, Steg PG, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Juliano RA, Jiao L, granowitz C, ganda O, Welty FK, Busch RS, Goldberg AC, Herrington DM, Budoff M, Tardif J-C, Ballantyne CM, Boston, MA, Salt Lake City, UT, Baltimore, MD, Paris, France, Atlanta, GA, Bridgewater, NJ, Brookline, MA, Albany, NY, St. Louis, MO, Winston-Salem, NC, Los Angeles, CA, Montreal, QC, Canada, Houston, TX

### Primary Composite Endpoint



No. at Risk						
Placebo	2393	2271	2113	1865	1619	952
Icosapent Ethyl	2394	2278	2148	1922	1690	1003

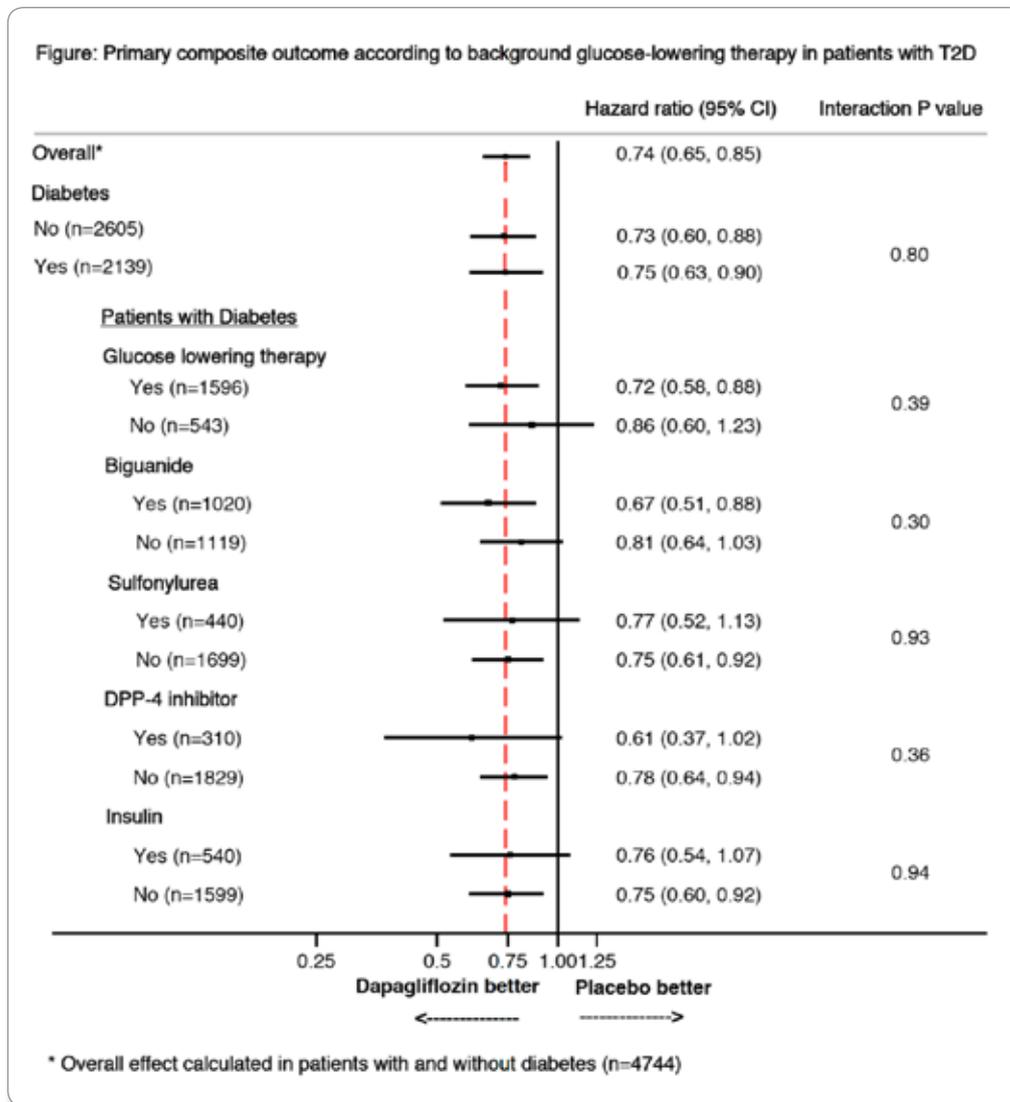
Los pacientes tratados con estatinas con DM tienen un alto riesgo cardiovascular (CV). En el REDUCE-IT, el icosapent etil (IPE; 4 g/día) redujo el riesgo CV versus placebo en pacientes tratados con estatinas con DM más factores de riesgo o enfermedad CV establecida. El objetivo primario fue la muerte CV, infarto de miocardio (IM), ictus, revascularización coronaria o angina inestable. El criterio de valoración secundario clave fue la muerte CV, IM o ictus. Los análisis clave de DM fueron especificados previamente.

El 58.5% de los pacientes tenían DM; 91.0% con  $\geq 1$  medicación anti DM, 49.5% con  $\geq 2$ . El IPE redujo los eventos primarios (Figura) y secundarios primarios y totales secundarios (primero más recurrentes). Los pacientes con y sin DM mostraron beneficios sustanciales, pero los pacientes con DM tuvieron tasas 1.5 veces mayores del punto final primario en el grupo de placebo, y una reducción del riesgo absoluto del 7% en el primero y una reducción del 12.7% en los eventos totales (ambos  $p < 0.001$ ) con IPE. La eficacia y la seguridad fueron generalmente consistentes con el estudio completo, incluidas las reducciones en los puntos finales y subgrupos secundarios y terciarios, y los aumentos en la fibrilación/aleteo auricular (3.5% vs. 2.2%;  $p = 0.13$ ) y sangrado (13.1% vs. 10.9%;  $p = 0.02$ ); el sangrado grave no fue significativo (3.2% vs. 2.5%). La glucosa en ayunas y la HbA1c fueron estables.

En conclusión, el IPE 4 g/día proporciona beneficios CV robustos en pacientes con DM tratados con estatinas, con grandes reducciones de riesgo relativo y absoluto en los eventos CV primero y total.

## Does Background T2D Therapy Modify the Benefits of Dapagliflozin in Heart Failure? Analysis of the DAPA-HF Trial

**Author Block:** Docherty K, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Kober L, Langkilde AM, Martinez F, Bengtsson O, Demets DI, Sjöstrand M, Sabatine MS, Solomon S, Jhund P, McMurray JJ, New Haven, CT, Kansas City, MO, Copenhagen, Denmark, Gothenburg, Sweden, Cordoba, Argentina, Mölndal, Sweden, Madison, WI, Boston, MA, Glasgow, United Kingdom



En la actualidad, la dapagliflozina (dapa) se usa típicamente como un medicamento reductor de glucosa (MRG) de segunda línea en la DM2, a menudo agregado a la metformina. En el DAPA-HF, la dapa mejoró los resultados clínicos frente a placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (HFrEF), con o sin DM2. Examinaron si estos beneficios variaban según el MRG de fondo en la cohorte de DM2, incluso en pacientes sin tratamiento farmacológico y en pacientes sin metformina.

El resultado primario fue una combinación de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (hospitalización o visita urgente que requiere terapia intravenosa) o muerte CV. El efecto de dapa frente a placebo se examinó utilizando modelos de riesgos proporcionales de Cox.

