



# ATEROMA

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

Septiembre 2019

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

Volumen 16 N°3

## Autoridades de la SOLAT 2017-2019

### Presidente

Dr. Miguel Angel Falasco Argentina

### Vicepresidente

Dr. Alejandro Yenes Chile

### Secretario

Dr. José Emilio Fernandez-Britto Cuba

### Tesorero

Dr. Fabián Ruschel Paraguay

### Coordinador Región Sur

Dr. Álvaro Huarte Uruguay

### Coordinador Región Centro

Dr. Alejandro Díaz Colombia

### Coordinador Región Norte

Dr. Manlio Blanco México

### Fiscal

Dr. Francisco Fonseca Brasil

### Director Ejecutivo

Dr. Iván Darío Sierra Colombia

### Comité Ex Presidentes

Dr. Iván Darío Sierra Ariza Colombia

Dr. Jorge E. Torres † Uruguay

Dr. José Emilio Fernández-Britto Cuba

Dr. José Benigno Peñaloza Perú

Dra. Silvia Lissman Uruguay

Dr. Manlio Blanco México

Dr. Hermes Xavier Brasil

Dr. Jorge Solano López Paraguay

Dr. Samuel Córdova Roca Bolivia

Dr. Alejandro Díaz Bernier Colombia

Dr. Francisco Fonseca Brasil



# Índice

<b>EDITORIAL</b> .....	2
Consumo de hidratos de carbono procesados en el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. ¿Debemos cambiar las recomendaciones de nutrición actuales? .....	3
<b>RESUMENES</b>	
Gota: nuevas recomendaciones EULAR para el diagnóstico .....	5
El STENO-2: 21 años después muestra una reducción del 69% en el accidente cerebrovascular y 8 años adicionales de esperanza de vida .....	6
Guías de hipertensión en Estados Unidos y Europa: cuidado con la brecha .....	7
Índice de masa corporal y relación con condiciones CV .....	9
Niños con sobrepeso y obesidad con mayor riesgo de hipertensión. Manejo de la NASH .....	10
Diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardíaca .....	11
ADA 2019— ¿Cuáles son los objetivos óptimos de PA en D1? .....	12
Nuevos agentes para el tratamiento de la DM2 .....	13
El corazón y la DM2 .....	13
Tratamientos en evolución para la obesidad .....	14
Los iSGLT2 pueden actualmente reducir el riesgo de lesión renal aguda .....	14
Estudio CREDENCE y enfermedad renal diabética .....	15
Drogas no estatinas que bajan el c-LDL en pacientes post-ictus isquémico .....	16
Las estatinas de alta intensidad están relacionadas con la hipoglucemia durante la hospitalización .....	17
Carga total de medicamentos en control de PA: SPRINT .....	17
Efecto de reducción de PA en masa ventricular: SPRINT-HEART .....	18
La hipertensión de inicio temprano ligada a daño en órgano blanco en la mediana edad .....	18
El uso de estatinas asociado con una mayor incidencia de diabetes .....	19
Suplementos y dietas sobre resultados CV .....	19
Dieta grasa y mortalidad en pacientes con DM2 .....	20
Impacto de la genética en el IMC .....	21
Grasa visceral y enfermedad cardiometabólica .....	21
Función endocrina del tejido adiposo .....	22
Algo más sobre el Consenso International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation .....	24
REWIND: Dulaglutida y resultados CV .....	25
REWIND: Dulaglutida y resultados renales .....	26
Canagliflozina muestra beneficios en DM2 y ERC incluso sin ECV .....	27
Estatinas y miopatía .....	27
Metaanálisis de las propiedades antiinflamatorias de las estatinas en individuos sanos o con enfermedades crónicas .....	28
La liraglutida añadida a la insulina parece beneficiosa en la DM2 .....	28
Alirocumab en resultados CV en SCA .....	29
Afib: NOACs mejores que los antagonistas de la vitamina K en la ERC en etapa temprana .....	30
Los DOAC son mejores que la warfarina en los sobrevivientes de un accidente cerebrovascular isquémico con Afib .....	31
Elevaciones de PA sistólica vs diastólica: cual importa más para el riesgo de ECV? .....	32
¿Qué antihipertensivos orales son adecuados para la hipertensión severa en el embarazo? .....	32
¿Son las estatinas y los ácidos grasos omega 3 una combinación perfecta para la dislipidemia mixta? .....	34
Ezetimiba-simvastatina reduce los eventos CV en pacientes mayores .....	35
Eventos CV y mortalidad en hipertensión de Bata Blanca .....	36
Estudio SHINE: Manejo de hiperglicemia en pacientes con ictus .....	36
Combinación fija triple en hipertensión e hipercolesterolemia .....	37
Agregar icosapent etil 4 g/día a la terapia con estatinas mejora los biomarcadores inflamatorios y dislipidémicos .....	38
Marcadores de riesgo negativo utilizados para reclasificar pacientes ancianos para estatinas .....	39
Las drogas hipolipemiantes están en riesgo de ser subutilizadas en DM .....	40
Concepto de extremos en el envejecimiento vascular desde el envejecimiento vascular temprano hasta el envejecimiento vascular supernormal .....	41
Efectos antienvjecimiento del ejercicio aeróbico en las arterias sistémicas .....	42

Estatinas sobre los 65 años de edad .....	43
¿Continuar o detener las estatinas en pacientes mayores de 75 años .....	43
Estatinas en prevención primaria en mayores de 75 años .....	44
Consumo de carne, pescado, huevos y riesgo de enfermedad cardíaca isquémica .....	44
ADA actualiza sus estándares de atención médica en 3 áreas .....	46
Guías de prevención primaria de enfermedad CV .....	47
Metformina y resultados clínicos en DM2 .....	47
Estudio REGARDS: Diferencias por sexo en hipertensión e ictus .....	48
Futuro de la hipertensión .....	48
Control de hipertensión y lesión en materia blanca .....	49
Asociación de variabilidad de PA y riesgo de ESRD .....	49
Efecto de clase de los iSGLT2 .....	50
El colesterol LDL pobre predictor de ASCVD recurrente .....	50
Prevención primaria de DM2 y ASCVD .....	51
Estatinas lipofílicas y riesgo de carcinoma hepatocelular .....	52
¿Qué pacientes con DM obtienen un beneficio CV de la modificación intensiva del estilo de vida? .....	53
Consenso Latinoamericano de hipertensión en DM y SM .....	54
Polypill en prevención primaria y secundaria .....	55
Dejar de fumar y riesgo de enfermedad CV .....	56
Presión arterial óptima en pacientes de bajo y alto riesgo .....	57
AHA: Presenta la evidencia sobre omega-3 y triglicéridos .....	57

## RESÚMENES DEL CONGRESO

Highlights do European Society of Cardiology ESC.2019 – World Congress of Cardiology 2019 .....	58
2019 ESC Guidelines on Dyslipidemias em resumo .....	59
DAPA-HF – Dapagliflozina na prevenção de eventos em pacientes com IC .....	59
PARAGON-HF – Inibição do receptor de angiotensina e neprilisina na IC com fração de ejeção preservada .....	60
COMPLETE – Revascularização percutânea de múltiplos vasos em pacientes com IAM com supra-ST. .....	60
Efeito combinado da redução do LDL-C e da PA sistólica no risco de doença CV ao longo da vida .....	61
Desfechos CV em diabéticos obesos: tratamento convencional versus cirurgia metabólica .....	61
BB-meta-HF – Betabloqueadores em pacientes com IC e FE reduzida e disfunção renal .....	62
DANAMI-2 – Angioplastia primária versus fibrinolítico no IAM com supra-ST: 16 anos de seguimento .....	62
PURE – Câncer supera a doença CV como a principal causa de morte em países ricos. ....	62
AFIRE – Terapia antitrombótica na FA com DAC estável: quando menos é mais .....	63
Impacto de 14 fatores de risco modificáveis na doença CV e na mortalidade: dados do estudo PURE em 21 países .....	63
SYNTAXES – Revascularização cirúrgica garante melhor sobrevida em 10 anos do que PCI. ....	64
Nova diretriz ESC/EASD de Diabetes e Doença CV, tópicos principais .....	64
SWEDEHEART – Medicação na prevenção secundária: cirurgia de revascularização não é cura definitiva .....	65
EVOPACS: Redução de LDL-C nas síndromes coronárias agudas. .	65
HISTORIC – Validado o único teste de troponina de alta sensibilidade para descartar IAM. ....	66

## NUESTRA ACTIVIDAD

Eventos para Recordar .....	68
-----------------------------	----

## CONSEJO EDITORIAL ATEROMA

Dr. Samuel Córdova Roca (Director)

Dr. Eduardo Aranda Torrelio †

Dr. Félix Loza Chacón

Dr. Rubén Peredo

# Editorial

## Consumo de hidratos de carbono procesados en el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. ¿Debemos cambiar las recomendaciones de nutrición actuales?



La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, representando un tercio de las muertes a nivel global [1]. La carga de la enfermedad ha aumentado sustancialmente en los últimos 30 años, pero se evidencia una tendencia aún mayor en los últimos 10 años [2]. A pesar de que el aumento de la ECV tiene una tendencia global, el mayor número de eventos y las mayores tasas de fatalidad por eventos cardiovasculares ocurren en los países de ingresos medianos y bajos, entre los que se encuentra Latinoamérica [3].

Desde hace más de 15 años se han identificado claramente cuáles son los factores de riesgo para desarrollar ECV en nuestra población [4,5]. Estudios como el INTERHEART [4] y el INTERSTROKE [5] demostraron que nueve factores de riesgo explican más del 90% de la causalidad para un primer infarto de miocardio o un primer evento cerebrovascular, entre estos factores están la obesidad (específicamente la obesidad abdominal medida por la relación cintura/cadera), la dislipidemia, la hipertensión arterial, la disglucemia y el bajo consumo de frutas y verduras. En vista de que estos factores de riesgo se relacionan con los hábitos de vida propios del mundo actual, en donde el mismo medio cultural y socio-económico promueve el consumo de dietas con alta densidad calórica y desalienta la realización de actividad física, las entidades de salud tanto gubernamentales como no gubernamentales a nivel global han realizado varias recomendaciones para cambiar la tendencia de crecimiento de estos hábitos de vida no saludables.

Dentro de las recomendaciones se encuentran la disminución del tabaquismo, aumentar el ejercicio físico, así como consumir una dieta saludable. Sin embargo, la composición de una dieta saludable ha sido un punto de controversia en los últimos años. Los resultados de estudios epidemiológicos de gran escala han dejado en entredicho el concepto de dieta saludable y han sugerido la necesidad de replantear el concepto de comer saludable [6,7]. Desde principios de la década de 1960, la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association) planteó que una dieta saludable se caracteriza por la baja ingesta de grasas tanto saturadas como insaturadas y que, preferiblemente, el consumo de grasas saturadas no debería representar más del 10% del consumo de calorías diarias totales. Además, desde aquel tiempo se recomendó sustituir el consumo de grasas saturadas de origen animal por grasas de origen vegetal, especialmente monoinsaturadas, como el aceite de soya o de girasol. Estas recomendaciones se basaron en el concepto de que el consumo de grasas saturadas aumenta los niveles de LDL-c y esto a su vez aumenta el riesgo de desarrollar aterosclerosis [8].

Sin embargo, el riesgo de desarrollar aterosclerosis varía según el tamaño y la composición de la molécula de lipoproteína. Por ejemplo, las moléculas pequeñas y densas de LDL (sdLDL) se asocian a un mayor efecto proaterogénico, proinflamatorio, y protrombótico en comparación a aquellas de mayor tamaño y menor densidad [9]. Estas moléculas de sdLDL tienen mayor relación con el consumo de hidratos de carbono y

alimentos procesados [10]. Datos recientes del grupo Global Burden of Diseases [2] muestran cómo entre los años 2007-2017 ha disminuido el consumo general de grasas y ha aumentado el consumo de hidratos de carbono y alimentos procesados (incluyendo bebidas azucaradas, postres a base de granos, postres lácteos, cereales procesados, panes con levaduras). Además, en estos diez años, las muertes atribuidas al consumo de hidratos de carbono procesados han incrementado significativamente (30.4 %  $p < 0.05$ ), mientras que las muertes atribuidas al consumo de grasas incrementaron solo en un 3.2%. El bajo consumo de productos animales debido a su menor asequibilidad y a su mayor precio genera un consumo compensatorio de hidratos de carbono y alimentos ultraprocesados.

En un análisis transversal del estudio PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology study) [7] con 125,287 sujetos se evaluó el efecto del reemplazo isocalórico de las grasas saturadas por hidratos de carbono u otros tipos de grasa y se encontró que este reemplazo se asocia a un efecto negativo sobre el perfil lipídico. De hecho, en otra publicación [6] de la cohorte prospectiva PURE, con 135,335 sujetos de 18 países de los 5 continentes y un seguimiento medio de 7.4 años se demostró que el factor nutricional que se asoció de forma positiva y lineal con mayor riesgo de mortalidad y morbilidad cardio-vascular fue el mayor consumo de hidratos de carbono, así, el aumento del consumo de hidratos de carbono (>70% del total de la ingesta diaria) se asoció con mayores tasas de mortalidad (al comparar el Q5 con el Q1 el HR fue de 1.28; IC 95%: 1.12-1.46), mientras que el mayor consumo total de grasas incluyendo saturadas, monosaturadas o polisaturadas se asociaron con menores tasas de mortalidad (al comparar el Q5 con el Q1 el HR fue 0.77; IC 95%: 0.67- 0.87). El consumo total de grasas no se asoció con mayor riesgo de mortalidad por ECV, infarto de miocardio, mientras que el mayor consumo de grasa saturada tuvo una asociación inversa con accidente cerebrovascular. La asociación entre ácidos grasos saturados y ECV se explica por la asociación de este nutriente con la relación ApoB/ApoA1 y no por su asociación con el LDLc (como ha sido la base de las guías).

Como se mencionó anteriormente, el medio socio-económico y cultural propio de nuestra sociedad, caracterizado por la imposición reciente de hábitos de vida "occidentales" conlleva a que exista poco tiempo para realizar actividad física y que el tiempo para las comidas sea corto, resultando en que se prefiera el consumo de comidas rápidas y/o alimentos procesados y ultraprocesados. Los alimentos procesados tienen una relativa ventaja comparado a los alimentos no procesados en que perduran en el tiempo, son fácilmente asequibles y disponibles y son de buen sabor.

Recientemente, los resultados de la cohorte prospectiva NutriNet-Santé - Francia [11] con 105,159 sujetos con una edad promedio de 42.7 años y en un seguimiento promedio de 5.2 años mostró la asociación entre el consumo de alimentos ultraprocesados (mayoritariamente hidratos de

carbono, azúcar agregada, con alta densidad energética y pobre cantidad de fibra y vitaminas) y mayor riesgo de ECV (HR 1.12; IC 95%: 1.05 – 1.2 P <0.001), enfermedad coronaria (HR 1.13; IC 95%: 1.02 – 1.21 P <0.02) y accidente cerebrovascular (HR 1.11; IC 95%: 1.01 – 1.21 P <0.02). De forma contundente el estudio demostró que el incremento absoluto del 10% del consumo diario de alimentos ultraprocesados se asoció con un aumento mayor del 10% en las tasas de ECV. Todavía es necesario esclarecer si el mayor riesgo es dado por el aumento del consumo de alimentos ultraprocesados, la disminución del consumo de alimentos no procesados o el efecto sinérgico de ambos procesos. Adicionalmente parte de los resultados pueden estar en relación con los aditivos que tienen estos alimentos ultraprocesados como el glutamato monosódico o sulfitos que se asocian con incremento del estrés oxidativo a través la peroxidación de los ácidos grasos y por lo tanto el desarrollo y crecimiento de la placa aterosclerótica [12].

Los resultados de estos estudios recientes y que en el caso del estudio PURE tienen la ventaja de ser universales pues incluyen poblaciones de países de altos, medianos y bajos ingresos, sugieren la necesidad de realizar unos cambios en la dieta que son contrarias a las recomendaciones de las guías actuales de nutrición. Por lo tanto, surge la pregunta, ¿debemos cambiar las recomendaciones actuales de nutrición? En los años venideros se tendrá que replantear el concepto de dieta saludable y cuáles son los alimentos que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica, con especial énfasis en la disminución de los hidratos de carbono procesados y aumento en el consumo de grasas, así como la promoción del consumo de alimentos no procesados. Un ejemplo del replanteamiento de dieta saludable lo realizó recientemente el Consenso Latinoamericano para el manejo de la hipertensión en el paciente con diabetes y síndrome metabólico [13]. En este consenso se recomienda que la alimentación debe ser isocalórica, completa, es decir cubrir de manera balanceada todos los macronutrientes de la dieta, con un 50-55% de la energía ingerida proveniente de hidratos de carbono naturales, evitando o restringiendo el consumo de los hidratos de carbono procesados, mantener un aporte proteico de 20 al 25% de la energía ingerida, tanto de proteínas animales como vegetales y el restante 20-30% debe provenir de grasas, manteniendo una relación de 1-1-1 entre las grasas saturadas, monoinsaturadas y poliinsaturadas.

En conclusión, los resultados de los estudios revisados sugieren la existencia de una relación inversa entre consumo de grasa y riesgo de ECV, siendo el alto consumo de carbohidratos el factor nutricional que mayor riesgo confiere para morbi-mortalidad por ECV. Sin embargo, hay que considerar que a nivel poblacional el factor de riesgo nutricional puede variar considerablemente dependiendo de los diferentes niveles culturales y socio-económicos de cada país, que son los factores que con mayor peso determinan la disponibilidad y el acceso a los diferentes tipos de macronutrientes. Así, por ejemplo, los recientes resultados del estudio PURE [14] demuestran que mientras una dieta pobre, es decir aquella en la cual más del 75% de la ingesta calórica diaria total proviene de carbohidratos, siendo por tanto baja en la ingesta de proteínas y grasas, es la principal causa modificable de mortalidad en los países de bajos ingresos, en los países de altos ingresos la dieta pobre ocupa solamente el octavo lugar. Estas diferencias también son notorias para los otros factores de riesgo modificable, así en los países de bajos ingresos luego de la dieta pobre se ubican la utilización de combustibles sólidos para cocinar, la baja educación y la baja fuerza muscular, en los países de altos ingresos los principales factores de riesgo modificable son el tabaquismo, la hipertensión arterial y el tabaquismo. Por tanto, parece lógico, que las estrategias para el control de los factores de riesgo modificables para alcanzar las metas propuestas de disminución de la mortalidad cardiovascular prematura deben ser diferenciadas de acuerdo a las características de riesgo de cada población o país, tal como lo propusiéramos algunos años atrás [15].

**José P López-López<sup>1</sup>, Daniela Ney-Salazar<sup>1</sup>, Patricio López-Jaramillo<sup>1,2,3</sup>**

1. Dirección de Investigaciones, Desarrollo e Innovación Tecnológica. Clínica Síndrome Metabólico, Prediabetes y Diabetes, Fundación Oftalmológica de Santander (FOSCAL), Floridablanca, Colombia.
2. Instituto Masira, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Santander (UDES), Bucaramanga, Colombia.
3. Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, Ecuador.

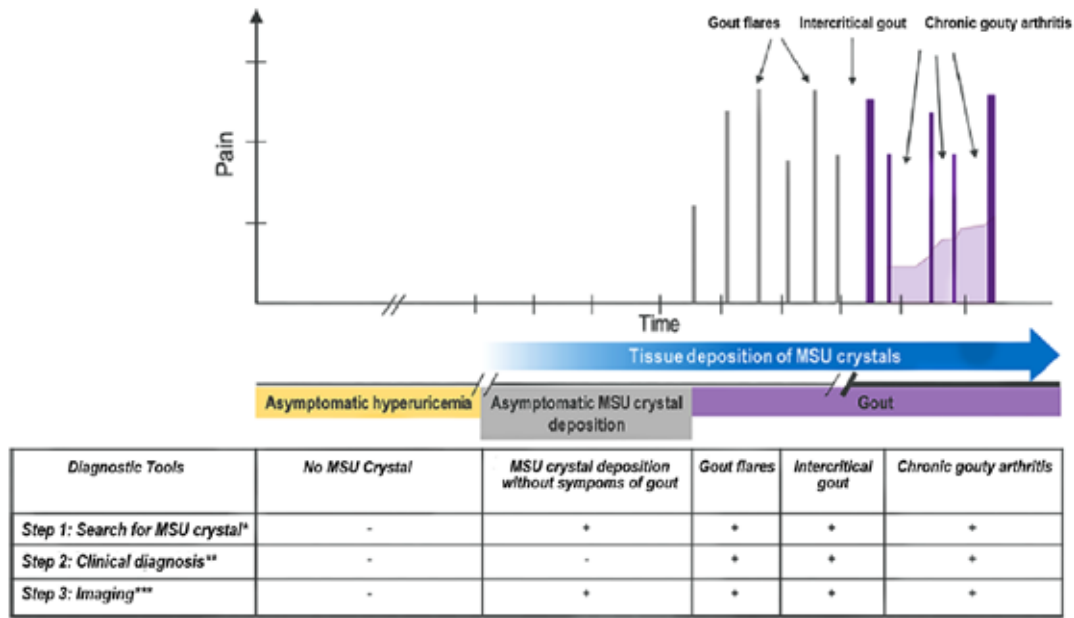
#### Referencias

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) fact sheet. WHO. [ Visitado el 19 de agosto 2019 Disponible en: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Global Burden of Diseases Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923-94.
3. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014;371(9):818-27.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
5. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23.
6. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017;390(10107):2050-62.
7. Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(10):774-87.
8. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1979;90(1):85-91.
9. DiNicolantonio JJ, Lucan SC, O'Keefe JH. The Evidence for Saturated Fat and for Sugar Related to Coronary Heart Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(5):464-72.
10. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):65-79.
11. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Alles B, Mejean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Sante). *BMJ*. 2019;365:11451.
12. Singh K, Ahluwalia P. Effect of monosodium glutamate on lipid peroxidation and certain antioxidant enzymes in cardiac tissue of alcoholic adult male mice. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012;3(1):12-8.
13. Lopez-Jaramillo P, Barbosa E, Molina DI, Sanchez R, Diaz M, Camacho PA, et al. Latin American Consensus on the management of hypertension in the patient with diabetes and the metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2019;37(6):1126-47.
14. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Shofiqul Islam, Dagenais M, Lopez-Jaramillo P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease and mortality in 155,722 individuals from 21 high-, middle-, and low-income countries. *Lancet*. 2019, September 3, Published On line
15. Lopez-Jaramillo P. Defining the research priorities to fight the burden of cardiovascular diseases in Latin America. *J Hypertens*. 2008; 26: 1886-1889.

# « Resúmenes »

## Gota: nuevas recomendaciones EULAR para el diagnóstico

Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, et al. **2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout.** *Ann Rheum Dis.* 2019 Jun 5 [Epub ahead of print]. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315. PMID: 31167758



Recommended diagnostic modalities according to the disease states of gout. The figure shows the continuum from preclinical states (asymptomatic hyperuricaemia and then asymptomatic MSU crystal deposition) to gout (clinical states). The EULAR recommends a three-step approach for the diagnosis of gout. \*The first step relies on MSU crystal identification in synovial fluid or tophus aspirates; \*\*If not feasible, the second step relies on a clinical diagnosis (based on the presence of hyperuricaemia and associated clinical features of gout); \*\*\*The last step recommends imaging, particularly US or DECT, to search for imaging evidence of MSU crystal deposition when a clinical diagnosis of gout is uncertain and crystal identification is not possible. DECT, dual-energy CT; MSU, monosodium urate; US, ultrasound.

Aunque la gota es la artritis inflamatoria más común, con frecuencia todavía se diagnostica erróneamente. Los nuevos datos sobre diagnóstico por imágenes y diagnóstico clínico están disponibles desde las primeras recomendaciones de EULAR para el diagnóstico de gota en 2006.

### PARA LLEVAR

La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) ha emitido recomendaciones actualizadas basadas en la evidencia para el diagnóstico de la gota.

### POR QUÉ ESTO IMPORTA

Las 8 recomendaciones del informe de 2018 suplantán totalmente la última actualización de diagnóstico en 2006.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Revisión sistemática de la literatura.

Se utilizaron 4 rondas Delphi para establecer el conjunto final de recomendaciones.

Financiación: EULAR.

### OCHO RECOMENDACIONES

- En cada persona sospechosa de gota, buscar cristales en el líquido sinovial o en aspirados de tofos; La demostración de cristales de urato monosódico (MSU) proporciona un diagnóstico definitivo.
- La gota se debe considerar en cualquier artritis aguda en

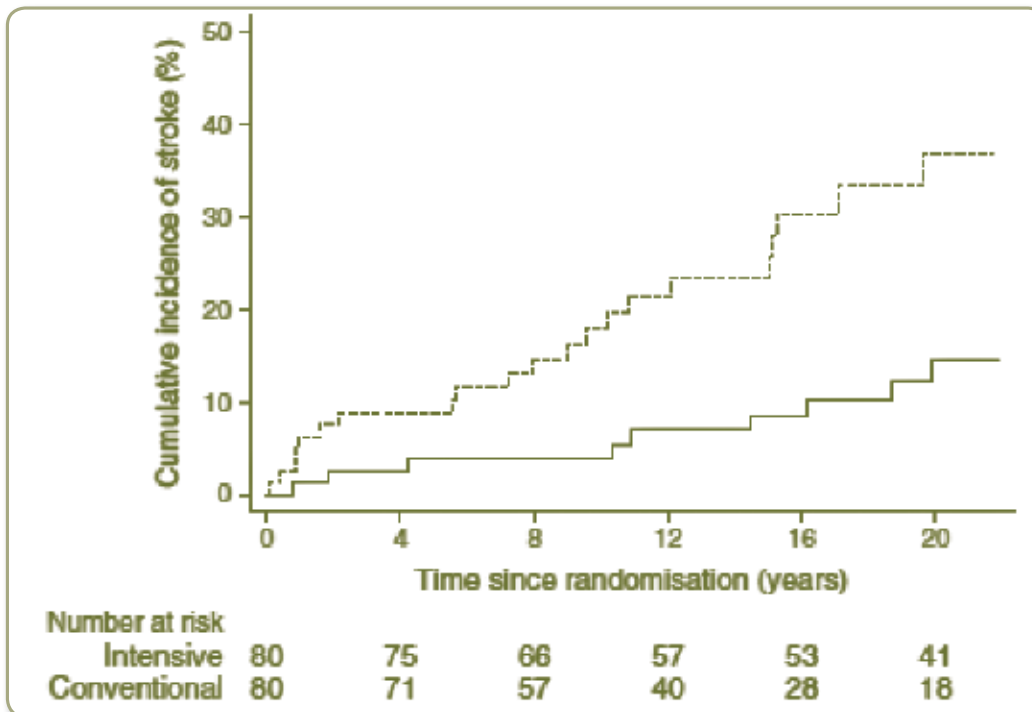
un adulto; las recomendaciones contienen un algoritmo de diagnóstico cuando el análisis del líquido sinovial no es factible.

- En cualquier paciente con artritis inflamatoria no diagnosticada, realizar aspiración de líquido sinovial y un examen de cristales.
- El diagnóstico de gota no debe basarse solo en la presencia de hiperuricemia.
- Si el diagnóstico clínico es incierto y la identificación de cristales no es posible, se deben usar imágenes para buscar la deposición de cristales de MSU y las características de cualquier diagnóstico alternativo.
- Las radiografías simples se deben usar para identificar cristales, pero no pueden diagnosticar un brote de gota; La ecografía es mejor porque puede observar tofos o el signo de doble contorno en la superficie del cartílago.
- Evaluar los factores de riesgo de hiperuricemia crónica, incluida la enfermedad renal crónica.
- Evaluar las comorbilidades asociadas con la gota, incluidas las enfermedades cardíacas, la insuficiencia cardíaca, la diabetes y la dislipidemia.

Hubo una fuerte recomendación de que a todas las personas con gota se les debe evaluar sistemáticamente la presencia de comorbilidades asociadas y los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, así como los factores de riesgo para la hiperuricemia crónica.

## El STENO-2: 21 años después muestra una reducción del 69% en el accidente cerebrovascular y 8 años adicionales de esperanza de vida

Gæde P, Oellgaard J, Kruuse C, Rossing P, Parving H-H, Pedersen O. **Beneficial impact of intensified multifactorial intervention on risk of stroke: outcome of 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 Study.** *Diabetologia* 2019 published online June 01. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4920-3>



Cumulative incidence frequency plot of time to first stroke. The hazard for stroke was reduced by 69% in the intensive-therapy group ( $p=0.004$ ). Solid line, intensive-therapy group; dashed line, conventional-therapy group

El STENO-2 siguió a las personas con DM 2 durante más de dos décadas para comparar los resultados de recibir intervenciones multifactoriales o el estándar de atención. Las intervenciones multifactoriales fueron glucosa, presión arterial y disminución de lípidos simultáneas durante un período de ocho años.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la DM2 es un factor de riesgo bien establecido, independiente pero modificable, para el accidente cerebrovascular. El objetivo de este análisis post hoc de los datos del estudio Steno-2 fue examinar si la intervención de múltiples factores de riesgo redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en individuos con DM 2 y microalbuminuria.

En el estudio Steno-2, 160 individuos con DM 2 y microalbuminuria fueron asignados al azar a una intervención de factores de riesgo múltiple intensa o convencional, dirigidos a los factores de riesgo de enfermedad CV clásica para una media de 7.8 años y luego seguidos durante una media total de 21.2 años. El punto final primario en este análisis post hoc fue el tiempo para el primer evento de ictus.

Durante el seguimiento, 30 participantes experimentaron un total de 39 ictus. Los individuos asignados al azar a la terapia

convencional tenían más probabilidades de experimentar un accidente cerebrovascular que los del grupo de terapia intensiva, con 29 ictus totales en 21 participantes (26%) en el grupo de tratamiento convencional versus un total de diez accidentes cerebrovasculares en nueve participantes (11%) en el grupo de terapia intensiva (HR 0.31 [IC 95%: 0.14 a 0.69];  $p = 0.004$ ). Además, el número de ictus recurrentes se redujo significativamente con la terapia intensiva.

En conclusión, la intervención intensa de múltiples factores de riesgo en pacientes con DM 2 y microalbuminuria reduce el riesgo de ictus, así como el número de eventos cerebrovasculares recurrentes.

De manera impresionante, los que recibieron los cuidados más intensivos tuvieron un 69% de reducción de riesgo de accidente cerebrovascular; El 26% en el grupo de atención estándar tuvo un ictus, en comparación con el 11% en el grupo de cuidados intensivos. El cuidado intensivo resultó en ocho años adicionales de esperanza de vida.

### ¿QUÉ ES LO QUE SIEMPRE CONOCIMOS DEL TEMA?

- El riesgo global a lo largo de la vida de tener un ictus en la población total es un estimado de 24.9%

- Los ictus son más comunes en individuos con diabetes comparado con la población general

- Aunque el riesgo de ictus en la diabetes ha disminuido, la prevalencia está incrementada debido al aumento en el número de diabéticos en el mundo

### ¿CUÁL ES LA PREGUNTA CLAVE?

- ¿La intervención intensiva de los factores de riesgo múltiples reduce el riesgo de ictus en individuos con DM2 y microalbuminuria?

### ¿CUÁLES SON LOS NUEVOS HALLAZGOS?

- La intervención intensa de los factores de riesgo múltiples reduce el riesgo de ictus en 69%
- El riesgo de ictus recurrente también se reduce significativamente con intervención intensiva

### ¿COMO PUEDE ESTO IMPACTAR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA EN EL FUTURO CERCANO?



- Estos hallazgos enfatizan la importancia de seguir las recomendaciones de las guías intensificando el control de los factores de riesgo en pacientes con DM2

## Guías de hipertensión en Estados Unidos y Europa: cuidado con la brecha


Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(23):3018-3026. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.507. PMID: 31196460

Este estudio compara las recomendaciones de las guías de presión arterial más recientes del Colegio Americano de Cardiología (ACC) / Asociación Americana del Corazón (AHA) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) / Sociedad Europea de Hipertensión (ESH). Ambas pautas representan actualizaciones de guías anteriores y refuerzan los conceptos previos de prevención con respecto a la presión arterial elevada. Específicamente, se enfatiza una dieta baja en sodio, ejercicio, reducción de peso corporal, ingesta de alcohol baja a moderada y una ingesta adecuada de potasio.

### CENTRAL ILLUSTRATION: Comparison of American and European Society Definitions and Management of Hypertension

Guideline Differences	 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)			 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH)		
	Systolic (mm Hg)	and/or	Diastolic (mm Hg)	Systolic (mm Hg)	and/or	Diastolic (mm Hg)
Level of blood pressure (BP) defining hypertension						
Office/Clinic BP	≥ 130		≥ 80	≥ 140		≥ 90
Daytime mean	≥ 130		≥ 80	≥ 135		≥ 85
Nighttime mean	≥ 110		≥ 65	≥ 120		≥ 70
24-hour mean	≥ 125		≥ 75	≥ 130		≥ 80
Home BP mean	≥ 130		≥ 80	≥ 135		≥ 85
BP targets for treatment	< 130/80 mm Hg			Systolic targets < 140 mm Hg and close to 130 mm Hg		
Initial Combination Therapy	Initial single-pill combination therapy in patients > 20/10 mm Hg above BP goal			Initial single-pill combination therapy in patients ≥ 140/90 mm Hg		
Hypertensive requiring intervention	> 130/80 mm Hg			≥ 140/90 mm Hg		

Guideline Similarities	 ACC/AHA	 ESC/ESH
Importance of home BP monitoring	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Take BP at home, twice in the morning and twice in the evening, in the week before clinic</li> <li>• Bring the BP machine in annually for validation</li> </ul>	
Therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Restrict beta blockers to patients with comorbidities or other indications</li> <li>• Initial single pill combination as initial therapy</li> </ul>	
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detect poor adherence and focus on improvement</li> <li>• BP telemonitoring and digital health solutions recommended</li> </ul>	

**PARA LLEVAR**

Esta comparación de las últimas guías de hipertensión europeas y estadounidenses destaca su diferencia en un tema crucial: el límite para la hipertensión que requiere tratamiento:

- Las directrices de EE. UU. establecen un límite universal de  $>130/80$  mmHg.
- Las directrices europeas lo definen como  $>140/90$  mmHg, dirigido a  $<130/80$  mmHg solo en pacientes de alto riesgo.

Ambas usan la misma base de evidencia para llegar a estas diferentes conclusiones, dicen los autores del estudio, que publicaron en el *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*.

**POR QUÉ ESTO IMPORTA**

Aunque las recomendaciones coinciden en casi todo, la brecha para definir la hipertensión que requiere tratamiento es considerable.

**RESULTADOS CLAVE**

- Las 2 guías también difieren en cuándo usar la terapia combinada en una sola pastilla: las guías US recomiendan su uso a  $>20/10$  mmHg por encima de la meta vs el punto de corte europeo a  $\geq 140/90$  mmHg.
- Están de acuerdo en otras cosas, tales como:
  - Haciendo hincapié en las modificaciones de estilo de vida en todos los pacientes;
  - Medición adecuada de la PA (preparación del paciente con los pies apoyados en el piso y la espalda soportada, indicando los valores al paciente, utilizando el tamaño correcto del manguito); y
  - Restricción del uso de bloqueadores beta a poblaciones específicas.

**DISEÑO DEL ESTUDIO**

Una comparación de pautas.

Financiamiento: Ninguno divulgado.

**LIMITACIONES**

Los autores tienen cuidado de decir que “no hay ningún problema fundamental con ninguna de las directrices”.

El único desacuerdo real es que las guías de ACC / AHA mantienen que todas las personas con PA  $> 130/80$  mmHg tienen hipertensión, y la PA debe reducirse a  $<130/80$  mmHg en general. En contraste, las guías ESC / ESH establecen que la hipertensión se define como  $>140/90$  mmHg, con el objetivo de tener un nivel  $<140/90$  mmHg para todos, la meta de  $<130/80$  mmHg solo en aquellos con alto riesgo CV, pero siempre considerando la tolerabilidad individual del objetivo propuesto.

**PARA DESTACAR**

- Las guías de PA se actualizan a medida que surgen nuevos datos de ensayos clínicos.
- Las guías 2018 ACC / AHA y ESC / ESH interpretaron datos similares con una diferencia fundamental de 2 objetivos diferentes de presión arterial:  $<130/80$  mmHg para ACC / AHA y  $<140/90$  mmHg para ESC / ESH.
- Otras diferencias incluyen el enfoque para evaluar el riesgo y las metas en personas mayores de 130/70 a 139/79 mmHg para ESC / ESH pero  $<130/80$  mmHg para ACC / AHA.
- La implementación de la guía debe incluir la participación y la cooperación del paciente. Esta es una gran parte de la guía de ESC / ESH y se menciona, pero no se enfatiza en la guía de ACC / AHA.

**TP -INR**

**CONFIABILIDAD Y SEGURIDAD**  
para el paciente  
anticoagulado

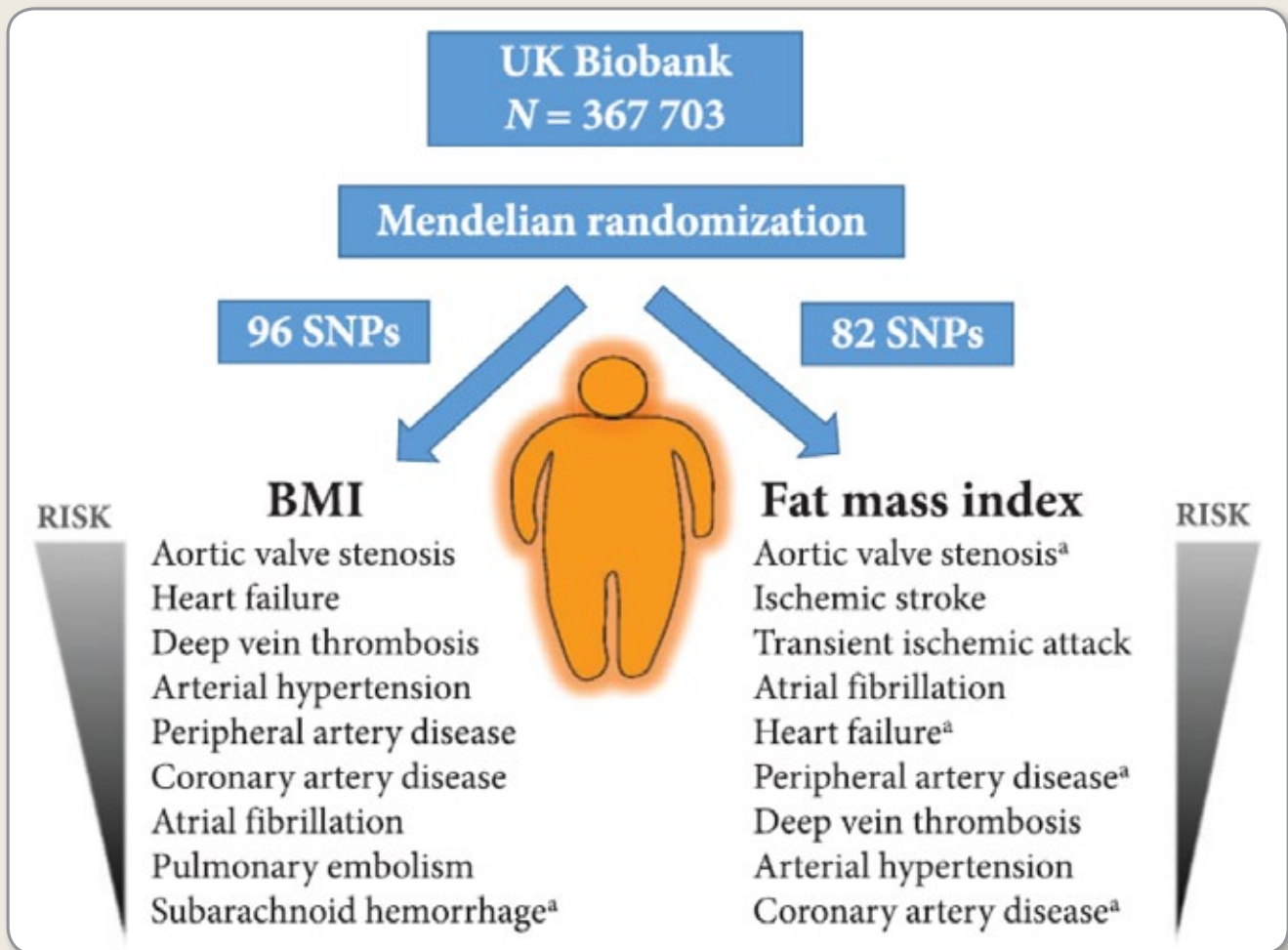
**TECNOLOGIA** en imágenes para  
diagnóstico de potencial fuente

**FA-STROKE-ACV**



## Índice de masa corporal y relación con condiciones CV

Larsson SC, Bäck M, Rees JMB5, Mason AM, and Burgess S **Body mass index and body composition in relation to 14 cardiovascular conditions in UK Biobank: a Mendelian randomization study.** *European Heart Journal* (2019) 00, 1–8



El papel causal de la adiposidad para varias enfermedades cardiovasculares (ECV) no está claro. El objetivo principal fue aplicar el diseño de aleatorización mendeliana para investigar las asociaciones del IMC con 13 ECV e hipertensión arterial. También evaluaron los roles de la masa grasa y la masa libre de grasa en los mismos resultados.

Los investigadores estudiaron 96 variantes genéticas asociadas con el IMC y la masa grasa corporal para estimar su efecto en 14 enfermedades cardiovasculares en 367,703 participantes de ascendencia blanca británica- en el UK Biobank: un recurso nacional e internacional con base en el Reino Unido que contiene datos de 500,000 personas, de 40- 69 años. Después de corregir las pruebas múltiples, el IMC genéticamente predicho se asoció significativamente de manera positiva con ocho resultados, incluidos y con una magnitud de asociación decreciente: estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia cardíaca, trombosis venosa profunda, hipertensión arterial, enfermedad de las arterias periféricas, enfermedad de las arterias coronarias, fibrilación auricular y embolia pulmonar. Los *odds ratio* (OR) por aumento de 1 kg / m<sup>2</sup> en el IMC osciló entre 1.06 [IC 95% 1.02–1.11; P = 2.6 10<sup>-3</sup>] para el embolismo pulmonar a 1.13 (IC 95%: 1.05 a 1.21; P = 1.2 10<sup>-3</sup>) para la estenosis de la válvula aórtica. Hubo evidencia sugestiva de asociaciones positivas de índice de masa grasa genéticamente predicho con nueve resultados (P <0.05). La mayor magnitud de la asociación fue con la estenosis de la válvula aórtica (OR por aumento de 1 kg / m<sup>2</sup> en el índice de masa grasa 1.46, IC 95% 1.13–1.88; P = 3.9 10<sup>-3</sup>). Hubo evidencia sugestiva de asociaciones inversas de índice de masa libre de grasa con fibrilación

auricular, accidente cerebrovascular isquémico y aneurisma aórtico abdominal.