De los 2,139 pacientes con DM2, 1,596 (75%) fueron tratados con MRG: metformina (48%), insulina (25%), sulfonilurea (21%), iDPP-4

(14%) y agonista de GLP-1 (1%). Los pacientes sin tratamiento farmacológico tuvieron una A1c más baja ( $6.9\% \pm 1.2$  vs.  $7.5\% \pm 1.6$ ;  $P < 0.001$ ) y una menor duración de DM2 (media 5.5 vs. 103 meses;  $P < 0.001$ ). Aquellos que no usaron metformina tuvieron una TFGe más baja (61 frente a 66;  $P < 0.001$ ). El efecto de dapa en el resultado primario fue consistente en los pacientes sin tratamiento previo frente a pacientes que recibieron MRG (HR 0.86 [IC 95% 0.60-1.23] vs a 0,72 [0.58-0.88]; interacción  $P = 0.39$ ) y entre las clases de MRG, incluidos los que usan frente a los que no usan metformina (HR 0.67 [0.51-0.88] frente a 0.81 [0.64-1.03]; interacción  $P = 0.30$ ).

En conclusión, en el DAPA-HF, dapa mejoró los resultados independientemente del uso/no uso de MRG o por tipo de MRG utilizado en pacientes con DM2 y HFrEF.

## Effect of Canagliflozin on Total Hospitalization for Heart Failure Events in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease

**Author Block:** Li J, Jardine MJ, Neal B, Heerspink HI, Cannon C, Agarwal R, Bakris G, Charytan DM, de Zeeuw D, Edwards R, Greene T, Levin A, Pollock CA, Rosenthal N, Wheeler DC, Zhang H, Zinman B, Perkovic V, Mahaffey KW, Arnott C, Sydney, Australia, Boston, MA, Indianapolis, IN, Chicago, IL, New York, NY, Groningen, Netherlands, Raritan, NJ, Salt Lake City, UT, Vancouver, BC, Canada, St Leonards, Australia, London, United Kingdom, Beijing, China, Toronto, ON, Canada, Stanford, CA

**E**l inhibidor del SGLT2 2 canagliflozina redujo el riesgo de la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca (HHF) en el ensayo CREDENCE. La prevención de eventos recurrentes es importante para pacientes, médicos y pagadores. En este análisis post-hoc, evaluaron el efecto de la canagliflozina en los eventos totales de HHF.

El ensayo CREDENCE comparó canagliflozina versus placebo equivalente y siguió a los pacientes durante una media de 2.6 años. El estudio incluyó a 4,401 participantes con DM2, albuminuria sustancial y tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 30 a <90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> que recibieron bloqueo del sistema renina-angiotensina. Se realizaron modelos de regresión binomial negativa para evaluar el efecto de canagliflozina en el número total de eventos de HHF.

La edad media de los participantes fue de 63 años, con un TFGe media de 56,3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, mientras que el 50% tenía antecedentes de enfermedad CV previa y el 15% tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca. Durante el estudio, 230 personas experimentaron 326 eventos totales de HHF, de los cuales 166 tuvieron 1 evento, 43 con 2 eventos, 15 con 3 eventos y 6 tuvieron ≥ 4 eventos; por lo tanto, el 42% de los que experimentaron al menos 1 evento sufrió un evento recurrente durante el seguimiento. La canagliflozina redujo los primeros eventos de HHF en un 39% ([HR], 0.61; [IC] del 95% 0.47-0.80; P <0.001; [NNT], 46; IC del 95% 29-124) y eventos totales de HHF en un 36% (tasas de eventos de 22.0 y 34.8 participantes con un evento/1000 pacientes-año con canagliflozina y placebo, respectivamente; tasa de incidencia [RR], 0.64; IC 95% 0.56-0.73; P <0.001).

En conclusión, la canagliflozina redujo significativamente los primeros y los recurrentes eventos de HHF. Estos hallazgos brindan más apoyo para el beneficio de continuar la terapia con canagliflozina después de una presentación de falla cardíaca para prevenir eventos recurrentes de HHF.

## Psychological Impact and Need for Psychological Care and Support: ¿What Do People with Diabetes and Caregivers Say? Results of a Scientific Survey of 9,869 People with Diabetes and Caregivers in Denmark

**Author Block:** Skovlund SE, Nielsen KA, Ejlskjær N, Glostrup, Denmark, Aalborg, Denmark



**L**os pacientes con diabetes no reciben el apoyo que necesitan para lidiar con los aspectos emocionales de vivir con la afección.

Los autores propusieron caracterizar la necesidad de acceso a la atención psicológica y al apoyo para el autocuidado de las personas con diabetes y cuidadores en Dinamarca. Los datos recopilados provienen de la mayor encuesta danesa a nivel nacional, "Life with Diabetes 2019". La encuesta fue diseñada por la Asociación Danesa de Diabetes, el Centro Steno de Diabetes del Norte de Dinamarca, el Hospital Universitario de Aalborg y la Universidad de Aalborg para evaluar el impacto en la vida diaria, el acceso a la atención, la tecnología y los servicios para descubrir los principales deseos y prioridades.

Completaron la encuesta 9,108 PWD y 761 CG: el 71% tenía DM2 y el 26% DM1. El 51% eran mujeres. Todas las regiones danesas estuvieron representadas: Capital (n = 2,753), Sur (n = 2,365), Central (n = 2,126), Zelanda (n = 1,490) y Norte (n = 1,082). La edad/género fue similar a la población general.

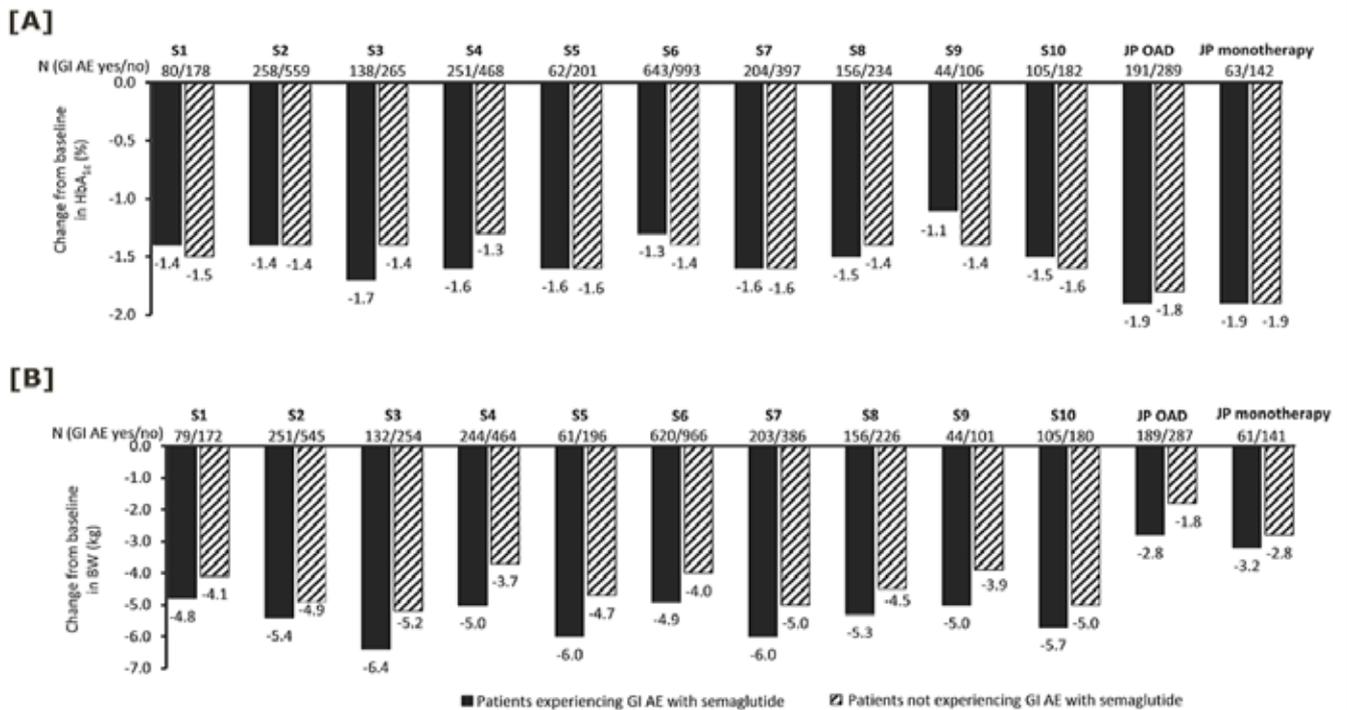
Impacto: el 19% de las personas con discapacidad sufrió angustia (la DM ocupaba "demasiado de la vida diaria"). Acceso: el 18% de las personas con discapacidad (24% mujeres frente a 12% hombres) necesitaban una referencia para un psicólogo, pero no se les había ofrecido una. El 36% de las PCD / 21% de las CG no obtuvieron el apoyo que necesitaban para lidiar con las emociones relacionadas con la DM. Deseos: el 19% informó una necesidad importante de mejorar todo el sistema en el apoyo psicosocial y los análisis de 1,100 respuestas de texto libre identificaron problemas detallados/áreas de mejora, especialmente en: 1) acceso a nuevas tecnologías, 2) calidad de la atención en la práctica primaria 3) Total -cuidado de la persona más allá de la medicina (ejercicio, dieta, salud mental).