En conclusión, este estudio proporciona evidencia de que un IMC más alto y particularmente un índice de masa grasa se asocian con un mayor riesgo de estenosis de la válvula aórtica y la mayoría de las otras afecciones cardiovasculares.

### PERSPECTIVA TRASLACIONAL

La aleatorización mendeliana (RM) es un método epidemiológico que explota variantes genéticas como indicadores proxy del factor de riesgo modificable para determinar si el factor de riesgo está asociado causalmente con la enfermedad. El diseño de este estudio es menos susceptible de confusión y causalidad inversa en comparación con los estudios observacionales convencionales. En este estudio de RM, el índice de masa corporal predicho genéticamente se asoció significativamente de manera positiva con 8 de las 14 afecciones cardiovasculares evaluadas, que incluyen estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia cardíaca, trombosis venosa profunda, hipertensión arterial, arteriopatía periférica, arteriopatía coronaria, fibrilación auricular y embolia pulmonar. El índice de masa grasa predicho genéticamente también se asoció positivamente con la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, con la mayor magnitud de asociación con la estenosis de la válvula aórtica. Estos resultados respaldan las pautas actuales que las personas con sobrepeso y obesas deberían aspirar a reducir el peso corporal y la masa grasa para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular

## Niños con sobrepeso y obesidad con mayor riesgo de hipertensión

Ortiz-Pinto MA, Ortiz-Marrón H Ferriz-Vidal I Martínez-Rubio MV, Esteban-Vasallo M, Ordobás-Gavin M et al. **Association between general and central adiposity and development of hypertension in early childhood.** *European Journal of Preventive Cardiology* 2019 0(00) 1–9

El objetivo fue evaluar la asociación de la obesidad general y abdominal con la presión arterial alta en niños pequeños.

Un estudio longitudinal que incluyó a 1,796 participantes de la región de Madrid (España) con una basal de 4 años y un seguimiento 2 años después. La presión arterial, el IMC y la circunferencia de la cintura se midieron durante un examen físico. Evaluaron la asociación entre la obesidad al inicio y los cambios de peso entre las edades de 4 y 6 años y la PA alta. Los datos se analizaron utilizando regresiones lineal y logística ajustadas para las covariables.

Los niños obesos de 4 años (obesidad general o abdominal) experimentaron un aumento promedio de 4–5 mmHg en la PA sistólica y un aumento de 2.5–3 mmHg en la PA diastólica a la edad de 6 años. En comparación con los niños que mantuvieron un peso no excesivo (basado en el IMC) duran-



te el seguimiento del incidente y los casos persistentes de exceso de peso (sobrepeso u obesidad) tuvieron un odds ratio (OR) para la PA alta de 2.49 (IC 95% 1.50–4.13) y OR 2.54 (IC 95% 1.27–5.07), respectivamente. Con respecto a la obesidad abdominal, estimaron OR 2.81 (IC 95%: 0.98–8.02) para

los casos incidentes y OR 3.42 (IC 95%: 1.38–8.49) para los casos persistentes. Se observaron estimaciones similares para la relación cintura-altura. Las personas que experimentaron una remisión a un peso no excesivo no tuvieron un riesgo incrementado de presión arterial alta.

En conclusión, observaron un riesgo mayor de PA alta entre los niños de 4 años que presentaron casos persistentes o incidentes de exceso de peso (índice de masa corporal) u obesidad abdominal después de 2 años de seguimiento. Los niños con exceso de peso u obesidad al inicio del estudio que remitieron a peso no excesivo no mostraron un mayor riesgo de hipertensión arterial. Los niños con sobrepeso u obesidad a los 4 años tienen un riesgo doble de hipertensión a los 6 años, lo que aumenta el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en el futuro.

## Manejo de la NASH

Povsic M, Oliver L, Jiandani NR, Perry R, Bottomley J. **A structured literature review of interventions used in the management of nonalcoholic steatohepatitis (NASH)** *Pharmacol Res Perspect.* 2019; 00: e00485.

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) es una enfermedad crónica y progresiva que puede avanzar a fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. A pesar de ser una de las principales causas de trasplante de hígado, no existen tratamientos farmacológicos aprobados.

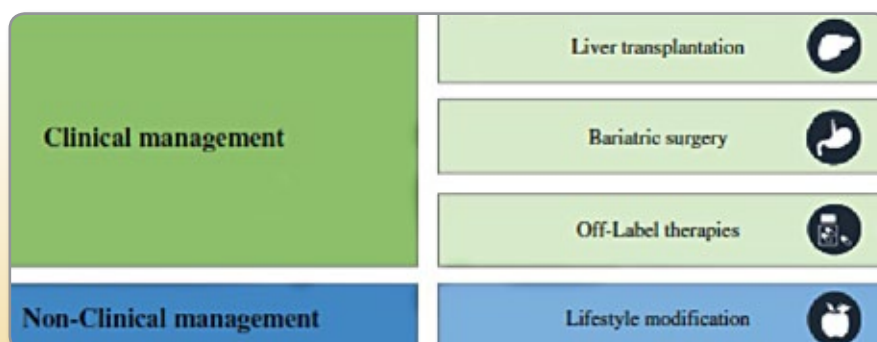
El objetivo fue identificar la literatura sobre las opciones de gestión en NASH. La revisión estructurada de las intervenciones que tratan pacientes con NASH de publicaciones en inglés entre el 1 de enero de 2007 y el 25 de septiembre de 2017 obtuvo 48 referencias elegibles.

El manejo del estilo de vida fue identificado como el pilar de la terapia NASH. La vitamina E y pioglitazona informaron reducciones en la esteatosis; sin embargo, aunque se recomienda para algunos, no hay terapias indicadas en NASH. Múltiples tratamientos en investigación informaron la eficacia en la fibrosis leve a moderada en los ensayos NASH de Fase II / III. El manejo del estilo de vida, aunque es el enfoque de las guías clínicas, es insuficiente para los pacientes que progresan a fibrosis avanzada. Sin pautas claras para los pacientes que requieren intervenciones más allá de la modificación del estilo de vida, se necesitan datos de resultados a largo plazo, particularmente en pacientes con fibrosis moderada a grave.

Reiteramos que la revisión de la literatura estructurada encontró que el manejo de la NASH actualmente se centra en la modificación de la dieta, el ejercicio y el manejo de las comorbilidades, que ha mostrado resultados positivos en pacientes con fibrosis leve a moderada debida a la NASH. Sin embargo, existe una falta significativa de evidencia sobre los resultados a corto y largo plazo con estas estrategias de manejo, y la evidencia muestra que no siempre brindan el nivel de control necesario para brindar mejoras sostenidas a los pacientes con NASH.

Actualmente se están desarrollando varios tratamientos de investigación, pero igualmente carecen de datos de seguridad y eficacia a largo plazo; esto refleja el área de investigación relativamente nueva de las terapias farmacológicas de la NASH y el hecho de que muchos estudios aún están en curso. La mayoría de las terapias disponibles y futuras se enfocan en tratar, detener o revertir la NASH con fibrosis leve a moderada. Se informaron datos muy limitados sobre la fibrosis avanzada debida a NASH, con solo 2 terapias que mos-

traron mejoras en esta población. Se necesita más investigación en el tratamiento de pacientes con estadios avanzados de fibrosis debido a NASH, donde se encuentra la mayor carga de morbilidad y mortalidad de NASH.

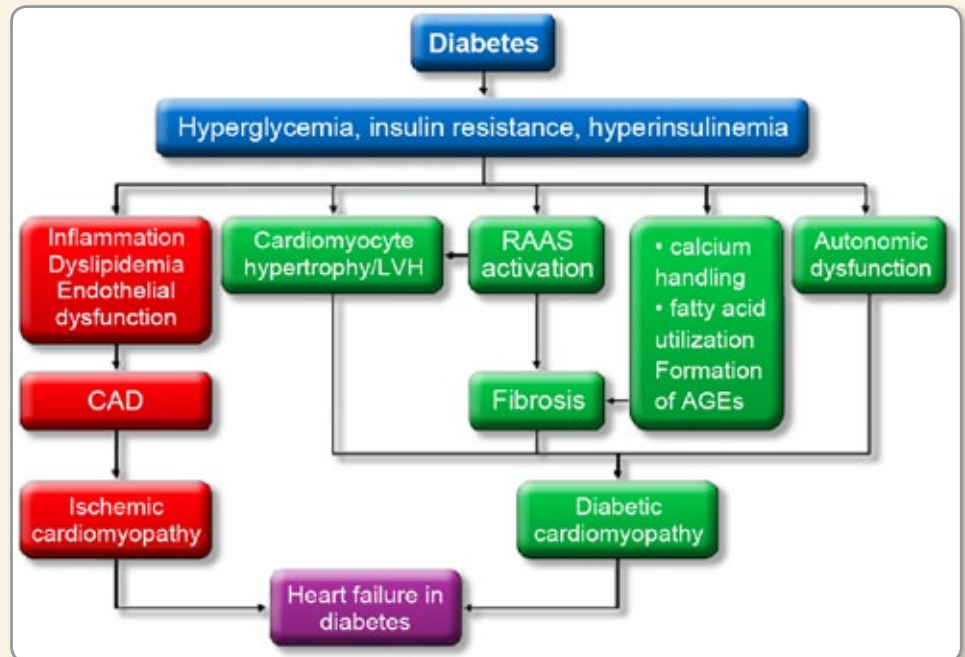


Overview of management strategies in NASH described in this review

# Diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardiaca

Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS et al. **Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America.** *Circulation* 2019; Jun 6:[Epub ahead of print].

**Figure 1. Pathophysiology of heart failure in diabetes mellitus.** The hyperglycemia, insulin resistance, and hyperinsulinemia that often accompany diabetes mellitus trigger a cascade of deleterious effects that contribute to the development of heart failure in diabetes mellitus. AGEs indicates advanced glycation end products; CAD, coronary artery disease; LVH, left ventricular hypertrophy; and RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system



Los siguientes son puntos clave para recordar acerca de esta declaración científica de la American Heart Association y la Heart Failure Society of America sobre la diabetes mellitus tipo 2 (DM) y la insuficiencia cardíaca (IC):

- Más de 29 millones de adultos en los Estados Unidos tienen DM no dependiente de insulina, mientras que 6,5 millones tienen insuficiencia cardíaca y se espera que ambas condiciones continúen aumentando en la prevalencia a lo largo del tiempo. En las cohortes de IC, que incluyen tanto IC con fracción de eyección reducida (ICrEF) como IC con fracción de eyección preservada (ICpEF), la prevalencia de DM varía de 10% a 47%. La prevalencia de DM es mayor en pacientes hospitalizados con IC, con algunos informes de más del 40%. En los pacientes con DM, la prevalencia de IC está entre el 9% y el 22%, que es 4 veces más alta que la población general, y la prevalencia es aún mayor en los pacientes con DM que tienen  $\geq 60$  años.
- Los estudios observacionales han demostrado un aumento de dos a cuatro veces en el riesgo de IC en los individuos con DM en comparación con aquellos sin DM. El riesgo de insuficiencia cardíaca aumenta incluso con anomalías más leves en la regulación de la glucosa; por ejemplo, en un estudio de 18,084 personas sin DM con alto riesgo de enfermedad CV, una glucosa plasmática en ayunas de 1 mmol / L más alta se asoció con un riesgo 1.23 veces mayor de hospitalización por IC (IC 95%, 1.03–1.47). El deterioro metabólico es intrínseco a la fisiopatología de la IC y la resistencia a la insulina está presente en hasta el 60% de los pacientes con IC. La DM puede contribuir a la IC a través de mecanismos sistémicos, miocárdicos y celulares que producen isquemia / infarto, miocardiopatía diabética, alteración del metabolismo de la glucosa del miocardio o hipertrofia ventricular izquierda.
- El control glucémico intensivo no parece reducir el riesgo de mortalidad por todas las causas, mortalidad CV o accidente cerebrovascular; sin embargo, puede reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal. El objetivo de la hemoglobina A1c debe ser individualizado en pacientes con IC y DM según el estado clínico / funcional del paciente (esperanza de vida, comorbilidades, presencia de complicaciones de la DM), antecedentes de hipoglucemia, capacidad de autocontrol y sistema de apoyo, y carga general del tratamiento.
- Es razonable usar metformina en pacientes con DM en riesgo de IC o establecida, siempre y cuando la tasa de filtración glomerular (eGFR) estimada supere los 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. La metformina debe interrumpirse en pacientes que presenten afecciones agudas asociadas con acidosis láctica, como un shock cardiogénico o distributivo. La metformina y los

inhibidores de SGLT-2 son preferibles al uso de medicamentos con sulfonilurea en pacientes con alto riesgo de IC y en aquellos con IC establecida.

- A veces se requiere insulina para lograr un control glucémico adecuado en individuos con DM e IC. El uso de insulina está asociado con el aumento de peso y el riesgo de hipoglucemia y se debe usar con precaución y un control estricto. Se prefieren otros agentes, como la metformina y los inhibidores de SGLT-2, si se puede lograr un control glucémico adecuado sin insulina.
- Las tiazolidinedionas no se recomiendan en pacientes con IC establecida y pueden aumentar el riesgo de eventos de IC en personas con DM sin IC. No hay evidencia de que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) proporcionen beneficios CV. En pacientes con DM con alto riesgo CV, algunos inhibidores de la DPP-4 podrían aumentar el riesgo de hospitalización por IC. Sobre la base de estudios mecanísticos, el balance riesgo-beneficio para la mayoría de los inhibidores de la DPP-4 no justifica su uso en pacientes con IC establecida o en aquellos con alto riesgo de IC.
- Los inhibidores de SGLT-2 son la primera clase de agentes reductores de glucosa que se ha demostrado que reducen el riesgo de hospitalización por IC en pacientes con DM. Los beneficios CV de los inhibidores de SGLT-2 deben equilibrarse con sus riesgos potenciales, incluida la candidiasis genital y otros, raras complicaciones potenciales, como la cetoacidosis diabética euglicémica, la amputación de miembros inferiores y las fracturas (estas dos últimas complicaciones solo se observan con canagliflozina).
- El manejo de la DM y la IC puede ser particularmente difícil en pacientes con función renal severamente reducida. En pacientes con eGFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, la insulina es segura de usar pero puede requerir dosis más bajas y un monitoreo frecuente. Se pueden considerar otros agentes seleccionados que incluyen glimepirida, glipizida, inhibidores de la DPP-4 y agonistas seleccionados del receptor de GLP-1, pero deben usarse con precaución y pueden requerir un ajuste de la dosis.
- Dada la solidez de los datos con respecto a los beneficios de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina, los betabloqueadores, la ivabradina y los desfibriladores-cardioversores implantables / la terapia de resincronización

cardíaca en ICrEF, independientemente del estado de DM, estas terapias deben ser rutinariamente implementadas en pacientes con DM e ICrEF que cumplen las indicaciones de la guía. Debido a que los principales ensayos de IC de los IECAs y los ARA II excluyeron a los pacientes con disfunción renal grave, poco se sabe sobre su seguridad en esta población.

10. El ejercicio es seguro y beneficioso en pacientes con IC y DM. Los pacientes referidos a rehabilitación cardíaca deben ser asesorados sobre la importancia de la adhesión al entrenamiento. En pacientes con ICpEF y obesidad, muchos de los cuales también tienen DM, un programa combinado de dieta y ejercicio puede mejorar la capacidad funcional.
11. Aproximadamente el 18% de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco tienen DM. Aproximadamente el 30-40% de

los pacientes sometidos a la colocación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD) tienen DM. La mayoría ha demostrado peores resultados post-LVAD en pacientes con DM, incluido un mayor riesgo de mortalidad, calidad de vida persistentemente deficiente y eventos tromboembólicos. Al igual que en el trasplante cardíaco, la DM con daño en el órgano terminal es una contraindicación relativa al soporte circulatorio mecánico duradero.

12. La consulta de endocrinología es muy recomendable para pacientes con IC, DM y control glucémico deficiente.

#### PERSPECTIVA:

Esta declaración científica es un documento sobresaliente con varias perlas clínicas, una lectura obligatoria para todos los clínicos que manejan la IC en pacientes con DM tipo 2.



## ADA 2019— ¿Cuáles son los objetivos óptimos de PA en D1?

Guo J, Rachel G. Miller, Tina Costacou and Trevor J. Orchard + Author Affiliations 1464-P: Optimal Blood Pressure Goals for Cardiovascular Health in Individuals with Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2019 Jun; 68 (Supplement 1): -. <https://doi.org/10.2337/db19-1464-P>



#### PARA LLEVAR

Es posible que los objetivos de PA para personas jóvenes con diabetes tipo 1 (DT1) deban ser más bajos que las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) de 140/90 mmHg.

Los hallazgos del estudio presentado en ADA 2019 señalan 120/80 mmHg como el objetivo apropiado para garantizar un riesgo cardiovascular reducido.

#### POR QUÉ ESTO IMPORTA

Los autores del estudio utilizaron medidas de PA de tiempo-peso.

Los hallazgos sugieren que una vez que la HbA1c entra en un rango normal-alto,

el foco puede dirigirse a controlar la PA.

#### RESULTADOS CLAVE

- Los autores identificaron los niveles óptimos para reducir el riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC) de la siguiente manera:
- PA sistólica: 120 mmHg.
- PA diastólica: 80 mmHg.
- Presión arterial media: 90 mmHg.
- Comparando PA <120/80 mmHg, con PA  $\geq$ 120 / 80 mmHg, la HR para CAD fue 1.9 (95% CI: 1.4-2.6).

#### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de Epidemiología de las Complicaciones de Diabetes de Pittsburgh,

que incluyó a 605 participantes sin CAD conocida que fueron seguidos durante 25 años.

Las medidas actualizadas de PA acumuladas (mmHg / año) y de tiempo ponderado se evaluaron para asociación con CAD.

Financiamiento: Desconocido.

#### LIMITACIONES

Observacional, por lo que es posible la confusión residual.

Hallazgos presentados en una conferencia sin revisión por pares.



## Nuevos agentes para el tratamiento de la DM2

Con la prevalencia de DM2 en el número de epidemias, es más vital que nunca encontrar estrategias de tratamiento óptimas. Una nueva ola de tratamientos potenciales se presentó durante la Conferencia de la ADA que trae nuevas esperanzas. Chiglitazar es un nuevo pan agonista de PPAR alfa / gamma / delta diseñado para el tratamiento de la DM2. Independientemente, el PPAR gamma y el PPAR alfa se han utilizado para el tratamiento de la DM2 y la hipertrigliceridemia, pero cada uno está asociado con efectos secundarios. La idea era apuntar a todos los sitios PPAR conocidos para mejorar la eficacia médica y reducir los efectos secundarios.

Se presentaron los resultados del ensayo de fase III, aleatorizado y controlado con placebo de 24 semanas. En este estudio, 535 personas con DM2 fueron aleatorizadas a placebo o chiglitazar.

Los resultados mostraron que chiglitazar fue superior en comparación con el placebo para reducir la HbA1c y alcanzar el nivel objetivo de HbA1c (<7%). Chiglitazar se asoció con una caída de 1.32% en HbA1c en la dosis de 32 mg y una caída de 1.52% en la dosis de 48 mg. En un estudio independiente de no inferioridad de fase III de 740 personas con DM2, se comparó chiglitazar con sitagliptina. La mejoría en la HbA1c y la reducción en los niveles de glucosa en ayunas no fueron inferiores a la sitagliptina, con perfiles similares de eventos adversos entre los dos fármacos. Chiglitazar fue significativamente mejor para reducir la hiperglucemia posprandial y los niveles de triglicéridos en ayunas que la sitagliptina.

Se presentaron los resultados para otro agente nuevo que podría usarse en el tratamiento de la DM2. Esta clase de medicamento funciona a través de la inhibición de MetAP2. El mecanismo exacto de acción es desconocido, pero se cree que afecta los niveles de FGF21 y adiponectina. El inhibidor de MetAP2 utilizado en el ensayo presentado se llamó ZGN1061. Se administró una dosis cuatro veces en 12 semanas en personas con DM2 que tenían un IMC > 27 y valores de HbA1c al inicio que iban del 7% al 11%. Con dosis de 0.9 y 1.8 mg, ZGN1061 se asoció con una pérdida de peso promedio de 2.3 kg versus placebo, y 1.8 mg se asoció con un ayuno significativamente mejorado y niveles posprandiales de glucosa de 2 horas. ZGN1061 fue generalmente bien tolerado, con efectos secundarios leves a moderados observados con la dosis más alta de 1.8 mg. Los efectos secundarios más comunes informados fueron cefalea, diarrea y reacciones en el lugar de la inyección.

En el campo del tratamiento de la DM1, se presentó un nuevo tratamiento para la hipoglucemia. El medicamento de un solo uso administra 3 mg de glucagón en forma de polvo seco por vía intranasal. En un estudio de no inferioridad cruzado, el glucagón nasal se comparó con el glucagón intramuscular estándar en 33 personas con DM1 y 39 personas con DM2. Se usó una infusión de insulina para inducir hipoglucemia. Los resultados del estudio mostraron un 100% de éxito en el tratamiento con glucagón nasal, siendo el glucagón intramuscular 1 minuto más rápido para alcanzar una concentración de glucosa en plasma >70 mg / dL. Esta diferencia no fue estadísticamente o clínicamente significativa. Los eventos adversos asociados con el glucagón nasal fueron similares a los asociados con el glucagón intramuscular e incluyeron cefalea, náuseas y vómitos en el 12% de los usuarios. Resumido por Jason Sloane MD



## El corazón y la DM2

Existe un riesgo aumentado bien establecido para la insuficiencia cardíaca (IC) en personas con DM2 D. La DM2 es un predictor independiente para el desarrollo de la IC. Además, la DM se asocia con peores resultados clínicos en presencia de IC, con un doble aumento del riesgo de muerte. El metabolismo del miocardio en personas con DM2 está alterado, lo que se cree que contribuye a disminuir el gasto cardíaco y a un mayor riesgo de IC. Un corazón sano consume la mayor cantidad de ATP que cualquier órgano por peso, y una fuente de energía constante es esencial para su correcto funcionamiento. Las cetonas son el combustible más eficiente y los ácidos grasos son los menos eficientes, y su utilización se encuentra en un buen equilibrio en el corazón sano. En las personas con DM2, el equilibrio se ve afectado y el músculo cardíaco depende más de la oxidación de los ácidos grasos, es más resistente a la insulina que en las personas sin DM2 y tiene menos captación de glucosa. Este mayor uso de la oxidación de ácidos grasos como combustible para el músculo cardíaco es ineficiente y, a su vez, conduce a una disminución de la eficiencia del gasto cardíaco. El uso de insulina en un modelo animal T2D resultó en un aumento de la utilización de la glucosa en el músculo cardíaco, lo que condujo a una mejora del gasto cardíaco y el volumen sistólico.

Los inhibidores de SGLT2 mejoran los resultados cardíacos, incluidas las hospitalizaciones por IC, pero la fisiopatología de este efecto no está clara, ya que parece ser más que un simple control glucémico o pérdida de peso. Se cree que los iSGLT2 aumentan la utilización de la cetona para el combustible del músculo cardíaco. En modelos animales, parece que, aunque la utilización de la cetona no aumenta y la utilización de ácidos grasos no disminuye, la cantidad relativa de utilización de la cetona es mayor. Se cree que este uso excesivo de la cetona con el uso de iSGLT2 es la fisiología detrás de la mejora de los resultados de IC.

La American Heart Association publicó su primera declaración oficial de posición sobre la asociación entre la IC y la DM2, así como las recomendaciones de tratamiento. La declaración reconoce que los ensayos clínicos recientes han demostrado la fisiopatología compartida entre DM2 e IC, el efecto sinérgico del manejo de ambas afecciones y los posibles tratamientos de DM2 para mejorar los resultados de IC. La DM2 no solo confiere un mayor riesgo de IC, sino que la asociación probablemente sea en ambos sentidos. El análisis secundario en el estudio CHARM y el estudio EMPHASIS-HF mostró que la IC se asocia con un riesgo doble mayor de desarrollar DM2. Independientemente de la direccionalidad de la asociación DM2 e IC, se ha demostrado que el tratamiento multimodal mejora los resultados para ambas condiciones.

Los medicamentos que empeoran la IC incluyen los AINEs, la amiodarona y la pseudoefedrina; Estos deben evitarse en cualquier paciente con insuficiencia cardíaca. Si hay una fracción de eyección reducida en la IC, es importante el uso de diuréticos para lograr un peso seco adecuado. Además, si es posible, los IECA o ARAII, los bloqueadores beta y los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides deben agregarse al régimen terapéutico. Los endocrinólogos y los cardiólogos deben trabajar juntos para mejorar los resultados para sus pacientes con DM e IC. El nuevo medicamento en el bloque es el sacubitril / valsartán, y, aunque los resultados del PARADIGM-HF no se han publicado en su totalidad, son prometedores y probablemente influirán en los cambios en las recomendaciones de la terapia de IC.

El tratamiento de la DM2 en personas con IC debe determinarse mediante el control glucémico, la edad y la función renal. Los iSGLT2 se han asociado con mejores resultados de IC, mientras que los beneficios CV asociados con los agonistas del receptor de GLP-1 son limitados, en gran parte relacionados con la enfermedad de la arteria coronaria y no con la IC. Con respecto a la IC con fracción de eyección preservada, no se han realizado ensayos para demostrar algún beneficio de la terapia. Resumido por Jason Sloane MD



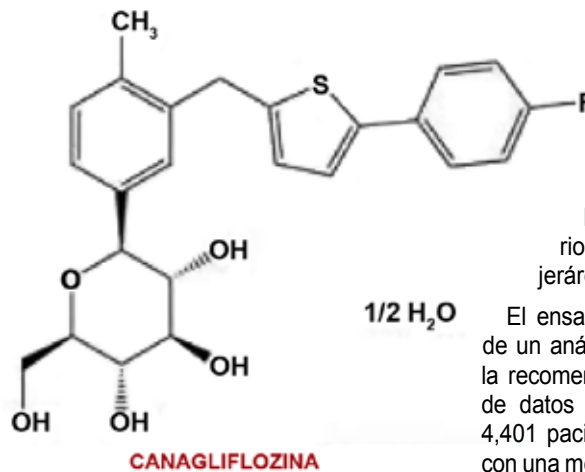
## Tratamientos en evolución para la obesidad

La obesidad sigue siendo una de las preocupaciones de salud más apremiantes en los Estados Unidos y en todo el mundo. Nuevas intervenciones podrían comenzar a cambiar el curso de la guerra contra la obesidad, pero cada una aparentemente tiene un costo. Los balones intragástricos se han utilizado en la terapia para la obesidad desde hace algunos años y, en promedio, se asocian con una pérdida de peso corporal total (TBW) del 10%. El balón intragástrico de Orbera ha estado alrededor del más largo y tiene un buen historial de seguridad y eficacia, pero requiere una endoscopia para la colocación y la extracción. El sistema Obalon se puede implementar sin endoscopia mediante un procedimiento en el consultorio, pero requiere una endoscopia para su extracción. Hay un sistema de balón intragástrico sin procedimiento en desarrollo que puede insertarse sin endoscopia y se desinfla con el tiempo para, finalmente, simplemente pasar a las heces. Todas estas intervenciones con balón intragástrico se han asociado con reducciones en la PA sistólica a corto plazo, HbA1c y lípidos, probablemente debido a la pérdida de peso lograda.

En cuanto a otros procedimientos disponibles para tratar la obesidad, el resto requiere intervención endoscópica y se ha asociado con más efectos secundarios. El dispositivo TransPyloric Shuttle, asociado con una pérdida promedio de TBW del 9.3%, fue aprobado por la FDA. Es un globo extraíble intragástrico con forma de mancuerna que reduce el tiempo que tarda la comida en salir del estómago. El efecto secundario más común en el ensayo fue la ulceración cerca de la colocación del dispositivo. No hubo efectos secundarios graves. La gastroplastia endoscópica con manguito es un procedimiento más complejo que utiliza un dispositivo para reducir físicamente el tamaño del estómago mediante suturas serosas de grosor completo. Esto es similar a una gastrectomía en manga sin la necesidad de una intervención quirúrgica. La pérdida de peso se acerca al 20% de TBW en 12 meses, y el procedimiento produce mejoras a corto plazo en la HbA1c, la PA sistólica y los triglicéridos. Se discutieron otros procedimientos, como el desvío biliar y la ablación del intestino delgado, pero ninguno de ellos está aún aprobado por la FDA. El procedimiento de derivación biliar que implica la colocación de imanes en el intestino delgado parece prometedor en los primeros ensayos. Resumido por Jason Sloane MD

## Los iSGLT2 pueden actualmente reducir el riesgo de lesión renal aguda

Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM et al. **Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy.** *N Engl J Med.* 2019 Apr 14. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. [Epub ahead of print] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1811744>



La DM 2 es la causa principal de insuficiencia renal en todo el mundo, pero hay pocos tratamientos efectivos disponibles a largo plazo. En los ensayos CV de iSGLT2, los resultados exploratorios han sugerido que dichos fármacos pueden mejorar los resultados renales en pacientes con DM 2

La clase de fármacos inhibidores SGLT2 se desarrolló para disminuir los niveles de glucosa en la sangre, pero resulta que esto podría ser lo menos importante que hacen. Una serie de ensayos de resultados a gran escala ahora han reportado reducciones consistentes en el riesgo de insuficiencia cardíaca, deterioros sustanciales en la función renal y, al menos en personas con enfermedad CV existente, reducciones en eventos cardiovasculares mayores. Recientemente, el ensayo CREDENCE informó que la canagliflozina reduce el riesgo de insuficiencia renal y los resultados relacionados en personas con DM y enfermedad renal.

Debido a que estos agentes actúan a través del riñón y reducen el volumen intravascular de forma aguda, existe una preocupación de hace tiempo de que podrían aumentar el riesgo de lesión renal aguda (IRA), y de hecho, las agencias reguladoras han exigido que las etiquetas de los medicamentos adviertan sobre el posible riesgo de IRA como resultado.

En este estudio aleatorizado, doble ciego, asignaron a los pacientes con DM 2 y enfermedad renal crónica albuminúrica para recibir canagliflozina, un iSGLT2, en una dosis de 100 mg al día o placebo. Todos los pacientes tenían una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada de 30 a <90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal y albuminuria (proporción de albúmina [mg] a creatinina [g], > 300 a 5000) y tratados con bloqueo del sistema renina-angiotensina. El resultado primario fue un compuesto de

enfermedad renal en etapa terminal (diálisis, trasplante o una TFG estimada sostenida de <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), una duplicación del nivel de creatinina sérica o la muerte por causas renales o cardiovasculares. Los resultados secundarios preespecificados se evaluaron jerárquicamente.

El ensayo se detuvo temprano después de un análisis provisional planificado sobre la recomendación del comité de monitoreo de datos y seguridad. En ese momento, 4,401 pacientes habían sido aleatorizados, con una media de seguimiento de 2.62 años. El riesgo relativo del resultado primario fue 30% más bajo en el grupo de canagliflozina que en el grupo de placebo, con tasas de eventos de 43.2 y 61.2 por 1000 pacientes-año, respectivamente (HR, 0.70; IC 95%, 0.59 a 0.82; P = 0.00001). El riesgo relativo del compuesto renal específico de enfermedad renal terminal, duplicación del nivel de creatinina o la muerte por causas renales fue inferior en un 34% (HR, 0.66; IC 95%, 0.53 a 0.81; P <0.001), y el riesgo relativo de enfermedad renal en etapa terminal fue menor en un 32% (HR, 0.68; IC 95%, 0.54 a 0.86; P = 0.002). El grupo de canagliflozina también tuvo un menor riesgo de muerte CV, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (HR, 0.80; IC 95%, 0.67 a 0.95; P = 0.01) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (cociente de riesgo, 0.61; IC del 95% 0.47 a 0.80; P <0.001). No hubo diferencias significativas en las tasas de amputación o fractura.

En conclusión, en pacientes con DM 2 y enfermedad renal, el riesgo de insuficiencia renal y eventos cardiovasculares fue menor en el grupo de canagliflozina que en el grupo de placebo en una media de seguimiento de 2.62 años.

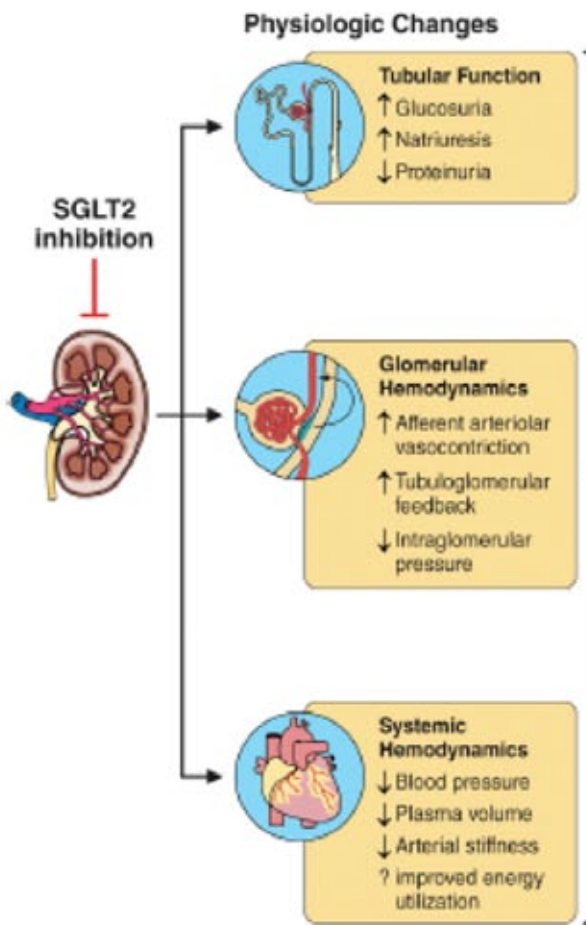
### PARA LLEVAR A CASA

Este metanálisis examinó los efectos de los iSGLT2 sobre el riesgo de lesión renal aguda (IRA) en personas con DM 2. Los investigadores examinaron los datos de los tres grandes ensayos de resultados cardiovasculares aleatorizados, controlados con placebo que estudian los iSGLT2. El riesgo de IRA fue significativamente menor en los participantes asignados al azar al tratamiento con un iSGLT2 que aquellos asignados al azar al placebo (HR, 0.66).

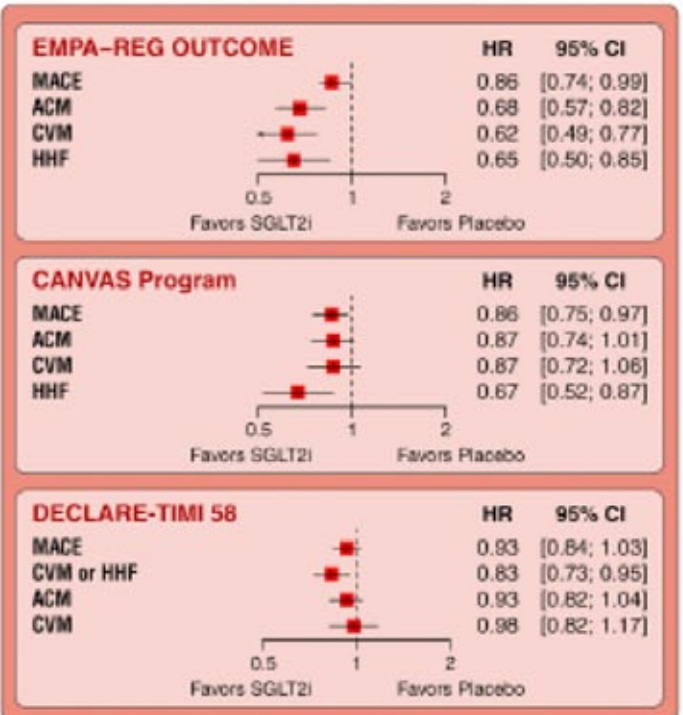
Los iSGLT2 pueden proporcionar protección contra la IRA en personas con DM2; sin embargo, se necesitan estudios prospectivos que evalúen este concepto.

# Estudio CREDENCE y enfermedad renal diabética

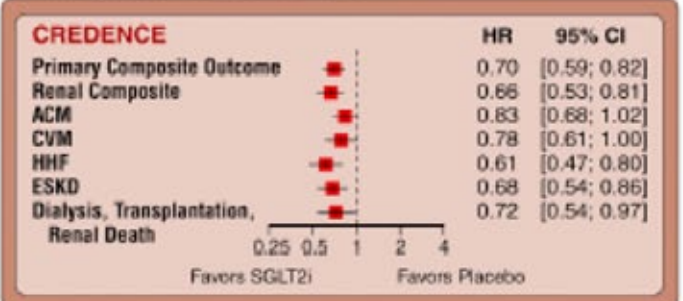
Cherney DZI, Odotayo A, Verma S. **A Big Win for Diabetic Kidney Disease: CREDENCE** *Cell Metabolism* 2019 ;29, (5), :1024-1027



## Cardiovascular Outcome Trials



## Primary Renal Outcome Trials



## Secondary Renal Outcomes from CVOTs

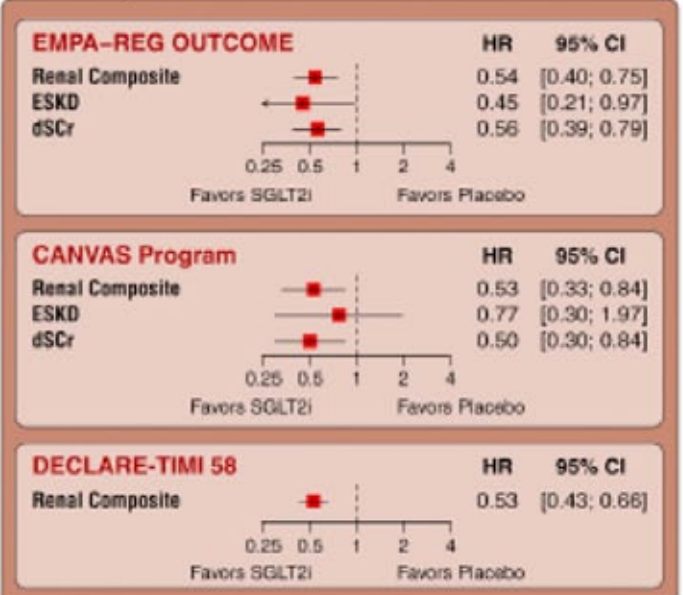


Figure 1. Renal and Cardiovascular Outcome Trials in Patients with Type 2 Diabetes

\*HR, hazard ratio; ACM, all-cause mortality; CVM, cardiovascular mortality; MACE, major adverse cardiovascular events (comprised of cardiovascular mortality, nonfatal myocardial infarction, and non-fatal stroke); HHF, hospitalization for heart failure; ESKD, end-stage kidney disease; dSCr, doubling of serum creatinine.

La enfermedad renal diabética (DKD), una de las principales causas de morbilidad, mortalidad y dificultades económicas a nivel mundial, está en aumento. Los resultados del estudio CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) recientemente reportados han generado esperanza y optimismo para el tratamiento de la DKD.

### PARA LLEVAR A CASA

- Esta es una revisión breve, pero bastante completa, de los datos clínicos más recientes sobre los beneficios cardiovasculares y renales de los iSGLT2. Este informe destaca la importancia de los datos más recientes que muestran los beneficios de la terapia con iSGLT2 para la enfermedad renal diabética (DKD). Hasta que esta clase de medicamentos fue aprobada, las opciones para tratar la DKD fueron sorprendentemente limitadas.
- Los beneficios renales con iSGLT2 se observaron inicialmente en los tres principales ensayos de resultados

cardiovasculares, pero estos ensayos no se basaron en los resultados renales. Por esta razón, a pesar de todos los datos positivos sobre los posibles beneficios renales, muchos profesionales todavía tienen reservas importantes sobre estos medicamentos.

- Las dudas han sido subsanadas con la publicación de los datos del estudio CREDENCE. El CREDENCE fue único en muchos aspectos; pero quizás más importantemente, en la macroalbuminuria. Todos los participantes en el ensayo ya estaban tomando a máximo tolerado un IECA o ARA II antes de iniciar el tratamiento con canagliflozina.

Si bien CREDENCE ha respondido varias preguntas clínicas críticas y abordó una brecha actual en la administración de DKD, otros problemas solo se investigarán en trabajos futuros. Primero, los resultados de CREDENCE hacen que sea aún más urgente determinar si los iSGLT2 pueden reducir el riesgo renal y CV en pacientes con DM 1, independientemente de la reducción de la glucosa. El ensayo EMPA-KIDNEY incluirá pacientes con

DM 1, lo que brindará información sobre la protección cardiorrenal en el contexto de la DM 1, aunque se anticipa que solo se reclutará un pequeño número de personas con DM1.

De manera similar, el uso de iSGLT2 en la ERC no diabética se está estudiando en estudios mecánicos más pequeños y en ensayos de resultados grandes como EMPA-KIDNEY y DapaCKD, en un esfuerzo por aprovechar el mecanismo de acción de estos agentes independiente del efecto glucosómico. En el corto plazo, las comunidades de práctica renal, cardiovascular, endocrina y general deberán concentrarse en la traducción del conocimiento y la difusión de los resultados de CREDENCE a los médicos y profesionales de la salud a través de la educación médica continua y los cambios en la guía práctica, incluida la forma de usar el agente de forma segura a través de la educación adecuada del paciente. Los resultados del ensayo CREDENCE son claramente una gran victoria para los pacientes con DKD.