En conclusión, esta es la encuesta danesa más grande a nivel nacional hasta la fecha para cuantificar y caracterizar cualitativamente una necesidad importante de un mejor acceso a la atención psicológica y no médica para la diabetes en Dinamarca.

## Identifying Risk Predictors for Gastrointestinal Adverse Events with Once-Weekly Semaglutide

Author Block: Vilsbøll T, Haring S, Holst I, Knop FK, Kvist K, Lingvay I, Søborg, Denmark, Hellerup, Denmark, Dallas, TX

**Figure.** Change from baseline in HbA<sub>1c</sub> [A] and body weight [B] in patients experiencing GI AEs (yes/no) with semaglutide across the SUSTAIN program



GI AEs include nausea, vomiting, diarrhea, gastritis, dyspepsia and constipation and include events from all severity categories (mild, moderate and severe). BW, body weight; GI AE, gastrointestinal adverse event; JP, Japanese; N, Number of subjects; OAD, oral antidiabetic drug; S, SUSTAIN.

Los eventos adversos gastrointestinales (GI AEs) son comunes con los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1RA). El objetivo fue identificar los predictores de riesgo de efectos adversos gastrointestinales con semaglutida una vez por semana para ayudar a los médicos a identificar a los pacientes de alto riesgo.

Los datos de SUSTAIN 1-10 y dos ensayos japoneses de SUSTAIN se utilizaron para evaluar los efectos de la incidencia de edad, región, origen étnico, duración de la DM, sexo, función renal, tabaquismo, HbA<sub>1c</sub>, peso corporal (BW), alanina aminotransferasa y bilirrubina, de eventos adversos gastrointestinales con comparadores de semaglutida frente a no GLP-1RA (se excluyeron exenatida de liberación prolongada, dulaglutida y liraglutida). Los cambios en HbA<sub>1c</sub> y BW fueron evaluados por el estado GI AE.

La fragilidad (edad, insuficiencia renal, tabaquismo) y el género

femenino se asociaron con un riesgo marginalmente mayor de efectos adversos gastrointestinales que la no fragilidad y el género masculino, independientemente del tratamiento. Con semaglutida, los pacientes con BW basal más bajo tenían un mayor riesgo de efectos adversos gastrointestinales que aquellos con un BW más elevado. Con los comparadores, un BW más bajo se asoció con un menor riesgo que un BW más alto. Estos resultados fueron confirmados por análisis estadístico formal (datos no mostrados). La semaglutida redujo la HbA<sub>1c</sub> y el BW en todos los ensayos, independientemente de los efectos adversos gastrointestinales (Figura).

En conclusión, los GI AEs son difíciles de predecir, aunque tienden a ser más comunes en pacientes frágiles frente a pacientes no frágiles y mujeres frente a hombres, independientemente del tratamiento. La semaglutida redujo la HbA<sub>1c</sub> y el BW independiente de la presencia/ausencia de GI AEs.

# Once-Weekly Semaglutide 1mg vs. Empagliflozin 25mg as Add-On to Metformin Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-regression Analysis of Individual Patient Data

**Author Block:** Lingvay I, Catarig A-M, Sandberg A, Lawson J, Capehorn M, Johansen P, Shaw RD, Paine A, Dallas, TX, Søborg, Denmark, Rotherham, United Kingdom, Wokingham, United Kingdom

No hay ensayos publicados cabeza a cabeza de 1 mg de semaglutida una vez a la semana versus 25 mg de empagliflozina una vez al día en DM2. Compararon indirectamente los brazos de semaglutida agrupados en SUSTAIN 2, 3 y 8 con el brazo de empagliflozina en PIONEER 2 utilizando datos de pacientes individuales, para aquellos en monoterapia con metformina. Aunque todos los ensayos tuvieron criterios de inclusión y duración similares, los análisis de metarregresión ajustados por modificadores del efecto y factores pronósticos controlaron aún más las diferencias en el diseño y la población.

Las características basales medias fueron similares con semaglutida y empagliflozina (edad: 56 frente a 58 años, duración de la DM: 7 frente a 8 años, IMC: 33 vs 33 kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub>: 8.2% frente a 8.1%, respectivamente). La semaglutida redujo la HbA<sub>1c</sub> media en -1.4 vs. -0.8% - con empagliflozina (p <0.001), y el peso corporal en -5.3 vs. -3.7 kg con empagliflozina (p <0.001, Tabla). Los análisis de sensibilidad, que se realizaron para evaluar la solidez de estos hallazgos, respaldaron estos resultados. Una proporción significativamente mayor de pacientes con semaglutida frente a empagliflozina también alcanzó los objetivos de HbA<sub>1c</sub> y los objetivos de pérdida de peso clínicamente relevantes (Tabla).

En esta comparación indirecta, la combinación de semaglutida 1 mg proporcionó una reducción significativamente mayor de HbA<sub>1c</sub> y pérdida de peso corporal en comparación con 25 mg de empagliflozina en pacientes con DM 2 en monoterapia con metformina.

**Table.** Efficacy results for once-weekly subcutaneous semaglutide 1 mg vs once-daily empagliflozin 25 mg from an indirect meta-regression analysis using individual patient data.

Efficacy analyses, change from baseline	Semaglutide 1 mg, n=995 (SUSTAIN 2, 3 and 8*)	Empagliflozin 25 mg, n=410 (PIONEER 2*)	ETD [95% CI]	p-value
HbA <sub>1c</sub> base-case analysis (%-point) <sup>†</sup>	-1.44	-0.83	-0.60 [-0.72;-0.49]	All <0.001
Sensitivity analysis 1 <sup>‡</sup>	-1.40	-0.93	-0.47 [-0.59;-0.35]	
Sensitivity analysis 2 <sup>§</sup>	-1.40	-0.84	-0.56 [-0.70;-0.43]	
Body weight base-case analysis (kg) <sup>†</sup>	-5.30	-3.65	-1.65 [-2.22;-1.08]	
Sensitivity analysis 1 <sup>‡</sup>	-5.03	-3.55	-1.49 [-2.08;-0.90]	
Sensitivity analysis 2 <sup>§</sup>	-5.01	-3.65	-1.36 [-2.00;-0.72]	
Responder analyses	Proportion achieving target, %	OR [95% CI]	p-value	All <0.001
HbA <sub>1c</sub> ≤6.5%	54.2	19.0	6.00 [4.46;8.06]	
HbA <sub>1c</sub> <7.0%	69.1	39.3	4.31 [3.29;5.64]	
Body weight loss ≥5%	51.0	37.1	1.91 [1.50;2.44]	
Body weight loss ≥10%	20.7	7.3	3.82 [2.54;5.74]	

\*SUSTAIN 2 (56 weeks), SUSTAIN 3 (56 weeks) and SUSTAIN 8 (52 weeks) were trials of once-weekly semaglutide vs sitagliptin, exenatide extended release and canagliflozin, respectively. PIONEER 2 (52 weeks) was a trial of oral semaglutide vs empagliflozin; <sup>†</sup>the base-case analyses used data from all randomized patients while on treatment without rescue medication; <sup>‡</sup>sensitivity analysis 1 used data from all randomized patients irrespective of adherence to treatment or use of rescue medication; <sup>§</sup>sensitivity analysis 2 included patient data from SUSTAIN 8 and PIONEER 2 only (both 52 weeks; n=394 for semaglutide).