## Drogas no estatinas que bajan el c-LDL en pacientes post-ictus isquémico

Ntaios G, Milionis H. Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the prevention of cardiovascular outcomes in patients with ischemic stroke. *Int J Stroke* 2019;1747493019851283. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31092149>

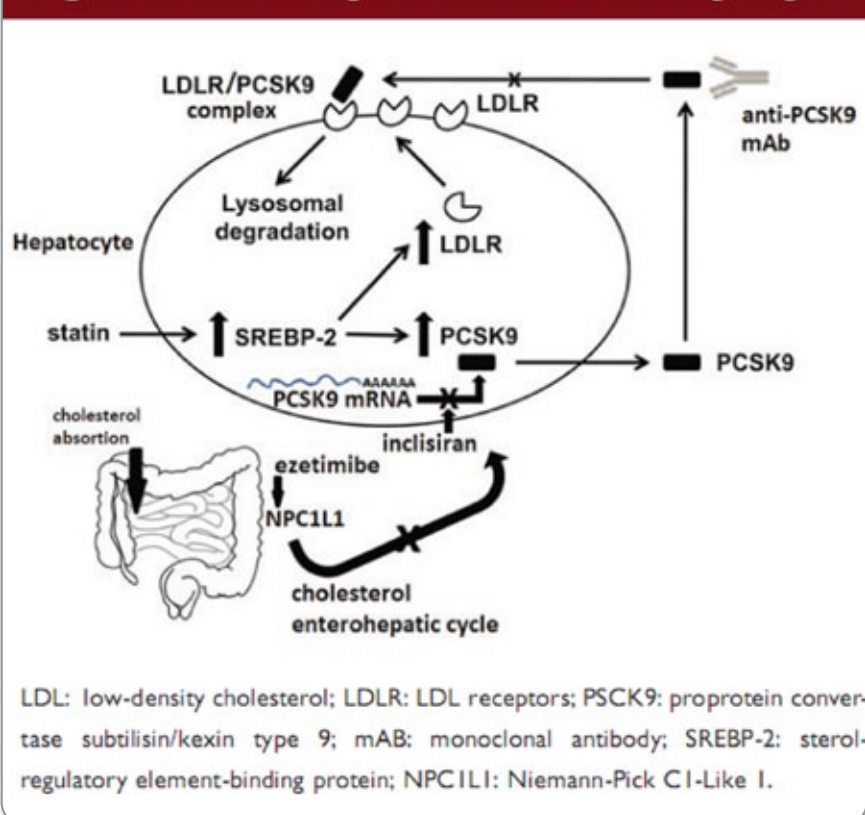
El c-LDL se ha asociado durante mucho tiempo con el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio y muerte CV. Durante más de una década, la principal opción farmacológica para prevenir el accidente cerebrovascular y el infarto de miocardio a través de la reducción del c-LDL fue el uso de estatinas. En los últimos años, dos nuevas clases de medicamentos han demostrado su eficacia y seguridad para reducir el c-LDL y prevenir eventos cardiovasculares en ensayos controlados aleatorios grandes y bien realizados: ezetimiba y los inhibidores de la PCSK9.

En esta revisión actualizada, los autores discuten el papel de la reducción de c-LDL para prevenir los eventos recurrentes de ASCVD en pacientes post-ictus. Los datos recopilados en los ensayos recientes que evaluaron fármacos hipolipemiantes no estatinicos, por ejemplo, ezetimiba y el PCSK9ab (alirocumab y evolocumab), confirmaron los beneficios de apuntar a objetivos de c-LDL más bajos en pacientes con accidente cerebrovascular post isquémico.

No se observó un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos en los 3 ensayos clásicos que evaluaron estos nuevos enfoques terapéuticos. Sin embargo, a pesar de los resultados confiables, el tipo de análisis post-hoc de estos ensayos merece precaución, y se necesita un seguimiento prolongado, así como con placebo, ECA controlados para confirmar estos hallazgos.

Los pasos terapéuticos sugeridos para los pacientes con accidente cerebrovascular post-isquémico están en línea con las recomendaciones para pacientes que sufrieron eventos aterotrombóticos cardíacos: primero, dosis de estatinas de alta intensidad. Agregar ezetimiba, como primer paso, y PCSK9ab como segundo complemento, si los niveles plasmáticos de c-LDL permanecen elevados (> 70 mg/dL).

Figure 1. Pharmacologic actions of LDL lowering drugs.



En conclusión, los médicos especialistas en *stroke* deben apuntar a niveles bajos de c-LDL mediante el tratamiento intensivo con estatinas en todos los pacientes con ictus isquémico. Para aquellos pacientes que tienen el mayor riesgo de ictus recurrente u otro evento CV y tienen niveles de c-LDL inaceptables a pesar del tratamiento intensivo con estatinas, deben considerarse los iPCSK9.



## Las estatinas de alta intensidad están relacionadas con la hipoglucemia durante la hospitalización

Khanimov I, Segal G, Wainstein J, Boaz M, Shimonov M, Leibovitz E. **High-Intensity Statins Are Associated With Increased Incidence of Hypoglycemia During Hospitalization of Individuals Not Critically ill.** *Am J Med.* 2019 Jun 21 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.04.050. PMID: 31233703

El colesterol sérico se asocia inversamente con la incidencia de hipoglucemia entre los pacientes ingresados en salas de medicina interna. Los autores examinaron la asociación entre el uso de estatinas y la incidencia de hipoglucemia entre los pacientes que no estaban críticamente enfermos.

### PARA LLEVAR

Entre los pacientes internados de la unidad de medicina, el tratamiento con estatinas en general se asocia con una reducción de la hipoglucemia.

Sin embargo, para las personas con albúmina sérica baja al ingreso, las estatinas de alta intensidad se asocian con un aumento del riesgo de hipoglucemia (<70 mg/dL) independientemente del estado de la diabetes.

### POR QUÉ ESTO IMPORTA

La hipoglucemia hospitalaria está relacionada con una disminución de la supervivencia a 1 año.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo de 31,094 pacientes dados de alta de las salas de medicina interna, 2010-2013.

Financiamiento: Ninguno.

### RESULTADOS CLAVE

- En comparación con el 6.7% de los pacientes en general y el 6.5% de todos los pacientes tratados con estatinas que experimentaron  $\geq 1$  evento documentado de hipoglucemia en pacientes hospitalizados, las tasas generales entre los diabéticos y aquellos con un nivel bajo (<3.5 g/dL) de albúmina sérica al ingreso fueron del 14.4% y 13.0 %, respectivamente.
- Tasas de hipoglucemia con:
  - estatinas de baja intensidad: 5.0%;
  - estatinas de intensidad moderada: 6.7%; y
  - Estatinas de alta intensidad: 6.4%.
- Entre los pacientes con bajo contenido de albúmina, las estatinas de alta versus baja intensidad se asociaron con una mayor incidencia de hipoglucemia:
  - Significativamente sin diabetes: 9.3% vs 4.8% ( $p < .05$ ); y
  - Tendencia a significativa con diabetes: 25.2% vs 17.7% ( $P = .087$ ).
  - No se observó tal relación con albúmina > 3.5 g/dL.
- Mortalidad a 1 año con albúmina > 3.5 g/dL y:
  - estatinas de baja intensidad: 2.0%;
  - estatinas de intensidad moderada: 2.1%;
  - estatinas de alta intensidad: 2.4%; y
  - Sin estatinas: 3.4%.
- Mortalidad a 1 año con albúmina <3.5 g/dL y:
  - estatinas de baja intensidad: 13.9%;
  - estatinas de intensidad moderada: 18.3%;
  - estatinas de alta intensidad: 19.3%; y
  - Sin estatinas: 33.8%.

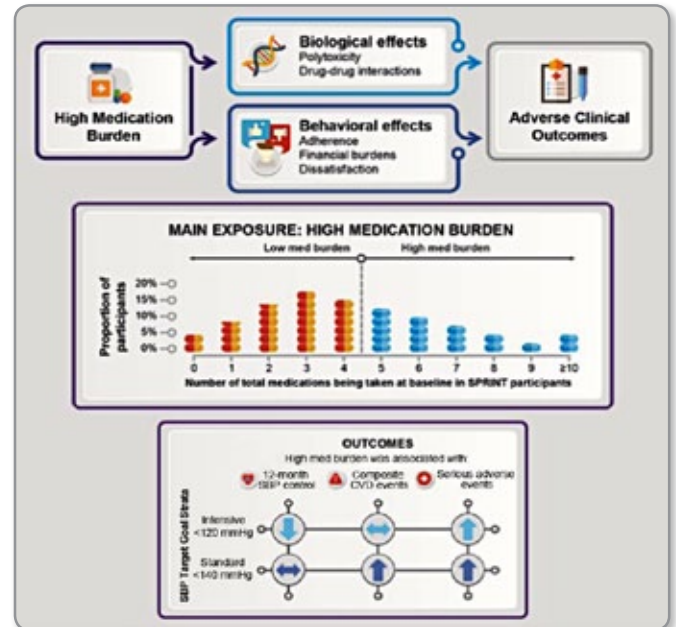
### LIMITACIONES

Retrospectivo.

En conclusión, el tratamiento con estatinas en general se asocia con una incidencia reducida de hipoglucemia. Sin embargo, entre los pacientes con albúmina sérica baja en el momento del ingreso, el uso de estatinas de alta intensidad se asocia con un mayor riesgo de eventos hipoglucémicos, independientemente del estado de diabetes mellitus.

## Carga total de medicamentos en control de PA: SPRINT

Derington CG, Gums TH, Bress AP, Herrick JS, Greene TH, Moran AE, et al. **Association of Total Medication Burden With Intensive and Standard Blood Pressure Control and Clinical Outcomes: A Secondary Analysis of SPRINT.** Originally published <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12907> *Hypertension* 2019; 0



La carga total de medicamentos (medicamentos antihipertensivos y no antihipertensivos) puede estar asociada con un control deficiente de la presión arterial sistólica (PAS). Investigaron la asociación de la carga de medicación de referencia y los resultados clínicos, y si el efecto de la intervención de la PAS fue variable según la carga de medicación basal en el SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial).

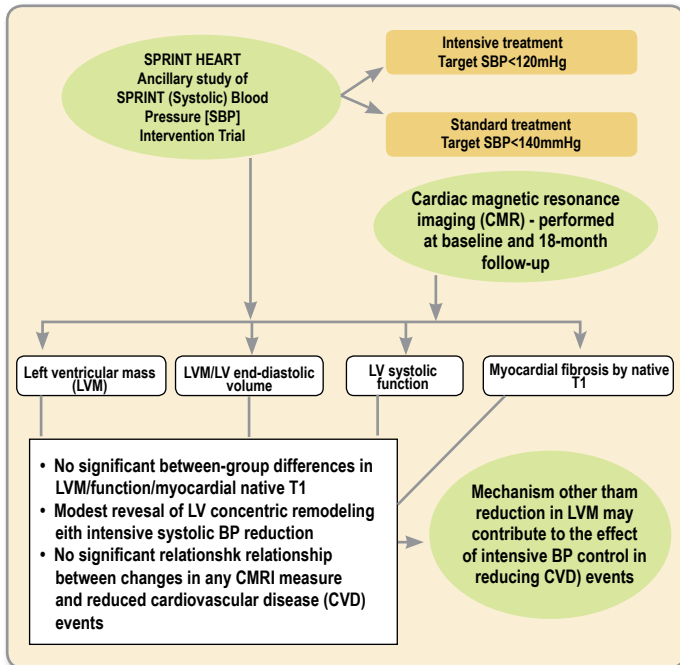
Los participantes fueron asignados aleatoriamente a una meta de PAS intensiva o estándar (por debajo de 120 o 140 mm Hg, respectivamente);  $n = 3,769$  participantes con una carga de medicamentos de referencia alta ( $\geq 5$  medicamentos) y  $n = 5,592$  con carga baja (<5 medicamentos). Resultado primario: diferencias en la PAS. Resultados secundarios: Escala de adherencia a la medicación Morisky de 8 ítems y cuestionario de satisfacción del tratamiento modificado para los medicamentos medidos al inicio del estudio y a los 12 meses, y eventos incidentes de enfermedad cardiovascular y eventos adversos graves durante todo el ensayo.

Los participantes en el grupo intensivo con carga de medicación alta versus baja tuvieron menos probabilidades de alcanzar su meta de PAS a los 12 meses (razón de riesgo, 0.91; IC 95%, 0.85–0.97) pero no en el grupo estándar (razón de riesgo, 0.98; 95% IC, 0.93–1.03; interacción  $P < 0.001$ ). La alta carga de medicación se asoció con un aumento en los eventos de enfermedad CV (razón de riesgo, 1.39; IC 95%, 1.14–1.70) y eventos adversos graves (razón de riesgo, 1.34; IC 95%, 1.24–1.45), pero el efecto de tratamiento intensivo versus estándar no varió entre los grupos de carga de medicación (interacción  $P > 0.5$ ).

La carga de medicación tuvo una asociación mínima con la adherencia o la satisfacción. La alta carga de medicación inicial se asoció con un peor control intensivo de la PAS y tasas más altas de eventos de enfermedad cardiovascular y eventos adversos graves. Los beneficios y riesgos relativos de los objetivos intensivos de PAS fueron similares, independientemente de la carga de medicación.

## Efecto de reducción de PA en masa ventricular: SPRINT-HEART

Upadhy B, Rocco MV, Pajewski NM, Morgan T, Blackshear J, Hundley WG, et al. **Effect of Intensive Blood Pressure Reduction on Left Ventricular Mass, Structure, Function, and Fibrosis in the SPRINT-HEART** Originally published <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.AHA.119.13073> *Hypertension* 2019 ;0



En estudios observacionales, la masa ventricular izquierda (LVM) y la estructura son fuertes predictores de mortalidad y eventos cardiovasculares. Sin embargo, el efecto del tratamiento de la hipertensión sobre la reducción de la LVM y su relación con los resultados subsiguientes no está claro, particularmente en las metas de presión arterial más baja (PA).

En un estudio auxiliar del SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), donde los participantes fueron asignados aleatoriamente a un control intensivo de la PA (objetivo de la PA sistólica <120 mm Hg) versus control estándar de la PA (<140 mm Hg), se realizó una imagen de resonancia magnética cardíaca al inicio y a los 18 meses de seguimiento para medir: LVM, volúmenes, fracción de eyección y mapeo T1 nativo para fibrosis miocárdica.

Al inicio del estudio, se examinaron 337 participantes (edad:  $64 \pm 9$  años, 45% mujeres); 300 completaron el examen de 18 meses (153 control intensivo y 147 control estándar). En el grupo de control de PA intensivo versus estándar a los 18 meses, no hubo diferencia en el cambio en la LVM (media  $\pm$  SE =  $-2.7 \pm 0.5$  g versus  $-2.3 \pm 0.7$  g;  $P = 0.368$ ), fracción de eyección o T1 nativa ( $P = 0.79$ ), pero hubo una mayor disminución en la relación volumen / volumen diastólico LVM ( $-0.04 \pm 0.01$  versus  $-0.01 \pm 0.01$ ;  $P = 0.002$ ) una medida de remodelación concéntrica del LV. Hubo menos eventos cardiovasculares en el grupo de control intensivo, pero no hubo asociación significativa entre la reducción de los eventos y el cambio en la LVM o cualquier otra medida de imagen de resonancia magnética cardíaca.

En el SPRINT-HEART, contrariamente a la hipótesis, no hubo diferencias significativas entre los grupos en la LVM, la función o el T1 miocárdico a los 18 meses de seguimiento. Estos resultados sugieren que otros mediadores, que las medidas de VI, contribuyen a mejorar los resultados cardiovasculares con un control intensivo de la PA.

## La hipertensión de inicio temprano ligada a daño en órgano blanco en la mediana edad

Suvila K, McCabe EL, Lehtonen A, Ebinger JE, Lima JAC, Cheng S, et al. **Early Onset Hypertension Is Associated With Hypertensive End-Organ Damage Already by MidLife.** *Hypertension*. 2019 Jul 1 [Epub ahead of print]. doi: 10.1161/HYPERTENSION.AHA.119.13069.

La hipertensión de inicio precoz confiere un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en la comunidad. Se desconoce si la hipertensión de inicio temprano también promueve el desarrollo del daño en el órgano terminal (DOT), incluso en la mediana edad.

### PARA LLEVAR

La hipertensión de inicio temprano antes de los 35 años de edad está fuertemente relacionada con un mayor riesgo de hipertrofia y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (LV) y de calcificación coronaria en la mediana edad.

Una cuarta parte de las personas con hipertensión de inicio temprano tienen un daño en el órgano blanco en más de 2 órganos.

### POR QUÉ ESTO IMPORTA

Los autores dicen que sus resultados subrayan la importancia de discernir la edad de inicio de la hipertensión para poder tomar medidas para prevenir complicaciones.

### RESULTADOS CLAVE

- A una media de edad de  $50 \pm 4$  años, los individuos con inicio de hipertensión a una edad <35 años versus no hipertensión tuvieron mayores probabilidades de (OR; IC del 95%):
  - Hipertrofia del VI: 2.29 (1.36-3.86);
  - Calcificación coronaria: 2.94 (1.57-5.49);
  - Albuminuria: 1.12 (0.55-2.29); y
  - Disfunción diastólica del VI: 2.06 (1.04-4.05).
- Tasas de daño en el órgano terminal:
  - Normotensivo: 23.7% (4.6% en 2+ órganos).
  - Inicio a la edad <35 años: 59.5% (24.5% en 2+ órganos).
- No se observaron asociaciones para personas con inicio  $\geq 45$  años.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

2680 participantes del estudio CARDIA (Coronary Artery Risk Development In Young Adults) (rango de edad de referencia, 18-30 años).

Hipertensión en el momento de las mediciones definidas como  $\geq 140/90$  mmHg o uso de antihipertensivos.

Ajustes realizados por factores de riesgo cardiovascular.

Financiamiento: Ninguno divulgado.

### LIMITACIONES

El 68.4% de aquellos con medidas de referencia permanecieron disponibles para la evaluación final.

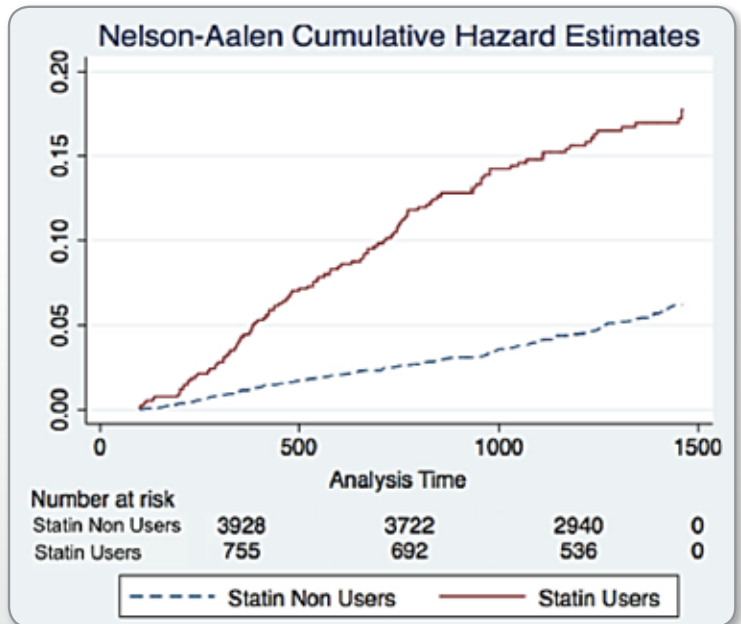
Intensidad de la terapia antihipertensiva no captada.

Los autores concluyen, que los enfatizan la importancia de evaluar la edad de aparición de la hipertensión en pacientes hipertensos para identificar individuos de alto riesgo para prevenir complicaciones hipertensivas.

## El uso de estatinas asociado con una mayor incidencia de diabetes

Zigmont VA, Shoben AB, Lu B, Kaye GL, Clinton SK, Harris RE et al. **Statin users have an elevated risk of dysglycemia and new-onset-diabetes** *Diabetes Metabolism Research and Reviews* July 03, 2019

Nelson-Aalen cumulative hazard estimates for time to T2DM diagnoses among incident statin users and statin nonusers. Statin nonusers (n = 3928) had a higher rate of T2DM compared with statin users (n = 755). Additionally, the proportional hazard assumption does not appear to be graphically violated. The graph has been cut off at time 1470 days.



Los hallazgos muestran que el uso de estatinas está vinculado a valores más altos de HbA1c, con un uso más prolongado de estatinas vinculado a un mayor riesgo de diabetes.

Las estatinas son uno de los medicamentos más recetados en los Estados Unidos, sin embargo, existe la preocupación de que estén asociados con el desarrollo de diabetes de nueva aparición (NOD). Los autores intentan comprender el riesgo de disglucemia y NOD para una cohorte de individuos que reflejan los patrones de prescripción de médicos del mundo real.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo entre individuos con indicaciones para el uso de estatinas (n = 7,064). Para examinar la HbA1c (> 6.0%), se usó la regresión logística con una ponderación de probabilidad inversa para crear un equilibrio entre los usuarios incidentes de estatinas y los no usuarios. Para evaluar el riesgo de desarrollo de NOD, los modelos de Cox PH con uso de estatinas que varían en el tiempo compararon los diagnósticos de NOD entre los usuarios de estatinas y los no usuarios.

Una mayor prevalencia de HbA1c elevada (PD = 0.065; IC 95%: 0.002, 0.129, p = 0.045) ocurrió entre los usuarios incidentes no diabéticos de estatinas. Además, los usuarios de estatinas tuvieron un mayor riesgo de desarrollar NOD (AHR = 2.20; IC 95%: 1.35, 3.58, p = 0.002). Los que tomaron estatinas durante 2 años o más (AHR = 3.33; IC 95%: 1.84, 6.01, p <0.001) tenían el mayor riesgo de desarrollar NOD; no se observaron diferencias por clase de estatinas o intensidad de la dosis.

Los autores concluyen que como los programas de estilo de vida como el Programa de Prevención de la Diabetes se promueven en entornos de atención primaria, esperan que los médicos se integren y las aseguradoras apoyen las estrategias de estilo de vida saludable como parte del manejo óptimo de las personas con riesgo de NOD y enfermedad cardiovascular. Las relaciones entre el uso de estatinas y el control glucémico se deben evaluar en grandes estudios de cohortes, bases de datos de registros médicos e investigaciones mecanísticas para informar el juicio clínico y el tratamiento.

Los hallazgos muestran que el uso de estatinas está vinculado a valores más altos de HbA1c, con un uso más prolongado de estatinas vinculado a un mayor riesgo de diabetes.

## Suplementos y dietas sobre resultados CV

Khan SU, Khan MU, Riaz H, Valavoor S, Zhao D, Vaughan L, et al; **Supplements and Dietary Interventions on Cardiovascular Outcomes: An Umbrella Review and Evidence Map** *Ann Intern Med.* 2019.DOI: 10.7326/M19-0341

El papel de los suplementos nutricionales y los dietéticos en la prevención de la mortalidad y los resultados de enfermedades cardiovasculares (ECV) no está claro. El objetivo fue examinar la evidencia sobre los efectos de los suplementos nutricionales y los dietéticos sobre la mortalidad y los resultados cardiovasculares en adultos.

Datos de PubMed, CINAHL y la Biblioteca Cochrane desde su inicio hasta marzo de 2019; ClinicalTrials.gov (10 de marzo de 2019); sitios web de revistas; y listas de referencias. Ensayos controlados aleatorios (ECA) en idioma inglés y metaanálisis de los ECA que evaluaron los efectos de los suplementos nutricionales o las intervenciones dietéticas sobre la mortalidad por todas las causas o los resultados CV, como muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria. Dos

investigadores independientes resumieron los datos, evaluaron la calidad de la evidencia y evaluaron la certeza de la evidencia.

Seleccionaron nueve revisiones sistemáticas y 4 nuevos ECA que abarcaron un total de 277 ensayos, 24 intervenciones y 992,129 participantes. Se generaron un total de 105 metaanálisis. Hubo pruebas de certeza moderada de que la reducción en la ingesta de sal redujo el riesgo de mortalidad por todas las causas en participantes normotensos (razón de riesgo [RR], 0.90 [IC 95%, 0.85 a 0.95]) y mortalidad CV en participantes hipertensos (RR, 0.67 [CI, 0.46 a 0.99]). La evidencia de baja certeza mostró que el ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega-3 (LC-PUFA) se asoció con un riesgo reducido de infarto de miocardio (RR, 0.92 [IC, 0.85 a 0.99]) y enfermedad coronaria (RR, 0.93 [IC, 0.89 a 0.98]). El ácido fólico se asoció con un menor riesgo

de accidente cerebrovascular (RR, 0.80 [IC, 0.67 a 0.96]; baja certeza), mientras que el calcio más vitamina D aumentó el riesgo de accidente cerebrovascular (RR, 1.17 [CI, 1.05 a 1.30]; certeza moderada). Otros suplementos nutricionales, como la vitamina B6, la vitamina A, las multivitaminas, los antioxidantes y el hierro y las intervenciones dietéticas, como la reducción de la ingesta de grasas, no tuvieron un efecto significativo en la mortalidad ni en los resultados de la enfermedad CV (evidencia de certeza muy baja a moderada).

En conclusión, la ingesta reducida de sal, el uso de omega-3 LC-PUFA y la suplementación con folato podrían reducir el riesgo de algunos resultados cardiovasculares en adultos. El calcio combinado más la vitamina D podría aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular.

## Dieta grasa y mortalidad en pacientes con DM2

Jiao J, Liu G, Shin HJ, Hu FB, Rimm EB, Rexrode KM, et al. **Dietary fats and mortality among patients with type 2 diabetes: analysis in two population based cohort studies.** *BMJ* 2019; 366: 14009 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.14009> (published 02 July 2019).



**E**l objetivo fue evaluar la asociación de los ácidos grasos en la dieta con la mortalidad por enfermedad CV y la mortalidad total en pacientes con DM2. Estudio de cohorte prospectivo, longitudinal en profesionales de salud de los EEUU con 11, 264 participantes con DM2 en el Nurses' Health Study (1980-2014) y Health Professionals Follow-Up Study (1986-2014).

Exposiciones La ingesta de grasas en la dieta se evaluó mediante cuestionarios de frecuencia de alimentos validados y se actualizó cada dos o cuatro años. Resultado principal: mortalidad total Y CV en el seguimiento.

Durante el seguimiento, se documentaron 2,502 muertes, incluyendo 646 muertes por enfermedad CV. Después del ajuste multivariado, la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) se asoció con una menor mortalidad por enfermedad CV, en comparación con los carbohidratos totales: las razones de riesgo que compararon el mayor con el más bajo cuartil fueron de 0.76 (IC 95%: 0.58 a 0.99; P para la tendencia = 0.03) para los PUFA totales, 0.69 (0.52 a 0.90; P = 0.007) para los PUFA n-3 marinos, 1.13 (0.85 a 1.51) para el ácido  $\alpha$ -linolénico y 0.75 (0.56 a 1.01) para el ácido linoleico. También se observaron asociaciones inversas con la mortalidad total para las ingestas de PUFA totales, PUFA n-3 y ácido linoleico, mientras que los ácidos grasos monoinsaturados de origen animal, pero no vegetal, se asociaron con una mayor mortalidad total. En los modelos que examinaron los efectos teóricos de la sustitución de PUFA por otras grasas, la sustitución isocalórica del 2% de la energía de los ácidos grasos saturados con el total de PUFA o ácido linoleico se asoció con el 13% (proporción de riesgo 0.87, 0.77 a 0.99) o el 15% (0.85, 0.73 a 0.99) menor mortalidad por enfermedad cardiovascular, respectivamente. Un reemplazo del 2% de la energía de

los ácidos grasos saturados con PUFA totales se asoció con un 12% (razón de riesgo de 0.88, 0.83 a 0.94), de menor mortalidad total.

En conclusión, en los pacientes con DM 2, una mayor ingesta de PUFA, en comparación con los carbohidratos o los ácidos grasos saturados, se asocia con una menor mortalidad total y muerte CV. Estos hallazgos resaltan el importante papel de la calidad de la grasa dietética en la prevención de la enfermedad CV y la mortalidad total en adultos con DM 2.

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

Las guías dietéticas para pacientes con DM recomiendan limitar la ingesta de grasas trans y reemplazar las grasas saturadas con grasas no saturadas para mantener una buena salud. Estas recomendaciones se basan en gran medida en los hallazgos en poblaciones generales. Se sabe poco sobre las asociaciones de grasas dietéticas específicas con la mortalidad por enfermedad total y cardiovascular entre los pacientes con diabetes que tienen alterado el metabolismo de los macronutrientes.

### LO QUE ESTE ESTUDIO AGREGA

Entre los pacientes diabéticos, una mayor ingesta en la dieta de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), ácido  $\alpha$ -linolénico, ácido linoleico y PUFA marinos n-3 se asocia con una menor mortalidad total. La ingesta de grasas monoinsaturadas de fuentes animales se asocia con una mayor mortalidad total. En un modelo isocalórico, que reemplaza teóricamente los ácidos grasos saturados con PUFA, especialmente el ácido linoleico, se asocia con una menor mortalidad por enfermedad cardiovascular. El aumento de los PUFA, especialmente el ácido linoleico y los PUFA marinos n-3, en reemplazo de los ácidos grasos saturados, puede facilitar la supervivencia a largo plazo en pacientes con diabetes.

## Impacto de la genética en el IMC

Brandkvist M, Bjørnsgaard JH, Ødegård RA, Åsvold BO, Sund ER, Vie GA. **Quantifying the impact of genes on body mass index during the obesity epidemic: longitudinal findings from the HUNT Study** *BMJ* 2019; 366:l4067 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4067> (Published 03 July 2019)

El objetivo fue estudiar las trayectorias del índice de masa corporal (IMC) en Noruega durante cinco décadas y evaluar la influencia diferencial del entorno obesogénico en el IMC según la predisposición genética. Estudio longitudinal de la población general del condado de Nord-Trøndelag, Noruega en 118, 959 personas de 13 a 80 años que participaron en el estudio (Nord-Trøndelag Health Study, HUNT), de los cuales 67, 305 se incluyeron en los análisis de asociación entre predisposición genética e IMC. Resultado principal IMC.

La obesidad aumentó en Noruega a partir de mediados de la década de 1980 y mediados de la de 1990 y, en comparación con las cohortes de nacimiento mayores, los nacidos después de 1970 tenían un IMC sustancialmente mayor en la edad adulta joven. El IMC difería sustancialmente entre las quintas más altas y más bajas de la susceptibilidad genética para todas las edades en cada década, y la diferencia aumentó gradualmente desde la década de 1960

hasta la del 2000. Para los hombres de 35 años, los más predispuestos genéticamente tenían 1.20 kg / m<sup>2</sup> (95% IC 1.03 a 1.37 kg/m<sup>2</sup>) mayor IMC que aquellos con menos predisposición genética en la década de 1960 en comparación con 2.09 kg/m<sup>2</sup> (1.90 a 2.27 kg/m<sup>2</sup>) en la década de 2000. Para las mujeres de la misma edad, las diferencias correspondientes en el IMC fueron 1.77 kg / m<sup>2</sup> (1.56 a 1.97 kg/m<sup>2</sup>) y 2.58 kg / m<sup>2</sup> (2.36 a 2.80 kg/m<sup>2</sup>).

En conclusión, este estudio proporciona evidencia de que las personas predispuestas genéticamente tienen un mayor riesgo de un IMC más alto y que la predisposición genética interactúa con el entorno obesogénico, lo que resulta en un IMC más alto, como se observó entre mediados de los años 80 y mediados de los 2000. En cualquier caso, el IMC ha aumentado tanto para las personas predispuestas genéticamente como para las personas no predispuestas, lo que implica que el medio ambiente sigue siendo el principal contribuyente.

### Qué es lo que ya se sabe sobre este tema

La heredabilidad, los estudios sindrómicos, monogénicos y poligénicos indican una interacción entre el entorno y el medio ambiente en el desarrollo de la obesidad. Los estudios poligénicos anteriores están limitados por un lapso de edad estrecho, un seguimiento corto y un IMC autoinformado. La obesidad difiere a medida que los entornos son cada vez más obesogénicos.

### Lo que adiciona este estudio

La predisposición genética parece interactuar con el entorno obesogénico, lo que se traduce en un IMC más alto en las últimas décadas. Sin embargo, el IMC ha aumentado tanto para las personas predispuestas genéticamente como para las no predispuestas, lo que implica que el ambiente sigue siendo el principal contribuyente. Estrategias de prevención de la obesidad más efectivas podría resultar particularmente ventajoso entre las personas con una predisposición genética a la obesidad

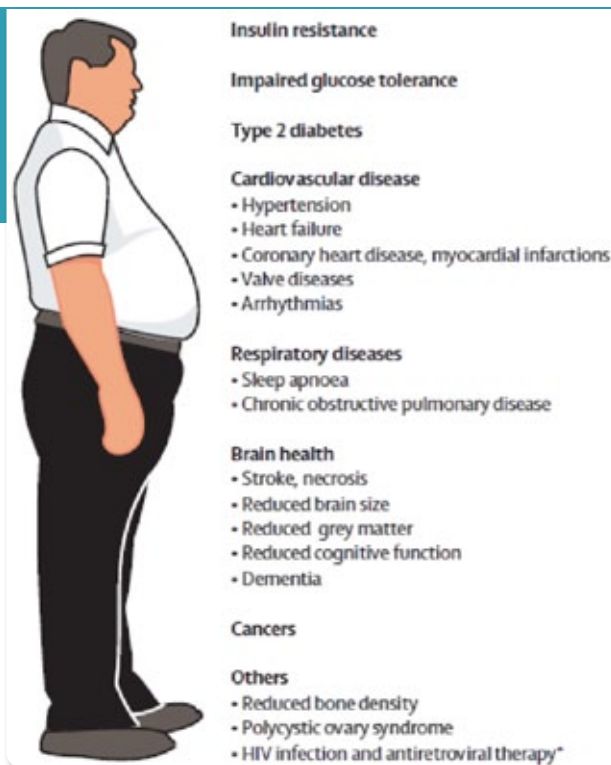


Figure 2: Health and metabolic abnormalities associated with an excess of visceral adipose tissue

Los hallazgos de los estudios epidemiológicos realizados durante los últimos 30 años han demostrado que el tejido adiposo visceral, medido con precisión mediante TC o IRM, es un marcador de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad cardiovascular y metabólica. La evidencia emergente también sugiere que la deposición de grasa ectópica, incluida la grasa hepática y epicár-

## Grasa visceral y enfermedad cardiometabólica

Neeland IJ, Ross R, Després J-P, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al, for the International Atherosclerosis Society and the International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. **Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement.** *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Published Online July 10, 2019

dica, podría contribuir al aumento de la aterosclerosis y al riesgo cardiometabólico.

Esta declaración de posición conjunta de la International Atherosclerosis Society y de la International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity resume la evidencia de la adiposidad visceral y la grasa ectópica como factores de riesgo emergentes para la diabetes tipo 2, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, con un enfoque sobre recomendaciones prácticas para profesionales de la salud y futuras orientaciones para la investigación y la práctica clínica. Discuten la medición de la grasa visceral y ectópica, la fisiopatología y la contribución a los resultados de salud adversos, la respuesta al tratamiento y las lecciones de un programa de salud pública dirigido a la grasa visceral y ectópica.

A pesar de la evidencia clara y convincente de que la acumulación de grasa visceral y ectópica es una de las principales contribuyentes a la enfermedad cardiovascular y al riesgo metabólico más allá del IMC, la eva-

luación de la distribución de la grasa en la práctica clínica sigue siendo un reto.

Identifican las brechas de conocimiento y hay por lo tanto la necesidad de desarrollar métodos para identificar individuos con adiposidad visceral excesiva y grasa ectópica en la práctica clínica y en programas de salud pública que irían más allá del seguimiento y blanco del IMC a nivel poblacional.

Ya que el IVA es el depósito de grasa más aterogénico y diabetogénico, es necesario desarrollar herramientas simples y clínicamente aplicables para poder monitorear cambios en el IVA y la grasa ectópica. a través del tiempo.

La adición de las medidas de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y la circunferencia de la cintura (para identificar la cintura hipertriglicéridémica) puede ser útil, pero herramientas más refinadas son validadas con los datos de imágenes que deben desarrollarse para clarificar aún más la definición de sobrepeso y obesidad de alto riesgo.

Finalmente, reconocen la necesidad de que los mensajes de salud pública se centren en la grasa visceral y ectópica además del exceso de peso corporal para combatir mejor la creciente epidemia de obesidad en todo el mundo.

## Función endocrina del tejido adiposo

Scheja L and Heeren J. **The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease.** *Nature Reviews | Endocrinology* 2019  
<https://doi.org/10.1038/s41574-019-0230-6>

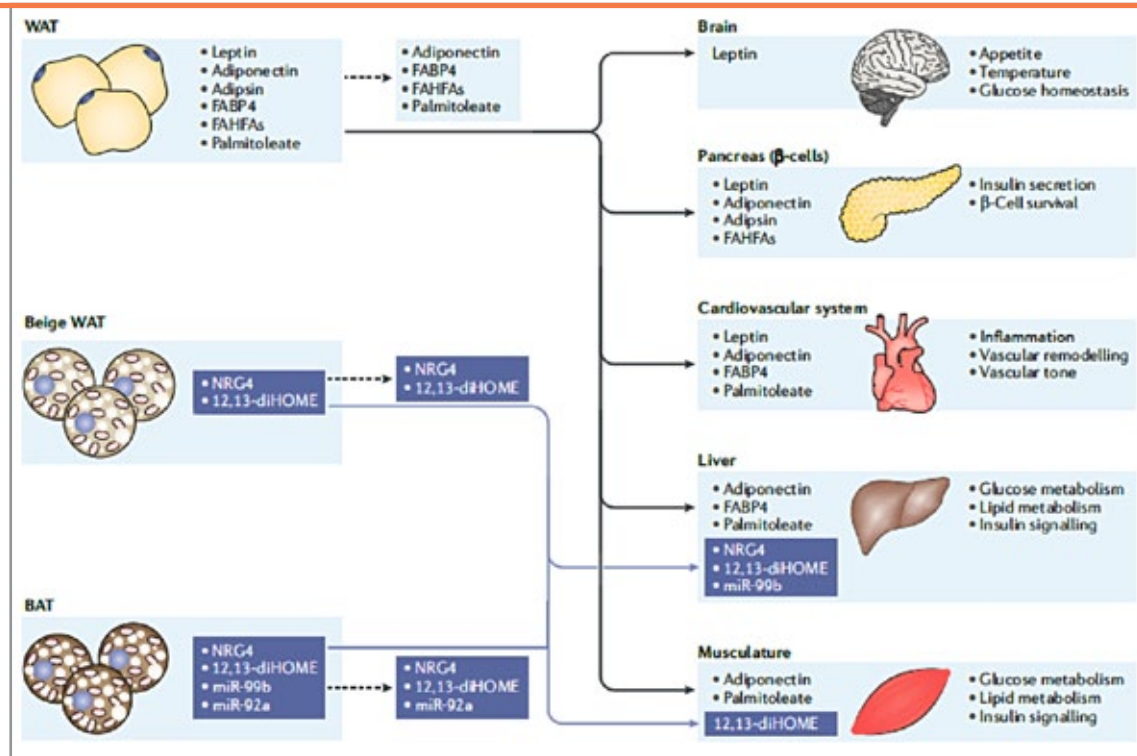


Fig. 1 | Endocrine effects of adipocyte-secreted factors. Adipocyte-secreted hormones have multiple effects on other organs. Although most adipose tissue hormones are produced by both white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT), only major sites of origin are shown. Adiponectin is downregulated in obesity and is important for maintaining glucose homeostasis, insulin sensitivity and organ function in chronic inflammatory states. The circulating levels of leptin, which suppresses appetite, improves peripheral insulin resistance, raises body temperature and regulates hormonal axes, correlate with total adipose tissue mass. The protease adipsin is an essential component of the alternative complement pathway and stimulates insulin secretion via C3a receptors on  $\beta$ -cells. In obesity, increased plasma levels of the lipid chaperone fatty acid-binding protein 4 (FABP4) increase hepatic gluconeogenesis, peripheral insulin resistance and plaque formation in the arteries. By contrast, levels of the anti-inflammatory fatty acid palmitoleate are decreased in obesity. Fatty acid esters of hydroxy fatty acids (FAHFAs) are a novel class of lipids that improve glucose tolerance by increasing adipocyte glucose transport and insulin secretion. Exosomal microRNA (miR)-99b might suppress hepatic fibroblast growth factor 21 production, whereas miR-92a serves as a biomarker for BAT. Production of the fatty acid derivative 12,13-dihydroxy-(9Z)-octadecenoic acid (12,13-diHOME) is increased in thermogenic adipose tissues in response to cold exposure to facilitate thermogenesis. Neuregulin 4 (NRG4) is released from activated thermogenic adipose tissue, acting on hepatocytes to decrease de novo lipogenesis and prevent liver damage. Dashed arrows indicate paracrine activity solid arrows indicate endocrine activity.

Además de su papel en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, los adipocitos responden de manera diferente a las señales fisiológicas o al estrés metabólico mediante la liberación de factores endocrinos que regulan diversos procesos, como el gasto de energía, el control del apetito, la homeostasis de la glucosa, la sensibilidad a la insulina, la inflamación y la reparación de tejidos. Tanto los adipocitos blancos que almacenan energía como los adipocitos termogénicos marrón y beige secretan hormonas, que pueden ser péptidos (adipocinas), lípidos (lipocinas) y microRNA exosómicos.

Algunos de estos factores tienen objetivos definidos; por ejemplo, la señal de adiponectina y leptina a través de sus respectivos receptores se expresan en múltiples órganos. Para otras hormonas adipocíticas, los receptores son más promiscuos o quedan por identificar. Además, muchas de estas hormonas también son producidas por otros órganos y tejidos, lo que dificulta la definición de la contribución endocrina de los tejidos adiposos.

En esta revisión, se discute el papel funcional de las hormonas endocrinas derivadas del tejido adiposo para las adaptaciones metabólicas al medio ambiente y destacan cómo estos factores contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiometabólicas. También consideran cómo este conocimiento puede traducirse en terapias humanas. Además, discuten hallazgos recientes que enfatizan el papel endocrino de los adipocitos blancos frente a los termogénicos en condiciones de salud y enfermedad.

### PUNTOS CLAVE

- Los adipocitos blancos y marrones secretan muchas hormonas peptídicas (adipocinas), lípidos bioactivos (lipocinas) y moléculas de ARN con efectos locales (paracrinos) y sistémicos (endocrinos) en el cerebro, las células  $\beta$  pancreáticas, el hígado, el músculo esquelético y el sistema cardiovascular.
- La producción y secreción de adipocinas y lipocinas depende del estado energético de los tejidos adiposos. A través de la acción endocrina, estos factores contribuyen al metabolismo energético sistémico al regular el apetito, la termogénesis, el metabolismo de

la glucosa y el metabolismo de los lípidos.