Data are mean values from the full analysis set unless otherwise specified. CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference; OR, odds ratio.

# ESC Congress 2020

## The Digital Experience

29 August to 1 September

### RESUMENES

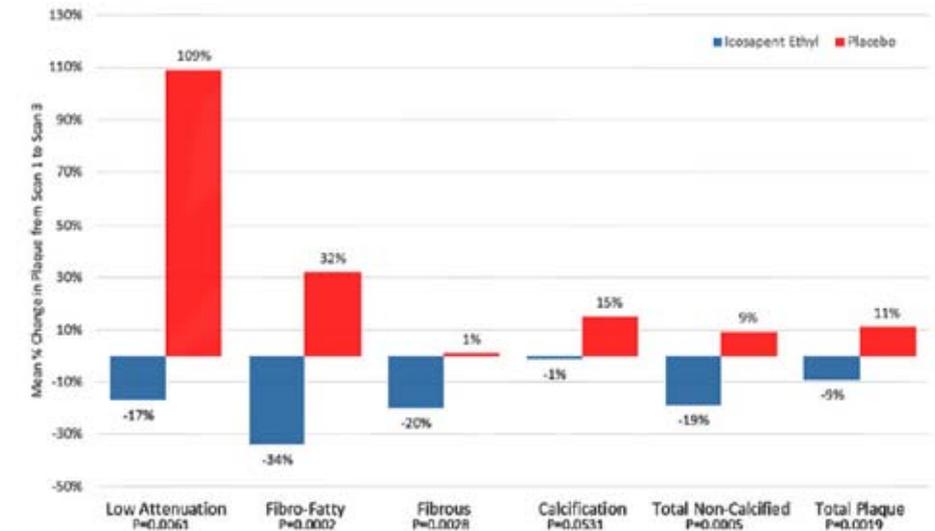
## Effect of Icosapent Ethyl on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Elevated Triglycerides on Statin Therapy - EVAPORATE

Presentado por el **Dr. Matthew J. Budoff** en el Congreso Virtual ESC, August 29, 2020.

Figure 1 Mean plaque progression for each type of plaque composition measured on cardiovascular CT for the icosapent ethyl and placebo groups (icosapent ethyl group, n= 31 and placebo group, n= 37) after multivariable adjustment. Univariable analysis and multiple linear regression were used to examine the change in plaque levels between the cohorts. Multivariable models were adjusted by baseline plaque, age, sex, diabetes status, hypertension, and baseline triglyceride levels. All statistical analyses report two-sided P-values for the outcomes. A P-value <0.048 was considered significant for the outcomes.

A pesar de los efectos de las estatinas para reducir los eventos cardiovasculares y ralentizar la progresión de la aterosclerosis coronaria, persiste un riesgo cardiovascular (CV) significativo. Se demostró que el icosapent de etilo (IPE), un éster etílico del ácido eicosapentaenoico altamente purificado, agregado a una estatina, reduce los eventos CV iniciales en un 25% y los eventos CV totales en un 32% en el ensayo REDUCE-IT, y los mecanismos de beneficio aún no están completamente explicados. El estudio EVAPORATE buscó determinar si el IPE 4 g/día, como complemento de la dieta y el tratamiento con estatinas, daría lugar a un cambio mayor desde el basal en el volumen de placa, medido por tomografía computarizada multidetector (TCMD), que el placebo en pacientes tratados con estatinas.

Se reclutó un total de 80 pacientes en este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Los pacientes debían tener aterosclerosis coronaria según lo documentado por TCMD (una o más estenosis angiográficas con un estrechamiento  $\geq 20\%$ ), estar en tratamiento con estatinas



y tener niveles persistentemente elevados de triglicéridos (TG). Los pacientes fueron sometidos a una exploración intermedia a los 9 meses y una exploración final a los 18 meses con angiografía por tomografía computarizada coronaria. El criterio de valoración principal preespecificado se cambió en el volumen de placa de baja atenuación (LAP) a los 18 meses entre los grupos de IPE y placebo. Los datos demográficos, los signos vitales y los resultados de laboratorio iniciales no fueron significativamente diferentes entre los grupos de IPE y placebo; el nivel medio de TG fue  $259.1 \pm 78.1$  mg/dL.

Hubo una reducción significativa en el criterio de valoración principal ya que IPE redujo el volumen de placa LAP en un 17%, mientras que en el grupo placebo el volumen de placa LAP se duplicó (+ 109%) ( $P = 0,0061$ ). Hubo diferencias significativas en las tasas de progresión entre IPE y placebo al final

del estudio que involucran otros volúmenes de placa, incluidos los volúmenes de placa fibrosa y fibrograsa (FF) que retrocedieron en el grupo de IPE y progresaron en el grupo de placebo ( $P < 0.01$  para todos). Cuando se ajustó más por edad, sexo, estado de diabetes, hipertensión y TG basales, los cambios en el volumen de placa entre los grupos se mantuvieron significativamente diferentes,  $P < 0.01$ . Solo el calcio denso no mostró una diferencia significativa entre los grupos en el modelo multivariable ( $P = 0.053$ ).

En conclusión, el IPE demostró una regresión significativa del volumen de LAP en la TCMD en comparación con el placebo durante 18 meses. EVAPORATE proporciona importantes datos mecánicos sobre las características de la placa que pueden tener relevancia para los resultados de REDUCE-IT y el uso clínico de IPE.

## Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction - EMPEROR-Reduced

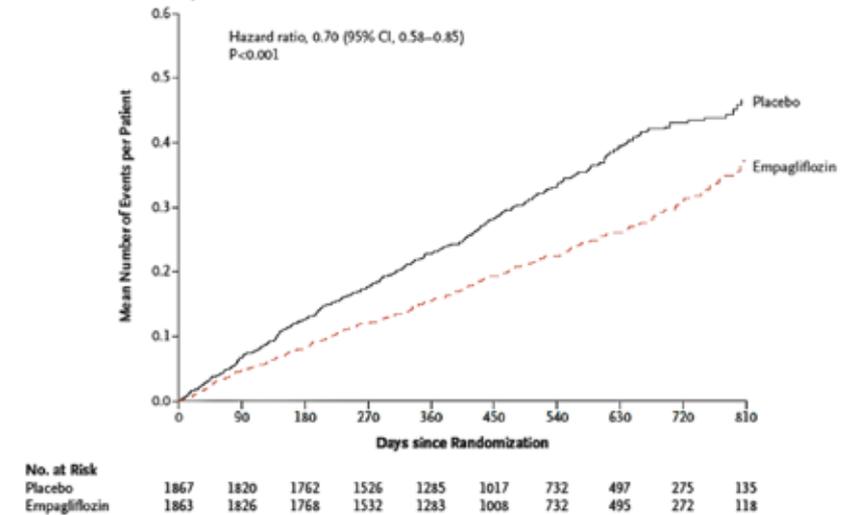
Presentado por el Dr. Milton Packer en el Congreso Virtual ESC, August 29, 2020.