- Muchos péptidos que se describieron inicialmente como adipocinas son secretados por células endoteliales e inmunes ubicadas en los tejidos adiposos, así como por otros órganos, lo que significa que la contribución endocrina de los adipocitos puede ser difícil de determinar.
- En estados de salud, los tejidos adiposos blancos y marrones secretan factores endocrinos que mantienen las funciones de los órganos y la homeostasis metabólica.
- En la obesidad, los adipocitos hipertróficos y las células inmunes residentes en el tejido adiposo aceleran un perfil proinflamatorio crónico con secreción alterada de adipocinas y lipocinas, exacerbando así la enfermedad cardiometabólica.
- Los estudios preclínicos y clínicos muestran que la activación o inhibición de la señalización de adipocinas o lipocinas específicas podría ser un método adecuado para tratar o prevenir el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas. Sin embargo, en casi todos los casos, la eficacia y la seguridad en los seres humanos deben ser probadas.

# Ahora son los



# primeros días

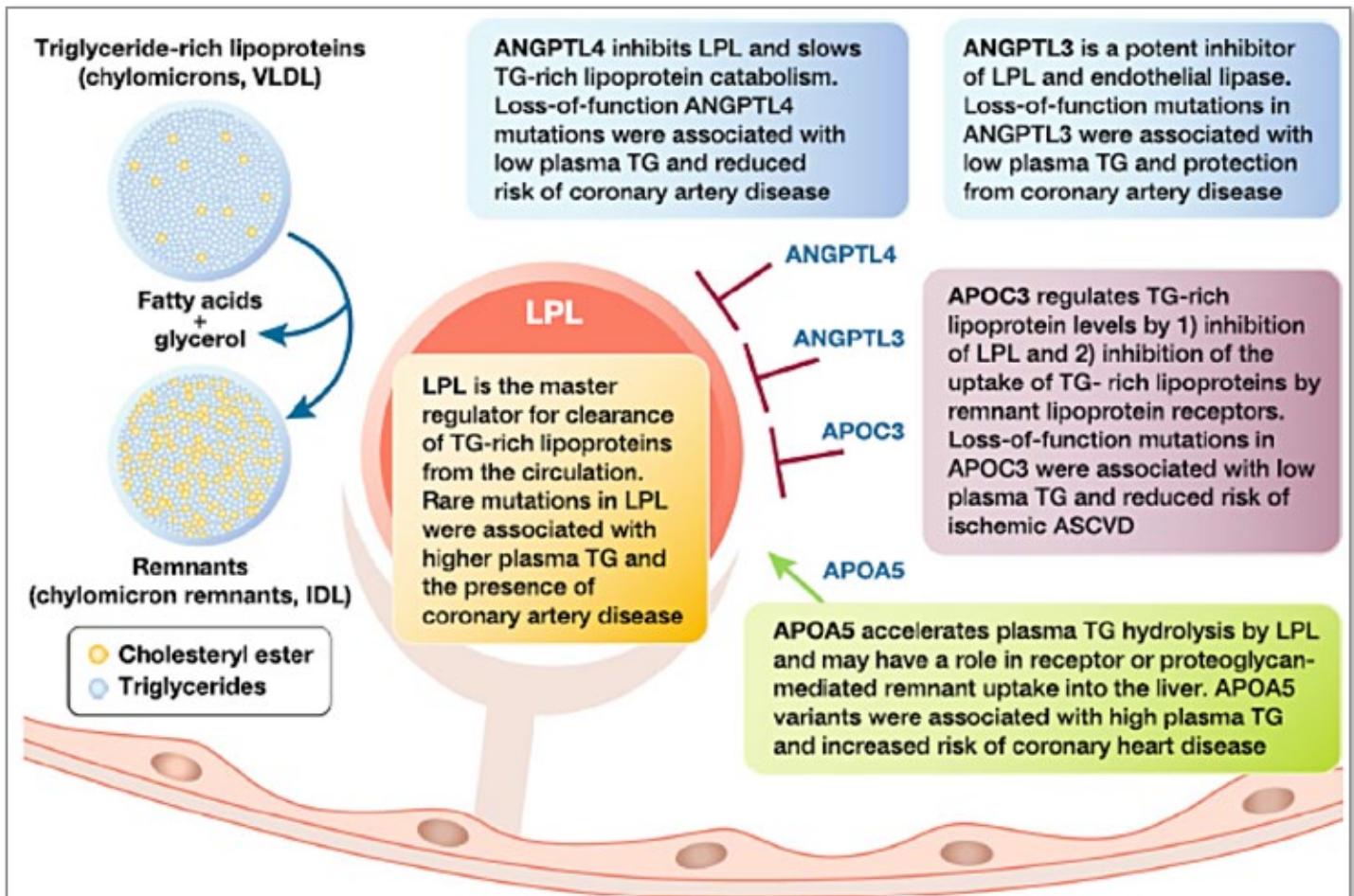
de cada mes, 5% de descuento en todos los medicamentos con su tarjeta Sano y Feliz

Para mayores de 50 años

farmacias  
**Chávez**

## Algo más sobre el Consenso International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation

Fruchart J-C, Santos RD, AguilarSalinas C, Aikawa M, Al Rasadi K, Amarencu P et al, **The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARMα) paradigm: conceptual framework and therapeutic potential A consensus statement from the International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation** *Cardiovasc Diabetol* (2019) 18:71



### PERSPECTIVA CLÍNICA

El manejo del riesgo cardiovascular residual está evolucionando para abordar las características de riesgo individuales. Los cambios globales en el panorama de los conductores de riesgo cardiovascular, específicamente incrementos en la obesidad visceral y la DM 2, presentan una necesidad clínica urgente no cubierta para manejar la dislipidemia aterogénica. Los triglicéridos elevados, un biomarcador de lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes, caracterizan esta dislipidemia.

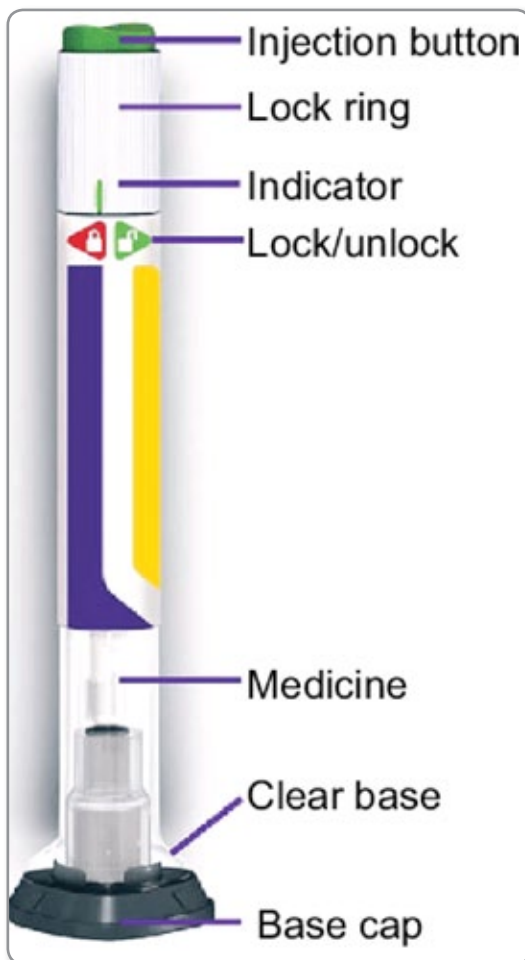
Los enfoques terapéuticos se han centrado en el uso de ácidos grasos omega-3 y fibratos (agonistas del receptor alfa [PPARα] activado por el proliferador de peroxisomas); sin embargo, este último grupo no ha demostrado eficacia en mejorar los resultados cardiovasculares en individuos tratados con estatinas, y conlleva problemas de interacción con los medicamentos y efectos secundarios, incluida la elevación de las enzimas hepáticas, y el fenofibrato aumenta la creatinina sérica, aunque de manera reversible. Las dosis altas de ácidos grasos omega-3, sin embargo, redujeron significativamente los eventos cardiovasculares en el estudio REDUCE-IT, justificando la premisa de apuntar a los triglicéridos elevados.

El desarrollo de un agonista selectivo del modulador de PPARα (SPPARMα) ofrece un nuevo enfoque terapéutico. Los estudios preclínicos y clínicos diferencian el primer agonista de SPPARMα (K-877, pemafibrato) de los actuales fibratos en función de su perfil de actividad, la gran reducción de los triglicéridos (sustancialmente mayor que la obtenida con el ácido graso omega-3), así como un favorable perfil de seguridad, sin evidencia de elevación de la creatinina sérica. Además, este agonista de SPPARMα puede ejercer efectos anti-inflamatorios más potentes que los fibratos tradicionales. El estudio de resultados cardiovasculares PROMINENT determinará si la aplicación terapéutica del concepto SPPARMα se traduce en una reducción de los eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo con DM tipo 2 que están recibiendo el mejor tratamiento basado en la evidencia.



## REWIND: Dulaglutida y resultados CV

Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. **Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial.** *Lancet* 2019; 394, 10193,121-130, JULY 13, 2019



Tres agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) reducen los resultados cardiovasculares en personas con DM 2 con alto riesgo cardiovascular con concentraciones altas de HbA1c. Evaluaron el efecto del agonista del receptor de GLP-1 dulaglutida en los eventos CV adversos mayores cuando se agregó a los regímenes antihiperglucémicos existentes de individuos con DM 2 con y sin enfermedad cardiovascular previa y un amplio rango de control glucémico.

Este ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se realizó en 371 sitios en 24 países. Los hombres y mujeres de al menos 50 años con DM 2 que tuvieron un evento cardiovascular previo o factores de riesgo CV fueron asignados al azar (1: 1) a una inyección subcutánea semanal de dulaglutida (1.5 mg) o placebo. La asignación al azar se realizó mediante un código aleatorio generado por computadora con estratificación por sitio. Todos los investigadores y participantes fueron enmascarados a la asignación de tratamiento. Se realizó un seguimiento de los participantes al menos cada 6 meses para detectar incidentes cardiovasculares y otros resultados

clínicos graves. El resultado primario fue la primera aparición del criterio de valoración compuesto de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte por causas cardiovasculares (incluidas las causas desconocidas), que se evaluó en la población por intención de tratar. Este estudio está registrado con ClinicalTrials.gov, número NCT01394952.

Entre el 18 de agosto de 2011 y el 14 de agosto de 2013, 9,901 participantes (edad media 66.2 años [SD 6.5], media de HbA1c 7.2% [IQR 6.6–8.1], 4,589 [46.3%] mujeres) se inscribieron y se asignaron al azar para recibir dulaglutida (n = 4,949) o placebo (n = 4,952). Durante un seguimiento medio de 5.4 años (IQR 5.1–5.9), el resultado compuesto primario se produjo en 594 (12.0%) participantes con una tasa de incidencia de 2.4 por 100 personas-año en el grupo de dulaglutida y en 663 (13.4%) participantes con una tasa de incidencia de 2.7 por 100 personas-año en el grupo de placebo (razón de riesgo [HR] 0.88, IC 95% 0.79–0.99; p = 0.026). La mortalidad por todas las causas no difirió entre los grupos (536 [10.8%] en el grupo de dulaglutida versus 592 [12.0%] en el grupo de placebo; HR 0.90, IC 95% 0.80–1.01; p = 0.067).

2,347 (47.4%) participantes asignados a dulaglutida informaron un evento adverso gastrointestinal durante el seguimiento en comparación con 1,687 (34.1%) participantes asignados a placebo (p < 0.0001).

En conclusión, la dulaglutida podría considerarse para el manejo del control glucémico en personas de mediana edad y mayores con DM 2 con enfermedad cardiovascular previa o factores de riesgo cardiovascular.

Funding Eli Lilly and Company.

### INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO Evidencia ante este estudio.

Se realizaron búsquedas en PubMed para los informes publicados en inglés entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de marzo de 2019, de ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo que fueron diseñados para probar el efecto del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) agonistas de receptores en eventos cardiovasculares incidentes en personas con diabetes tipo 2. Los términos de búsqueda fueron “diabetes tipo 2”, “GLP1-RA”, “agonista del receptor 1 del péptido glucagón”, “análogo del receptor 1 del péptido similar al glucagón”,

“lixisenatida”, “liraglutida”, “semaglutida”, “tasoglutida”, “Albiglutida”, “dulaglutida”, “enfermedad cardiovascular” y “ensayo controlado aleatorio”. Esta búsqueda identificó cinco ensayos que evaluaron los efectos de lixisenatida (ELIXA; n = 6,068), albiglutida (*Harmony Outcomes*; n = 9,463), liraglutida (LEADER; n = 9,340), semaglutida (SUSTAIN-6; n = 3,297), o exenatida de acción prolongada (EXSCEL; n = 14,752) versus placebo en los resultados cardiovasculares incidentes en personas con DM 2 cuya edad promedio osciló entre 54 años a 64 años y la HbA1c varió de 7.7% a 8.8%. Los ensayos se realizaron en personas con enfermedad CV previa (ELIXA y *Harmony Outcomes*), o con una prevalencia de enfermedad CV que oscila entre el 73% y el 83% (LEADER, SUSTAIN-6 y EXSCEL). La duración media del seguimiento osciló entre 1.6 años y 3.8 años. Los ensayos que informaron una razón de riesgo reducida (HR) para el resultado CV primario compuesto de la primera aparición de infarto de miocardio no fatal o ictus, o muerte por causas cardiovasculares fueron LEADER (HR 0.87, IC 95% 0.78–0.97), SUSTAIN-6 (HR 0.74, 0.58–0.95) y *Harmony Outcomes* (HR 0.78, 0.68–0.90). Estos cinco ensayos sugirieron que los agonistas del receptor de GLP-1 podrían reducir solo los resultados CV en personas con enfermedad CV previa. Tampoco pudieron determinar los efectos CV de los agonistas del receptor de GLP-1 en un amplio rango de control glucémico

### Valor añadido de este estudio.

El ensayo REWIND de 9,901 personas tuvo una media larga de seguimiento de 5.4 años, reclutó a una baja proporción de personas (31.5%) con enfermedad CV previa, una alta proporción de mujeres (46.3%) y se siguieron personas con una media de HbA1c de 7.3%. Los hallazgos mostraron que las inyecciones semanales del dulaglutida redujeron los resultados CV tanto en hombres como en mujeres con o sin enfermedad CV previa, y tuvieron un tamaño de efecto similar al observado en otros estudios clínicos de resultados CV con agonistas de GLP-1.

### Implicaciones de toda la evidencia disponible.

Los agonistas del receptor de GLP-1 que se ha demostrado que reducen los resultados CV deben considerarse para el control glucémico en personas con DM 2 con enfermedad CV previa o factores de riesgo cardiovascular.

## REWIND: Dulaglutida y resultados renales

Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial *Lancet* 2019; 394, 10193,131-138, JULY 13, 2019

**D**os agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) redujeron los resultados renales en personas con DM 2 en riesgo de enfermedad CV. Se evaluó el efecto a largo plazo de la dulaglutida agonista de GLP-1 en los resultados renales en un análisis exploratorio del ensayo REWIND del efecto de la dulaglutida en la enfermedad cardiovascular.

REWIND fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 371 sitios en 24 países. Los hombres y mujeres de al menos 50 años con DM 2 que tuvieron un evento CV previo o factores de riesgo CV fueron asignados al azar (1: 1) a una inyección subcutánea semanal de dulaglutida (1.5 mg) o placebo y se les dio seguimiento en menos cada 6 meses para los resultados. Las relaciones de albúmina a creatinina en orina (UACR) y las tasas de filtración glomerular estimadas (TFGE) se estimaron a partir de los valores de orina y suero medidos en laboratorios locales cada 12 meses. El resultado primario (primera aparición del criterio de valoración compuesto de infarto de miocardio no fatal, ictus no mortal o muerte por causa CV), resultados secundarios (incluido un resultado microvascular compuesto) y resultados de seguridad de este ensayo ya fueron informados. En este análisis exploratorio, investigaron el componente renal del resultado microvascular compuesto, definido como la primera aparición de nueva macroalbuminuria (UACR > 33.9 mg/mmol), una disminución sostenida en la eGFR del 30% o más desde el inicio, o terapia crónica de reemplazo renal. Los análisis fueron por intención de tratar. Este ensayo está registrado con ClinicalTrials.gov, number NCT01394952.

Entre el 18 de agosto de 2011 y el 14 de agosto de 2013, se reclutaron 9,901 participantes y se asignaron al azar para recibir dulaglutida (n = 4,949) o placebo (n = 4,952). Al inicio del estudio, 791 (7.9%) tenían macroalbuminuria y la eGFR media fue de 76.9 mL/min por 1.73 m<sup>2</sup> (SD 22.7). Durante seguimiento medio de 5.4 años (IQR 5.1–5.9) que comprende 51,820 personas-año, el resultado renal se desarrolló en 848 (17.1%) participantes con una tasa de incidencia de 3.5 por 100 personas-año en el grupo de dulaglutida y en 970 (19.6%) participantes con una tasa de incidencia de 4.1 por 100 personas-año en el grupo de placebo (razón de riesgo [HR] 0.85, IC 95% 0.77–0.93; p = 0.0004). El efecto más cla-



ro fue para la nueva macroalbuminuria (HR 0.77, IC 95% 0.68–0.87; p < 0.0001), con HR de 0.89 (0.78–1.01; p = 0.066) para una disminución sostenida en eGFR de 30% o más y 0.75 (0.39–1.44; p = 0.39) para la terapia de reemplazo renal crónica.

En conclusión, el uso a largo plazo de dulaglutida se asoció con resultados renales compuestos reducidos en personas con DM 2.

Fondos Eli Lilly and Company.

### INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO Evidencia ante este estudio.

Realizaron búsquedas en PubMed para los informes publicados en inglés entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de marzo de 2019, de ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, diseñados y potenciados para probar el efecto de los agonistas de GLP-1 en los resultados CV incidentes en personas con DM 2 y factores de riesgo cardíaco adicionales y que informaron el efecto de la intervención en los resultados renales. Los términos de búsqueda fueron “diabetes tipo 2”, “GLP1-RA”, “agonista del receptor 1 del péptido glucagón”, “análogo del receptor 1 del péptido similar al glucagón”, “lixisenatida”, “liraglutida”, “semaglutida”, “tasoglutida”, “albiglutida”, “dulaglutida”, “enfermedad renal”, “función renal”, “enfermedad renal”, “enfermedad cardiovascular” y “ensayo controlado aleatorio”. Esta búsqueda identificó tres ensayos de resultados CV que informaron los efectos de lixisenatida (ELIXA; n = 6,068), liraglutida (LEADER; n = 9,340) y semaglutida (SUSTAIN-6; n = 3,297) versus placebo en los resultados renales incidentes en personas de mediana edad (≥50 años) con DM 2. La media de la HbA1c osciló entre 7,7% y 8,7%, la proporción con una eGFR de 60 mL/min por 1.73 m<sup>2</sup> o más osciló entre 70% y 77%, y

la duración media del seguimiento osciló entre 2.1 años a 3.8 años. El resultado renal compuesto para los ensayos LEADER y SUSTAIN-6 (nueva macroalbuminuria, duplicación de la concentración de creatinina en suero y tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] menos de 45 mL/min por 1.73 m<sup>2</sup>, terapia de reemplazo renal o muerte renal) se redujo con el agonista del receptor GLP-1 en comparación con el placebo, con razón de riesgo (HR) de 0.78 (IC 95% 0.67–0.92) y 0.64 (0.46–0.88), respectivamente. No se preespecificó ningún resultado renal compuesto para ELIXA. Los resultados renales informados en ELIXA fueron el tiempo hasta la nueva macroalbuminuria (HR 0.81, IC 95% 0.66–0.99) y la duplicación de la creatinina sérica (HR 1.16, 0.74–1.83). Los tres ensayos sugirieron que los principales efectos renales de los agonistas del receptor de GLP-1 estaban en la progresión de la albuminuria, con efectos modestos sobre la eGFR. Estos hallazgos apoyaron los análisis exploratorios del efecto sobre la dulaglutida en los resultados renales en el ensayo REWIND.

### Valor añadido de este estudio.

Los participantes en el ensayo REWIND tenían una HbA1c media inicial de 7.3%, una eGFR inicial media de 76.9 mL/min por 1.73m<sup>2</sup>, y una prevalencia inicial de albuminuria de 35,0%, y se realizó un seguimiento medio de 5.4 años. Dulaglutida redujo el resultado renal compuesto preespecificado de la macroalbuminuria de nueva aparición, la disminución de la TFG del 30% o más, o la terapia de reemplazo renal crónica, con el efecto más claro sobre el componente de macroalbuminuria. Análisis adicionales sugirieron que los efectos renales de la dulaglutida no podrían explicarse completamente por su efecto sobre la concentración de glucosa o la presión arterial.

### Implicaciones de toda la evidencia disponible.

Los agonistas del receptor de GLP-1 que se ha demostrado que reducen los resultados cardiovasculares también parecen tener un efecto saludable en los resultados renales y particularmente en la albuminuria. Se deben realizar futuros ensayos prospectivos grandes sobre el efecto de estos fármacos en resultados renales preespecificados para caracterizar más claramente sus efectos sobre la función renal en personas con función renal basal conservada y reducida.

## Canagliflozina muestra beneficios en DM2 y ERC incluso sin ECV

Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, Cannon CP, Neal B, Heerspink HJL, et al; CREDENCE study investigators. **Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups: Results from the Randomized CREDENCE Trial.** *Circulation.* 2019 Jul 11 [Epub ahead of print]. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007. PMID: 31291786

La canagliflozina reduce el riesgo de insuficiencia renal en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) y enfermedad renal crónica (ERC), pero los efectos sobre resultados CV específicos son inciertos, al igual que los efectos en personas sin enfermedad CV previa (prevención primaria).

### PARA LLEVAR

En los participantes con DM2 y ERC, la canagliflozina reduce los eventos cardiovasculares mayores y los resultados renales con o sin enfermedad cardiovascular basal (ECV).

### POR QUÉ ESTO IMPORTA

Los efectos de los inhibidores del cotransportador 2 de la glucosa de sodio son inciertos en personas sin ECV previa (prevención primaria)

### DISEÑO DEL ESTUDIO

En CREDENCE, 4,401 participantes con DM2 (49.6% de prevención primaria) y ERC (tasa de filtración glomerular estimada de

30 a <90 ml / minuto / 1.73 m<sup>2</sup> y albúmina: creatinina >300-5000 mg/g) fueron asignados al azar a canagliflozina o placebo (+ estándar de atención optimizado), siguiendo un tiempo medio de 2.62 años.

Financiamiento: Janssen Research & Development, LLC.

### RESULTADOS CLAVE

- En comparación con el placebo, la canagliflozina redujo el riesgo general de muerte CV, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal:
  - 9.9% vs 12.2%;
  - HR, 0.80 (p = 0.01);
  - Resultados similares para los componentes individuales.
- Los efectos fueron consistentes para los grupos de prevención primaria y secundaria, respectivamente:
  - HR, 0.68 (IC 95%, 0.49-0.94); y
  - HR, 0.85 (0.69-1.06; interacción P=.25).

- Canagliflozina redujo los resultados renales en general (HR, 0.66; p <0.001), y de manera similar en los grupos de prevención primaria y secundaria (valores de interacción P no significativos).
- No hubo diferencia con el placebo en el riesgo general de fractura (HR, 0.98; IC 95%, 0.70-1.37) o amputaciones (1.11; 0.79-1.56), con hallazgos similares en los grupos de prevención primaria y secundaria.

### LIMITACIONES

Baja potencia estadística para algunos subgrupos.

No hay evaluación formal de ECV.

En conclusión, la canagliflozina redujo significativamente los eventos cardiovasculares mayores, así como la insuficiencia renal, en pacientes con DM 2 y enfermedad renal crónica, incluso en participantes que no tenían enfermedad cardiovascular previa.

## Estatinas y miopatía

Ochs-Balcom HM, Minh Nguyen L, Ma Ch, Isackson PJ, Luzum JA, Kitzmiller JP. **Clinical Features Related to Statin-Associated Muscle Symptoms** Please cite this article as doi: 10.1002/mus.26397

Las estatinas reducen el riesgo de enfermedad CV y generalmente son bien toleradas, pero hasta el 0,5% de los pacientes tratados con estatinas desarrollan síntomas musculares incapacitantes, incluida la rabdomiólisis. El objetivo fue identificar los factores clínicos relacionados con los síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS).

Evaluaron las características clínicas y de laboratorio en 748 caucásicos tratados con estatinas (634 con SAMS y 114 controles tolerantes a estatinas). Se recopiló información sobre el tipo de estatinas, tratamientos farmacológicos concomitantes, antecedentes de síntomas musculares, comorbilidades y antecedentes familiares. Se utilizó regresión logística para identificar asociaciones.

Las personas con SAMS fueron 3.6 veces (OR: 3.60, IC 95%: 2.08-6.22) más propensas que los controles tolerantes a las estatinas a tener antecedentes familiares de enfermedad cardíaca. Las asociacio-

Variable, N(%) or Mean ± SD	SAMS Group (n=634)	Statin-Tolerant Group (n=114)	P-value
Age at starting statin, yr	58.0 ± 10.9 (n=573) <sup>a</sup>	58.1 ± 11.9 (n=79) <sup>a</sup>	0.90
Sex, Male	340 (53.6)	52 (46.4)	0.16
Statin used			
Atorvastatin	254 (40.1)	69 (60.5)	0.0001 <sup>b</sup>
Simvastatin	113 (17.8)	11 (9.6)	
Rosuvastatin	68 (10.7)	5 (4.4)	
Lovastatin	20 (3.2)	6 (5.3)	
Pravastatin	38 (6.0)	5 (4.4)	
Two statins (switched from one to another)	129 (20.4)	10 (8.8)	
Other (pitavastatin, fluvastatin or cerivastatin)	12 (1.8)	8 (7.0)	
Statin dose			
5 mg	29 (4.6)	4 (3.5)	0.049
10 mg	169 (26.7)	41 (36.0)	
20 mg	183 (28.9)	25 (21.9)	
40 mg	138 (21.8)	19 (16.7)	
80 mg	36 (5.6)	12 (10.5)	
Other	79 (12.4)	13 (11.4)	
Stopped statin therapy	538 (84.9)	5 (4.4)	0.0001
Age stopped statin, yr	59.9 ± 11.0 (n=262)	59.5 ± 5 (n=6)	
Those who stopped statins with known interval (n=424)			
≤30 days	47 (11.1)	0 (0.0)	
30-180 days	98 (23.1)	0 (0.0)	
≥180 days	279 (65.8)	5 (4.4)	

<sup>a</sup>Age at start of statin therapy was missing for some participants.  
<sup>b</sup>P-value calculated excluding 'other' or missing statin type.  
 SAMS: statin-associated muscle symptoms; mg: milligram

nes adicionales incluyeron obesidad (OR = 3.08, IC 95%: 1.18, 8.05), hipertensión (OR = 2.24, IC 95%: 1.33, 3.77), tabaquismo (OR = 2.08, IC 95%: 1.16, 3.74) y tipo de estatina.

Concluyen que el monitoreo médico cuidadoso de los pacientes tratados con estatinas con las condiciones coexistentes asociadas puede reducir los síntomas musculares y mejorar el cumplimiento.

## Metaanálisis de las propiedades antiinflamatorias de las estatinas en individuos sanos o con enfermedades crónicas

Milajerdi A, Larijani B, Esmailzadeh A. **Statins influence biomarkers of low grade inflammation in apparently healthy people or patients with chronic diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.** *Cytokine* 2019; 123:154752. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31228727>

Ningún estudio anterior resumió los hallazgos sobre el efecto de las estatinas en los biomarcadores inflamatorios en individuos aparentemente sanos o con enfermedades crónicas. Este estudio se realizó para revisar sistemáticamente las publicaciones anteriores sobre el efecto de las estatinas en las concentraciones séricas de proteína C reactiva (PCRhs) e interleucina-6 (IL-6) en individuos aparentemente sanos o con enfermedades crónicas.

La reducción de la inflamación se considera una estrategia relevante para reducir el riesgo de ECV. Se ha demostrado que las estatinas reducen la inflamación vascular, en parte al reducir el núcleo rico en lípidos en la pared vascular y en parte por los efectos antiinflamatorios independientes aun poco conocidos del c-LDL.

En este metaanálisis, se evaluó el impacto de las estatinas en los marcadores inflamatorios PCR hs e IL6 en pacientes sanos y en personas con enfermedades crónicas. La selección de publicaciones relevantes en las bases de datos de uso común de PubMed, MEDLINE, SCOPUS, EMBASE y Google Scholar dio como resultado 18 estudios, que incluyeron 32, 156 pacientes (38% mujeres y

62% hombres, media de edad: 44.79 años) y 23 tamaños de efecto.

Se ejecutaron cuatro evaluaciones diferentes: 1. atorvastatina y PCRhs (11 estudios + 12 tamaños de efecto); 2. simvastatina y PCRhs (2 estudios + 5 tamaños de efecto); 3. Rosuvastatina y PCRhs (3 estudios + 4 tamaños de efecto) y 4. Atorvastatina e IL-6 (5 estudios + 6 tamaños de efecto). Todos los estudios incluidos fueron ECA controlados con placebo. En general, todas las estatinas redujeron la PCRhs; Diferencia de medias ponderada (DMP): -0.80 (-1.05, -0.56). Para atorvastatina DMP: -0.57 (-0.78, -0.35). Simvastatina DMP: -0.29 (-0.49, -0.10; I2 = 88.5%). Rosuvastatina DMP: -1.06 (-1.22, -0.90; I2 = 96.2%). Los estudios con solo atorvastatina examinaron los efectos de IL-6, y nuevamente se observaron reducciones de IL-6. DMP: -2.13 (-3.96, -0.30; I2 = 98.6%).

Los autores concluyeron que las estatinas redujeron constantemente las concentraciones plasmáticas de PCRhs en pacientes sanos y en aquellos con enfermedades crónicas. El uso de atorvastatina también se asoció con concentraciones más bajas de IL-6.

## La liraglutida añadida a la insulina parece beneficiosa en la DM2

Tack CJ, Jacob S, Desouza C, Bain SC, Buse JB, Nauck MA, et al ; LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. **Long-term efficacy and safety of combined insulin and GLP-1 therapy: evidence from the LEADER trial.** *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jul 7 [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/dom.13826. PMID: 31282028

El agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1RA) y la terapia de combinación con insulina son una opción de tratamiento eficaz para la DM 2, pero faltan datos a largo plazo. Se evaluó la eficacia a largo plazo de la liraglutida GLP-1RA en subgrupos mediante el uso de insulina en el ensayo LEADER.

### PARA LLEVAR

En pacientes con DM2 con alto riesgo cardiovascular (CV), la adición de liraglutida mejoró el control glucémico y redujo el peso corporal y la necesidad de insulina durante  $\leq 3$  años sin aumentar la hipoglucemia.

### POR QUÉ ESTO IMPORTA

Los estudios previos de agonistas del receptor GLP1 más insulina fueron de  $\leq 1$  año.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

LEADER evaluó la seguridad / eficacia CV de 1.8 mg de liraglutida frente a placebo (más el tratamiento estándar) en 9,340 pacientes con DM2 con alto riesgo de eventos CV; Seguimiento medio, 3.8 años.

Financiación: Novo Nordisk A / S.

### RESULTADOS CLAVE

- Las proporciones con reducciones de HbA1c de  $>0.05$  puntos porcentuales sin aumento de peso con liraglutida versus placebo fueron 39.4% versus 20.2% (OR, 2.57; IC 95%, 2.17-3.03) para 3,159 con insulina basal solo y 34.0% vs 18.4% (2.58; 1.90-3.52) para 1,010 en otros regímenes de insulina.
- En el grupo de solo basales, las tasas de hipoglucemia severa para liraglutida vs placebo fueron 1.2 vs 2.6 episodios / 100 personas / año (relación de tasa, 0.44; 0.28-0.70); No hay diferencia en otros grupos de insulina.



- Los requisitos de insulina disminuyeron con liraglutida frente a placebo, para el inicio (30% frente a 47%; HR, 0.55; IC 95%, 0.50-0.60), reducción de la dosis y discontinuación (10% frente a 6%; 1.62; 1.16-2.27).
- El grupo de liraglutida tuvo mayores reducciones en el peso corporal, la PA sistólica y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

### LIMITACIONES

Análisis post hoc.

Análisis de subgrupos basado únicamente en el uso de insulina de referencia.

En conclusión, en pacientes que recibieron insulina, liraglutida mejoró el control glucémico, el peso y la necesidad de insulina versus placebo, durante al menos 36 meses sin un mayor riesgo de hipoglucemia grave, al tiempo que se mantuvo la seguridad / eficacia del CV, respaldando la combinación de liraglutida e insulina para el tratamiento del tipo 2 diabetes.

## Alirocumab en resultados CV en SCA

Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. **Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial** *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jul 1 [Epub ahead of print]

Después del síndrome coronario agudo (SCA), la DM transmite un riesgo excesivo de eventos CV isquémicos. Una reducción en el c-LDL promedio a 1.4-1.8 mmol / L con ezetimiba o estatinas reduce los eventos CV en pacientes con un SCA y DM. Sin embargo, se desconoce la eficacia y seguridad de una mayor reducción del c-LDL con un inhibidor de la PCSK9 después del SCA. El objetivo fue explorar este problema en un análisis preespecífico del ensayo ODYSSEY OUTCOMES del iPCSK9 alirocumab, evaluando sus efectos en los resultados CV según el estado glucémico basal, y evaluando sus efectos en las medidas glucémicas, incluido el riesgo de DM de nueva aparición.

El ODYSSEY OUTCOMES fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 1,315 sitios en 57 países, que comparó alirocumab con placebo en pacientes que habían ingresado en un hospital con un SCA (infarto de miocardio o angina inestable) 1-12 meses antes de la asignación al azar y que tenían concentraciones elevadas de lipoproteínas aterogénicas a pesar del uso de estatinas de alta intensidad. Los pacientes fueron asignados al azar (1:1) para recibir alirocumab o placebo cada 2 semanas; la asignación al azar se estratificó por país y se realizó de forma centralizada con un sistema interactivo de respuesta por voz o web. El alirocumab se

valoró para alcanzar concentraciones de c-LDL de 0.65-1.30 mmol/L. En este análisis preespecificado, investigaron el efecto del alirocumab en los eventos CV por el estado glucémico al inicio (diabetes, prediabetes o normogluemia) definido según la historia del paciente, la revisión de las historias clínicas, la HbA 1c basal o la glucosa sérica en ayunas, y el riesgo de diabetes de inicio reciente entre las personas sin diabetes al inicio del estudio. El punto final primario fue un compuesto de muerte por cardiopatía coronaria, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular isquémico mortal o no mortal, o angina inestable que requiere ingreso hospitalario. RESULTADOS DE ODYSSEY está registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT01663402.

Al inicio del estudio, 5,444 pacientes (28.8%) tenían DM, 8,246 (43.6%) tenían prediabetes y 5,234 (27.7%) tenían normogluemia. No hubo diferencias significativas entre las categorías glucémicas en el c-LDL media al inicio (2.20-2.28 mmol / L), después de 4 meses de tratamiento con alirocumab (0.80 mmol / L), o después de 4 meses de tratamiento con placebo (2.25-2.28 mmol/L). En el grupo de placebo, la incidencia del objetivo primario en una media de 2.8 años fue mayor en pacientes con diabetes (16.4%) que en aquellos con prediabetes (9.2%) o normogluemia (8.5%); razón de riesgo (HR) para la diabetes versus normogluemia

2.09 (IC 95% 1.78-2.46, p <0.0001) y para la diabetes versus prediabetes 1.90 (1.65-2.17, p <0.0001). Alirocumab produjo reducciones relativas similares en la incidencia del punto final primario en cada categoría glucémica, pero una mayor reducción absoluta en la incidencia del punto final primario en pacientes con diabetes (2.3%, IC 95% 0.4 a 4.2 ) que en aquellos con prediabetes (1.2%, 0.0 a 2.4) o normogluemia (1.2%, -0.3 a 2.7; reducción de riesgo absoluta p interacción = 0.0019). Entre los pacientes sin diabetes al inicio del estudio, 676 (10.1%) desarrollaron diabetes en el grupo de placebo, en comparación con 648 (9.6%) en el grupo de alirocumab; alirocumab no aumentó el riesgo de diabetes de nueva aparición (HR 1.00, IC 95% 0.89-1.11). Los HR fueron 0.97 (IC 95% 0.87-1.09) para los pacientes con prediabetes y 1.30 (IC 95% 0.93-1.81) para los pacientes con normogluemia (interacción p = 0.11).

En conclusión, después de un SCA reciente, el tratamiento con alirocumab dirigido a un blanco de c-LDL de 0.65-1.30 mmol/L produjo aproximadamente el doble de la reducción absoluta en los eventos CV entre los pacientes con diabetes que en los que no tienen diabetes. El tratamiento con alirocumab no aumentó el riesgo de diabetes de nueva aparición.

**Atorplus**  
Atorvastatina 10 mg. + Fenofibrato 160 mg.

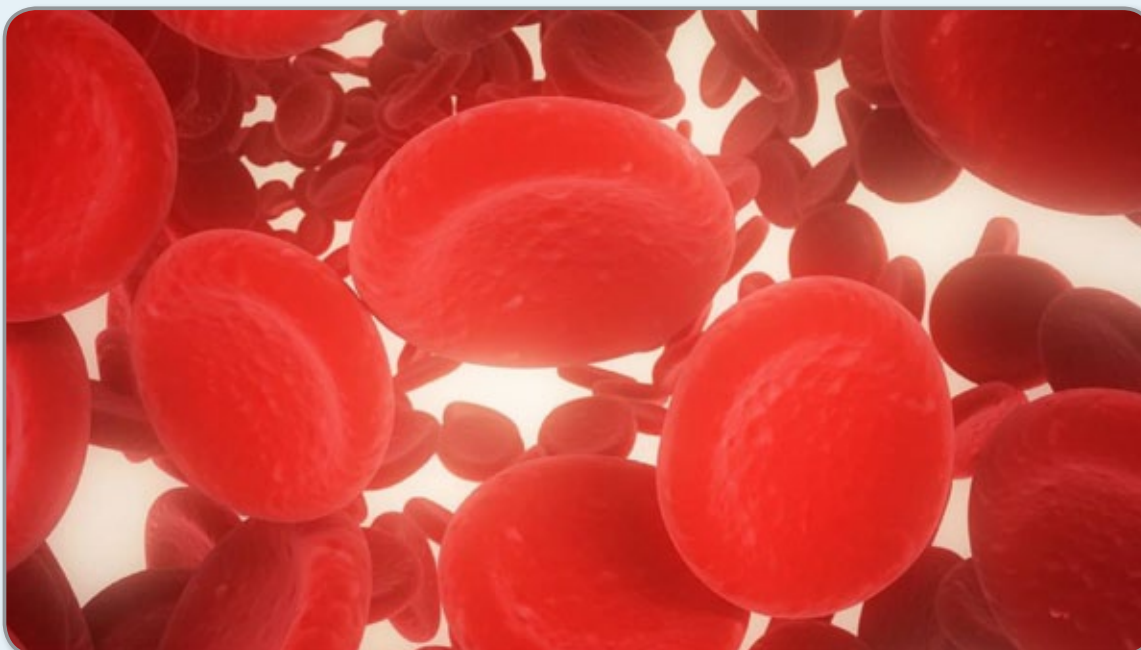
**Tratamiento integral de la Dislipidemia aterogénica**

**1 toma al día**

30 comprimidos recubiertos

## Afib: NOACs mejores que los antagonistas de la vitamina K en la ERC en etapa temprana

Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, Jun M, Toyama T, Gallagher MP, et al. **Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis.** *Ann Intern Med.* 2019 Jul 16 [Epub ahead of print]. doi: 10.7326/M19-0087. PMID: 31307056



Los efectos de la anticoagulación oral en la enfermedad renal crónica (ERC) son inciertos. El objetivo fue evaluar los beneficios y los daños de los antagonistas de la vitamina K (AVK) y de los anticoagulantes orales no vitamina K (NOAC) en adultos con ERC estadios 3 a 5, incluidos aquellos con enfermedad renal en etapa terminal dependiente de diálisis (ESKD).

### PARA LLEVAR

Para Afib con ERC en etapa temprana, los NOAC ofrecen un perfil de riesgo-beneficio superior frente a los antagonistas de la vitamina K (AVK).

### POR QUÉ ESTO IMPORTA

Los autores advierten que la evidencia es insuficiente para extrapolar estos hallazgos a los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada o enfermedad renal terminal (ESRD).

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Metaanálisis de 45 ensayos controlados aleatorios (n = 34,082) de NOAC y AVK en Afib (11 ensayos), tromboembolismo venoso (TEV, 11 ensayos), tromboprolifaxis (6 ensayos), profilaxis de la trombosis de acceso a diálisis (8 ensayos), y enfermedad cardiovascular no Afib (9 ensayos).

Financiamiento: Ninguno.

### RESULTADOS CLAVE

- La evidencia de alta certeza respaldó las dosis altas de NOAC sobre VKA para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica en Afib y ERC:
  - Índice de riesgo (RR), 0.79 (IC del 95%, 0.66-0.93).
- La evidencia de certeza moderada respaldó las dosis altas de NOAC sobre VKA en la ERC para la prevención (RR; IC 95%):
  - ACV hemorrágico: 0.48 (0.30-0.76);
  - Hemorragia intracraneal: 0.49 (0.30-0.80); y
  - Muerte por todas las causas: 0.88 (0.78-0.99).
- La ventaja de los NOAC frente a los AVK en el TEV recurrente o la muerte relacionada con TEV no logró alcanzar significación estadística: RR, 0.72 (IC del 95%, 0.44-1.17).
- Los NOAC de dosis alta no mostraron una ventaja significativa sobre los AVK para reducir el riesgo de hemorragia grave: RR, 0.75 (IC del 95%, 0.56-1.01).

### LIMITACIONES

Análisis de subgrupos de ensayos grandes.

Ninguno de los 8 ensayos con ESRD evaluó los NOAC.

En conclusión, en la ERC en etapa temprana, los NOAC tenían un perfil de riesgo-beneficio superior al de los AVK. Para la ERC o ESKD avanzada, no había pruebas suficientes para establecer los beneficios o daños de los AVK o NOAC.