En pacientes independientemente de la presencia o ausencia de diabetes. Se necesitan más pruebas sobre los efectos de estos fármacos en pacientes a través del espectro de insuficiencia cardíaca, incluidos aquellos con una fracción de eyección notablemente reducida.

En este ensayo doble ciego, asignaron aleatoriamente a 3,730 pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II, III o IV y una fracción de eyección del <40% para recibir empagliflozina (10 mg una vez al día) o placebo, además de la terapia recomendada. El resultado primario fue una combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Durante una media de 16 meses, se produjo un evento de primario en 361 de 1,863 pacientes (19.4%) en el grupo de empagliflozina y en 462 de 1,867 pacientes (24.7%) en el grupo de placebo (razon de riesgo de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca, 0.75; IC del 95%, 0.65 a 0.86; P <0.001). El efecto de la empagliflozina sobre el resultado primario fue constante en los pacientes independiente de la presencia o ausencia de diabetes. El número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo (HR, 0.70; IC del 95%, 0.58 a 0.85; P <0.001). La tasa anual de disminución de la tasa de filtración glomerular estimada fue más lenta en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo (-0.55 frente a -2.28 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal por año, P <0.001) y los pacientes tratados con empagliflozina tenían un riesgo menor de complicaciones renales graves. La infección del tracto genital no

B First and Recurrent Hospitalizations for Heart Failure



complicada fue con mayor frecuencia con empagliflozina.

En conclusión, entre los pacientes que recibieron la terapia recomendada para la insuficiencia cardíaca, los del grupo de empagliflozina tuvieron un riesgo menor de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca que los del grupo de placebo, independientemente de la presencia o ausencia de diabetes. (Funded by Boehringer Ingelheim and Eli Lilly; EMPEROR-Reduced ClinicalTrials.gov number, NCT03057977. opens in new tab.)

Packer M, Anker SD, Butler J, et al., on behalf of the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. **Cardiovascular and Renal Outcomes With Empagliflozin in Heart Failure.** *N Engl J Med* 2020; Aug 29;[Epub ahead of print].



## Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial - COLCOT

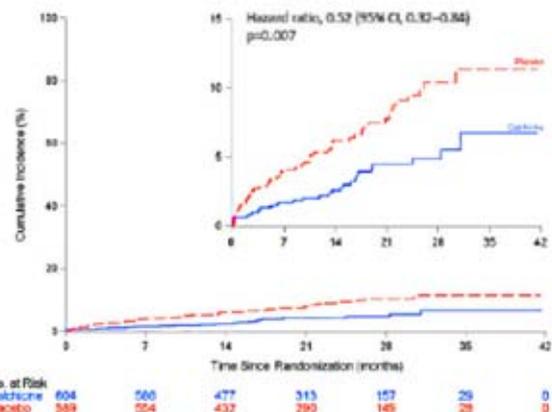
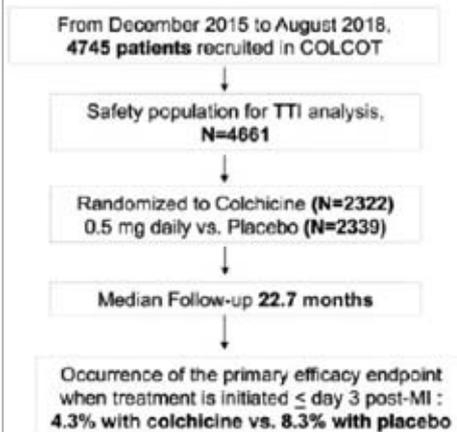
Presentado por la **Dra. Nadia Bouabdallaoui** en el Congreso Virtual ESC, August 29, 2020.

El estudio COLCOT (COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial) demostró los beneficios de atacar la inflamación después de un infarto de miocardio (IM). El objetivo fue determinar si el tiempo de inicio del tratamiento (TTI) influye en el impacto beneficioso de la colchicina.

En el COLCOT, los pacientes fueron asignados al azar para recibir colchicina o placebo dentro de los 30 días posteriores al IM. El tiempo hasta el inicio del tratamiento se definió como el tiempo transcurrido entre el índice IM y el inicio de la medicación del estudio. El criterio principal de valoración de la eficacia fue una combinación de muerte CV, paro cardíaco reanimado, IM, ictus u hospitalización urgente por angina que requirió revascularización coronaria. La relación entre los criterios de valoración y varios TTI (<3, 4-7 y >8 días) se examinó mediante modelos de regresión de Cox multivariantes.

Entre los 4,661 pacientes incluidos en este análisis, había 1,193, 720 y 2,748 pacientes, respectivamente, en los tres estratos de TTI. Después de una media de seguimiento de 22.7 meses, hubo una reducción significativa en la incidencia del criterio de valoración principal para los pacientes en los que se inició colchicina antes del día 3 en comparación con placebo [HR = 0.52, IC del 95% 0.32–0.84], a diferencia de los pacientes en los que se inició colchicina entre los

### COLCOT: Early initiation of low-dose colchicine after myocardial infarction reduces the risk of ischemic CV events by 48% compared with placebo.



días 4 y 7 (HR = 0.96, IC del 95%: 0.53–1.75) o más de día 8 (HR = 0.82, IC del 95%: 0.61–1.11). Los efectos beneficiosos del inicio temprano de la colchicina también se demostraron para la hospitalización urgente por angina que requiere revascularización (HR = 0.35), toda revascularización coronaria (HR = 0.63) y la combinación de muerte CV, paro cardíaco reanimado, IM o ictus (HR = 0.55, todos P < 0.05).

En conclusión, los pacientes se benefician de la iniciación hospitalaria temprana de colchicina después de un IM.

Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, et al. **Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT).** *Eur Heart J* 2020;Aug 29:[Epub ahead of print].

## Colchicine to Improve Cardiovascular Outcomes in ACS Patients - COPS

Presentado por el **Dr. Jamie Layland** en el Congreso Virtual ESC, August 29, 2020.

La inflamación juega un papel crucial en la manifestación clínica y las complicaciones de los síndromes coronarios agudos (SCA). La colchicina, un tratamiento de uso común para la gota, ha surgido recientemente como una nueva opción terapéutica en la medicina CV debido a sus propiedades antiinflamatorias. Buscaron determinar la utilidad potencial del tratamiento con colchicina en pacientes con SCA.

Este fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que involucró a 17 hospitales en Australia que brindaban servicios de atención cardíaca aguda. Los participantes elegibles eran adultos (18-85 años) que presentaban SCA y tenían evidencia de enfermedad de las arterias coronarias en la angiografía coronaria, manejada con IPC o terapia médica. Los pacientes fueron asignados a recibir colchicina (0.5 mg dos veces al día durante el primer mes, luego 0.5 mg al día durante once meses) o placebo,

además de la farmacoterapia estándar de prevención secundaria, y se les dio seguimiento durante un mínimo de 12 meses. El resultado primario fue una combinación de mortalidad por todas las causas, SCA, revascularización urgente provocada por isquemia (no planificada) y accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico en un tiempo hasta el análisis del evento.

Se reclutó un total de 795 pacientes entre diciembre de 2015 y septiembre de 2018 (edad media  $59.8 \pm 10.3$  años, 21% mujeres); 396 asignados al grupo de colchicina y 399 asignados al grupo de placebo. Durante el seguimiento de 12 meses, hubo 24 eventos en el grupo de colchicina en comparación con 38 eventos en el grupo de placebo (P = 0.09, rango logarítmico). Hubo una mayor tasa de muerte total (8 frente a 1, P = 0.017, rango logarítmico) y, en particular, muerte no CV en el grupo de colchicina (5 frente a 0, P = 0.024, rango logarítmico). Las tasas de efectos adversos informados no

fueron diferentes (colchicina, 23.0% frente a placebo, 24.3%) y fueron predominantemente síntomas gastrointestinales (colchicina, 23.0% frente a placebo, 20.8%).