# Los DOAC son mejores que la warfarina en los sobrevivientes de un accidente cerebrovascular isquémico con Afib

Xian Y, Xu H, O'Brien EC, Shah S, Thomas L, Pencina MJ, et al. **Clinical Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Older Patients With Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: Findings From the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study.** *JAMA Neurol.* 2019 Jul 22 [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jamaneurol. 2019.2099. PMID: 31329212

Study	Anticoagulant	Inclusion criteria	Comparator	Primary endpoint	Primary safety endpoint	Exclusion criterion based on renal function
RELY	Dabigatran 110 mg BID Dabigatran 150 mg BID	AF & ≥ 1 vascular risk factor N = 18,113 pts	Warfarin	Stroke SEE	Major bleed	CrCl < 30 ml/min
ROCKET AF	Rivaroxaban 20 mg OD (15 mg OD in pts with CrCL 30-49 ml/min)	AF & ≥ 2 vascular risk factors N = 14,264 pts	Warfarin	Stroke SEE	Major bleed	CrCl < 30 ml/min
ARISTOTLE	Apixaban 5 (2.5) mg BID	AF & ≥ 1 vascular risk factor N = 18,201 pts	Warfarin	Stroke SEE	Major bleed	CrCl < 25 ml/min
AVERROES	Apixaban 5 (2.5) mg BID	AF, unsuitable for warfarin N = 5,599 pts	Aspirin	Stroke SEE	Major bleed	CrCl < 25 ml/min

Las guías actuales recomiendan anticoagulantes orales directos (DOAC) sobre la warfarina para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular (FA) que tienen un alto riesgo. A pesar de la eficacia demostrada en los ensayos clínicos, los datos del mundo real de DOAC frente a warfarina para la prevención secundaria en pacientes con ictus isquémico se basan principalmente en reclamaciones administrativas o no se han focalizado en los resultados centrados en el paciente. El objetivo fue examinar la efectividad clínica de los DOAC (dabigatran, rivaroxaban o apixaban) versus warfarina después de un accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con FA.

### PARA LLEVAR

Los adultos mayores hospitalizados por accidente cerebrovascular isquémico que tienen Afib logran mejores resultados a largo plazo cuando reciben anticoagulantes orales directos (DOAC) en lugar de warfarina al momento del alta.

### POR QUÉ ESTO IMPORTA

Las guías recomiendan los DOAC sobre la warfarina, pero los datos del mundo real son limitados.

### RESULTADOS CLAVE

- El 34.7% de los pacientes dados de alta con DOAC, el 65.3% con warfarina.
- Los pacientes dados de alta con DOAC tuvieron:
  - Más tiempo en casa durante el primer año (media, 287.2 vs 263.0 días; p < .001).

- Menor riesgo de eventos CV adversos mayores (HR ajustada [aHR], 0.89; P < .001).
- Los pacientes que recibieron DOAC también tuvieron menores riesgos de:
  - Muerte (aHR, 0.88; P < .001),
  - Reingreso por todas las causas (aHR, 0.93; P = .003),
  - Readmisión cardiovascular (aHR, 0.92; p = 0.02),
  - Accidente cerebrovascular hemorrágico (aHR, 0.69; P = 0.02),
  - Hospitalizaciones por hemorragia (aHR, 0.89; p = 0.009),
- Los pacientes que recibieron DOAC tuvieron un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal (aHR, 1.14; P = .03).

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo de cohorte de 11,662 pacientes de 65 años o más que tenían Afib, que no habían recibido tratamiento previo con anticoagulantes, que fueron dados de alta después de un ictus isquémico agudo en los hospitales asociados con Get-The Stroke-Guidelines (Estudio PROSPER).

Principales resultados: tiempo en el hogar y eventos cardiovasculares adversos importantes (evaluados a partir de reclamos de Medicare vinculados).

Financiamiento: Patient-Centered Outcomes Research Institute; American Heart Association/American Stroke Association; Medtronic; otros.

### LIMITACIONES

Sesgo de selección.

Generalización poco clara.

Los análisis no miraron los DOAC individualmente.

En conclusión, en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo y FA, el uso de DOAC en el momento del alta se asoció con mejores resultados a largo plazo en relación con la warfarina.

### PUNTOS CLAVE

**Pregunta** ¿Es el anticoagulante oral directo una mejor opción que la warfarina para la prevención secundaria en los sobrevivientes mayores de ictus isquémico que tienen fibrilación auricular?

**Hallazgos** En este estudio observacional de 11,662 pacientes con fibrilación auricular que habían tenido un accidente cerebrovascular isquémico y no tenían anticoagulación, los pacientes dados de alta mientras recibían anticoagulantes orales directos tenían más días en casa después del alta hospitalaria y era menos probable que experimentaran eventos cardiovasculares adversos importantes, por cualquier causa mortalidad, reingresos por todas las causas, reingresos cardiovasculares o accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, a pesar de un pequeño pero significativo aumento en el sangrado gastrointestinal.

**Significado** Los anticoagulantes orales directos parecen ser una opción de tratamiento eficaz y segura en comparación con la warfarina para los pacientes con fibrilación auricular que tienen un accidente cerebrovascular isquémico.

## Elevaciones de PA sistólica vs diastólica: cual importa más para el riesgo de ECV?

Flint AC, Conell C, Ren X, Banki NM, Chan SL, Rao VA, Melles RB, Bhatt DL. **Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes.** *N Engl J Med.* 2019; 381(3): 243-251. doi: 10.1056/NEJMoa1803180. PMID: 31314968

La relación entre la PAS y PAD ambulatoria y los resultados cardiovasculares sigue sin estar clara y se ha complicado con las directrices recientemente revisadas con dos umbrales diferentes ( $\geq 140 / 90$  mm Hg y  $\geq 130 / 80$  mm Hg) para tratar la hipertensión.

### PARA LLEVAR

La presión arterial sistólica y diastólica elevada (PAS, PAD) contribuyen de manera independiente al riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), aunque la PAS tiene un efecto mayor.

### POR QUÉ ESTO IMPORTA

Los umbrales de hipertensión conflictivos y la base de evidencia no ayudan a resolver la pregunta de si las elevaciones de PAS o PAD son más importantes para el riesgo de ECV.

En este estudio, los efectos de ambos están presentes con el umbral de hipertensión inferior de 2017 de  $\geq 130/80$  mmHg y con el umbral de  $\geq 140/90$  mmHg, lo que respalda los beneficios propuestos del cambio de las directrices de 2017.

### RESULTADOS CLAVE

- La hipertensión por PAS y PAD (mmHg)

predice de forma independiente los resultados cardiovasculares adversos (HR ajustada por unidad de incremento z score; IC del 95%):

- PAS  $\geq 140$ : 1.18 (1.17-1.18);
- PAS  $\geq 130$ : 1.18 (1.17-1.19);
- PAD  $\geq 90$ : 1.06 (1.06-1.07); y
- PAD  $\geq 80$ : 1.08 (1.06-1.09).

- El aumento de los cuantiles de PAS se correlacionó con el aumento de los riesgos de resultados adversos.
- La PAD mostró una curva J, con el más alto riesgo de infarto de miocardio o ictus en los deciles más altos y más bajos.
- La PAS aislada y la PAD aislada también se vincularon a un aumento de los eventos de CVD.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Datos de pacientes ambulatorios de 1, 316,363 adultos con 36, 784,850 mediciones de PA.

Resultado compuesto primario: primer episodio de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (isquémico / hemorrágico).

Financiamiento: Kaiser Permanente Northern California Community Benefit Program.



### LIMITACIONES

Estudio retrospectivo de bases de datos construidas prospectivamente.

Medidas de PA durante las visitas de rutina.

Modificaciones en la dieta desconocidas.

En conclusión, aunque la elevación de la PAS tuvo un efecto mayor en los resultados, tanto la hipertensión sistólica como la diastólica influyeron de manera independiente en el riesgo de eventos CV adversos, independientemente de la definición de hipertensión ( $\geq 140/90$  mm Hg o  $\geq 130/80$  mm Hg).

## ¿Qué antihipertensivos orales son adecuados para la hipertensión severa en el embarazo?

Easterling T, Mundle S, Bracken H, Parvekar S, Mool S, Magee LA, et al. **Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial.** *Lancet.* 2019 Aug 1 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31282-6.

La hipertensión es el trastorno médico más común en el embarazo, lo que complica uno de cada diez embarazos. Se recomienda ampliamente el tratamiento de la PA severamente aumentada para reducir el riesgo de complicaciones maternas. Los regímenes para el tratamiento agudo de la hipertensión severa generalmente incluyen medicamentos intravenosos. A pesar de ser efectivos, estos medicamentos requieren acceso venoso y un cuidadoso monitoreo fetal y pueden no ser factibles en entornos ocupados o de bajos recursos. Por lo tanto, el objetivo fue comparar la eficacia y la seguridad de tres medicamentos orales, labetalol, nifedipina retard y metildopa para el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo.

### PARA LLEVAR

La metildopa oral, la nifedipina XL y el labetalol son opciones iniciales viables para tratar la hipertensión severa en el embarazo, especialmente en lugares de bajos recursos.

### POR QUÉ ESTO IMPORTA

La hipertensión severa durante el embarazo se considera una emergencia obstétrica; El objetivo principal del tratamiento es reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.

Los medicamentos orales tienen la ventaja de no requerir una vía intravenosa o almacenamiento en frío y están disponibles en la mayoría de las regiones de bajos recursos.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo multicéntrico, de grupo paralelo, abierto, aleatorizado y controlado que compara tres antihipertensivos orales para tratar la hipertensión severa (PAS  $\geq 160$  mmHg o PAD  $\geq 110$  mmHg).

Las mujeres fueron asignadas al azar para recibir metildopa (n = 301), nifedipina (n = 298) o labetalol (n = 295).

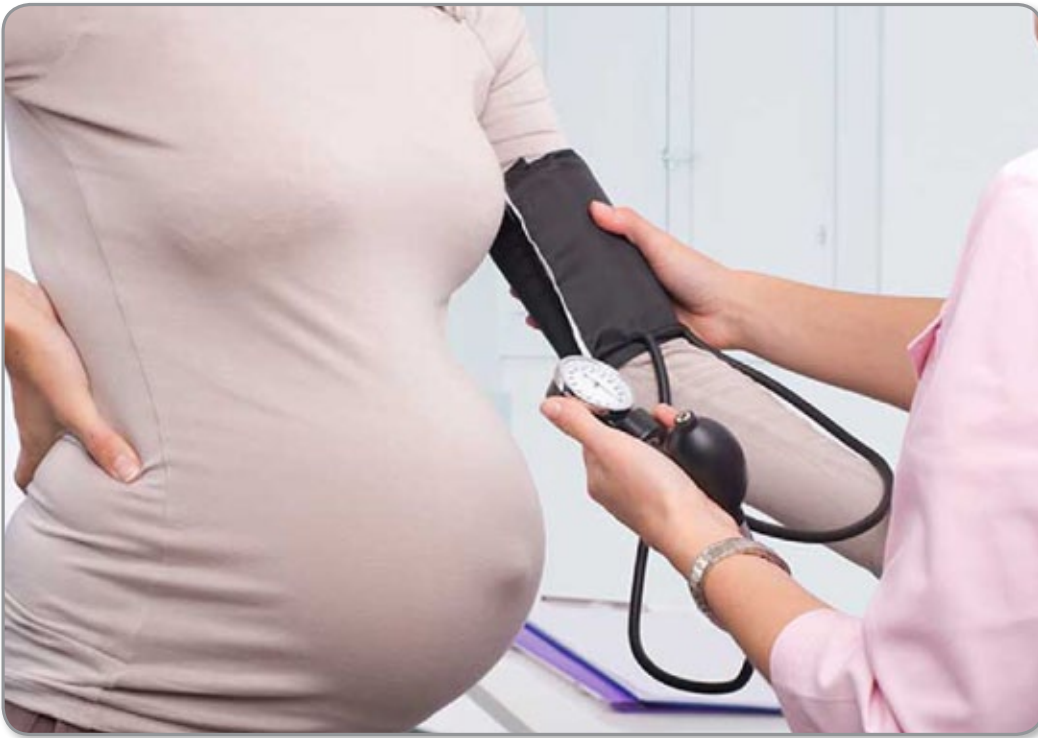
El resultado primario fue el control de la PA dentro del período de estudio de 6 horas.

Financiación: PREEMPT (University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; grantee of Bill & Melinda Gates Foundation).

### RESULTADOS CLAVE

- La PA se controló dentro de las 6 horas más comúnmente en el grupo de nifedipina en comparación con el grupo de metildopa (84% frente a 76%; P = 0,03).
- No se encontraron diferencias entre los grupos de nifedipina y labetalol o los grupos de labetalol y metildopa.





### LIMITACIONES

El estudio no es ciego.

En conclusión, todos los antihipertensivos orales redujeron la PA al rango de referencia en la mayoría de las mujeres. Un solo fármaco, el uso de nifedipina retardada dio como resultado una mayor frecuencia de logro del resultado primario que labetalol o uso de metildopa. Los tres medicamentos orales (metildopa, nifedipina y labetalol) son opciones iniciales viables para el tratamiento de la hipertensión severa en lugares de bajos recursos.

### INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO

#### Evidencia antes de este estudio

Antes de diseñar este estudio, buscaron en PubMed y la Base de datos Cochrane de ensayos clínicos con los términos de búsqueda “antihipertensivos orales”, “hipertensión severa en el embarazo”, “nifedipina”, “metildopa” y “labetalol”. Utilizaron los términos MeSH y las variaciones apropiadas para buscar artículos publicados desde el 1 de enero de 1980 hasta el 31 de julio de 2013, sin restricciones de idioma. Se utilizaron métodos Cochrane estándar para evaluar la calidad. En 2014, dos de los autores (PvD, LAM) publicaron una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios que presentaron al menos un grupo que fueron tratados con un solo fármaco antihipertensivo oral en el embarazo y el período posparto, para reducir las mediciones de PA sistólica de al menos 160 mm Hg, presiones arteriales diastólicas de al menos 110 mm Hg, o ambas. Esta revisión sistemática identificó 14 estudios en el embarazo. La mayoría de los ensayos compararon las cápsulas de nifedipina oral o sublingual con otro fármaco, generalmente hidralazina parenteral o labetalol. Un metaanálisis de la red de 2018 sugirió una eficacia similar entre la nifedipina, la hidralazina intravenosa y el labetalol intravenoso en el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo. No encontraron estudios que comparen directamente los tres antihipertensivos orales más utilizados: labetalol, metildopa y nifedipina. Una revisión Cochrane de medicamentos para el tratamiento de la PA muy alta durante el embarazo también encontró datos insuficientes para recomendar un medicamento específico, y concluyó que la elección del antihipertensivo debería depender de la experiencia de los médicos, la familiaridad con el medicamento y los efectos adversos conocidos. La OMS recomienda el uso de medicamentos antihipertensivos para el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo, pero no recomienda un medicamento oral específico.

### Valor agregado de este estudio

Este estudio compara directamente tres medicamentos antihipertensivos orales de uso común que la OMS recomienda para el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo: nifedipino, labetalol y metildopa. Los hallazgos muestran que, para las mujeres embarazadas

con hipertensión severa, el nifedipino retard fue más efectivo que la metildopa para lograr un resultado primario del control de la PA sin eventos adversos dentro de las 6 h cuando se usaron medicamentos adicionales. El nifedipino retard y el labetalol, como fármacos únicos, fueron significativamente más efectivos que la metildopa. La frecuencia de logro del resultado primario fue alta y los eventos adversos maternos fueron bajos en los tres grupos de tratamiento. Sin embargo, más recién nacidos de mujeres asignadas al grupo de nifedipina ingresaron en la unidad de cuidados intensivos, principalmente porque eran bebés con bajo o muy bajo peso al nacer de madres en el grupo de nifedipina.

### Implicaciones de toda la evidencia disponible.

Nuestro estudio proporciona información adicional sobre la efectividad relativa de la metildopa, un medicamento oral ampliamente disponible en muchos lugares. Los resultados sugieren que los tres medicamentos orales —metildopa, nifedipina y labetalol— son opciones iniciales viables para tratar la hipertensión severa en el embarazo en regiones de bajos recursos. Estos hallazgos proporcionan una garantía importante para el uso de medicamentos disponibles en muchos sitios, especialmente dada la amplia variabilidad de la disponibilidad de medicamentos antihipertensivos orales en países de bajos y medianos ingresos. Estos hallazgos también proporcionan una justificación para un enfoque estructurado para el uso de medicamentos antihipertensivos orales en un amplio espectro de entornos médicos, de modo que se puedan reducir los retrasos en el tratamiento. Los resultados de este estudio también sugieren la necesidad de ampliar el acceso y el uso de medicamentos antihipertensivos orales para el tratamiento de la hipertensión severa. La OMS ha incluido solo la hidralazina intravenosa y la metildopa en la última lista de medicamentos esenciales para tratar la hipertensión severa en el embarazo; La nifedipina solo se incluye como tratamiento para el parto prematuro. En nuestro estudio, solo un paciente recibió tratamiento adicional con un medicamento intravenoso. La metildopa, el fármaco que se considera menos efectivo en este estudio, podría ser el único fármaco disponible en algunos lugares. Con base en esta nueva evidencia, se deben hacer esfuerzos para incluir nifedipina o labetalol en la lista de medicamentos esenciales para el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo, especialmente dado su uso restringido como tratamiento para el parto prematuro.

## ¿Son las estatinas y los ácidos grasos omega 3 una combinación perfecta para la dislipidemia mixta?

Jun JE, Jeong IK, Yu JM, Kim SR, Lee IK, Han KA, 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* 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31237134>

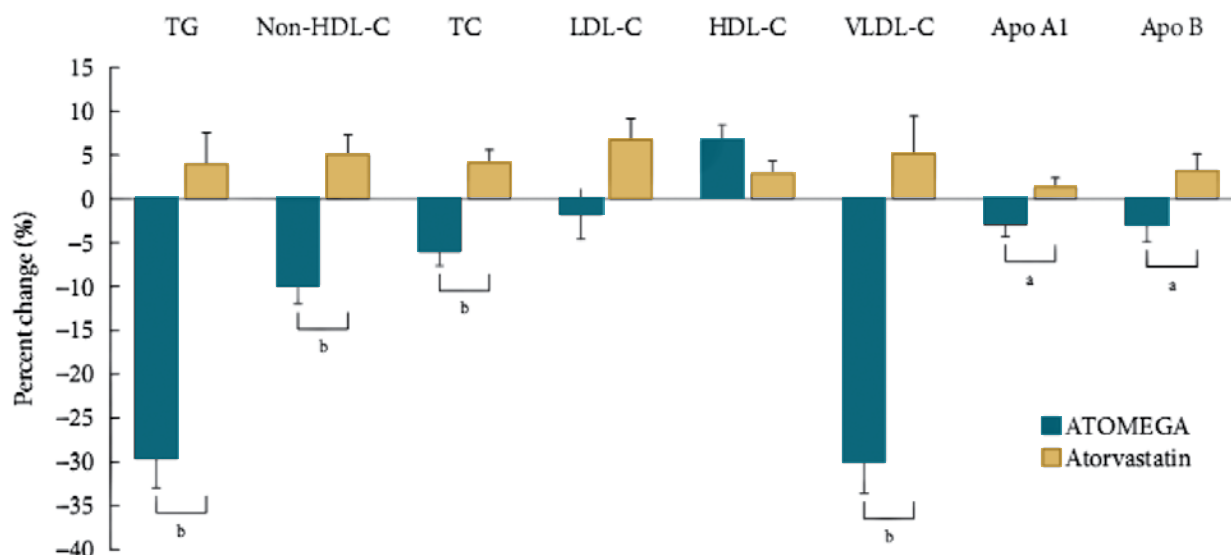


Fig. 2. Percent change in lipid parameters from baseline after 8 weeks of treatment. Black bar represents the change in lipid parameters in the ATOMEGA group, while white vertical rectangle represents the change in lipid parameters in the atorvastatin group. TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; VLDL-C, very low density lipoprotein cholesterol; Apo A, apolipoprotein A; Apo B, apolipoprotein B. aP<0.05, bP<0.001 for the difference between ATOMEGA and atorvastatin group.

El riesgo cardiovascular sigue aumentando a pesar del nivel óptimo de c-LDL inducido por el tratamiento intensivo con estatinas. Por lo tanto, las guías recientes recomiendan el colesterol no HDL (no HDL-C) como un objetivo secundario para prevenir eventos cardiovasculares. 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.

La dislipidemia mixta es frecuente en pacientes en los que se presentan características de síndrome metabólico, prediabetes o DM 2. Las estatinas de alta dosis y alta intensidad pueden reducir los triglicéridos y aumentar el c-HDL cuando se prescriben como monoterapia, sin embargo, algunos pacientes responderán de manera insuficiente. Agregar un fibrato a las estatinas es una alternativa para intensificar la terapia hipolipemiente.

El ensayo REDUCE-IT utilizó una dosis alta (4 g) de OM3-FA purificados (icosapent ethyl - EPA) sobre las estatinas que no solo mejoraron las características dislipidémicas de los pacientes participantes, sino que también mostraron una impresionante reducción del 25% de MACE. El ensayo coreano ATOMEGA incluyó 200 pacientes con dislipidemia mixta; niveles de triglicéridos en ayunas (TG)  $\geq 200$  y  $< 500$  mg / dL y niveles de C-LDL

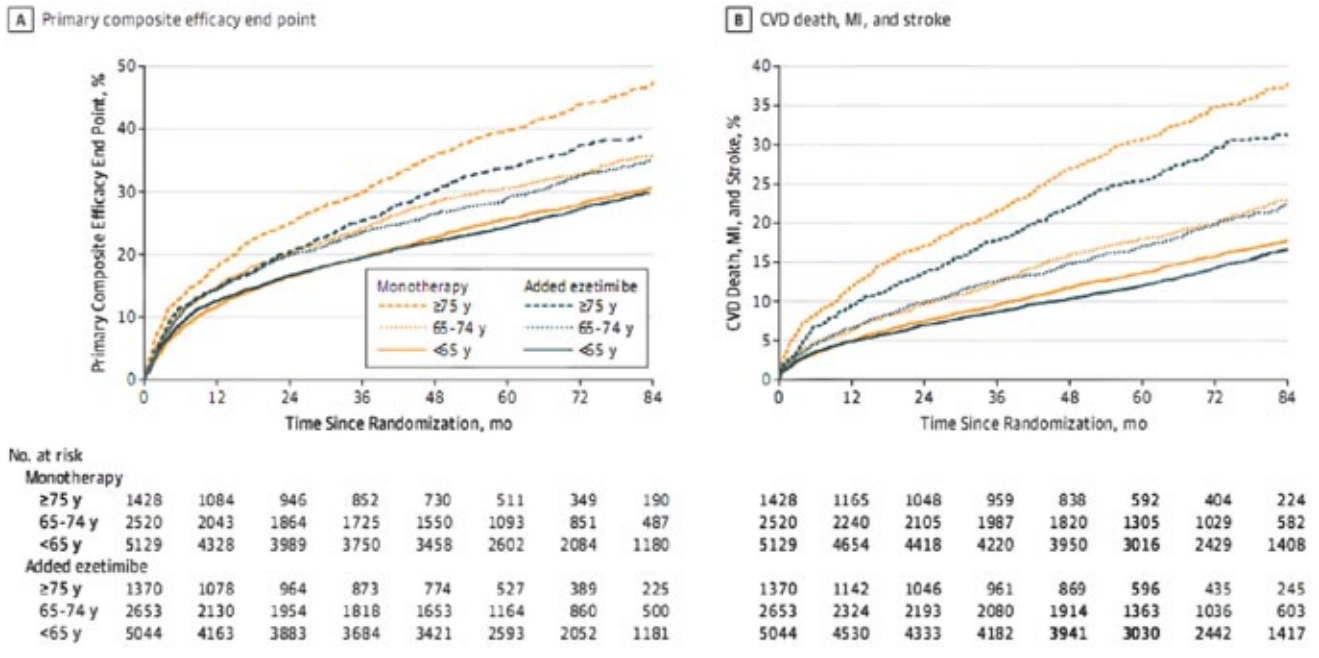
$< 110$  mg/dL. Los pacientes fueron asignados al azar a atorvastatina 20 mg + 4 g de OM3-FA o placebo. Los puntos finales primarios fueron TG, y los niveles no HDL-C cambios desde el inicio al final del tratamiento de 8 semanas. Los TG se redujeron en  $-29.8\%$  vs.  $3.6\%$  en el grupo de placebo ( $P < 0.001$ ) y los no HDL-C se redujeron en  $-10.1\%$  vs. un aumento de  $4.9\%$  en los pacientes tratados con placebo ( $P < 0.001$ ). Un porcentaje significativamente mayor de pacientes, aleatorizados a OM3-FA, pudieron alcanzar un objetivo de TG de  $< 200$  mg/dL;  $62.9\%$  vs.  $22.3\%$  ( $P < 0.001$ ). No se observaron diferencias en los eventos adversos entre los dos brazos de tratamiento.

Los autores concluyeron que agregar 4 g de OM3-FA a atorvastatina 20 mg, en pacientes con dislipidemia mixta, mejoró significativamente sus niveles plasmáticos de TG y No-HDL-c. Este estudio no fue diseñado para evaluar los puntos finales cardiovasculares, pero según las pruebas de ensayos previos, es probable que las mejoras observadas en los lípidos, así como los beneficios sugeridos de reducción de lípidos de los OM3-FA, también afecten el riesgo de eventos ASCVD. La combinación de atorvastatina más OM3-FA parece una solución atractiva para reducir el riesgo residual y una combinación de fármacos menos propensa a los efectos secundarios relacionados con los músculos cuando se combinan fibrato y estatina.

# Ezetimiba-simvastatina reduce los eventos CV en pacientes mayores

Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, White JA, Likhnygina Y, Bohula EA et al. **Effect of Simvastatin-Ezetimibe Compared With Simvastatin Monotherapy After Acute Coronary Syndrome Among Patients 75 Years or Older: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial.** *JAMA Cardiol.* 2019 Jul 17. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2306. [Epub ahead of print]

Figure 1. Kaplan-Meier Curves for Study Outcomes



Outcomes were measured during 84 months of follow-up for patients randomized to simvastatin-ezetimibe (added ezetimibe) therapy vs simvastatin monotherapy (monotherapy) and stratified by age at randomization. CVD indicates cardiovascular disease; MI, myocardial infarction.

## PARA LLEVAR

Ezetimiba-simvastatina en pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo es mejor que la monoterapia con simvastatina para prevención secundaria, especialmente en pacientes de ≥75 años.

## POR QUÉ ESTO IMPORTA

Editorial: el análisis salva una “brecha importante”, con resultados que ofrecen un fuerte apoyo para la terapia intensiva de reducción de lípidos en pacientes de edad avanzada con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV).

## RESULTADOS CLAVE

- El aumento de la edad se asoció con una mayor disminución de la tasa de eventos de ECV con la combinación de monoterapia:
  - <65 años: 30.8% vs 29.9%;
  - 65-74 años: 35.9% vs 35.1%; y
  - 75+ años: 47.6% vs 38.9%.
- El tratamiento combinado vs estatina monoterapia más placebo, se relacionó con la reducción del riesgo eventos de ECV (HR; IC 95%) en todos los grupos de edad:
  - <65 años: 0.97 (0.90-1.05);

- 65-74 años: 0.96 (0.87-1.06);
- 75+ años: 0.80 (0.70-0.90); y
- P = .02, interacción tratamiento-edad.
- Número necesario para tratar por reducción de 1 evento isquémico, <75 vs >75 años:
  - 125 (IC 95%, 113-∞) frente a 11 (IC 95%, 8-23).
- No hay diferencias entre tratamientos para mortalidad por cualquier causa.
- Análisis de sensibilidad: resultados mixtos para la interacción edad-tratamiento.
- Eventos de seguridad similares entre combinación y monoterapia.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Análisis secundario preespecificado, estudio aleatorio IMPROVE-IT, con 18,144 pacientes, con una edad media de 64,1 años al momento del reclutamiento.

Resultado principal: compuesto de muerte por ECV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable que requiere hospitalización, revascularización coronaria después de 30 días.

Financiamiento: Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EE. UU.

## LIMITACIONES

La generalización no está clara.

## PUNTOS CLAVE

**Pregunta:** ¿Ezetimiba más simvastatina ofrece algún beneficio en comparación con la simvastatina sola como terapia para reducir los niveles de lípidos en pacientes ancianos después del síndrome coronario agudo?

**Hallazgos** En este análisis secundario del ensayo clínico aleatorizado Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial, que incluyó a 18,144 pacientes, se observó una mayor reducción de los eventos CV con simvastatina y ezetimiba frente a simvastatina y placebo en los 2,798 pacientes de 75 años o más versus los más jóvenes, sin incremento de eventos adversos. El tratamiento de solo 11 pacientes de 75 años o más con simvastatina-ezetimiba pareció ser necesario para prevenir 1 evento.

**Significado** Después del síndrome coronario agudo, los pacientes ancianos pueden beneficiarse de simvastatina-ezetimiba vs simvastatina sola, como terapia de mayor intensidad para reducir los lípidos con seguridad preservada

## Eventos CV y mortalidad en hipertensión de Bata Blanca

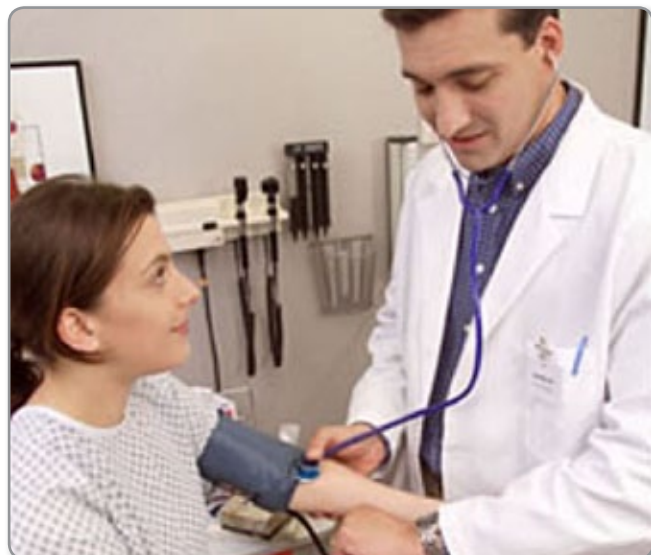
Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, Denker MG, Cohen DL, Townsend RR. **Cardiovascular Events and Mortality in White Coat Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis.** *Ann Intern Med.* 2019 Jun 11. doi: 10.7326/M19-0223. [Epub ahead of print]

**E**l riesgo CV a largo plazo de la presión arterial elevada (PA) aislada no está claro. El propósito fue resumir el riesgo de eventos CV y mortalidad por todas las causas asociadas con la hipertensión de bata blanca (WCH) no tratada y el efecto de bata blanca tratada (WCE).

Revisaron PubMed y EMBASE, sin restricción de idioma, desde su inicio hasta diciembre de 2018, estudios observacionales con al menos 3 años de seguimiento que evalúan el riesgo CV de WCH o WCE en comparación con normotensión.

Se incluyeron 27 estudios, con 25, 786 participantes con WCH no tratados o WCE tratados y 38, 487 con PA normal seguidos para una media de 3 a 19 años. En comparación con la normotensión, el WCH no tratado se asoció con un mayor riesgo de eventos CV (razón de riesgo [HR], 1.36 [IC 95%, 1.03 a 2.00]), mortalidad por todas las causas (HR, 1.33 [CI, 1.07 a 1.67]) y mortalidad CV (HR, 2.09 [IC, 1.23 a 4.48]); el riesgo de WCH se atenuó en estudios que incluían accidentes cerebrovasculares en la definición de eventos CV (HR, 1.26 [IC, 1.00 a 1.54]). No se encontró asociación significativa entre la WCE tratada y los eventos CV (HR, 1.12 [IC, 0.91 a 1.39]), mortalidad por todas las causas (HR, 1.11 [CI, 0.89 a 1.46]), o mortalidad CV (HR, 1.04 [IC, 0.65 a 1.66]). Los hallazgos persistieron a través de varios análisis de sensibilidad.

En conclusión, la WCH no tratada, pero la WCE no tratada, se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad



por todas las causas. El monitoreo de la PA fuera de la oficina es crítico en el diagnóstico y manejo de la hipertensión.

### LLEVAR EL MENSAJE A CASA

- Los autores de esta revisión sistemática de 27 estudios evaluaron el riesgo cardiovascular a largo plazo asociado con la hipertensión de bata blanca (WCH) no tratada y el efecto de bata blanca tratada (WCE). La WCH no tratada se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular en comparación con la normotensión. Estas asociaciones no se vieron para la WCE tratada.
- Hubo un aumento del riesgo CV asociado con la WCH no tratada pero no con la WCE tratada. Los pacientes con PA elevada requieren un control de la presión arterial fuera del consultorio.

## Estudio SHINE: Manejo de hiperglicemia en pacientes con ictus

Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, Hall CE, Barrett KM, Barsan W, et al; for the Neurological Emergencies Treatment Trials Network and the SHINE Trial Investigators **Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke The SHINE Randomized Clinical Trial.** *JAMA.* 2019;322(4):326-335. doi:10.1001/jama.2019.9346

**L**a hiperglicemia durante el accidente cerebrovascular isquémico agudo es común y se asocia con peores resultados. La eficacia del tratamiento intensivo de la hiperglicemia en este contexto sigue siendo desconocida. El objetivo fue determinar la eficacia del tratamiento intensivo de la hiperglicemia durante el ictus isquémico agudo.

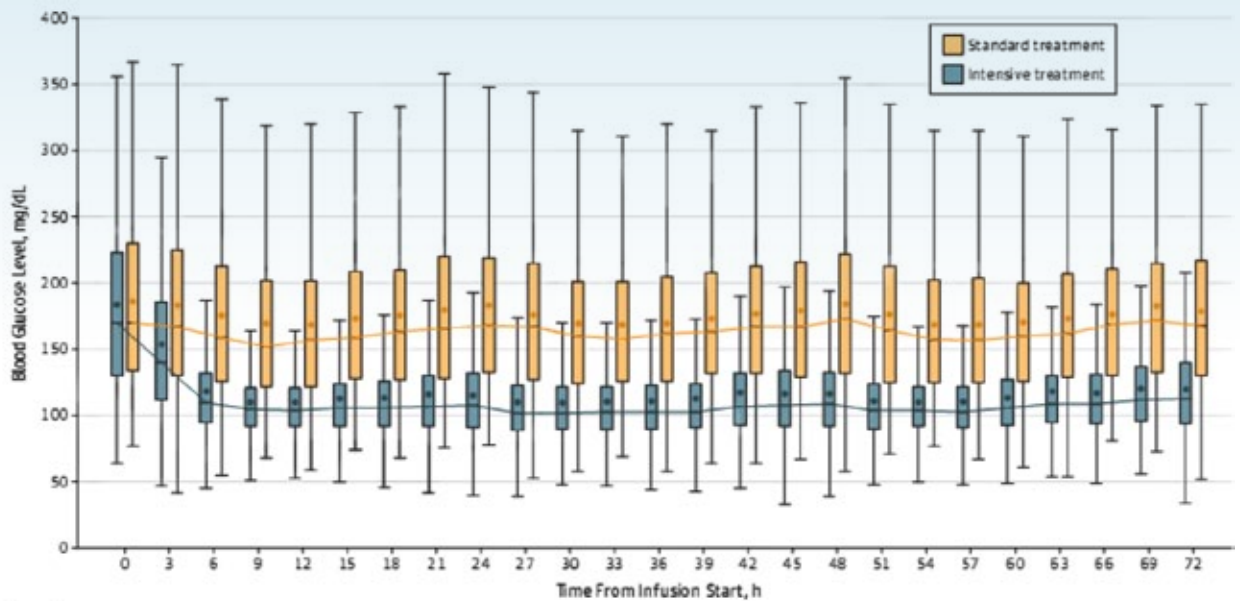
El SHINE (Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort) es un estudio clínico aleatorizado que incluyó pacientes adultos con hiperglicemia (concentración de glucosa >110 mg/dL si tenía diabetes o ≥150 mg/dL si no tenía diabetes) e ictus isquémico agudo que se reclutaron en 12 horas desde el inicio del accidente cerebrovascular en 63 sitios de EE. UU. entre abril de 2012 y agosto de 2018; el seguimiento finalizó en noviembre de 2018. El ensayo incluyó a 1,151 pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir insulina intravenosa continua utilizando una herramienta computarizada de apoyo a la decisión (concentración de glucosa en la sangre objetivo de 80-130 mg/dL [4.4-7.2 mmol/L]; grupo de tratamiento intensivo: n = 581) o insulina en una escala deslizante que se administró por vía subcutánea (concentración de glucosa en sangre objetivo de 80-179 mg/dL [4.4-9.9 mmol/L]; grupo de tratamiento estándar: n = 570) durante un máximo de 72 horas

El resultado primario de eficacia fue la proporción de pacientes con un resultado favorable basado en la puntuación modificada

de 90 días de la escala Rankin (una escala global de discapacidad por accidente cerebrovascular que varía de 0 [sin síntomas o completamente recuperada] a 6 [muerte]) que se ajustó para el inicio severidad del movimiento

Entre los 1,151 pacientes que fueron asignados al azar (edad media, 66 años [SD, 13.1 años]; 529 [46%] mujeres, 920 [80%] con diabetes), 1,118 (97%) completaron el ensayo. Durante el tratamiento, el nivel medio de glucosa en sangre fue de 118 mg/dL (6.6 mmol/L) en el grupo de tratamiento intensivo y 179 mg/dL (9.9 mmol/L) en el grupo de tratamiento estándar. Un resultado favorable ocurrió en 119 de 581 pacientes (20.5%) en el grupo de tratamiento intensivo y en 123 de 570 pacientes (21.6%) en el grupo de tratamiento estándar (riesgo relativo ajustado, 0.97 [95% CI, 0.87 a 1.08], P = .55; diferencia de riesgo no ajustada, -0.83% [IC 95%, -5.72% a 4.06%]). El tratamiento se suspendió de forma temprana por hipoglucemia u otros eventos adversos en 65 de 581 pacientes (11.2%) en el grupo de tratamiento intensivo y en 18 de 570 pacientes (3.2%) en el grupo de tratamiento estándar. La hipoglucemia grave ocurrió solo entre los pacientes en el grupo de tratamiento intensivo (15/581 [2.6%]; diferencia de riesgo, 2.58% [IC 95%, 1.29% a 3.87%]).

En conclusión, entre los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo e hiperglicemia, el tratamiento con control de glucosa intensivo versus estándar durante hasta 72 horas no dio



Intensive treatment		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
No. of patients		577	573	570	564	562	556	544	534	526	508	495	479	467	464	442	423	397	384	374	366	346	339	328	310	263
No. of glucose values		577	1481	1690	1480	1403	1323	1287	1335	1353	1337	1290	1236	1179	1151	1110	1053	1044	1034	1012	938	863	835	824	765	524
Standard treatment		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
No. of patients		565	558	552	539	541	530	524	511	499	490	494	486	480	470	460	447	432	423	401	388	394	381	377	361	278
No. of glucose values		565	1363	1039	598	596	577	562	558	559	525	528	523	518	510	496	470	486	454	428	417	421	401	398	392	362

Figure 2. Blood Glucose Concentrations in 3-Hour Intervals During the Treatment Period by Treatment Group

lugar a una diferencia significativa en el resultado funcional favorable a los 90 días. Estos hallazgos no admiten el uso de un control intensivo de la glucosa en esta configuración. ClinicalTrials.gov Identificador: NCT01369069

**PUNTOS CLAVE**

**Pregunta** ¿El control intensivo de la glucosa mejora el resultado funcional en pacientes con hiperglicemia y accidente cerebrovascular isquémico agudo?

**Hallazgos** Este ensayo clínico aleatorizado incluyó a 1151 adultos que recibieron un tratamiento intensivo de hiperglucemia (concentración de glucosa en sangre objetivo de 80-130 mg/dL) o tratamiento estándar de hiperglucemia (concentración de glucosa objetivo de 80-179 mg/dL).

La proporción de pacientes que obtuvieron un resultado favorable basado en la puntuación modificada de la escala de Rankin de 90 días fue del 20,5% en el grupo de tratamiento intensivo y del 21,6% en el grupo de tratamiento estándar, que no fue estadísticamente significativo.

**Significado** Control intensivo comparado con el control estándar de la glucosa no mejoró los resultados funcionales a 90 días en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo e hiperglucemia.

## Combinación fija triple en hipertensión e hipercolesterolemia

Simon A, Dézsi CA. Treatment of Hypertensive and Hypercholesterolaemic Patients with the Triple Fixed Combination of Atorvastatin, Perindopril and Amlodipine: The Results of the CORAL Study. *Adv Ther.* 2019 Jun 10. doi: 10.1007/s12325-019-01002-8. [Epub ahead of print]

La hipertensión y la hipercolesterolemia contribuyen de manera importante al desarrollo y progresión de la aterosclerosis. La coexistencia de estas dos condiciones es bastante común: la hipercolesterolemia está presente en el 40-60% de los pacientes hipertensos. Sorprendentemente, el cumplimiento del paciente con regímenes antihipertensivos es mejor que con el tratamiento con estatinas. Por lo tanto, la inclusión de estatinas y agentes reductores de la presión arterial en una combinación fija podría incluso duplicar la efectividad de la terapia con estatinas y, por lo tanto, lograr una reducción significativamente mayor del riesgo cardiovascular. El estudio CORAL fue un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional, no intervencionista, que evaluó la eficacia hipolipemiente y de la presión arterial de la combinación triple fija de atorvastatina / perindopril / amlodipina, administrada en varias combinaciones de dosis.

La eficacia de la combinación fija triple se reflejó en los cambios de las lecturas de la PA tomadas en la oficina y durante el monitoreo de la presión arterial de 24 horas (3 meses transcurridos entre las visitas 1 y 3). También registraron los parámetros de laboratorio obtenidos durante la adquisición de datos.

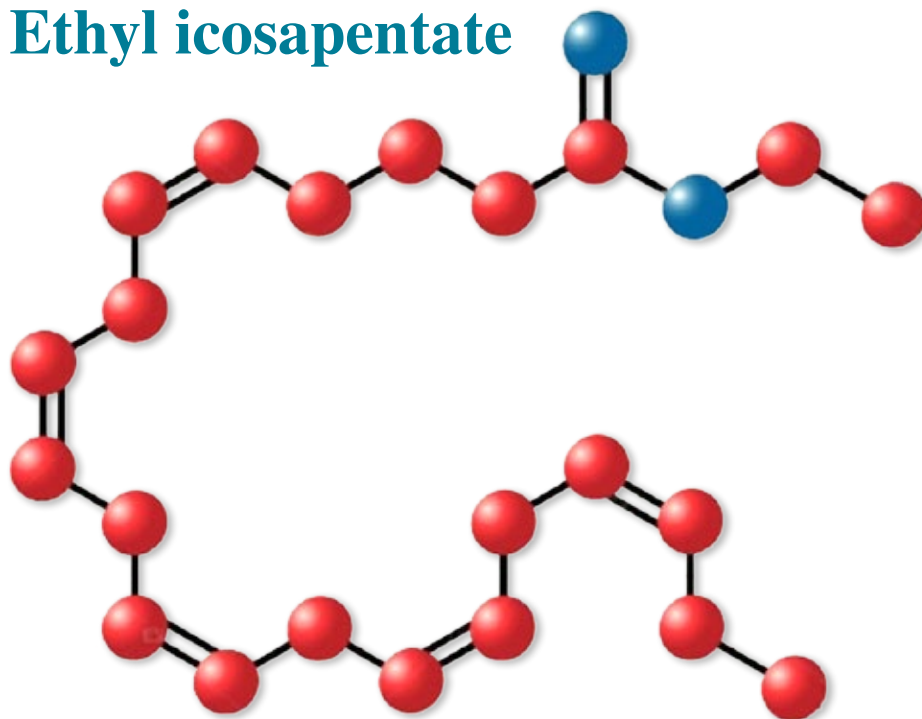
Después de 3 meses de tratamiento, la media de PA en el consultorio disminuyó de  $158.5 \pm 16.7 / 91.7 \pm 9.4$  a  $132.2 \pm 8.3 / 80.1 \pm 6.8$  mmHg ( $p < 0.0001$ ), mientras que la media de PA de 24 h disminuyó de  $146.0 \pm 14.5 / 82.5 \pm 12.1$  a  $132.1 \pm 13.2 / 75.6 \pm 9.9$  mmHg. Con respecto a los parámetros metabólicos, la inclusión de la terapia con estatinas preexistente en la combinación fija condujo a una reducción significativa de los parámetros lipídicos de la siguiente manera: nivel de colesterol total de  $6.18 \pm 1.15$  a  $5.16 \pm 0.88$  mmol / l, colesterol LDL de  $3.41 \pm 1.01$  a  $2.80 \pm 0.82$  mmol / L y el nivel de triglicéridos de  $2.26 \pm 1.17$  a  $1.82 \pm 0.83$  mmol / L (todos  $p < 0.0001$ ).

En conclusión, el tratamiento con la triple combinación fija de atorvastatina, perindopril y amlodipino podría acercarnos a la terapia óptima para pacientes hipertensos con hipercolesterolemia. La mejora esperada de la adherencia del paciente al tratamiento puede resultar en un aumento del porcentaje de pacientes que logran tanto el control de la presión arterial como los objetivos de colesterol LDL recomendados en las pautas. Además, esto puede traducirse en una mayor disminución del riesgo de posibles eventos cardiovasculares. Fondos: Egis Pharmaceuticals.

## Agregar icosapent etil 4 g/día al día a la terapia con estatinas mejora los biomarcadores inflamatorios y dislipidémicos

Miller M, Ballantyne CM, Bays HE, Granowitz C, Doyle RT Jr, Juliano RA, et al. **Effects of Icosapent Ethyl (Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester) on Atherogenic Lipid/Lipoprotein, Apolipoprotein, and Inflammatory Parameters in Patients With Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein (from the ANCHOR Study).** *Am J Cardiol* 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31277790>

### Ethyl icosapentate



Icosapent ethyl es ácido eicosapentaenoico de prescripción pura aprobado a 4 g / día como complemento de la dieta para reducir los triglicéridos (TG) en adultos con TG  $\geq 500$  mg / dL. La PCR elevada de alta sensibilidad (hsPCR) se asocia con un mayor riesgo cardiovascular.

El siguiente desafío terapéutico es el riesgo residual en pacientes con c-LDL óptimo en dosis máximas de estatinas toleradas. Los biomarcadores potenciales asociados con el riesgo residual son la inflamación y los lípidos y las apolipoproteínas asociadas con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. El estudio ANCHOR, un ensayo de fase 3, multicéntrico, controlado con placebo, realizado en los Estados Unidos entre 2009-2011, se utilizó para el análisis post-hoc de los datos recopilados. Los pacientes incluidos tenían un riesgo CV elevado y con el tratamiento con estatinas alcanzaban niveles plasmáticos de c-LDL de 40 a 99 mg /dL pero con niveles de triglicéridos de 200 a 499 mg/dL.

Los pacientes fueron asignados al azar a icosapent etil (IE) 4 g/día o placebo. En este nuevo análisis, solo se seleccionaron pacientes con una PCR  $> 2,0$  mg/dL (N = 246), de los 126 pacientes que utilizaron IE 4g/ día y 120 fueron asignados a placebo. Los niveles plasmáticos de c-LDL se mantuvieron estables, pero todos los demás lípidos, apo-lipoproteínas y

hsPCR estudiados mejoraron significativamente. Media de TG -20% (p <0.0001); No-HDL-c -12.3% (p <0.0001); CT-11,1% (p <0.0001); c-HDL + 5.2% (p = 0.0042); c-VLDL -21.0% (p <0.0001); VLDL-TG -22.9% (p <0.0001), lipoproteínas remanentes colesterol -23.0% (p = 0.0125), apo-B -7.4% (p = 0.0021); apo C-III -16% (p <0.0001); LDL oxidado -13.7% (p = 0.0020), Lp-PLA2 -19.6% (p <0.0001), y hsPCR -17.9% (p = 0.0213) versus placebo. La interleucina-6 y la molécula de adhesión intercelular-1 no cambiaron significativamente.

Aumento del ácido eicosapentaenoico, con icosapent etil 4g/día, + 637% en plasma y + 632% en glóbulos rojos versus placebo (ambos p <0.0001). Los eventos adversos en ambos brazos de tratamiento fueron los mismos. Estos resultados, así como los mejores resultados CV en el estudio REDUCE-IT recientemente completado, son indicaciones prometedoras de que existe un papel potencial para agregar ácido eicosapentaenoico/icosapent etil a pacientes tratados con estatinas de manera óptima con riesgo residual debido a dislipidemia metabólica más hsPCR incrementada.

En conclusión, en pacientes tratados con estatinas con hsCRP  $\geq 2.0$  mg/L y TG 200 a 499 mg/dL al inicio del estudio, icosapent etil 4g/día redujo significativamente los TG y otros parámetros aterogénicos e inflamatorios sin aumentar el c-LDL versus placebo.

## Marcadores de riesgo negativo utilizados para reclasificar pacientes ancianos para estatinas

Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, Mehran R, Baber U, Sartori S, et al. Negative Risk Markers for Cardiovascular Events in the Elderly. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:1-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31272534>

El riesgo cardiovascular aumenta dramáticamente con la edad, lo que lleva a una elegibilidad de estatinas basada en el riesgo casi universal en la población anciana. Para limitar el tratamiento excesivo, es necesario identificar a las personas de edad avanzada en riesgo verdaderamente bajo.

En pacientes ancianos, el riesgo CV a 10 años está, en gran medida, determinado por la edad; un factor de discriminación pobre. Un enfoque diferente para establecer la elegibilidad de las estatinas, para eliminar a los ancianos con bajo riesgo de ECV, podría ser la presencia de factores de riesgo negativos.

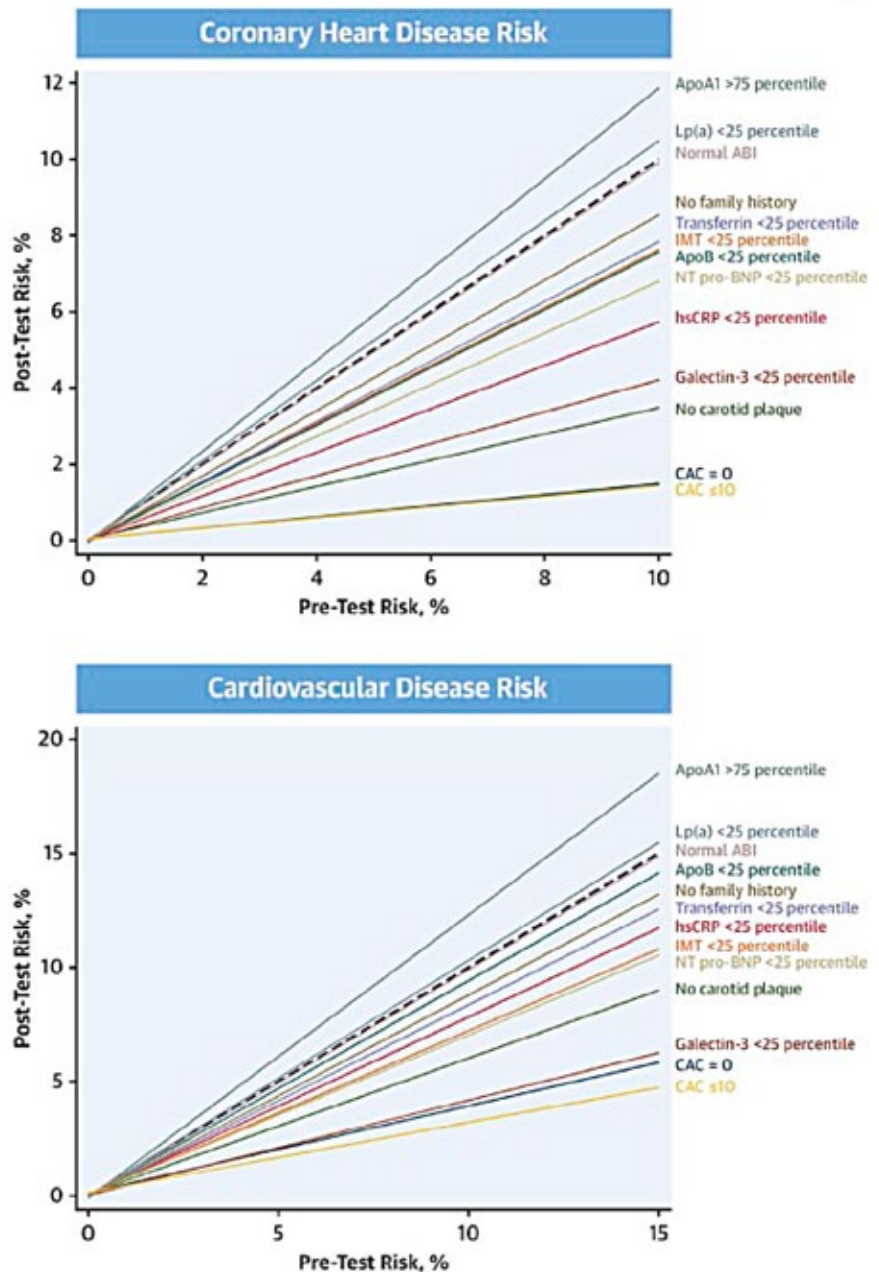
Los autores utilizaron el estudio Biolmage para el análisis post-hoc de los datos recopilados. El número total de participantes en este ensayo fue de 5,805; su edad media fue de 69 años y el seguimiento medio de 2.7 años. En total, evaluaron 13 biomarcadores candidatos: calcio en arteria coronaria (CAC) = 0, CAC <10, sin placa carotídea, sin antecedentes familiares, índice tobillo-normal normal, resultado de la prueba <percentil 25 (grosor íntima-media carotídeo, apolipoproteína B, galectina-3, PCR de alta sensibilidad, lipoproteína (a), péptido natriurético de tipo pro-B N-terminal y transferrina), y apolipoproteína A1 > percentil 75th. El rendimiento del marcador de riesgo negativo se comparó mediante el índice de probabilidad de diagnóstico específico del paciente (DLR) y el índice de reclasificación de red binaria (NRI).

Los marcadores de riesgo negativo más potentes fueron CAC = 0 y CAC <10. Se asociaron con DLR de 0.20 y para CHD (80% menos de riesgo en comparación con las calculadoras de factores de riesgo tradicionales). Para la ECV, los valores de DLR fueron 0.41 y 0.48, respectivamente. El biomarcador galectina-3 (<percentil 25th) mostró valores de DLR de 0.44 y 0.43, respectivamente, y no teniendo placas de carótida DLR de 0.39 y 0.65, respectivamente.

Los resultados obtenidos por otros marcadores candidatos demostraron ser menos relevantes. El NRI, que refleja una reclasificación precisa del riesgo, mostró que los puntajes CAC tuvieron los resultados más impresionantes NRI: 0.23 para CAC = 0 y un NRI de 0.28 para CAC <10; seguido de galectina-3 <percentil 25th; NRI: 0.14 y ausencia de placa carotídea; NRI: 0.08.

En conclusión, las personas de edad avanzada con CAC = 0, CAC ≤10, baja en galectina-3 o sin placa carotídea tuvieron un notable riesgo cardiovascular bajo, cuestionando la idoneidad de un enfoque de tratamiento a toda la población anciana.

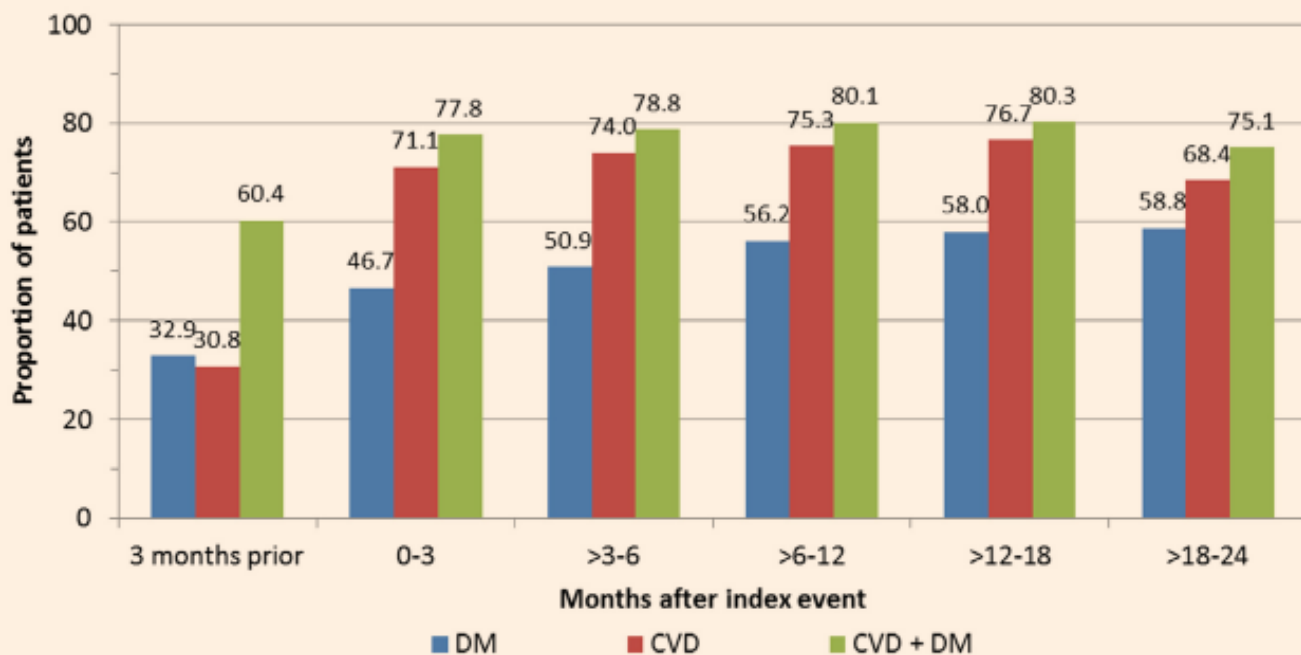
### CENTRAL ILLUSTRATION: Shift in Pre- to Post-Test Risk for Coronary Heart Disease and Cardiovascular Disease in the Presence of Each Negative Risk Marker



Mortensen, M.B. et al. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):1-11.

## Las drogas hipolipemiantes están en riesgo de ser subutilizadas en DM

Chamberlain AM, Cohen SS, Killian JM, Monda KL, Weston SA, Okerson T. Lipid-Lowering Prescription Patterns in Patients With Diabetes Mellitus or Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol.* 2019 Jul 15 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.07.002. PMID: 31362878



Proportion of patients on any lipid-lowering therapy before and after index event in patients with diabetes mellitus, cardiovascular disease, and cardiovascular disease with concomitant diabetes mellitus. CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus.

El propósito de este estudio es describir las prescripciones de la terapia hipolipemiente (LLT) y la monitorización del C-LDL en pacientes DM2 con o sin enfermedad cardiovascular (ECV) concomitante.

### PARA LLEVAR

A pesar de que la DM a menudo se considera un riesgo equivalente, los pacientes con DM son mucho menos propensos a recibir LLT.

También tienen más probabilidad de tener lípidos menos controlados que los pacientes con enfermedad CV solos o con ECV + DM.

### POR QUÉ ESTO IMPORTA

La DM está asociada con un mayor riesgo de ECV.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

La población del estudio residía en el condado de Olmsted, Minnesota, con el primer diagnóstico de DM o CVD (accidente cerebrovascular isquémico / ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, angina de pecho inestable o procedimiento de revascularización) durante 2005-2012, incluidos 4,186, 2,368 y 724 pacientes con DM, CVD y CVD + DM, respectivamente.

Financiación: Amgen; NIH.

### RESULTADOS CLAVE

- Durante 2 años, las tasas de medición de C-LDL por persona-

año fueron 1.31, 1.66 y 1.88 para DM, CVD y CVD + DM, respectivamente ( $P < .001$ ).

- Las proporciones de los niveles de C-LDL  $\geq 100$  mg/dL fueron 48.3%, 28.6% y 19.6% para DM, CVD y CVD + DM, respectivamente ( $P < .001$ ).
- Las tasas de prescripción de LLT dentro de los 3 meses fueron 47%, 71% y 78%, respectivamente; luego aumentaron modestamente en el grupo de DM pero permanecieron  $< 60\%$  durante 2 años, mientras se mantuvieron estables en los otros 2 grupos.
- Estatinas de alta intensidad prescritas en  $< 20\%$  en general, y 7 veces más a menudo en CVD / CVD + DM vs DM solo.

### LIMITACIONES

Población homogénea, en gran parte blanca.

No se pudo determinar la adherencia.

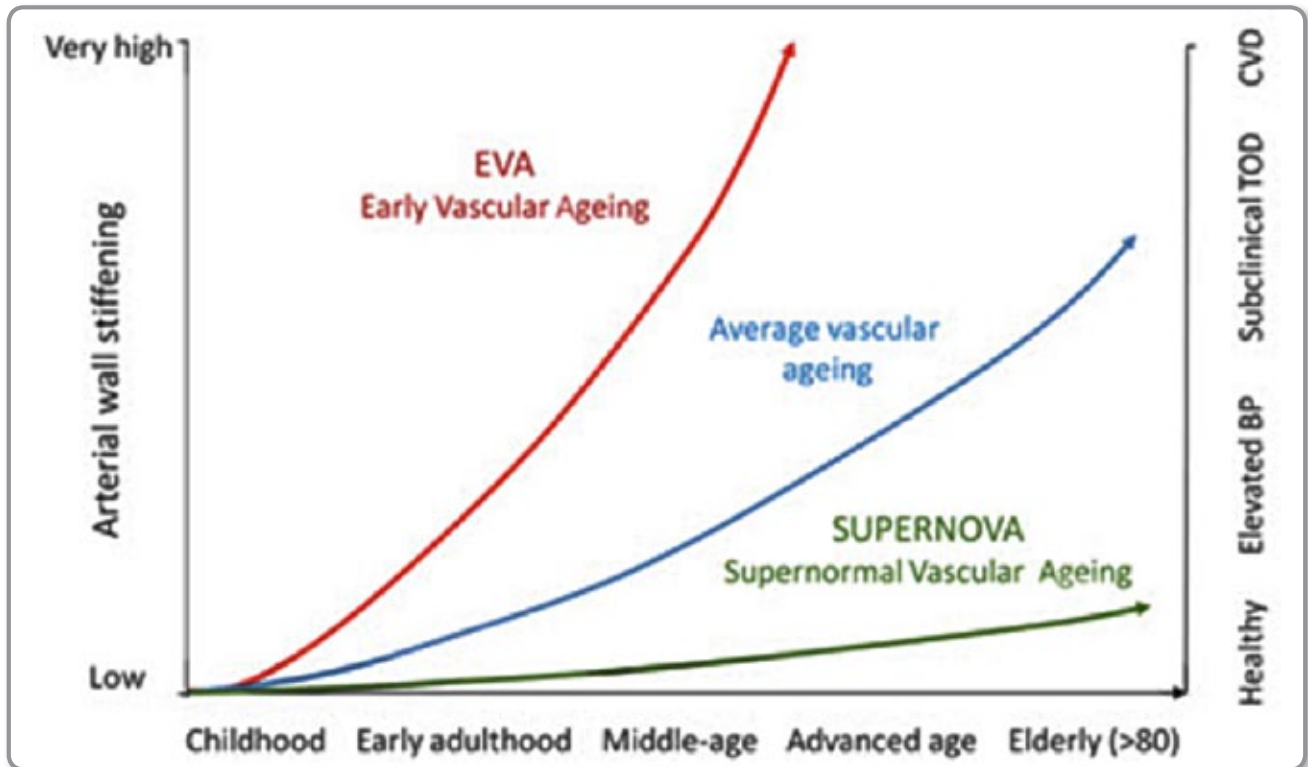
Datos antiguos

En conclusión, una gran proporción de pacientes con alto riesgo de ECV no son tratados adecuadamente con LLT. A pesar de que a menudo se los considera un riesgo equivalente, los pacientes con DM tienen tasas sustancialmente más bajas de prescripciones de LLT y C-LDL menos controlado que aquellos con ECV o DM CVD.



# Concepto de extremos en el envejecimiento vascular desde el envejecimiento vascular temprano hasta el envejecimiento vascular supernormal

Laurent S, Boutouyrie P, Guimarães Cunha P, Lacolley P, Nilsson PM. **Concept of Extremes in Vascular Aging From Early Vascular Aging to Supernormal Vascular Aging** *Hypertension*. 2019 Aug;74(2):218-228. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655. Epub 2019 Jun 17



Con el avance de la edad, los cambios en la pared arterial contribuyen a lo que se ha denominado envejecimiento vascular, y en algunos sujetos afectados prematuramente, incluso el envejecimiento vascular temprano (EVA). Hace varios años, se enumeraron varios componentes de EVA, incluida la arteriosclerosis, aterosclerosis y vasoconstricción en exceso, con su expresión clínica: rigidez arterial y aumento de la presión del pulso central, engrosamiento de la íntima de la carótida y disfunción endotelial, y aumento de la resistencia periférica total, respectivamente.

En esta revisión, se centran en la arteriosclerosis, es decir, en la rigidez arterial, por varias razones: esta es el más característico hallazgo clínico del proceso de envejecimiento del sistema arterial, su medición ha sido bien estandarizada

y está referenciada, y un incrementado número de estudios epidemiológicos ha analizado sus determinantes independientes. El aumento de la velocidad de la onda del pulso (PWV) es el sello distintivo establecido de la rigidez arterial y se ha sugerido ser uno de los mejores biomarcadores disponibles para calcular el riesgo CV prospectivo y el riesgo de mortalidad de un individuo.

La EVA se puede diagnosticar en sujetos que presentan una rigidez arterial anormalmente alta para su edad y sexo. En la presente revisión, proponen el concepto de envejecimiento vascular supernormal (SUPERNOVA). SUPERNOVA se puede diagnosticar en sujetos que presentan una rigidez arterial excepcionalmente baja para su edad y sexo. Abordaron el tema de las métricas y la definición de EVA y SUPERNOVA como dos extremos de la distribución del en-

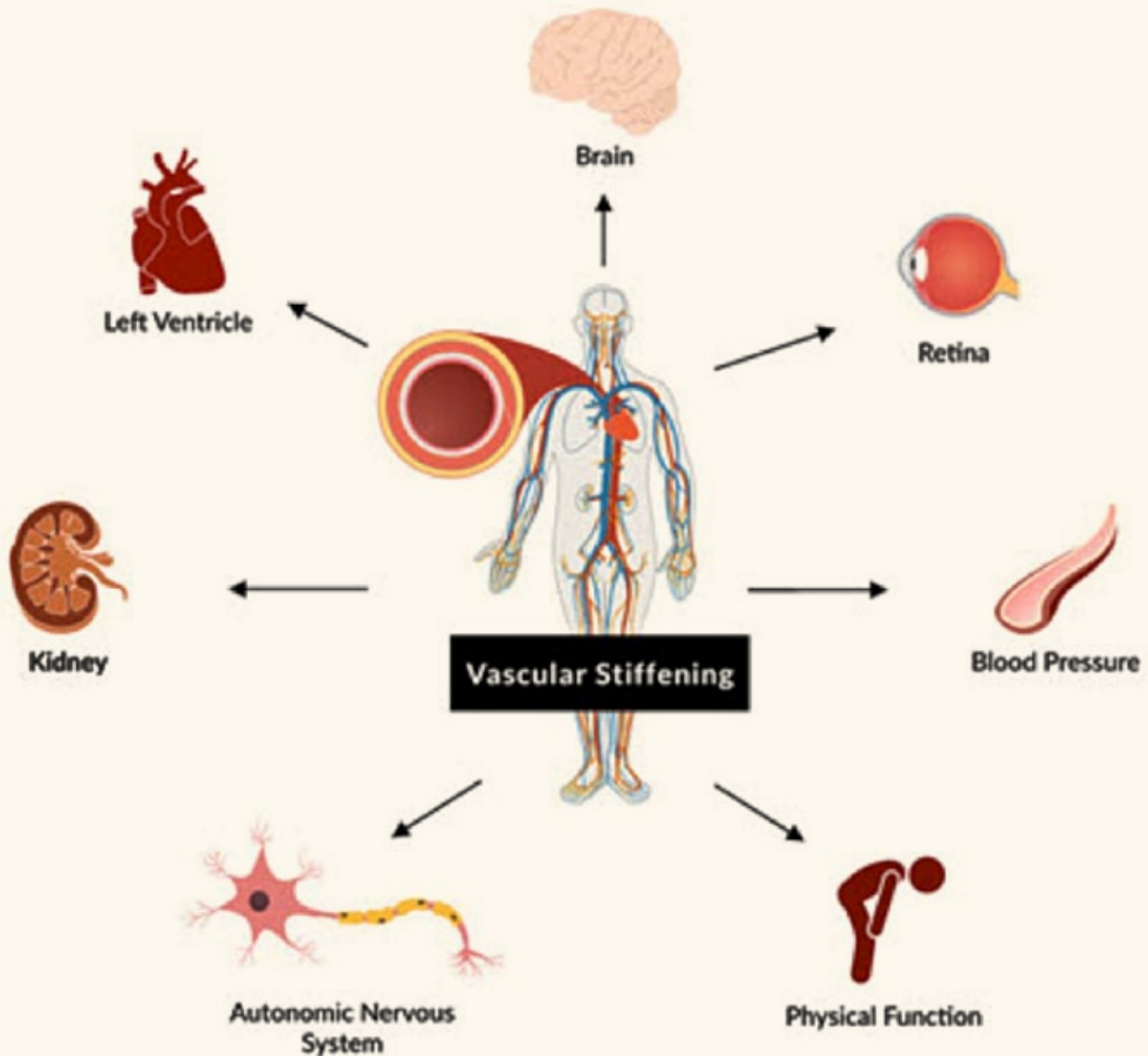
vejecimiento vascular. Discuten el concepto de extremos en la investigación cardiometabólica. Además, revisaron las bases moleculares y la mecanobiología de EVA y SUPERNOVA, en paralelo con sus determinantes epidemiológicos, genéticos y epigenéticos.

Finalmente, sugieren opciones terapéuticas e insisten en la necesidad de descubrir nuevos objetivos moleculares para frenar el envejecimiento arterial y proteger contra las complicaciones cardiovasculares. Al elegir el texto SUPERNOVA, se refieren a la vida de una supernova, una gran explosión que tiene lugar al final del ciclo de vida de una estrella. La relación entre la supernova y el agujero negro no está firmemente establecida, pero la teoría de la física afirma que en un agujero negro, el tiempo se ralentiza... como el envejecimiento de las arterias en sujetos SUPERNOVA.

## Efectos antienviejamiento del ejercicio aeróbico en las arterias sistémicas

Tanaka H. *Antiaging Effects of Aerobic Exercise on Systemic Arteries* *Hypertension*. 2019; 74:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13179.

*Quien esté siempre sentado y no haga ejercicio físico, -incluso si come solo alimentos sanos y sigue un consejo médico-, siempre estará enfermo y débil: Maimónides, filósofo judío medieval*



La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa número uno de muertes en los Estados Unidos y en la mayoría de los países industrializados. La incidencia de ECV aumenta notablemente con la edad avanzada. De hecho, la edad es el predictor más fuerte de riesgo CV en la mayoría de las estimaciones de riesgo.

Los eventos clínicos CV sintomáticos están precedidos por disfunción vascular años o décadas antes. Se ha establecido que los niveles más altos de actividad física regu-

lar están asociados con la reducción de los eventos CV y la mortalidad. En consecuencia, los niveles crecientes de actividad física son los enfoques de primera línea para prevenir y tratar la disfunción vascular y las enfermedades cardiometabólicas.

Los mecanismos precisos que subyacen a los efectos beneficiosos de la actividad física no están claros, pero se han atribuido a mejoras en los factores de riesgo de CV tradicionales, como la presión arterial, las lipoproteínas plasmáticas y la obesidad. Sin

embargo, la contribución de estos diversos factores de riesgo a la reducción del riesgo relacionado con la actividad física en la cardiopatía coronaria y la ECV es sorprendentemente pequeña, ya que solo del 35% al 60% puede explicarse mediante una lista completa de 7 factores de riesgo tradicionales. Las razones pueden ser que ninguno de estos factores de riesgo tradicionales mide las funciones de la vasculatura que desempeñan funciones importantes en la fisiopatología y la patogénesis de la ECV.

# Estatinas sobre los 65 años de edad

Eilat-Tsanani S, Mor E, and Schonmann Y, **Statin Use Over 65 Years of Age and All-Cause Mortality: A 10-Year Follow-Up of 19 518 People.** *J Am Geriatr Soc* 00:1-7, 2019

A medida que la esperanza de vida continúa aumentando, se espera que la carga de enfermedad cardiovascular incremente entre las personas mayores, lo que hace que la prevención CV en las personas mayores sea un tema de creciente interés e importancia para la salud pública. El objetivo del estudio fue explorar los efectos a largo plazo de la adherencia a las estatinas sobre la mortalidad y la morbilidad CV entre los adultos mayores.



morbilidad cardiovascular, ajustando los factores de riesgo cardiovascular y la morbilidad asociada como variables actualizadas en el tiempo.

El análisis incluyó a 19,518 adultos mayores seguidos durante 10 años (media = 9.7 años). Las tasas de mortalidad por todas las causas fueron 34% más bajas entre aquellos que se habían adherido al tratamiento con estatinas, en comparación con aquellos

que no lo hicieron (HR = .66; IC 95% = .56-.79). La adherencia a las estatinas también se asoció con menos eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (HR = .80; IC 95% = .71-.81). El beneficio del uso de estatinas no disminuyó entre los 75 años y fue evidente tanto para mujeres como para hombres.

En conclusión, la adherencia a las estatinas puede estar asociada con una reducción de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular entre los adultos mayores, independientemente de su edad y sexo.

Se trata de un estudio de cohorte poblacional que utiliza datos recopilados de forma rutinaria del Clalit Health Services Northern District de personas de 65 años o más que eran elegibles para la prevención CV primaria por un período de 10 años. Ajustaron los modelos de regresión de Cox para evaluar la asociación entre la adherencia al tratamiento con estatinas y la mortalidad por todas las causas y la

## ¿Continuar o detener las estatinas en pacientes mayores de 75 años

Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J* 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31362307>

El papel de la terapia con estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en personas mayores de 75 años sigue siendo un tema de debate con poca evidencia para apoyar o excluir el beneficio de este tratamiento..

¿Debe en prevención primaria, los pacientes de edad avanzada (> 75 años) ser tratados con estatinas o no? Los autores evaluaron el efecto de la interrupción de la estatina en los resultados CV en personas de 75 años previamente adherentes tratadas para prevención primaria.

Uso de datos recopilados en una base de datos del French National Healthcare; Se incluyeron pacientes que alcanzaron una edad de 75 años en 2012-2014, sin antecedentes de ECV y una tasa de posesión de estatinas de ≥80% en los 2 años anteriores. La interrupción de las estatinas se definió como el no uso de estatinas durante ≥tres meses. Los resultados fueron ingresos hospitalarios por un evento CV. Se agregaron correcciones para las covariables basales y variables en el tiempo (uso de drogas CV, comorbilidades e indicadores de fragilidad).

Las razones de riesgo ajustadas para la interrupción de las estatinas fueron: 1.33 (1.18–1.50) para cualquier evento CV; 1.46 (1.21–1.75) para un evento coronario, 1.26 (1.05–1.51) para un evento cerebro-



vascular y 1.02 (IC 95% 0.74–1.40) para otros eventos vasculares.

Los autores concluyeron que suspender las estatinas en pacientes de edad avanzada, sin antecedentes de ECV, se asoció con un aumento significativo del 33% en el riesgo de un evento de ECV. Se necesitan estudios futuros, incluidos estudios aleatorios, para confirmar estos hallazgos y apoyar la actualización y aclaración de las guías sobre el uso de estatinas para la prevención primaria en los ancianos.

## Estatinas en prevención primaria en mayores de 75 años

Kima K, Joo Leeb C, Shima Ch-Y, Kima J-S, Kima B-K, Parka S, et al. **Statin and clinical outcomes of primary prevention in individuals aged >75 years: The SCOPE-75 study.** *Atherosclerosis* 284 (2019) 31–36

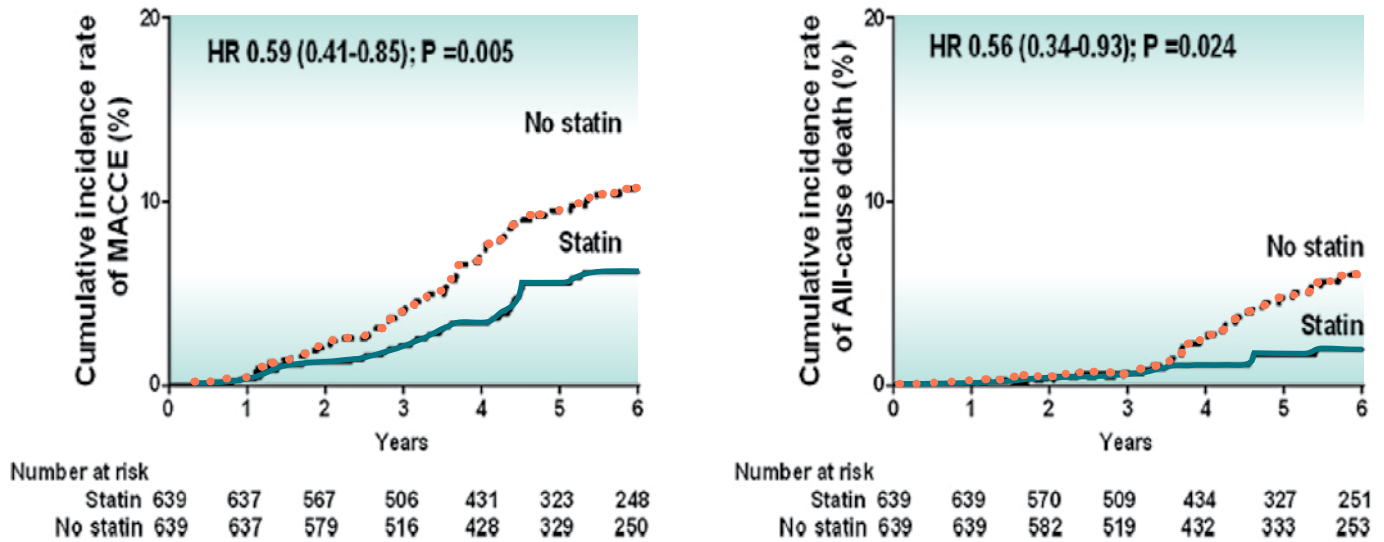


Fig. 2. Incidence of MACCE and all-cause death. MACCE: major adverse cardio- and cerebrovascular events.

Se dispone de datos limitados sobre el beneficio de las estatinas para la prevención primaria en los ancianos. El objetivo de este estudio es investigar si la estatina para la prevención primaria es eficaz para reducir el riesgo cardiovascular y la muerte por todas las causas en individuos de más de 75 años.

Realizaron un estudio retrospectivo, con puntaje de propensión y los datos se adquirieron entre 2005 y 2016 en un hospital universitario terciario. De los 6,414 pacientes examinados, 1,559 pacientes sin tratamiento previo con estatinas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica antes de la visita inicial se incluyeron. Después de igualar el puntaje de propensión, finalmente se analizaron 1,278 pacientes (639 usuarios de estatinas, 639 no usuarios de estatinas). Las variables de resultado primario incluyeron eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares (MACCE) y muerte por todas las causas. El MACCE incluyó muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, revascularización coronaria y accidente cerebrovascular no fatal o ataque isquémico transitorio.

En una media de seguimiento de 5.2 años, los usuarios de estatinas tuvieron tasas más bajas de MACCE (2.15 vs. 1.25 eventos / 100 personas / año; razón de riesgo, 0.59;  $p = 0.005$ ) y muerte por todas las causas (1.19 vs. 0.65 eventos / 100 persona-año; razón de riesgo, 0.56;  $p = 0.02$ ), así como niveles más bajos de lipoproteínas de baja densidad que los no usuarios. Las curvas de Kaplan-Meier revelaron tasas de eventos más bajas en usuarios de estatinas (razón de riesgo: 0.59 para MACCE y 0.56 para muerte por todas las causas). La incidencia de infarto de miocardio y revascularización coronaria fue menor en los usuarios de estatinas.

En conclusión, el tratamiento con estatinas para la prevención primaria se asoció claramente con un menor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte por todas las causas en personas mayores de 75 años. Estos resultados apoyan el uso más activo de estatinas en esta población.

## Consumo de carne, pescado, huevos y riesgo de enfermedad cardíaca isquémica

Key TJ, Appleby PN, Bradbury KE, Sweeting M, Wood A, Johansson I, et al; Consumption of Meat, Fish, Dairy Products, and Eggs and Risk of Ischemic Heart Disease A Prospective Study of 7198 Incident Cases Among 409885 Participants in the Pan-European EPIC Cohort. *Circulation*. 2019; 139:2835–2845. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038813

Existe incertidumbre acerca de la relevancia de los alimentos de origen animal para la patogénesis de la cardiopatía isquémica (IHD). Examinaron la carne, el pescado, los productos lácteos y los huevos y el riesgo de IHD en la cohorte paneuropea EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition). En este estudio prospectivo de 409,885 hombres y mujeres en 9 países europeos, la dieta se evaluó con cuestionarios validados y se calibró con recordatorios de 24 horas. Los lípidos y la presión arterial se midieron en una submuestra. Durante una media de 12.6 años de seguimiento, 7,198 participantes tuvieron un infarto de miocardio o murie-

ron de IHD. Las relaciones de los alimentos animales con riesgo se examinaron con regresión de Cox con ajuste para otros alimentos animales y covariables relevantes.

La razón de riesgo (HR) para IHD fue de 1.19 (IC 95%, 1.06-1.33) para un incremento de 100 g/día en la ingesta de carne roja y procesada, y esto se mantuvo significativo después de la exclusión de los primeros 4 años de seguimiento (HR, 1.25 [IC 95%, 1.09–1.42]). El riesgo se asoció inversamente con la ingesta de yogurt (HR, 0.93 [IC 95%, 0.89-0.98] por incremento de 100 g/día), queso (HR, 0.92 [IC 95%, 0.86-0.98] por 30 g/día incremento) y huevos (HR, 0.93

[IC 95%, 0.88–0.99] por incremento de 20 g/día); Las asociaciones con el yogur y los huevos fueron atenuadas y no significativas después de la exclusión de los primeros 4 años de seguimiento. El riesgo no se asoció significativamente con la ingesta de aves de corral, pescado o leche. En los análisis que modelaban las sustituciones dietéticas, el reemplazo de 100 kcal/d de carne roja y procesada con 100 kcal/d de pescado graso, yogur, queso o huevos se asoció con un riesgo ≈20% menor de IHD. El consumo de carne roja y procesada se asoció positivamente con la concentración sérica de c-LDL y la PA sistólica, y el consumo de queso se asoció inversamente con el c-LDL.



Los autores concluyen, el riesgo de IHD se asoció positivamente con el consumo de carne roja y procesada e inversamente con el consumo de yogurt, queso y huevos, aunque las asociaciones con el yogurt y los huevos pueden estar influenciadas por el sesgo de causalidad inversa. No está claro si las asociaciones con la carne procesada y roja y el queso reflejan la causalidad, pero fueron consistentes con las asociaciones de estos alimentos con el c-LDL y para las carnes rojas y procesadas con la presión arterial sistólica, que podría mediar tales efectos

**PERSPECTIVA CLÍNICA**  
**¿Qué es nuevo?**

- Siguieron la salud de 400,000 hombres

y mujeres en 9 países europeos durante 12 años para examinar la relevancia de la ingesta de alimentos de origen animal para la patogénesis de la cardiopatía isquémica.

- El mayor consumo de carne roja y procesada se asoció positivamente con el riesgo de IHD.
- El consumo de los otros alimentos animales examinados no se asoció positivamente con el riesgo; La ingesta

de pescado graso, yogurt, queso y huevos se asoció modesta e inversamente con riesgo.

**¿Cuáles son las implicaciones clínicas?**

- Una mayor ingesta de carne roja y procesada puede aumentar el riesgo de cardiopatía isquémica.
- Sustituir la carne roja y procesada por otros alimentos puede reducir el riesgo de cardiopatía isquémica.



# 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



Cardiopharm

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.

BOLICM190.025

## ADA actualiza sus estándares de atención médica en 3 áreas

Updates to the 2019 Standards of Medical Care in Diabetes Issued Today by the American Diabetes Association®. American Diabetes Association. 2019 July 31. <http://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2019/updates-standards-medical-care.html>



### PARA LLEVAR

Las últimas actualizaciones de la ADA a sus Estándares de "Vida" de atención médica en DM abordan:

- Liraglutida en jóvenes con diabetes tipo 2 (DM),
- Dulaglutida datos de resultados cardiovasculares, y
- La nueva métrica de «intervalo de tiempo» para usuarios de monitores continuos de glucosa.

### ACTUALIZACIONES CLAVE

- Luego de la aprobación de la FDA de la liraglutida para jóvenes  $\geq 10$  años con DM 2, la ADA ahora recomienda que se considere liraglutida para aquellos en quienes los blancos glucémicos no se alcanzan con metformina con o sin insulina basal sin antecedentes o antecedentes familiares de carcinoma medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple tipo 2.
- Se ha agregado información del estudio REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes), en el que la dulaglutida inyectable una vez a la semana redujo los riesgos de infarto de miocardio no mortal, ictus no fatal y muerte CV en adultos con DM 2 con y sin enfermedad CV establecida.
- La dulaglutida ahora se agrega a la lista de agentes agonistas de la GLP1 recomendados con beneficio cardiovascular, con el respaldo del Colegio Americano de Cardiología.
- Los estándares ahora incorporan el nuevo informe de consenso internacional sobre los objetivos de tiempo en el rango de monitoreo continuo de glucosa.