En conclusión, la adición de colchicina a la terapia médica estándar no afectó significativamente los resultados CV a los 12 meses en pacientes con SCA y se asoció con una mayor tasa de mortalidad.

### PERSPECTIVA CLÍNICA

#### ¿Qué es nuevo?

- Este estudio demostró que la adición de colchicina a la terapia médica estándar no afecta significativamente los resultados cardiovasculares a los 12 meses en una población con SCA.
- La colchicina puede estar asociada con una mayor tasa de mortalidad en pacientes con SCA.

### ¿Cuáles son las implicaciones clínicas?

- Aunque este ensayo fue negativo, el análisis exploratorio sugirió un papel potencial para colchicina para mejorar los resultados cardiovasculares.
- A pesar de la evidencia de su uso en los SCA, los resultados de este estudio sugieren que se requieren más ensayos clínicos antes de que la colchicina pueda administrarse con seguridad en pacientes con SCA.

Tong DC, Quinn S, Nasis A, et al. **Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome: The Australian COPS Randomized Clinical Trial.** *Circulation* 2020;Aug 29:[Epub ahead of print].

## Niveles más bajos de TG y lipoproteínas aterogénicas con oligonucleótido antisentido ApoC-III

Presentado en el Congreso ESC 2020 por el Dr. Jean-Claude Tardif (Montreal, QC, Canadá)

**E**l oligonucleótido antisentido dirigido a apolipoproteína C-III (AKCEA-APOCIII-LRx) para reducir los triglicéridos y las lipoproteínas aterogénicas en pacientes con hipertrigliceridemia y enfermedad cardiovascular. La hipertrigliceridemia se asocia con un mayor riesgo CV residual en pacientes que reciben terapias hipolipemiantes estándar. La apolipoproteína C-III (apoC-III) es un regulador clave de los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) y de la captación hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) a través de los mecanismos de lipoproteína-lipasa (LPL). ApoC-III también tiene mecanismos independientes de LPL y puede tener efectos proaterogénicos al aumentar la inflamación de la pared de los vasos. La mutación con pérdida de función en apoC-III muestra niveles reducidos de TG y TRL, aumento de HDL-c y una reducción de aproximadamente el 40% de la ECV en comparación con los no portadores. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los niveles de ApoC-III predicen el riesgo CV.

Este estudio evaluó AKCEA-APOCIII-LRx, un oligonucleótido antisentido dirigido al ARNm de APOC3 hepático. Este compuesto es un oligonucleótido antisentido conjugado con GalNAc3 de segunda generación que conduce a una captación hepática intracelular mejorada (en comparación con los oligonucleótidos antisentido de primera generación), lo que permite una dosificación más baja. El estudio fue un estudio de fase 2 multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y de rango de dosis. Los pacientes elegibles tenían ECV establecida o tenían un alto riesgo de ECV con niveles de TG en ayunas entre  $\geq 200$  y  $\leq 500$  mg/dL. En 4 cohortes paralelas, 114 pacientes con diferentes estrategias de dosificación se asignaron al azar a AKCEA-APOCIII-LRx o placebo (proporción 4:1). El criterio de valoración principal fue el cambio porcentual medio en los niveles de TG en ayunas desde el inicio hasta los 6 meses.

### RESULTADOS PRINCIPALES

- Hubo reducciones significativas relacionadas con la dosis en los niveles de TG en los grupos de AKCEA-APOCIII-LRx en comparación con el grupo de placebo combinado (cambio porcentual medio de mínimos cuadrados en el grupo de 10 mg cada 4 semanas: -23%,  $p = 0.004$ , en 15 mg cada 2 semanas: -56%,  $P < 0.0001$ , en 10 mg QW: -60%,  $P < 0.0001$  y en 50 mg Q4W: -60%,  $P < 0.0001$ ).
- El porcentaje de pacientes que tenían niveles de TG  $< 150$  mg/dL a los 6 meses fue del 4% en el grupo de placebo, 14% en el grupo de 10 mg Q4W,  $P = 0.26$ , 65% en 15 mg Q2W,  $P < 0.0001$ , 76% en 10 mg QW,  $P < 0.0001$  y 91% en 50 mg Q4W,  $P < 0.0001$ .
- Los criterios de valoración secundarios de % de cambio en ApoC-III, c-VLDL, no HDL-c mostraron reducciones significativas dependientes de la dosis con AKCEA-APOCIII-LRx en comparación con placebo y así como aumentos en c-HDL y ApoA1 con AKCEA-APOCIII-LRx en comparación al placebo.
- Cualquier evento adverso emergente del tratamiento (TEAE) fue del 83,3% en el grupo de placebo combinado y varió del 77.3% al 95.7% en los grupos tratados con AKCEA-APOCIII-LRx. La TEAE que llevó a la interrupción no cambió entre los brazos de placebo y AKCEA-APOCIII-LRx.
- No hubo efectos clínicos sobre el recuento de plaquetas, la función hepática o la función renal por AKCEA-APOCIII-LRx.

En conclusión, el tratamiento con AKCEA-APOCIII-LRx resultó en reducciones dependientes de la dosis de los niveles de ApoC-III y TG, así como reducciones en c-VLDL, no HDL-c y un aumento en c-HDL, en comparación con placebo. Los autores sugieren que dirigirse al ARNm de ApoC3 puede reducir el riesgo CV residual en pacientes con hipertrigliceridemia.

## Antiplatelet Therapy for Patients Undergoing Transcatheter Aortic-Valve Implantation - POPular TAVI (antiplatelet therapy)

Presentado por el Dr. Jorn Brouwer en el ESC Virtual Congress, August 30, 2020.

No se ha estudiado bien el efecto del tratamiento antiagregante plaquetario único en comparación con el doble sobre los episodios hemorrágicos y tromboembólicos después del implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) en pacientes que no tienen indicación de anticoagulación a largo plazo.

En un ensayo controlado aleatorizado, asignaron a un subgrupo de pacientes que estaban recibiendo TAVI y no tenían indicación de anticoagulación a largo plazo, en una proporción 1:1, para recibir aspirina sola o aspirina más clopidogrel durante 3 meses. Los dos resultados primarios fueron toda hemorragia (incluida hemorragia menor, mayor y que amenaza la vida o incapacitante) y hemorragia no relacionada con el procedimiento durante un período de 12 meses. La mayoría de las hemorragias en el sitio de punción de TAVI se consideraron no relacionadas con el procedimiento. Los dos resultados secundarios fueron una combinación de muerte por causas CV, hemorragia no relacionada con el procedimiento, ictus o infarto de miocardio (compuesto secundario 1) y una combinación de muerte por causas CV, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio (compuesto secundario 2) a 1 año,

Se asignó un total de 331 pacientes para recibir aspirina sola y 334 para recibir aspirina más clopidogrel. Se produjo un evento hemorrágico en 50 pacientes (15.1%) que recibieron aspirina sola y en 89 (26.6%) que recibieron aspirina más clopidogrel (HR, 0.57; IC

del 95%, 0.42 a 0.77;  $p = 0.001$ ). Se produjo hemorragia no relacionada con el procedimiento en 50 pacientes (15.1%) y 83 pacientes (24.9%), respectivamente (HR, 0.61; IC del 95%, 0.44 a 0.83;  $p = 0.005$ ). Se produjo un evento secundario compuesto 1 en 76 pacientes (23.0%) que recibieron aspirina sola y en 104 (31.1%) que recibieron aspirina más clopidogrel (diferencia, -8.2 puntos porcentuales; IC del 95% para no inferioridad, -14.9 a -1.5;  $P < 0.001$ ; cociente de riesgos, 0.74; IC del 95% para la superioridad, 0.57 a 0.95;  $P = 0.04$ ). Se produjo un evento secundario compuesto 2 en 32 pacientes (9.7%) y 33 pacientes (9.9%), respectivamente (diferencia, -0.2 puntos porcentuales; IC del 95% para la no inferioridad, -4.7 a 4.3;  $P = 0.004$ ; HR, 0.98; IC del 95% para la superioridad, 0.62 a 1.55;  $P = 0.93$ ). Un total de 44 pacientes (13.3%) y 32 (9.6%), respectivamente, recibieron anticoagulación oral durante el ensayo.

En conclusión, entre los pacientes sometidos a TAVI que no tenían indicación de anticoagulación oral, la incidencia de hemorragia y la combinación de hemorragias o eventos tromboembólicos al año fueron significativamente menos frecuentes con aspirina que con aspirina más clopidogrel administrado durante 3 meses.

Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, et al. **Aspirin With or Without Clopidogrel After Transcatheter Aortic-Valve Implantation.** *N Engl J Med* Aug 30; [Epub ahead of print].

## DAPA-CKD: Dapagliflozin Reduced Risk of Worsening Kidney Function or Death in CKD Patients

Presentado por el Dr. Hidjo J.L. Heerspink, PhD, en el ESC Virtual Congress, August 30, 2020.

Ensayos recientes de resultados cardiovasculares han demostrado que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) ralentizan la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con DM 2 con alto riesgo CV. Se desconoce si estos beneficios se extienden a los pacientes con ERC sin DM 2 o enfermedad CV. El objetivo fue evaluar el efecto del inhibidor de SGLT2 dapagliflozina sobre los eventos renales y CV en una amplia gama de pacientes con ERC con y sin DM.

Los investigadores asignaron al azar a 4,304 pacientes de 386 centros en 21 países para recibir dapagliflozina (10 mg una vez al día) o placebo, además de la atención estándar. Todos los pacientes tenían una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de  $\geq 25$  y  $\leq 75$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; relación de albúmina urinaria a creatinina entre  $\geq 200$  mg/g y  $\leq 5000$  mg/g; y estaban en una dosis máxima tolerada estable de un inhibidor de la ECA o ARA II (a menos que esté contraindicado) durante al menos cuatro semanas. La edad media de los participantes fue de 61.8 años y el 66.9% eran hombres. Un total de 2,906 pacientes (67.5%) tenían diabetes tipo 2.

El punto final primario principal fue el empeoramiento de la función renal o la aparición de enfermedad renal en etapa terminal, o la muerte debido a enfermedad renal o enfermedad CV. Los puntos

finales secundarios incluyeron empeoramiento de la función renal o muerte por insuficiencia renal, hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte CV y mortalidad por todas las causas. La media de seguimiento fue de 2,4 años.

Los resultados generales mostraron que ocurrieron 197 eventos de punto final primario en el grupo de dapagliflozina en comparación con 312 en el grupo de placebo. El beneficio de la dapagliflozina en el criterio de valoración principal fue consistente en pacientes con y sin DM 2. La dapagliflozina también redujo los tres criterios de valoración secundarios en comparación con el placebo. La proporción de pacientes que interrumpieron el fármaco del estudio debido a un evento adverso o experimentaron un evento adverso grave fue similar en ambos grupos. Los investigadores observaron que no se informó cetoacidosis diabética en ningún paciente aleatorizado a dapagliflozina y se produjo en dos pacientes del grupo placebo. No se observaron cetoacidosis diabética ni hipoglucemia grave en pacientes sin DM.

En conclusión, la dapagliflozina prolongó la supervivencia y redujo significativamente el riesgo de insuficiencia renal, hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte CV en pacientes con enfermedad renal crónica con o sin DM2.

## Low Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease 2 - LoDoCo2

Presentado por el Dr. Mark Nidorf en el ESC Virtual Congress, August 31, 2020.

La evidencia de un ensayo reciente ha demostrado que los efectos antiinflamatorios de la colchicina reducen el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con infarto de miocardio reciente, pero la evidencia de tal reducción del riesgo en pacientes con enfermedad coronaria crónica es limitada.

En un ensayo aleatorizado, controlado, doble ciego, asignaron a los pacientes con enfermedad coronaria crónica a recibir 0.5 mg de colchicina una vez al día o un placebo equivalente. El criterio de valoración principal fue una combinación de muerte CV, infarto de miocardio espontáneo (sin procedimiento), ictus isquémico o revascularización coronaria inducida por isquemia. El criterio de valoración secundario clave fue una combinación de muerte CV, infarto de miocardio espontáneo o accidente cerebrovascular isquémico.

Un total de 5,522 pacientes fueron aleatorizados; 2,762 fueron asignados al grupo de colchicina y 2,760 al grupo de placebo. La media de duración del seguimiento fue de 28.6 meses. Un evento de punto final primario ocurrió en 187 pacientes (6.8%) en el grupo de colchicina y en 264 pacientes (9.6%) en el grupo de placebo (incidencia, 2.5 frente a 3.6 eventos por 100 personas-año; HR, 0.69; IC del 95 %, 0.57 a 0.83; P <0.001). Un evento de punto final secundario clave ocurrió en 115 pacientes (4.2%) en el grupo de colchicina y en 157 pacientes (5.7%) en el grupo de placebo (incidencia, 1.5 frente a 2.1 eventos por 100 personas-año; HR, 0.72; IC del 95%, 0.57 a 0.92; P = 0.007). Las tasas de incidencia de infarto de miocardio espontáneo o revascularización coronaria inducida por isquemia (criterio de valoración combinado), La muerte CV o el infarto de miocardio espontáneo (criterio de

valoración combinado), la revascularización coronaria inducida por isquemia y el infarto de miocardio espontáneo también fueron significativamente menores con colchicina que con placebo. La incidencia de muerte por causas no CV fue mayor en el grupo de colchicina que en el grupo de placebo (incidencia, 0.7 frente a 0.5 eventos por 100 personas-año; HR, 1.51; IC del 95%, 0.99 a 2.31).

En conclusión, en un ensayo aleatorizado en el que participaron pacientes con enfermedad coronaria crónica, el riesgo de eventos CV fue significativamente menor entre los que recibieron 0.5 mg de colchicina una vez al día que entre los que recibieron placebo.

Nidorf SM, Fiolet AT, Mosterd A, et al., on behalf of the LoDoCo2 Trial Investigators. **Colchicine in Patients With Chronic Coronary Disease.** *N Engl J Med* 2020;Aug 31:[Epub ahead of print].

## Estudio BPLTTC (Blood Pressure Lowering for Prevention of Cardiovascular Events across Different Levels of Blood Pressure)

Presentado por el Dr. Kazem Rahimi en el ESC Virtual Congress, August 31, 2020.

A pesar de los bien conocidos beneficios del tratamiento para reducir la PA, persistió la controversia con respecto a sus efectos diferenciales en aquellos con o sin un diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular (ECV) y también en individuos con PA por debajo del umbral común de diagnóstico de hipertensión

El objetivo fue investigar los efectos del tratamiento antihipertensivo en los eventos cardiovasculares, estratificado por la presencia o no de enfermedad cardiovascular y por la presión arterial sistólica basal

Se trata de un metaanálisis de datos individuales de 48 estudios clínicos aleatorizados, con un total de 348,854 pacientes, cuyo punto final primario fue la combinación de ictus fatal y no fatal, infarto de miocardio fatal y no fatal o cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca que cause la muerte o requiera hospitalización, con y sin ECV al inicio del estudio en general y al inicio. niveles de PA (categorías de PA sistólica <120, 120-129, 130-139, 140-149, 150-159, 160-169 y ≥170 mmHg).