## Guías de prevención primaria de enfermedad CV

Arnett DK, Khera A, Blumenthal RS, 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Part 1, Lifestyle and Behavioral Factors. *JAMA Cardiology* Published online July 31, 2019

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) sigue siendo la principal causa de muerte en los Estados Unidos. La mayoría de las personas que desarrollan ASCVD tienen al menos 1 factor de riesgo principal, y muy pocos tienen niveles óptimos de todos los factores de riesgo y factores de conducta. El estilo de vida y los factores de conducta son la base de la prevención de ASCVD, y mantener hábitos saludables puede ayudar a preservar una buena salud cardiovascular a lo largo de la vida. La clave para una prevención efectiva es un enfoque integral, que enfatice un estilo de vida saludable y aborde todos los principales factores de riesgo.

Las guías 2019 del ACC/AHA sobre prevención primaria de enfermedades cardiovasculares incorpora pautas, declaraciones y documentos de consenso existentes en un único recurso integral para pacientes, profesionales de la salud y funcionarios de salud pública. Recomendaciones para prevenir la ASCVD, la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca en adultos, incluyen factores de estilo de vida (p. ej., nutrición, ejercicio o actividad física, sobrepeso y obesidad y consumo de tabaco) y factores asociados al tratamiento (p. ej., evaluación de riesgos, nivel de presión arterial, nivel de colesterol en sangre, diabetes y uso de aspirina). Este artículo se centra en factores de estilo de vida.

Esta guía fue desarrollada por el ACC y la AHA con un grupo compuesto por médicos, cardiólogos, investigadores de servicios de salud, epidemiólogos, internistas, enfermeras y un representante laico. Fue revisado por 2 revisores de estas organizaciones, 3 revisores de organizaciones patrocinadoras y 23 revisores de contenido individuales. Realizaron una revisión exhaustiva de pruebas que incluyó ensayos clínicos aleatorios, revisiones sistemáticas, metanálisis y grandes estudios de cohorte de alta calidad y estudios observacionales. Se evaluaron las guías anteriores del ACC / AHA, así como las revisiones del grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU.

No existe un daño claro asociado con las mejoras en el estilo de vida. Sin embargo, los beneficios a corto y largo plazo sobre los factores de riesgo de ASCVD y los eventos de ASCVD pueden ser sustanciales. La atención centrada en el paciente es un aspecto fundamental de esta guía y una parte esencial de su implementación efectiva.

### RECOMENDACIONES PRINCIPALES:

- La atención en equipo es un enfoque efectivo para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.
- Los determinantes sociales de la salud deben incorporarse en la toma de decisiones compartida para optimizar la atención preventiva.
- Las personas deben consumir una dieta saludable que enfatice la ingesta de vegetales, frutas, nueces, granos integrales y pescado.
- Las personas deben realizar al menos 150 minutos por semana de actividad física de intensidad moderada acumulada o 75 minutos por semana de actividad física de intensidad vigorosa.
- Los profesionales de la salud deben identificar a las personas con sobrepeso u obesidad y brindar asesoramiento e intervenciones integrales de estilo de vida, incluida la restricción calórica, para lograr y mantener la pérdida de peso.
- Todos los adultos deben ser evaluados en cada visita sobre el consumo de tabaco, y aquellos que consumen tabaco deben recibir asistencia y se les recomienda encarecidamente que lo dejen.

## Metformina y resultados clínicos en DM2

Bergmark BA, Bhatt DL, McGuire DK, Cahn A, Mosenzon O, Steg PhG, et al and on behalf of the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators **Metformin Use and Clinical Outcomes among Patients with Diabetes with or without Heart Failure or Kidney Dysfunction: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial** *Circulation* 2019;Jul 31:[Epub ahead of print]. 31 Jul 2019<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040144>Circulation.;

La metformina es la terapia de primera línea para la DM2, aunque sus efectos sobre el sistema cardiovascular (CV) no están comprobados. En este análisis post hoc, los pacientes del SAVOR-TIMI 53 con muestras de biomarcadores basales (n = 12,156) fueron clasificados como Siempre versus Nunca tomando metformina durante el período de prueba. Las asociaciones entre la exposición a la metformina y los resultados se estimaron utilizando el modelo Cox de probabilidad inversa de ponderación del tratamiento para el punto final compuesto de muerte CV, infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular isquémico, así como muerte CV y mortalidad por todas las causas con inclusión de biomarcadores como covariables.

De los 12,156 pacientes con muestras de biomarcadores basales, 8,971 (74%) tenían exposición a metformina, 1,611 (13%) tenían insuficiencia cardíaca previa y 1,332 (11%) tenían ERC moderada (TFGe  $\leq 45$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>). El uso de metformina no mostró diferencia en el riesgo para el punto final compuesto (HR 0,92; IC 95%: 0,76-1,11), pero sí hubo un menor riesgo de mortalidad por todas las causas (HR 0,75; IC 95%: 0,59-0,95). No hubo una relación significativa entre el uso de metformina y estos puntos finales en pacientes con insuficiencia cardíaca previa o ERC moderada a severa.

En conclusión, en una cohorte de 12,156 pacientes con DM2 y alto riesgo CV, el uso de metformina se asoció con tasas más bajas de mortalidad por todas las causas, incluso después del ajuste por variables clínicas y biomarcadores, pero no tasas más bajas del punto final compuesto de muerte CV, IM o ictus. Esta asociación fue más evidente en pacientes sin insuficiencia cardíaca previa o ERC moderada a severa..

### PERSPECTIVA:

En el seguimiento de 10 años de 2008 del United Kingdom study (Lancet 1998) del "control intensivo de glucosa", en comparación con la dieta, el grupo relativamente pequeño de metformina tuvo una mayor reducción del efecto heredado de los resultados de reducción de DM, muertes por DM, IM y mortalidad general, que fue casi dos veces mayor que la sulfonilurea y la insulina. Los metanálisis posteriores, incluido el presente estudio, no han confirmado el beneficio. Teniendo en cuenta que la metformina es el agente hipoglucémico de primera elección en DM2 con y sin enfermedad CV aterosclerótica, y su falta de valor en IC y ERC en este estudio, como sugieren los autores, existe la necesidad de un ensayo aleatorizado con potencia adecuada en estos pacientes de riesgo.

# Estudio REGARDS: Diferencias por sexo en hipertensión e ictus

Madsen TE, Howard G, Kleindorfer DO, Furie KL, Oparil S, Manson JAE, et al. **Sex Differences in Hypertension and Stroke Risk in the REGARDS Study A Longitudinal Cohort Study.** Originally published 13 Aug 2019 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12729> *Hypertension*. ;0

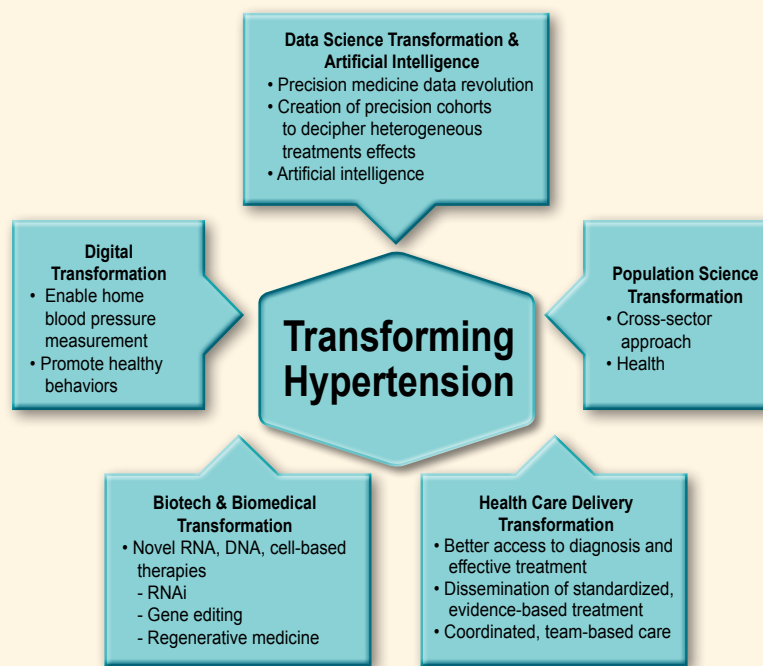
Se sabe poco sobre si la relación entre la hipertensión y el accidente cerebrovascular isquémico difiere según el sexo. Los autores examinaron las diferencias de sexo en la asociación entre la gravedad de la hipertensión y el tratamiento y el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. Utilizaron un estudio de cohorte longitudinal en los Estados Unidos, con sobremuestreo de individuos negros y aquellos que viven en el cinturón del ictus.

Se incluyeron 26,461 participantes reclutados de 2003 a 2007 sin ictus prevalente al inicio del estudio. El resultado principal fue la incidencia de ictus isquémico determinado mediante vigilancia telefónica (con adjudicación del médico por sospecha de eventos). Se utilizó la regresión de riesgos proporcionales para evaluar la asociación específica por sexo entre la PA sistólica y el accidente cerebrovascular y entre las clases de medicamentos antihipertensivos y el accidente cerebrovascular después del ajuste respectivo

Entre los participantes (55.4% mujeres, 40.2% negros), hubo 1,084 eventos de accidente cerebrovascular isquémico confirmados. En el modelo ajustado, el riesgo de ictus por cada nivel de hipertensión (PAS/ referente <120 mmHg /120–129 mmHg /130–139 mmHg/>140 mmHg) fue mayor en las mujeres (HR, 1.25; IC 95%, 1.16–1.34) que los hombres (HR, 1.14; IC 95%, 1.05–1.23; término de interacción sexo-PAS,  $P = 0.09$ ). En comparación con ningún medicamento, con cada clase adicional de medicamentos, el riesgo de ictus aumentó en un 23% (HR, 1.23; IC 95%, 1.14–1.33) para las mujeres y 21% (HR, 1.21; IC 95%, 1.12–1.3) para hombres ( $P = 0.79$ ). Puede justificarse más trabajo sobre los mecanismos biológicos para las diferencias de sexo en el riesgo de accidente cerebrovascular asociado con la gravedad de la hipertensión y la necesidad de pautas clínicas específicas de sexo.

# Futuro de la HIPERTENSIÓN

Dzau VJ, Balatbat CA. **Future of Hypertension The Need for Transformation.** *Hypertension*. 2019;74:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13437.



La hipertensión es uno de los desafíos de salud pública más apremiantes. Es reconocido como el mayor contribuyente a la carga mundial de enfermedad. A nivel mundial, en 2015, 1.13 mil millones de adultos tenían presión arterial elevada (definida como presión arterial sistólica [PAS] de 140 mmHg o más alta o presión arterial diastólica de 90 mmHg o más alta). En 2015, más del 19% de todas las muertes estaban relacionadas con PAS elevada (> 115 mmHg).

La carga global de la hipertensión ha ido creciendo con el tiempo, en gran medida debido al crecimiento de la población, los cambios en el estilo de vida y el envejecimiento. El número de adultos con PA elevada (PAS de 140 mmHg o superior o PAD de 90 mmHg o superior) aumentó de 594 millones en 1975 a 1.13 mil millones en 2015, con un aumento en gran medida en los países de ingresos bajos y medios. Aproximadamente el 75% de las personas con hipertensión (1.04 mil millones) viven en países de bajos y medianos ingresos. Asimismo, las muertes por PAS elevada aumentaron en un promedio de 1.6% por año entre 1990 y 2015. Cuando se estratificó por estado de desarrollo según lo medido por el índice sociodemográfico, los países con un estado de desarrollo más bajo mostraron mayores aumentos en el número de muertes relacionadas con la PAS elevada que los países más desarrollados. El mayor aumento porcentual de muertes relacionadas con la PAS elevada entre 1990 y 2015 ocurrió en países de nivel medio a bajo (107%).

De manera alarmante, la hipertensión se controla en menos de una quinta parte de los pacientes en todo el mundo. Además, existen grandes disparidades globales en el conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión, con desafíos particularmente agudos en los países de ingresos bajos y medios que en los países de altos ingresos.

En conclusión, la hipertensión es uno de los desafíos de salud pública más importantes y el mayor contribuyente a la carga mundial de la enfermedad. Mejorar los resultados de salud en todo el mundo requerirá una acción global concertada para abordar la carga de la hipertensión. El campo de la hipertensión necesita transformación (Figura). Su futuro dependerá de la convergencia exitosa de datos digitales y ciencias biotecnológicas y biomédicas, junto con su implementación en la prestación de asistencia sanitaria con nuevos modelos de prestación y la estrategia efectiva para la salud de la población.



## Control de hipertensión y lesión en materia blanca

The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group **Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions** *JAMA*. 2019; 322(6):524-534. doi:10.1001/jama.2019.10551

**E**l efecto de la disminución intensiva de la presión arterial sobre la salud del cerebro sigue siendo incierto. El objetivo fue evaluar la asociación del tratamiento intensivo de la PA con la lesión de la sustancia blanca cerebral y los volúmenes cerebrales.

Se trata de un subestudio de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de adultos hipertensos de 50 años o más sin antecedentes de diabetes o accidente cerebrovascular en 27 sitios en los Estados Unidos. La asignación al azar comenzó el 8 de noviembre de 2010. El ensayo general se detuvo temprano debido al beneficio de su resultado primario (un compuesto de eventos CV) y la mortalidad por todas las causas al 20 de agosto de 2015. La resonancia magnética cerebral (IRM) se realizó en un subconjunto de participantes al inicio del estudio (n = 670) y a los 4 años de seguimiento (n = 449); La fecha final de seguimiento fue el 1 de julio de 2016.

Los participantes fueron asignados al azar a un objetivo de PA sistólica (PAS) de menos de 120 mm Hg (tratamiento intensivo, n = 355) o menos de 140 mm Hg (tratamiento estándar, n = 315). El resultado primario fue el cambio en el volumen total de lesiones de sustancia blanca desde el inicio. El cambio en el volumen cerebral total fue un resultado secundario.

Entre 670 pacientes reclutados que tenían resonancia magnética basal (edad media, 67.3 [DE, 8,2] años; 40.4% mujeres), 449 (67.0%) completaron la resonancia magnética de seguimiento en una media de 3.97 años después de la aleatorización, después de un período medio de intervención de 3.40 años. En el grupo de tratamiento intensivo el volumen medio de la lesión de la sustancia blanca aumentó de 4.57 a 5.49 cm<sup>3</sup> (diferencia, 0.92 cm<sup>3</sup> [IC 95%, 0.69 a 1.14]) versus un aumento de 4.40 a 5.85 cm<sup>3</sup> (diferencia, 1.45 cm<sup>3</sup> [IC 95%, 1.21 a 1.70]) en el grupo de tratamiento estándar (diferencia de cambio entre grupos, -0.54 cm<sup>3</sup> [IC 95%, -0.87 a -0.20]). El volumen cerebral total promedio disminuyó de 1134.5 a 1104.0 cm<sup>3</sup> (diferencia, -30.6 cm<sup>3</sup> [IC 95%, -32.3 a -28.8]) en el grupo de tratamiento intensivo versus una disminución de 1134.0 a 1107.1 cm<sup>3</sup> (diferencia, -26.9 cm<sup>3</sup> [95% IC, 24.8 a 28.8]) en el grupo de tratamiento estándar (diferencia de cambio entre grupos, -3.7 cm<sup>3</sup> [IC 95%, -6.3 a -1.1]).

En conclusión, entre los adultos hipertensos, el objetivo de una PAS de menos de 120 mm Hg, en comparación con menos de 140 mm Hg, se asoció significativamente con un aumento menor en el volumen de la lesión de la sustancia blanca cerebral y una mayor disminución en el volumen cerebral total, aunque las diferencias eran pequeños. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01206062

### PUNTOS CLAVE

**Pregunta** ¿El tratamiento intensivo de la PA está asociado con una menor progresión de la enfermedad isquémica de los vasos pequeños, como lo refleja el volumen de la lesión de la sustancia blanca cerebral?

**Hallazgos** En este subestudio de un ensayo clínico aleatorizado de 449 pacientes hipertensos con imágenes de resonancia magnética cerebral longitudinal, el manejo intensivo de la PA a un objetivo de menos de 120 mm Hg, frente a menos de 140 mm Hg, se asoció con un aumento menor en la materia blanca volumen de la lesión (0.92 cm<sup>3</sup> frente a 1.45 cm<sup>3</sup>).

**Significado** Un manejo más intensivo de la PA se asoció con una menor progresión de la enfermedad isquémica de los vasos pequeños cerebrales, aunque la diferencia fue pequeña.

## Asociación de variabilidad de PA y riesgo de ESRD

Bae EH, Lim SY, Han K-D, Oh TR, Choi HS, Kim CS, et al. **Association Between Systolic and Diastolic Blood Pressure Variability and the Risk of End-Stage Renal Disease.** *Hypertension* 2019; 74:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13422.

**D**atos recientes sugieren que la variabilidad de la presión arterial (PA) de visita a visita se asocia con eventos cardiovasculares. Evaluaron el papel de la variabilidad de la PA como determinante de la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD).

Utilizando datos representativos a nivel nacional del Sistema Nacional de Seguro de Salud de Corea, se inscribieron 8,199,089 sujetos durante 2009 a 2010 que estaban libres de ESRD y se sometieron a  $\geq 3$  exámenes de salud durante 2005 a 2010 hasta finales de 2017. Se midió la variabilidad de la PA utilizando el coeficiente de variación, SD y variabilidad independiente de la media.

El resultado primario fue el desarrollo de ESRD, definido como una combinación del código de enfermedad relevante y el inicio de la terapia de reemplazo renal. La prueba  $\chi^2$ , t test y log-rank test se utilizaron en el análisis estadístico. Hubo 16,567 casos de ESRD durante una media de seguimiento de  $7.89 \pm 0.88$  años. El cuartil más alto de PA sistólica o diastólica mostró una mayor tasa de incidencia de ESRD en comparación con los otros 3 cuartiles. Se incrementó en pacientes con el cuartil más alto de variabilidad de la PA sistólica y diastólica. Entre los pacientes con el cuartil más alto de variabilidad de la PA sistólica y diastólica, el grupo de hipertensión no controlada ( $>140/90$  mmHg) que tomaba medicación antihipertensiva mostró la tasa de incidencia más alta de ESRD.

Estos resultados fueron consistentes al modelar la variabilidad de la PA utilizando el coeficiente de variación, la desviación estándar y la variabilidad independientemente de la media y en varios análisis de sensibilidad

### NOVEDAD Y SIGNIFICADO

#### ¿Qué es nuevo?

- Este es el primer estudio de la relación entre la variabilidad de la PA diastólica y el desarrollo de enfermedad renal en etapa terminal en una gran población general que utilizó una base de datos nacional longitudinal bien establecida y validada durante aproximadamente 8 años.
- Este estudio demostró un mayor impacto tanto de la PA sistólica como de las variaciones de la PA diastólica en grupos controlados y no controlados. Podemos suponer que la fluctuación del nivel de PA per se, no el medicamento o las enfermedades subyacentes, podría haber afectado el resultado.

#### ¿Qué es relevante?

- Estos hallazgos sugieren que la mayor variabilidad de la PA sistólica y diastólica aumenta el riesgo de enfermedad renal en etapa terminal sinérgicamente en la población general.

### Resumen

- Las variaciones de la PA sistólica y diastólica se asociaron independientemente con una mayor incidencia de enfermedad renal en etapa terminal en la población general, y se incrementó cuando ambas variaciones juntas estaban presentes.

## Efecto de clase de los iSGLT2

Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, Lerma EV, Rangaswami J, Lepor NE, et al. **Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes** *Cardiovasc Diabetol* (2019) 18:99 <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0903-4>

Los cuatro estudios recientes de inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2): DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events), CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients—Removing Excess Glucose), CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), y explorar los determinantes potenciales para sus resultados cardiovasculares, renales y de seguridad.

Las tasas de eventos de resultados renales compuestos por 1000 pacientes-año para drogas y placebo, así como las correspondientes reducciones de riesgo relativo, fueron 3.7, 7.0, 47%; 5.5, 9.0, 40%; 6.3, 11.5, 46%; 43.2, 61.2, 30% para DECLARE-TIMI 58, CANVAS, EMPA – REG OUTCOME y CREDENCE, respectivamente (las definiciones de eventos variaron entre los ensayos). Las principales tasas de eventos cardiovasculares adversos (CV) por 1000 pacientes-año para drogas y placebo, así como las correspondientes reducciones de riesgo relativo, fueron 22.6, 24.2, 7%; 26.9, 31.5, 14%; 37.4, 43.9, 14%; 38.7, 48.7, 20% para DECLARE-TIMI 58, CANVAS, EMPA– REG OUTCOME y CREDENCE, respectivamente. DECLARE-TIMI 58

Característica	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE-TIMI 58
Pacientes n	7020	10 142	17 160
Edad: años, media	63.1	63.3	63.9
Mujeres: n (%)	2004 (28.5)	3633 (35.8)	6422 (37.4)
Tiempo de seguimiento: años, mediana	3.1	2.4	4.2
Medicamento	Empagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina
Dosis	10 mg, 25 mg (una diaria)	100 mg, 300 mg (una diaria)	10 mg (una diaria)
Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida: n (%)	7020 (100)	6656 (65.6)	6974 (40.6)
Pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca: n (%)	706 (10.1)	1461 (14.4)	1724 (10.0)
Pacientes con TEG <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> : n (%)	1819 (25.9)	2039 (20.1)	1265 (7.4)

TFG: tasa de filtrado glomerular estimada.

tuvo la menor cantidad de eventos cardiorenales y CREDENCE más. Presumiblemente, estas diferencias se debieron a los criterios de inclusión variables que dieron como resultado que DECLARE-TIMI 58 tuviera la mejor función de filtración renal basal y CREDENCE la peor (tasa de filtración glomerular media estimada 85.2, 76.5, 74, 56.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> para DECLARE-TIMI 58, CANVAS, EMPA – REG OUTCOME y CREDENCE, respectivamente). Además, CREDENCE tuvo tasas considerablemente más altas de albuminuria (las relaciones de albúmina-creatinina en orina (UACR) fueron 927, 12.3 y 13.1 mg/g para

CREDENCE, CANVAS y DECLARE-TIMI 58, respectivamente; el EMPA-REG OUTCOME tuvo 59.4% un UACR30-300, 11.0% UACR >300 mg/g)

En conclusión, la dapagliflozina, la empagliflozina y la canagliflozina tienen efectos de clase biológicamente plausibles y consistentes interna y externamente sobre los resultados cardiorenales. La función de filtración renal basal y el grado de albuminuria son los indicadores de riesgo más significativos para los eventos CV y renales. Por lo tanto, estos dos factores también anticipan el mayor beneficio clínico para los iSGLT2.

## El colesterol LDL pobre predictor de ASCVD recurrente

Ohm J, Hjelm Dahl P, Skoglund PH, Discacciati A, Sundström J, Hambraeus K, et al. **Lipid levels achieved after a first myocardial infarction and the prediction of recurrent atherosclerotic cardiovascular disease.** *Int J Cardiol* 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31303394>

Se discuten las metas de C-LDL después del infarto de miocardio (IM), y la importancia de alcanzar los niveles de lípidos en la sangre para predecir un primer evento de enfermedad cardiovascular aterosclerótica recurrente (rASCVD) después del IM no está clara.

El registro SWEDEHEART es una recopilación nacional exhaustiva de datos clínicos en los pacientes con con primer IM con protocolos de seguimiento estándar programados a intervalos de 4 a 14 semanas. Se incluyeron pacientes (N = 25,634) entre 2005 y 2013. Para este análisis, el criterio de valoración primario fue el riesgo de rASCVD (infarto de miocardio no mortal o muerte por enfermedad coronaria o ictus isquémico fatal o no fatal) y si los cambios en CT, LDL, HDL y TG. pueden predecir los eventos rASCVD.

Las estatinas fueron utilizadas por el 96.9% de los pacientes, y durante un seguimiento medio de 4.1 años 2,173 pacientes tuvieron un evento recurrente. El valor predictivo agregado de los cambios en las fracciones lipídicas tuvo un desempeño pobre, y los cambios CT y c-LDL en la primera visita de seguimiento tuvieron asociaciones modestas con el punto final primario; solo el quinto quintil frente al primer quintil demostró ser significativo, en contraste con los TG y c-HDL para los cuales el tercer, quinto, quintil en comparación con el primer, se asoció con un riesgo significativamente mayor de sufrir un rASCVD.

Siguiendo las observaciones en esta cohorte nacional de los pacientes con primer IM, el valor agregado de medir C-LDL fue de beneficio limitado para predecir el riesgo incremental. En un análisis complementario, utilizando

un C-LDL de <1.8 mmol / L (n = 8,329) como categoría de referencia, solo la cuarta categoría tope con C-LDL ≥ 4.0 mmol / L (n = 621) se asoció con un aumento de riesgo de rASCVD. Aunque el c-HDL y los TG tuvieron un rendimiento ligeramente mejor, los autores concluyeron que agregar fracciones lipídicas al modelo de riesgo estándar tuvo un desempeño deficiente; reflejado por una estadística C <0.6. Los cambios en C-LDL proporcionan solo una guía limitada para detectar pacientes de alto riesgo en la visita de rutina temprana post IM.

En base a estos hallazgos, los autores cuestionan el valor agregado de los tratamientos que apuntan a intensificar las reducciones de C-LDL con intervenciones farmacológicas relativamente caras para reducir el C-LDL.

# Prevención primaria de DM2 y ASCVD

Rosenzweig JL, Bakris GL, Berglund LF, Hivert M-F, Horton ES, Kalyani RR, et al **Primary Prevention of ASCVD and T2DM in Patients at Metabolic Risk: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline.** *J Clin Endocrinol Metab*, September 2019, 104(9):3939–3985

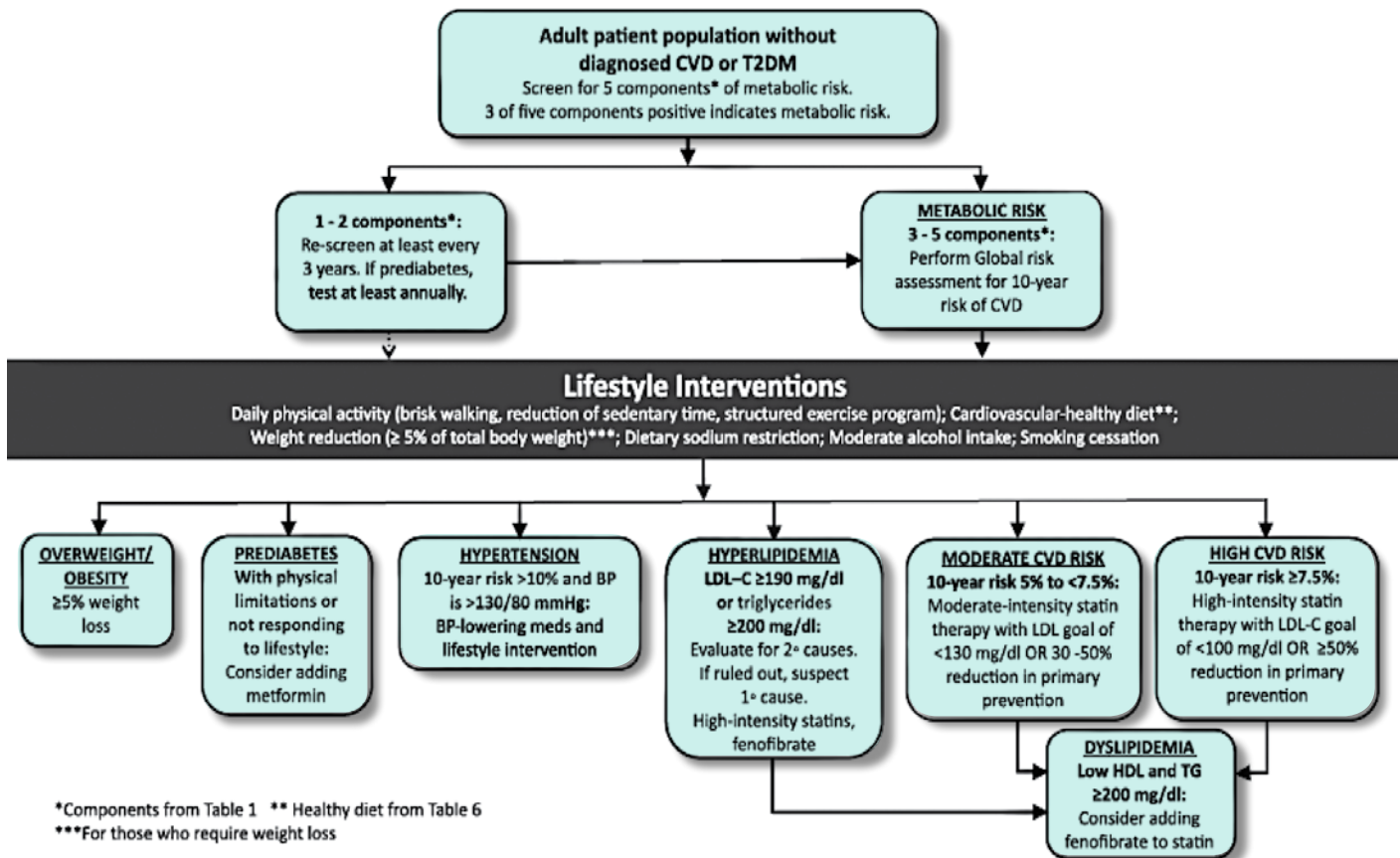


Figure 1. Flowchart for the assessment and treatment of metabolic risk.

El objetivo es desarrollar guías de práctica clínica para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en individuos con riesgo metabólico de desarrollar estas condiciones.

**Conclusiones:** Los proveedores de atención médica deben incorporar exámenes de detección e identificación regulares de las personas con riesgo metabólico (con mayor riesgo de ASCVD y DM2) con medición de la presión arterial, circunferencia de la cintura, perfil de lípidos en ayunas y glucosa en sangre.

Las personas identificadas con riesgo metabólico deben someterse a una evaluación de riesgo global de 10 años para ASCVD o enfermedad coronaria para determinar los objetivos de la terapia para la reducción de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B.

- La hipertensión debe tratarse con los objetivos descritos en esta guía.

- Las personas con prediabetes deben someterse a pruebas al menos una vez al año para determinar su progresión a diabetes y remitirlas a programas de asesoramiento conductual de dieta intensiva y actividad física.

Para la prevención primaria de ASCVD y T2DM, el Comité de Redacción recomienda que el manejo del **estilo de vida** sea la primera prioridad. Los programas de comportamiento deben incluir un patrón **dietético saludable y restricción de sodio**, así como un estilo de vida activo con caminata diaria, tiempo sedentario limitado y un programa estructurado de actividad física, si corresponde. Las personas con exceso de peso deben aspirar a **perder >5% del peso corporal inicial** en el primer año. Los cambios de comportamiento deben estar respaldados por un programa integral integrado por intervencionistas capacitados y reforzado por proveedores de atención primaria.

La terapia farmacológica y médica se puede usar además de la modificación del estilo de vida cuando no se alcanzan los objetivos recomendados.

## Estatinas lipofílicas y riesgo de carcinoma hepatocelular

Simon TG, Duberg A-S, Aleman S, Hagstrom H, Nguyen LH, Khalili H, et al. **Lipophilic Statins and Risk for Hepatocellular Carcinoma and Death in Patients With Chronic Viral Hepatitis: Results From a Nationwide Swedish Population.** *Ann Intern Med.* 2019. DOI: 10.7326/M18-2753

Medication	Dose Equivalent	Pharmacotherapeutic Factor	Metabolism	Metabolites
Rosuvastatin (Crestor®)	2.5 mg	Hydrophilic	CYP2C9	Active (minor) metabolite
Atorvastatin (Lipitor®)	5 mg	Lipophilic	P450 3A4 (CYP3A4)	Active metabolite
Simvastatin (Zocor®) <sup>a</sup>	10 mg	Lipophilic	P450 3A4 (CYP3A4)	Active metabolite
Lovastatin (Altoprev®, Mevacor®)	20 mg	Lipophilic	P450 3A4 (CYP3A4)	Active metabolite
Pravastatin (Pravachol®)	20 mg	Hydrophilic	Renal metabolism	No active metabolites
Fluvastatin (Lescol®, Lescol® XL)	40 mg	Lipophilic	CYP2C9	No active metabolites
Pitavastatin (Livalo®)	1 mg	Lipophilic	Little metabolism by CYP3A4	No active metabolites

Se desconoce si el tipo de estatina influye en la incidencia o mortalidad del carcinoma hepatocelular (CHC) en la infección crónica por el virus de la hepatitis B o C. El objetivo fue evaluar la relación entre el uso de estatinas lipofílicas o hidrofílicas y la incidencia y mortalidad de CHC en una población nacional con hepatitis viral.

Estudio de puntuación de propensión prospectiva (PS): cohorte igualada realizado en Suecia (2005 a 2013) en 16, 668 adultos (8,334 con estatinas [6,554 lipofílicas y 1,780 hidrofílicas] y 8,334 no usuarios) entre 63, 279 adultos elegibles. Mediciones: Tiempo para el incidente HCC, determinado a partir de registros validados. El uso de estatinas se definió a partir de recetas surtidas como 30 o más dosis diarias definidas acumulativas (cDDD).

En comparación con no usuarios emparejados, el riesgo de CHC a 10 años fue significativamente menor entre los usuarios de estatinas lipofílicas (8.1% vs. 3.3%; diferencia de riesgo absoluto [RD], -4.8 puntos porcentuales [IC 95%, -6.2 a -3.3 puntos porcentuales]; razón de riesgo de subdistribución ajustado [aHR], 0.56 [IC, 0.41 a 0.79]) pero no usuarios de estatinas hidrofílicas (8.0% vs 6.8%; RD, -1,2 puntos porcentuales [IC, -2.6 a 0.4 puntos porcentuales]; aHR, 0.95 [IC: 0.86 a 1.08]. La asociación inversa entre las estatinas

lipofílicas y el riesgo de CHC parecía ser dependiente de la dosis. En comparación con los no usuarios, el riesgo de CHC a 10 años fue más bajo con 600 o más CDDD de estatinas lipofílicas (8.4% vs. 2.5%; RD, -5.9 puntos porcentuales [IC, -7.6 a -4.2 puntos porcentuales]; aHR, 0.41 [IC, 0.32 a 0.61]), y la mortalidad a 10 años fue significativamente menor entre ambos lipofílicos (15.2% vs. 7.3%; RD, -7.9 puntos porcentuales [IC, -9.6 a -6.2 puntos porcentuales]) e hidrofílicos (16.0% vs. 11.5%; RD, -4.5 puntos porcentuales [IC, -6.0 a -3.0 puntos porcentuales]) usuarios de estatinas.

Limitación: Falta de datos de vigilancia de lípidos, fibrosis o CHC

En conclusión, en una cohorte de hepatitis viral a nivel nacional, las estatinas lipofílicas se asociaron con una incidencia y mortalidad de CHC significativamente reducida. No se encontró una asociación entre las estatinas hidrofílicas y el riesgo reducido de CHC. Se necesita más investigación para determinar si la terapia con estatinas lipofílicas es factible para la prevención del CHC

## ¿Qué pacientes con DM obtienen un beneficio CV de la modificación intensiva del estilo de vida?

de Vries TI, Dorresteijn JAN, van der Graaf Y, Visseren FLJ, Westerink J. **Heterogeneity of Treatment Effects From an Intensive Lifestyle Weight Loss Intervention on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes: Data From the Look AHEAD Trial.** *Diabetes Care.* 2019 Aug 15 [Epub ahead of print]. doi: 10.2337/dc19-0776. PMID: 31416897



**E**l objetivo fue explorar la presencia de heterogeneidad del efecto del tratamiento (HTE) de una intervención intensiva en el estilo de vida sobre la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en pacientes con sobrepeso u obesidad con DM 2, e identificar las características del paciente asociadas con el efecto del tratamiento individual.

### PARA LLEVAR

Una intervención intensiva de estilo de vida dirigida a la pérdida de peso puede reducir los eventos cardiovasculares (CV) en pacientes seleccionados, pero puede ser perjudicial para otros.

### POR QUÉ ESTO IMPORTA

El estudio Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) finalizó prematuramente en 2012 debido a la inutilidad después de una media de seguimiento de 9.6 años.

La intervención en el estilo de vida produjo mayores reducciones en la pérdida de peso, HbA1c y factores de riesgo CV

frente a los controles, pero no hubo una diferencia general en los eventos CV / mortalidad.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Fueron 4901 participantes del Look AHEAD divididos en cuartiles del efecto del tratamiento predicho, características predictivas analizadas.

Financiación: NIH.

### RESULTADOS CLAVE

- La media del riesgo inicial estimado a 10 años de eventos CV adversos mayores fue del 15% en los controles (n = 2,453) y -1,3% para el grupo de intervención de estilo de vida, pero este último varió de -39% a + 43%.
- Beneficio de intervención encontrado para el cuartil 1: HR, 0.64 (IC 95%, 0.49-0.83).
- Sin beneficio significativo para los cuartiles 2 y 3: HR 0.81 (0.58-1.14) y 1.13 (95% IC, 0.80-1.60), respectivamente.

- Efecto detrimental encontrado en el cuartil 4: HR (95% IC, 1.37 (1.09-1.73).
- Las características del paciente asociadas con el efecto del tratamiento incluyeron edad, sexo, tabaquismo, etnia, antecedentes de enfermedad CV, duración de la DM, uso de medicamentos, peso, circunferencia de la cintura, presión arterial, HbA1c, lípidos, albuminuria e ingresos en el último año (todos P <.0001 )

### LIMITACIONES

Análisis exploratorio post hoc.

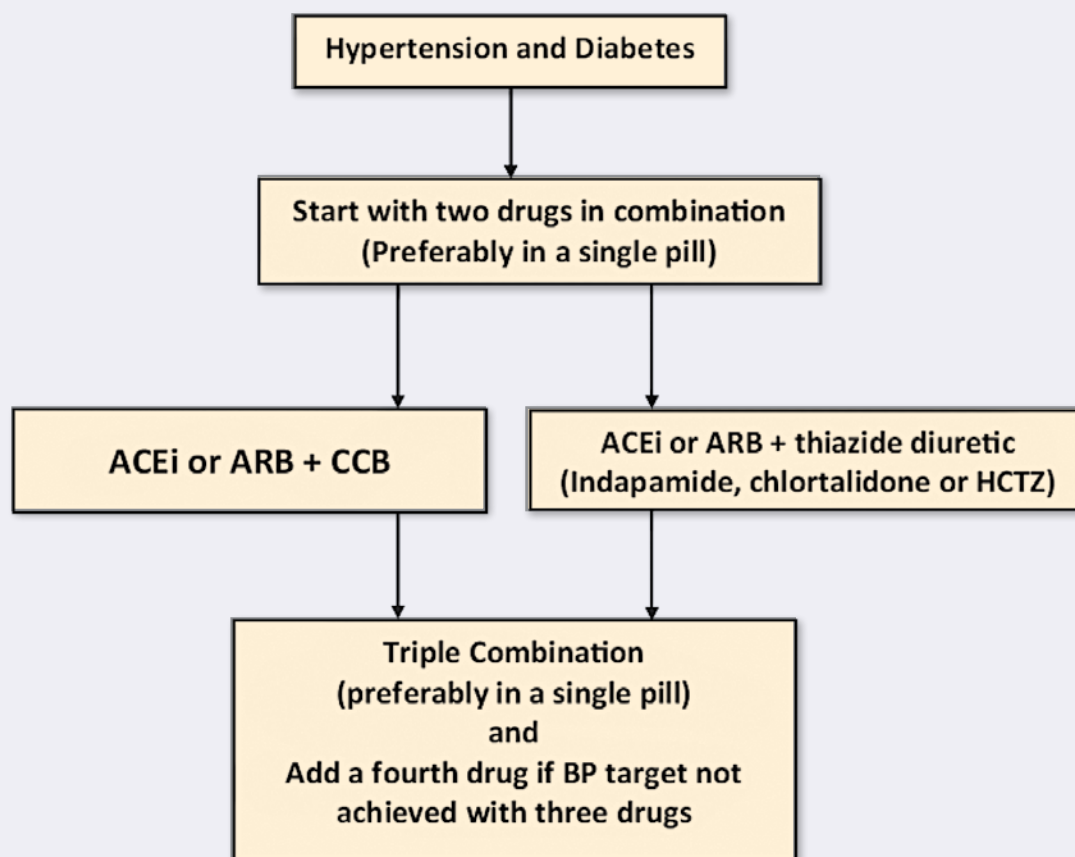
No puede soportar la inferencia causal.

No hay datos de control glucémico.

El análisis post hoc del estudio Look AHEAD mostró que una intervención intensiva en el estilo de vida dirigida a la pérdida de peso puede reducir los eventos cardiovasculares en pacientes seleccionados, pero puede tener un efecto de tratamiento perjudicial en otros.

## Consenso Latinoamericano de hipertensión en DM y SM

López-Jaramillo, P; Barbosa, E; Molina, D; Sanchez, R; Diaz, M; Camacho, PA; et al, on behalf of the **Latin American Society of Hypertension Consensus Expert Group. Latin American Consensus on the management of hypertension in the patient with diabetes and the metabolic síndrome.** *Journal of Hypertension*: June 2019 - Volume 37 - Issue 6 - p 1126-1147 doi: 10.1097/HJH.0000000000002072



La prevalencia de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el síndrome metabólico continúa aumentando en América Latina, mientras que las tasas de diagnóstico, tratamiento y control de estos trastornos siguen siendo bajas. La frecuencia de los factores de riesgo que constituyen el síndrome metabólico y están asociados con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular no ha disminuido desde la publicación del consenso previo.

Este documento analiza las características socioeconómicas, demográficas, ambientales y culturales de la mayoría de los países latinoamericanos asociados y explica en parte la falta de mejores resultados para mejorar las acciones clínicas y de salud pública que permiten reducir las altas tasas de morbilidad y mortalidad causadas por enfermedades cardiovasculares y DM2 a través de programas alineados con la llamada medicina de precisión, que debe ser predictiva, preventiva, personalizada y participativa.