Durante un promedio de 4 años de seguimiento, cada reducción de 5 mmHg en la PA sistólica redujo el riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores en aproximadamente un 10%. Los riesgos de ictus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y muerte por ECV se redujeron en un 13%, 7%, 14% y 5%, respectivamente. Ni la presencia de ECV ni el nivel de PA al inicio del estudio modificaron el efecto del tratamiento.



## The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study - THEMIS

Presentado por el **Dr. Marc Bonaca** en el ESC Virtual Congress, September 1, 2020.

Los pacientes con enfermedad arterial coronaria estable y diabetes mellitus que no han sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular tienen un alto riesgo de sufrir eventos CV. No está claro si la adición de ticagrelor a la aspirina mejora los resultados en esta población.

En este ensayo aleatorizado, doble ciego, asignaron a pacientes con 50 años de edad o más y que tenían enfermedad arterial coronaria estable y DM 2 para recibir ticagrelor más aspirina o placebo más aspirina. Se excluyeron los pacientes con infarto de miocardio o accidente cerebrovascular previo. El resultado primario de eficacia fue una combinación de muerte CV, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. El resultado de seguridad primario fue la hemorragia mayor según lo definido por los criterios de trombólisis en infarto de miocardio (TIMI).

Un total de 19,220 pacientes fueron aleatorizados. La media de seguimiento fue de 39.9 meses. La interrupción permanente del tratamiento fue más frecuente con ticagrelor que con placebo (34.5% vs 25.4%). La incidencia de eventos CV isquémicos (el resultado primario de eficacia) fue menor en el grupo de ticagrelor que en el grupo de placebo (7.7% frente a 8.5%; HR, 0.90; IC del 95%, 0.81

a 0.99; p = 0.04), mientras que la incidencia de hemorragia mayor TIMI fue más alta (2.2% vs 1.0%; HR, 2.32; IC del 95%, 1.82 a 2.94; P <0.001), al igual que la incidencia de hemorragia intracraneal (0.7% vs. 0.5%; HR, 1.71; IC del 95%, 1.18 a 2.48; P = 0.005). No hubo diferencias significativas en la incidencia de hemorragia mortal (0.2% vs 0.1%; HR, 1.90; IC del 95%, 0.87 a 4.15; P = 0.11). La incidencia de un resultado combinado exploratorio de daño irreversible (muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hemorragia mortal o hemorragia intracraneal) fue similar en el grupo de ticagrelor y el grupo de placebo (10.1% frente a 10.8%; HR, 0.93; IC del 95%, 0.86 a 1.02).

En conclusión, en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable y DM sin antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, los que recibieron ticagrelor más aspirina tuvieron una menor incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos pero una mayor incidencia de hemorragia mayor que los que recibieron placebo más aspirina.

Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al., on behalf of the THEMIS Steering Committee and Investigators. **Ticagrelor in Patients With Stable Coronary Disease and Diabetes.** *N Engl J Med* 2019;381:1309-20.

## « Nuestra Actividad »

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

Las últimas sesiones fueron:

23/07/20	Uso de iSGLT2 en insuficiencia cardiaca en personas con y sin DM	Dr. Ramon de Urioste
19/08/20	Obesidad y COVID-19	Dr. Eligio Copari
16/09/20	Enfermedad cardiaca y COVID-19	Dra. Eliana Cardenas

## 2020

## Eventos para Recordar

29 a 1 septiembre	<b>European Society of Cardiology (ESC) Congress 2020.</b> Virtual. Amsterdam, Noord Holland
17 a 18 de septiembre	<b>2020 Annual Meeting of the British Atherosclerosis Society – LIVE on line</b>
17 a 19 de septiembre	<b>2nd Anitschkow Days IAS Conference on Atherosclerosis.</b> Moscow, Russia
21 a 25 de septiembre	<b>AACE 29th Annual Scientific &amp; Clinical Congress.</b> Vienna, Austria
23 a 25 de octubre	<b>XXVIII Congresso Português de Aterosclerose</b>
30 y 31 de octubre	<b>XVII Congreso Brasileiro de Cardiogeriatría.</b> Porto Alegre. Brasil
12 a 14 de noviembre	<b>XI Congreso Internacional de Nutrición, Diabesidad y Cardiometabólica. APOA.</b> Virtual. Lima, Perú
13 a 17 de noviembre	<b>American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2020.</b> Dallas, Texas. USA
17 a 20 de noviembre	<b>XXVIII Congreso Nacional de Medicina. Virtual.</b> Buenos Aires, Argentina
19 a 21 de noviembre	<b>46º Congreso Argentino de Cardiología. Virtual.</b> Buenos Aires, Argentina
1 a 4 de diciembre	<b>XXXV WCIM 2020.</b> Internal Society of Internal Medicine. Cancun, Mexico

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

**LABORATORIO CENTRAL:**

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

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

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

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

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

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

**ATENCION LAS 24 HORAS  
LOS 365 DIAS DEL AÑO**

La Paz - Bolivia



**Certificación ISO 9001:2015**



[www.labclinics.net](http://www.labclinics.net)

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

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

**Junta Directiva del Capítulo Colombiano de la SOLAT 2018 - 2020**

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

**DIRECTIVA Sociedad Paraguaya de Aterosclerosis – SPA 2019 - 2020**

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

**DIRECTIVA Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis (SUDEAT)**

<b>Presidente:</b>	<b>Comité de educación:</b>
Dr. Álvaro Huarte	Dra. Andrea Arbelo
<b>Vicepresidente:</b>	Dr. Mario Llorens
Dra. Natalia Miranda	Dr. Álvaro Niggemeyer
<b>Secretaria:</b>	Dr. Fernando Ramos
Dra. Andrea Vaucher	Dr. Edgardo Sandoya
<b>Secretaria Científica:</b>	Dra. Estela Skapino
Dra. Rosana Gambogi	Dra. Verónica Torres
<b>Tesorera:</b>	Lic. Marcela Baldizzoni
Dra. Silvia Lissmann	Lic. Isabel Wald
<b>Vocales:</b>	<b>Comité científico:</b>
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
<b>Comisión fiscal:</b>	Dr. Oscar Noboa
Dr. Walter Alallón	Dr. Matías Pebet
Dra. Raquel Ponce de León	Dra. Cristina Pérez
<b>Comité de honor:</b>	Dr. Raúl Pisabarro
Dr. Jorge Torres	Dr. Rafael Radi
Dr. Milton Portos	Dr. Pablo Ríos
	Dr. Carlos Romero
	Dra. Pilar Serra
	Dra. Laura Sola

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

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

# Autoridades de la SOLAT 2019-2021

<b>Presidente</b> Dr. Alejandro Yenes	Chile
<b>Vicepresidente</b> Dr. Fabián Ruschel	Paraguay
<b>Secretario</b> Dr.	Cuba
<b>Tesorero</b> Dr.	Paraguay
<b>Coordinador Región Sur</b> Dr. Álvaro Huarte	Uruguay
<b>Coordinador Región Centro</b> Dr. Ramiro Carbajal	Perú
<b>Coordinador Región Norte</b> Dr. Manlio Blanco	México
<b>Fiscal</b> Dr. Miguel Angel Falasco	Argentina
<b>Director Ejecutivo</b> Dr. Iván Darío Sierra	Colombia
<b>Comité Ex Presidentes</b>	
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)

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

Para mayor información sobre SOLAT y revisar los números publicados de nuestro boletín ATEROMA, visite:

[www.solatcolombia.org](http://www.solatcolombia.org)  
[se-arterioesclerosis.org/enlaces-de-interes](http://se-arterioesclerosis.org/enlaces-de-interes)  
[www.ateropedia.org](http://www.ateropedia.org)  
<http://spa-py.com/2017/3/31/ateroma-v14-n1/>