El consenso ratifica los criterios de diagnóstico expresados en el consenso previo para definir la hipertensión y la DM2 pero, para el síndrome metabólico, y en ausencia de evidencia, la recomendación es implementar un estudio de cohorte que determine el valor del perímetro abdominal asociado con resultados duros, tales como DM2 y CVD. Mientras tanto, recomendamos

modificar el criterio a más de 94 cm en hombres y más de 84 cm en mujeres según las recomendaciones de la OMS. También recomendamos llevar a cabo un estudio que identifique la situación de hipertensión y DM2 en personas de ascendencia africana que, en América Latina, superan los 75 millones y cuya epidemiología no incluye estudios sólidos.

Con respecto a los objetivos terapéuticos propuestos, recomiendan mantener los definidos en el consenso anterior, pero insistir en que se debe introducir el tratamiento farmacológico temprano de prediabetes con metformina, así como el tratamiento de pacientes diabéticos hipertensos con una terapia combinada de dos fármacos antihipertensivos de dosis fija y manejo con estatinas. Para aumentar la adherencia, se recomienda el uso de diferentes medicamentos combinados en una sola píldora (*polypill*). La simplificación del régimen terapéutico se acompaña de un mayor control de los factores de riesgo cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria, y se ha demostrado que es rentable. El consenso recomienda el uso de la píldora disponible actualmente que combina un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, una estatina y una aspirina para la prevención cardiovascular secundaria y en pacientes con alto riesgo cardiovascular, como los pacientes con hipertensión arterial con DM2.

## Polypill en prevención primaria y secundaria

Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, Hemming K, Kamangar F, Gharavi A, et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet* VOLUME 394, ISSUE 10199, P672-683, AUGUST 24, 2019. Published: August 24, 2019 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31791-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31791-X)

Se ha propuesto una terapia de combinación de dosis fija (estrategia de *polypill*) como un enfoque para reducir la carga de enfermedad cardiovascular, especialmente en países de bajos y medianos ingresos (LMIC). El estudio PolyIran tuvo como objetivo evaluar la efectividad y la seguridad de la *polypill* (cuatro componentes) que incluye aspirina, atorvastatina, hidroclorotiazida y enalapril o valsartán para la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares.

El estudio PolyIran fue un ensayo de dos grupos, pragmático, aleatorizado por conglomerados anidado entre Golestan Cohort Study (GCS), un estudio de cohorte con 50, 045 participantes de 40 a 75 años de la provincia de Golestan en Irán. Los grupos (aldeas) se asignaron aleatoriamente (1: 1) a un paquete de intervenciones preventivas no farmacológicas solo (grupo de atención mínima) o junto con una tableta *polypill* una vez al día (grupo *polypill*).

El equipo de la visita de campo de PolyIran realizó las intervenciones preventivas no farmacológicas (incluida la capacitación educativa sobre un estilo de vida saludable, por ejemplo, una dieta saludable con bajo contenido de sal, azúcar y grasa, ejercicio, control de peso y abstinencia de fumar y opio). 3 y 6, y luego cada 6 meses a partir de entonces. En este estudio se usaron dos formulaciones de tableta *polypill*. A los participantes se les recetó por primera vez la *polypill* uno (hidroclorotiazida 12.5 mg, aspirina 81 mg, atorvastatina 20 mg y enalapril 5 mg). Los participantes que desarrollaron tos durante el seguimiento fueron cambiados por un médico del estudio capacitado para realizar la *polypill* dos, que incluía valsartán 40 mg en lugar de enalapril 5 mg. Los participantes fueron seguidos durante 60 meses.

El resultado primario - aparición de eventos cardiovasculares importantes (incluyendo hospitalización por síndrome coronario agudo, infarto de miocardio fatal, muerte súbita, insuficiencia cardíaca, procedimientos de revascularización coronaria e ictus fatal y no fatal) - fueron evaluados por el equipo GCS de seguimiento.

Entre el 22 de febrero de 2011 y el 15 de abril de 2013, se reclutaron 6,838 personas en el estudio: 3,417 (en 116 grupos) en el grupo de atención mínima y 3,421 (en 120 grupos) en el grupo de *polypill*. 1,761 (51.5%) de 3,421 participantes en el grupo de *polypill* fueron mujeres, al igual que 1,679 (49.1%) de 3,417 participantes en el grupo de atención mínima. La media de adherencia a tabletas de *polypill* fue del 80,5% (IQR 48.5-92.2). Durante el seguimiento, 301 (8.8%) de 3,417 participantes en el grupo de atención mínima tuvieron eventos CV mayores en comparación con 202 (5.9%) de 3,421 participantes en el grupo de *polypill* (razón de riesgo ajustada [HR] 0.66, IC 95% 0.55-0.80). No encontraron interacción estadísticamente significativa con la presencia (HR 0.61, IC 95% 0.49-0.75) o ausencia de enfermedad CV preexistente (0.80; 0.51-1.12; interacción  $p = 0.19$ ). Cuando se restringió a los participantes en el grupo de *polypill* con alta adherencia, la reducción en el riesgo de eventos CV mayores fue aún mayor en comparación con el grupo de atención mínima (HR ajustado 0.43, IC

95% 0.33-0.55). La frecuencia de los eventos adversos fue similar entre los dos grupos de estudio. Se informaron 21 hemorragias intracraneales durante los 5 años de seguimiento: diez participantes en el grupo de *polypill* y 11 en el grupo de atención mínima. Hubo 13 diagnósticos confirmados de hemorragia digestiva alta en el grupo de *polypill* y nueve en el grupo de atención mínima.

En conclusión, el uso de la *polypill* fue efectiva para prevenir eventos CV importantes. La adherencia a la medicación fue alta y los eventos adversos fueron bajos. La estrategia de *polypill* podría considerarse como un componente efectivo adicional en el control de enfermedades CV, especialmente en los LMIC.

Fondos: Universidad de Ciencias Médicas de Teherán, Fundación Barakat y Alborz Darou.

### PARA LLEVAR

Las personas de 40 a 75 años en Irán recibieron solo intervención preventiva no farmacológica (grupo de atención mínima) o en combinación con una tableta de *polypill* una vez al día que incluye aspirina, atorvastatina, hidroclorotiazida y enalapril o valsartán para evaluar la eficacia y seguridad de la estrategia de *polypill* para la prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular. La tasa de eventos CV mayores durante los 60 meses de seguimiento fue del 8,8% en el grupo de atención mínima vs 5,9% en el grupo de *polypill* (HR, 0.66). La reducción en el riesgo de eventos CV mayores asociados con el uso de la *polypill* fue mayor cuando se consideraron solo aquellos individuos con alta adherencia. No hubo diferencias significativas en la tasa de eventos adversos entre los dos grupos.

El uso de una *polypill* se asoció con una reducción en la tasa de eventos CV mayores sin aumentar el riesgo de eventos adversos. Esta estrategia de prevención puede ser particularmente útil en países de bajos y medianos ingresos.



# Dejar de fumar y riesgo de enfermedad CV

Duncan MS, Freiberg MS, Greevy Jr RA, Kundu S, Vasan RS, Tindle HA, **Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease.** *JAMA.* 2019;322(7):642-650. doi: 10.1001/jama.2019.10298



**E**l tiempo de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) después de dejar de fumar no está claro. Las calculadoras de riesgos consideran que los ex fumadores están en riesgo por solo 5 años. El objetivo fue evaluar la asociación entre años desde que dejó de fumar y la incidencia de ECV.

Se trata de un análisis retrospectivo de datos recolectados prospectivamente de participantes del Framingham Heart Study sin ECV basal (cohorte original: asistieron a su cuarto examen en 1954-1958; cohorte de descendientes: asistieron a su primer examen en 1971-1975) que fueron seguidos hasta diciembre de 2015. Estado de tabaquismo autoinformado actualizado en el tiempo, años desde que dejó de fumar y años acumulativos de paquetes. Incidencia de ECV (infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca o muerte CV). Los análisis primarios incluyeron ambas cohortes (agrupadas) y se restringieron a los grandes fumadores (20 años-paquete).

La población de estudio incluyó 8,770 individuos (cohorte original:  $n = 3,805$ ; cohorte descendientes:  $n = 4,965$ ) con una edad media de 42.2 (DE, 11.8) años y 45% de varones. Hubo 5,308 fumadores con una media de 17.2 (rango intercuartil, 7-30) basal años-paquete, incluidos 2,371 fumadores intensos (406 [17%] ex y 1,965 [83%] actuales). Durante 26.4 años de seguimiento promedio, ocurrieron 2,435 primeros eventos de ECV (cohorte

original:  $n = 1,612$  [ $n = 665$  entre los fumadores empedernidos]; cohorte de descendientes:  $n = 823$  [ $n = 430$  entre los fumadores empedernidos]). En la cohorte agrupada, en comparación con el tabaquismo actual, dejar de fumar dentro de los 5 años se asoció con tasas significativamente más bajas de incidencia de ECV (tasas de incidencia por 1000 años-persona: tabaquismo actual, 11.56 [IC 95%, 10.30-12.98]; dejar de fumar dentro de los 5 años, 6.94 [IC 95%, 5.61-8.59]; diferencia,  $-4.51$  [IC 95%,  $-5.90$  a  $-2.77$ ]) y menor riesgo de ECV incidente (HR, 0.61; IC 95%, 0.49-0.76). En comparación con nunca fumar, dejar de fumar dejó de estar significativamente asociado con un mayor riesgo de ECV entre 10 y 15 años después de dejar de fumar en la cohorte agrupada (tasas de incidencia por 1000 personas-año: nunca fumar, 5.09 [IC 95%, 4.52-5.74]; dejar de fumar dentro de 10 a <15 años, 6.31 [95%CI, 4.93-8.09]; diferencia, 1.27 [95%CI,  $-0.10$  a 3.05]; HR, 1.25 [95%CI, 0.98-1.60]).

En conclusión, entre los fumadores empedernidos, dejar de fumar estuvo asociado con un riesgo significativamente menor de ECV dentro de los 5 años en relación con los fumadores actuales. Sin embargo, en relación con los que nunca fumaron, el riesgo de ECV de los ex fumadores se mantuvo significativamente elevado más allá de 5 años después de haber dejado de fumar.



## Presión arterial óptima en pacientes de bajo y alto riesgo

Jung HH, Association of Optimal Blood Pressure With Critical Cardiorenal Events and Mortality in High-Risk and Low-Risk Patients Treated With Antihypertension Medications *JAMA Network Open*. 2019;2(8): e199307. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.9307

Existen pocos estudios que comparen el nivel óptimo de PA tratada entre pacientes de alto y bajo riesgo. El objetivo fue examinar si la PA óptimamente tratada es diferente según el estado de riesgo.

Se trata de un estudio de cohorte poblacional basado en datos de la Base de Datos Nacional de Información de Salud en Corea desde 2002 a 2015 y 2006 a 2017. Incluyó un total de 1,402.975 adultos de 40 a 79 años que no tenían enfermedad cardiorenal conocida.

Realizaron control de PA sistólica tratada con medicación antihipertensiva. Resultados, las tasas anuales de eventos cardiorenales críticos y muerte por todas las causas estimaron de acuerdo con los niveles de PA sistólica tratada y la presencia de 5 factores de riesgo (hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, proteinuria y tabaquismo).

Durante los períodos de estudio, 225,103 de 487,412 participantes (54.0% hombres; media [rango intercuartil] edad, 50 [44-59] años) en la cohorte primaria y 360,503 de 915,563 participantes (50.1% hombres; media [intercuartil rango] edad, 52 [46-60]

años) en la cohorte secundaria recibieron tratamiento antihipertensivo. En total, se observaron 28,411 de 51,292 incidentes cardiorenales y 33,102 de 72,500 muertes en participantes tratados alguna vez. El aumento absoluto en el riesgo CV y de mortalidad asociado con la PA tratada inadecuadamente fue mayor en los participantes con múltiples factores de riesgo que en aquellos con 1 o sin factores de riesgo. Las HRs para eventos cardiorenales críticos aumentaron a medida que la PA sistólica tratada aumentó a más de 130 a 140 mm Hg. La HR de mortalidad por todas las causas para pacientes con 3 o más factores de riesgo y PA sistólica tratada dentro del rango de 110 a 119 mm Hg fue 1.21 (IC 95%, 1.07-1.37); 130 a 139 mm Hg, 1.04 (IC 95%, 0.98-1.11); 140 a 149 mm Hg, 1.12 (IC 95%, 1.05-1.20); 150 a 159 mm Hg, 1.21 (IC 95%, 1.11-1.32); y 160 mm Hg o más, 1.46 (IC 95%, 1.32-1.62) en comparación con pacientes de alto riesgo con PA de 120 a 129 mm Hg. Para los participantes con 1 o 0 factores de riesgo y PA sistólica tratada dentro del rango de



110 a 119 mm Hg, la HR fue 1.14 (IC 95%, 1.07-1.22); 130 a 139 mm Hg, 0.97 (IC 95%, 0.93-1.02); 140 a 149 mm Hg, 1.00 (IC 95%, 0.91-1.09); 150 a 159 mm Hg, 1.06 (IC 95%, 0.99-1.14); y 160 mm Hg o mayor, 1.26 (IC 95%, 1.15-1.37). Sin embargo, cuando se clasificaron usando calculadoras de riesgo CV, no hubo una tendencia constante en los umbrales de mortalidad de la PA en todas las categorías de puntaje de riesgo.

En conclusión, estos resultados sugieren que el control intensivo de la PA es apropiado para reducir la mortalidad por todas las causas además del riesgo cardiorenal en pacientes de mayor riesgo que de menor riesgo. Sin embargo, se debe tener precaución al determinar los objetivos de PA utilizando las calculadoras de riesgo actuales.

## AHA: Presenta la evidencia sobre omega-3 y triglicéridos

Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, Brinton EA, Kris-Etherton PM, Richter CK, et al; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Clinical Cardiology. **Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia A Science Advisory From the American Heart Association.** *Circulation*. 2019 Aug 19 [Epub ahead of print]. doi: 10.1161/CIR.0000000000000709.

### PARA LLEVAR

En un reporte científico sobre los ácidos grasos omega-3 para la hipertrigliceridemia, la American Heart Association (AHA) dice que las dosis farmacológicas de omega-3 son "efectivas y seguras".

### POR QUÉ ESTO IMPORTA

La hipertrigliceridemia (200-499 mg / dL) y la hipertrigliceridemia severa ( $\geq 500$  mg / dL) se están volviendo más comunes en los Estados Unidos, en parte debido a la obesidad y la diabetes.

El 2002, la AHA recomendó dos omega-3, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), para la hipertrigliceridemia.

Desde entonces, la FDA ha aprobado los medicamentos EPA + DHA y EPA para la hipertrigliceridemia severa.

### PUNTOS CLAVE

La AHA ofrece 10 aspectos destacados, incluidos los siguientes; Los médicos pueden consultar la publicación de asesoramiento completo para obtener más detalles.

- Los suplementos de Omega-3 no están indicados para reducir los triglicéridos, ya que carecen de la revisión o aprobación de la FDA.
- Los médicos deben evaluar y tratar las causas secundarias reversibles de hipertrigliceridemia antes de prescribir terapias para reducir los triglicéridos.
- Los factores dietéticos (p. Ej., El consumo excesivo de grasas) también deben abordarse.
- Para tratar la hipertrigliceridemia, los autores dicen que 4 g / día de omega-3 redujeron los triglicéridos en ~ 20% -30%, sin aumentar el C-LDL
- Las formas de ácidos grasos omega-3 disponibles tienen «efectos secundarios relativamente benignos», según los autores.
- El consejo, es informar a los médicos sobre las terapias de omega-3 recientemente aprobadas y sus efectos, especialmente como un complemento de las estatinas.

El uso de n-3 FA (4 g/d) para mejorar el riesgo de enfermedad cardiovascular ateo-

rosclerótica en pacientes con hipertrigliceridemia (HTG) está

respaldado por una reducción del 25% en los principales eventos cardiovasculares adversos en REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events With EPA Intervention Trial), un ensayo aleatorizado controlado con placebo de EPA-solo en pacientes de alto riesgo tratados con una estatina. Los resultados de una prueba de 4 g/d de prescripción EPA + DHA en HTG se esperan el 2020.

Los autores concluyen que la prescripción de n-3 FA (EPA + DHA o solo EPA) a una dosis de 4 g / d ( $> 3$  g/d total de EPA + DHA) son una opción efectiva y segura para reducir los triglicéridos como monoterapia o como adyunto a otros agentes hipolipemiantes.



# Resúmenes del Congreso

## Highlights do European Society of Cardiology ESC.2019 – World Congress of Cardiology 2019.

Neste Highlights do Congresso ESC 2019 – Mundial de Cardiologia, realizado de 31 de agosto a 04 de setembro últimos, na cidade de Paris – França, selecionamos os principais trabalhos apresentados nas sessões de Late-Breaking Clinical Trials e Hot-Line Sessions, especialmente reservadas à apresentação e discussão de novos estudos clínicos, são eles:

- 2019 ESC Guidelines on Dyslipidemias em resumo.
- DAPA-HF – Dapagliflozina na prevenção de eventos em pacientes com IC.
- PARAGON-HF – Inibição do receptor de angiotensina e neprilisina na IC com fração de ejeção preservada.
- COMPLETE – Revascularização percutânea de múltiplos vasos em pacientes com IAM com supra-ST.
- Efeito combinado da redução do LDL-C e da PA sistólica no risco de doença CV ao longo da vida.
- Desfechos CV em diabéticos obesos: tratamento convencional versus cirurgia metabólica.
- BB-meta-HF – Betabloqueadores em pacientes com IC e FE reduzida e disfunção renal.
- DANAMI-2 – Angioplastia primária versus fibrinolítico no IAM com supra-ST: 16 anos de seguimento.
- PURE – Câncer supera a doença CV como a principal causa de morte em países ricos.
- AFIRE – Terapia antitrombótica na FA com DAC estável: quando menos é mais.
- Impacto de 14 fatores de risco modificáveis na doença CV e na mortalidade: dados do estudo PURE em 21 países.
- SYNTAXES – Revascularização cirúrgica garante melhor sobrevida em 10 anos do que PCI.
- Nova diretriz ESC/EASD de Diabetes e Doença CV, tópicos principais.
- SWEDEHEART – Medicação na prevenção secundária: cirurgia de revascularização não é cura definitiva.
- EVOPACS: Redução de LDL-C nas síndromes coronárias agudas.
- HISTORIC – Validado o único teste de troponina de alta sensibilidade para descartar IAM.

Estes trabalhos são de grande relevância científica e deverão repercutir diretamente nas condutas clínicas atuais. Tenham uma boa leitura.

**Hermes Toros Xavier CRM-SP 56651**

Doutorado e Pós-Doutorado pelo Instituto do Coração  
HC-FMUSP

Fellow da European Society of Cardiology

## ESC Congress Paris 2019

Together with  
**World Congress  
of Cardiology**

31 August  
- 4 September





## 2019 ESC Guidelines on Dyslipidemias em resumo

A Diretriz de Dislipidemias – ESC 2019 estabeleceu como estratégia principal de suas recomendações: LDL quanto mais baixo melhor, adotando metas mais agressivas para todas as categorias de risco.

– Metas de LDL pelas Categorias de Risco (SCORE CV Risk Chart)

Pacientes de muito alto risco (risco de morte CV em 10 anos >10%): recomenda redução de LDL em pelo menos 50% e meta <55 mg/dL; para aqueles que experimentaram um segundo evento CV nos últimos 2 anos, em uso de doses máximas toleradas de estatinas, uma meta de LDL <40 mg/dL ou redução máxima possível, deve ser considerada, sem limites mínimos para o LDL.

Pacientes de alto risco (risco de morte CV em 10 anos entre 5% e 10%): meta de LDL <70 mg/dL ou redução em 50% ou mais, deve ser considerada.

Indivíduos de risco moderado (risco de morte CV em 10 anos entre 1% e 5%): meta de LDL <100 mg/dL.

Indivíduos de baixo risco (risco de morte CV em 10 anos entre <1%): meta de LDL <116 mg/dL.

- A distinção entre prevenção primária e secundária foi removida, sendo o cálculo do risco feito em ambas as condições.
- Dosagem de ApoB, se disponível, pode ser uma alternativa na estratificação, diagnóstico e tratamento ao LDL-C em pacientes com TG elevados, DM, Obesidade, SM ou LDL muito baixo, preferencialmente ao colesterol não-HDL.
- Tratamento farmacológico de redução do LDL deve visar o alcance das metas preconizadas usando as doses máximas

toleradas de estatinas; não alcançada a meta, ezetimiba deverá ser recomendada; nos pacientes com eventos CV prévios, de muito alto risco, a combinação com o inibidor de PCSK9 deverá ser recomendada.

- Tratamento farmacológico dos TG elevados (TG >200 mg/dL): estatinas devem ser recomendadas como primeira escolha para a redução do risco CV de indivíduos de alto risco com hiperTG.
- Tratamento dos pacientes HF heterozigótica: para aqueles com DACV e muito alto risco, redução de LDL em pelo menos 50% e meta <55 mg/dL; no caso de não se atingir a meta com as doses máximas toleradas de estatinas, terapia combinada com ezetimiba e inibidores de PCSK9, está recomendada.
- Tratamento de pacientes idosos: especialmente naqueles com menos de 75 anos de idade, recomenda que estatinas devem ser iniciadas em doses mais baixas no caso de significativa disfunção renal ou de potencial para interações medicamentosas; as doses devem ser tituladas no sentido de atingir as metas terapêuticas.
- Tratamento de pacientes diabéticos: se resume a estatinas; em pacientes DM2 de muito alto risco, recomenda-se redução de LDL em 50% ou mais e meta <55 mg/dL; nos DM2 de alto risco, redução de LDL em 50% ou mais e meta <70 mg/dL; estatinas para DM1 de alto ou muito alto risco.

Esse resumo contempla somente as recomendações Classe I, aquelas com suporte em evidências e/ou consenso de que determinado tratamento ou procedimento é benéfico, útil e eficaz.

**Referência:** Ference BA et al. ESC Guidelines on Dyslipidemias. European Society of Cardiology Congress – Main Session; Monday 02 Sep 2019, Paris France.



## DAPA–HF – Dapagliflozina na prevenção de eventos em pacientes com IC

Em grandes ensaios clínicos, inibidores de SGLT2 reduziram o desenvolvimento de IC em pacientes com DM2. Se desconhece, entretanto, se os iSGLT2 podem ser utilizados para tratar pacientes com IC, e ainda, se esses fármacos atuam através de mecanismos dependentes da glicose ou se poderiam ter efeitos em pacientes sem diabetes. Esse estudo investigou o efeito da dapagliflozina (DAPA), associada ao tratamento padrão de pacientes com IC e fração de ejeção reduzida (ICFEr) com e sem diabetes.

Foram incluídos 4.744 pacientes com ICFEr (sintomáticos, FE ≤40% e NT-proBNP ≥600 pg/mL); foram excluídos aqueles com eTFG <30, hipotensão sintomática, PA sistólica <95 mmHg ou DM1.

O desfecho primário combinado foi piora da IC com necessidade de hospitalização ou morte CV.

O tratamento com DAPA reduziu o desfecho primário de morte CV e hospitalização por IC, comparado ao placebo (HR 0,74 IC 95%:0,65-0,85 p=0,00001; NNT=21). A mortalidade por todas

as causas foi reduzida no grupo DAPA versus placebo (HR 0,83 IC 95%:0,71-0,97 p=0,022).

A percepção dos pacientes através do questionário clínico de qualidade de vida e sintomas melhorou com DAPA em relação aos pacientes placebo.

Os desfechos clínicos, avaliados individualmente, foram todos reduzidos naqueles do grupo DAPA comparados ao placebo. DAPA foi bem tolerada.

Os autores concluíram, que DAPA reduziu o desfecho composto de morte CV e hospitalização por IC em pacientes com ICFEr, na comparação ao placebo; além de diminuir a mortalidade CV e melhorar os sintomas; trazendo uma nova alternativa ao tratamento da ICFEr em pacientes com ou sem diabetes.

**Referência:** McMurray J et al. DAPA HF - The Dapagliflozin And Prevention Of Adverse-outcomes In Heart Failure Trial. European Society of Cardiology Congress – Hot Line 1; Sunday 01 Sep 2019, Paris France.



## PARAGON-HF – Inibição do receptor de angiotensina e neprilissina na IC com fração de ejeção preservada.

O inibidor do receptor de angiotensina-neprilissina, sacubitril-valsartana, reduziu o risco de hospitalização por IC e morte CV entre pacientes com IC e fração de ejeção (FE) reduzida. Esse estudo avaliou o seu impacto em pacientes com IC e FE preservada.

Foram randomizados 4.822 pacientes com classe funcional II a IV da NYHA e FE  $\geq$ 45%, níveis elevados de peptídeos natriuréticos e doença estrutural cardíaca, para receber sacubitril-valsartana (SAC-VAL) na dose 97-103mg ou valsartana (VAL) 160mg, ambos 2 vezes ao dia.

O desfecho primário do estudo foi composto de total de hospitalizações por IC e morte por causa CV. Os componentes do desfecho primário, desfecho secundário, incluíram mudança na classe funcional, piora da função renal e mudança nos índices do questionário de percepção de sintomas e limitações físicas, além dos dados de segurança.

Ocorreram 894 eventos primários em 526 pacientes do grupo SAC-VAL e 1.009 eventos primários em 557 pacientes do grupo VAL (RR 0,87 IC 95%:0,75-1,01  $p=0,06$ ). A incidência de morte de origem CV foi 8,5% no grupo SAC-VAL e 8,9% no grupo VAL (HR 0,95 IC 95%:0,79-1,16); ocorreram 690 e 797

hospitalizações por IC, respectivamente (RR 0,85 IC 95%:0,85-1,00).

A classe funcional melhorou em 15% dos pacientes SAC-VAL e em 12,6% daqueles com VAL (OR 1,45 IC 95%:1,13-1,86); piora na função renal em 1,4% e 2,7% (HR 0,50 IC 95%:0,33-0,77).

A mudança no escore dos questionários de percepção clínica, aos 8 meses de tratamento, foi maior no grupo SAC-VAL, em função de maior incidência de hipotensão e angioedema e menor incidência de hiperpotassemia. Entre 12 subgrupos especificados previamente, se observou uma tendência de possível benefício de SAC-VAL em pacientes com menores níveis de FE e em mulheres.

Os autores concluíram, que SAC-VAL não resultou em menor taxa de hospitalizações por IC e morte por causas CV em pacientes com IC e FE  $\geq$ 45%.

---

**Referência:** Solomon S et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: PARAGON-HF. European Society of Cardiology Congress – Hot Line 1; Sunday 01 Sep 2019, Paris France.



## COMPLETE – Revascularização percutânea de múltiplos vasos em pacientes com IAM com supra-ST.

Intervenção coronária percutânea (PCI) da artéria culpada em pacientes com IAM com supra-ST reduz o risco de morte CV e de infarto recorrente. Esse estudo avaliou o impacto de PCI em lesões não-culpadas no risco desses pacientes.

Pacientes com IAM com supra-ST e doença coronária de múltiplos vasos, que obtiveram sucesso na PCI da artéria culpada, foram randomizados para uma estratégia de revascularização completa de lesões não-culpadas significativas, através de PCI, ou não. A randomização foi estratificada de acordo com o período de PCI de lesões não-culpadas, se realizada durante ou após a hospitalização.

O desfecho primário do estudo foi composto de morte CV e IAM; o desfecho secundário, morte CV, IAM ou revascularização devida a isquemia.

Durante o seguimento médio de 3 anos, o desfecho primário ocorreu em 158 (7,8%) dos 2.016 pacientes do grupo revascularização completa, comparados com 213 (10,5%) dos 2.025 pacientes do grupo PCI só da artéria culpada (HR 0,74 IC 95%:0,60-0,91  $p=0,004$ ).

O desfecho secundário ocorreu em 179 (8,9%) pacientes do grupo revascularização completa, comparado com 339 (16,7%) pacientes do grupo artéria culpada (HR 0,51 IC 95%:0,43-0,61  $p<0,001$ ).

Para ambos os desfechos, o benefício da revascularização de múltiplos vasos foi consistente a despeito do período da PCI de lesões não-culpadas ( $p=0,62$  e  $p=0,27$  para interação, no desfecho primário e secundário, respectivamente).

Os autores concluíram, que entre pacientes com IAM com supra-ST e doença coronária de múltiplos vasos, a revascularização percutânea completa foi superior à PCI da artéria culpada, reduzindo o risco de morte CV ou IAM recorrente, bem como o risco de morte CV, IAM recorrente ou revascularização devida a isquemia.

---

**Referência:** Mehta SR et al. Revascularization with Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in ST - segment Elevation Myocardial Infarction: COMPLETE. European Society of Cardiology Congress – Hot Line 1; Sunday 01 Sep 2019, Paris France.



## Efeito combinado da redução do LDL-C e da PA sistólica no risco de doença CV ao longo da vida.

Esse estudo avaliou a relação entre a exposição a níveis mais baixos de LDL-C e de PA sistólica (PAS) ao longo da vida e o risco de se desenvolver doença CV. Participaram indivíduos inscritos no Registro Britânico Biobank entre 2006 e 2010, que foram acompanhados até 2018. Escores genéticos para LDL e PAS foram usados como instrumentos para categorizar os grupos com exposição ao longo da vida a LDL baixo, PAS baixa ou ambos combinados.

As diferenças no LDL plasmático, PAS, e frequência de eventos CV entre os grupos foram comparadas para estimar as associações com o risco CV ao longo da vida. As diferenças no LDL e PAS foram comparadas com participantes com ambos os escores genéticos abaixo da mediana. Escores genéticos de risco mais alto do que a mediana foram associados com LDL e PAS mais baixas. As razões de chance (OR) para o desfecho primário, principais eventos coronários, definidos como morte coronária, IAM ou revascularização coronária, foram calculadas.

Do total de 438.952 participantes, com média de idade 65,2 anos, 54,1% mulheres, 24.980 experimentaram o primeiro evento coronário. Comparados com o grupo referência, participantes com escores genéticos acima da mediana, apresentavam níveis de LDL mais baixos em 14,7 mg/dL e uma OR 0,73 para eventos coronários (IC 95%:0,70-0,75  $p<0,001$ ); participantes com escores genéticos acima da mediana, apre-

sentavam níveis de PAS mais baixos em 2,9 mmHg e uma OR 0,82 para eventos coronários (IC 95%:0,79-0,85  $p<0,001$ ); participantes do grupo com ambos os escores genéticos acima da mediana, apresentavam níveis de LDL e PAS mais baixos em 13,9 mg/dL e 3,1 mmHg, respectivamente, e uma OR 0,61 para eventos coronários (IC 95%:0,59-0,64  $p<0,001$ ).

Em uma análise fatorial 4x4, exposição crescente aos escores genéticos mais elevados e níveis mais baixos de LDL e PAS, se associaram de forma dose-dependente com menor risco de eventos coronários. Em análise de meta-regressão, o efeito combinado da exposição a níveis mais baixos de LDL e PAS, em 39 mg/dL e 10 mmHg, se associou com OR 0,22 para eventos coronários (IC 95%:0,17-0,26  $p<0,001$ ) e OR 0,32 para mortalidade CV (IC 95%:0,25-0,40  $p<0,001$ ).

Os autores concluíram, que exposição a níveis geneticamente baixos de LDL e PAS, ao longo da vida, se associam com menor risco CV; entretanto, não se deve assumir que esses achados representem a magnitude dos benefícios alcançados com o tratamento dessas variáveis de risco.

**Referência:** Ference BA et al. Combined effect of lower LDL-C and lower SBP on the lifetime risk of cardiovascular disease. European Society of Cardiology Congress – Hot Line 2; Monday 02 Sep 2019, Paris France.



## Desfechos CV em diabéticos obesos: tratamento convencional versus cirurgia metabólica.

Embora a cirurgia gastrointestinal metabólica tenha um efeito significativo sobre os fatores de risco cardiometabólicos, o seu impacto em desfechos CV é menos documentado. Esse estudo investigou a relação entre a cirurgia bariátrica e a incidência dos principais eventos CV (MACE) em pacientes com DM2 e obesidade.

Participaram 287.438 pacientes diabéticos do Cleveland Clinic Health System dos Estados Unidos, entre 1998 e 2017, dos quais 2.287 foram submetidos a cirurgia metabólica. Nesse estudo de coorte prospectiva, os participantes foram alocados na proporção de 1 paciente cirúrgico para 5 pacientes não-cirúrgicos, com DM2 e obesidade (IMC  $\geq 30$ ), resultando em 11.435 pacientes controle, acompanhados até dezembro de 2018. Assim, pacientes com DM2 e obesidade foram expostos ao tratamento convencional versus a cirurgia metabólica. O desfecho primário do estudo foi a incidência de MACE (composto de morte por todas as causas, eventos coronários e cerebrovasculares, insuficiência cardíaca, nefropatia e fibrilação atrial); desfecho secundário composto de IAM, AVC e morte, e isoladamente cada componente do desfecho primário.

Entre os 13.722 participantes, a distribuição basal foi balanceada entre os grupos cirúrgico e o não-cirúrgico, incluindo sexo feminino (65,5% versus 64,2%), média de idade (52,5 versus 54,8), IMC (45,1 versus 42,6) e HbA1c (7,1% versus 7,1%).

Ao final do período de seguimento médio de 3,9 anos, 385 pacientes cirúrgicos e 3.243 não-cirúrgicos experimentaram o desfecho primário, com incidência cumulativa em 8 anos, de 30,8% no cirúrgico e 47,7% no não-cirúrgico ( $p<0,001$ ); diferença absoluta de risco de 16,9%, com HR ajustada 0,61 (IC 95%:0,55-0,69). Todos os 7 desfechos secundários mostraram diferença significativa em favor dos pacientes submetidos à cirurgia metabólica, incluindo mortalidade.

Mortalidade por todas as causas ocorreu em 112 pacientes cirúrgicos e em 1.111 do grupo não-cirúrgico, incidência cumulativa em 8 anos de 10% versus 17,8%, respectivamente; diferença absoluta de risco de 7,8%, com HR ajustada 0,59 (IC 95%:0,48-0,72).

Os autores concluíram, que entre pacientes com DM2 e obesidade, a cirurgia metabólica está associada com significativa redução do risco de MC. Esses achados observacionais deverão ser confirmados em estudos clínicos randomizados.

**Referência:** Aminian A et al. Cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity: Comparison of metabolic surgery versus usual care. European Society of Cardiology Congress – LBS Prevention; Monday 02 Sep 2019, Paris France.



## BB-meta-HF – Betabloqueadores em pacientes com IC e FE reduzida e disfunção renal.

Disfunção é uma condição comum em pacientes com IC e está associada com piores resultados. Estudos clínicos normalmente excluem pacientes com disfunção renal significativa.

O BB-meta-HF (Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group) investigou o efeito da disfunção renal em desfechos clínicos de pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), utilizando a base de dados individuais de pacientes dos ensaios clínicos que compararam BB com placebo.

Em ritmo sinusal, o efeito benéfico do BB

se estendeu aos pacientes em todas as categorias de taxa de filtração glomerular (TFG) a partir de 30-44, mas não para aqueles abaixo de 30. O uso de BB não piorou a disfunção renal, mesmo naqueles com a TFG previamente reduzida.

No geral, piora na função renal se associou com maior mortalidade. Pacientes ICFEr com fibrilação atrial não apresentaram benefícios dos BB, em qualquer nível de função renal.

Os autores concluíram, que BB são efetivos na redução da mortalidade de pacientes com ICFEr e ritmo sinusal, mes-

mo naqueles com disfunção renal e TFG tão baixa quanto 30-44; esses dados sugerem que disfunção renal não deva ser um obstáculo para a prescrição e manutenção de BB em paciente ICFEr.

**Referência:** Kotecha D et al. Beta-blockers are effective in high-risk heart failure patients with reduced ejection fraction and moderately-severe renal dysfunction. European Society of Cardiology Congress – Hot Line 4; Monday 02 Sep 2019, Paris France.



## DANAMI-2 – Angioplastia primária versus fibrinolítico no IAM com supra-ST: 16 anos de seguimento.

O DANAMI-2 havia demonstrado que transportar pacientes com IAM com supra-ST (STEMI) para um centro referência para intervenção coronária percutânea (PCI) era superior à fibrinólise no hospital local, no seguimento de até 30 dias. O presente estudo investigou os desfechos CV no seguimento de 16 anos.

1.572 pacientes STEMI foram randomizados para PCI ou fibrinólise, em 24 hospitais e 5 centros intervencionistas, na Dinamarca. Pacientes para PCI eram imediatamente transportados ao centro mais próximo. O desfecho primário do estudo foi composto de morte ou re-hospitalização por IAM.

Após 16 anos, pacientes tratados por PCI apresentaram uma sustentada redução na ocorrência do desfecho composto, comparados aos pacientes tratados por fibrinólise, 58,7% versus 62,3%, HR 0,86 (IC 95%:0,76-0,98); entre os pacientes transportados para PCI, 58,7% versus 64,1%, HR 0,82 (IC 95%:0,71-0,96).

Nenhuma diferença em mortalidade por todas as causas foi observada; mortalidade cardíaca foi reduzida em 4,4%, absoluto, em favor de PCI (18,3% versus 22,7%; HR 0,78 IC 95%:0,63-0,98).

Comparado ao tratamento com fibrinólise, a PCI retardou em 12,3 meses a ocorrência de um evento principal (IC 95%:5,0-19,5).

Os autores concluíram, que os benefícios da PCI sobre a fibrinólise em pacientes STEMI, se manteve ao longo de 16 anos; PCI reduziu o desfecho composto de morte ou re-hospitalização por IAM, reduziu mortalidade cardíaca e retardou um evento principal em 1 ano.

**Referência:** Thrane PG et al. 16 - year follow - up of the Danish Acute Myocardial Infarction 2 trial - Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis in ST - elevation myocardial infarction: DANAMI-2. European Society of Cardiology Congress – Hot Line 4; Monday 02 Sep 2019, Paris France.



## PURE – Câncer supera a doença CV como a principal causa de morte em países ricos.

O estudo PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) avaliou as diferenças na incidência de doenças comuns, relacionadas a admissões hospitalares e mortalidade, de adultos entre 35 e 70 anos, em 21 países, de alta (AR), média (MR) e baixa renda (BR), de 5 continentes. Os principais desfechos foram a incidência de doença CV, câncer, traumatismos, doença respiratória e admissões hospitalares. Foram calculadas as incidências desses eventos para cada 1.000 pessoas/anos, de acordo com idade e sexo.

Participaram 162.534 indivíduos. Durante o seguimento médio de 9,5 anos, ocorreram 11.307 (7,0%) óbitos, 9.329 (5,7%)

doença CV, 5.151 (3,2%) casos de câncer, 4.386 (2,7%) traumatismos com internação hospitalar, 2.911 (1,8%) casos de pneumonias e 1.830 (1,1%) com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Doença CV ocorreu mais frequentemente nos países BR (7,1 casos a cada 1.000 pessoas/anos) e nos MR (6,8 casos a cada 1.000 pessoas/anos). Entretanto a incidência de câncer, traumatismos, DPOC e pneumonia, foi mais comum nos países AR, e menos comum nos BR.

A mortalidade total em países BR (13,3 mortes a cada 1.000 pessoas/anos) foi o dobro dos MR (6,9 mortes a cada 1.000

peessoas/anos) e 4 vezes maior que nos AR (3,4 mortes a cada 1.000 pessoas/anos).

O padrão de maior mortalidade nos países BR e o menor, nos AR, se observou para todas as causas, exceto câncer, onde a mortalidade foi similar nos países, de acordo com os níveis de renda.

A doença CV foi a causa mais comum de morte total (40%), mas somente 23% das mortes nos países AR (versus 41% nos MR e 43% nos BR), a despeito da maior prevalência dos fatores de risco CV nos países AR e da menor, nos BR.

A relação entre as mortes CV e as morte por câncer foram 0,4 em AR, 1,3 em MR e 3,0 em BR. Em 4 países MR (Argentina, Chile, Turquia e Polônia) as relações observadas foram similares aos países AR. A frequência da primeira admissão hospitalar e do uso de medicamentos para doença CV, foi menor nos países MR e maior nos BR.

Os autores concluíram, que entre adultos entre 35 e 70 anos, a doença CV é a principal causa de mortalidade global. Entretanto, nos países AR e em alguns MR, mortalidade por câncer é, agora, mais comum que a morte por causa CV, indicando uma transição na causa predominante de morte em indivíduos de meia-idade. Como a doença CV diminuiu em muitos países, a mortalidade por câncer, provavelmente irá liderar como causa de mortalidade. A elevada mortalidade em países mais pobres não está relacionada a fatores de risco, mas possivelmente ao difícil acesso aos cuidados com a saúde.

**Referência:** Dagenais GR et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. European Society of Cardiology Congress – Hot Line 5; Tuesday 03 Sep 2019, Paris France.



## AFIRE – Terapia antitrombótica na FA com DAC estável: quando menos é mais.

Esse estudo multicêntrico realizado no Japão, envolveu 2.236 pacientes com FA, que haviam se submetido a revascularização miocárdica, por PCI ou cirúrgica, há 1 ano ou que apresentavam DAC documentada ao cateterismo, se a indicação de intervenção. Foram randomizados para a terapia antitrombótica em 2 regimes: rivaroxaban em monoterapia ou rivaroxaban associado a um antiagregante plaquetário.

O desfecho primário de eficácia do estudo foi composto de AVC, embolia sistêmica, IAM, angina instável com necessidade de revascularização ou morte por qualquer causa; avaliado para não-inferioridade. O desfecho de segurança foi sangramento importante, avaliado para superioridade.

O estudo foi interrompido precocemente devido ao aumento da mortalidade no grupo de terapia antitrombótica combinada. A

monoterapia com rivaroxabana foi não-inferior à combinação para o desfecho primário de eficácia, com frequência de eventos de 4,14% e 5,75% para pacientes/ano, respectivamente (HR 0,72 IC 95%:0,55-0,95 p<0,001 para não-inferioridade). Rivaroxabana foi superior para o desfecho de segurança, com frequência de eventos de 1,62% e 2,76% para pacientes/ano, respectivamente (HR 0,59 IC 95%:0,39-0,89 p=0,01).

Os autores concluíram, que como terapia antitrombótica, rivaroxabana não é inferior à terapia combinada para eficácia e é superior na segurança, em pacientes com FA e DAC estável.

**Referência:** Yasuda S et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease: AFIRE. European Society of Cardiology Congress – Hot Line 5; Monday 02 Sep 2019, Paris France.



## Impacto de 14 fatores de risco modificáveis na doença CV e na mortalidade: dados do estudo PURE em 21 países.

Nesse estudo de coorte prospectiva multinacional foram examinadas as associações de 14 fatores de risco (FR) potencialmente modificáveis com mortalidade e doença CV, em indivíduos sem história prévia de doença CV, de 21 países, de alta-renda (AR), de média-renda (MR) e de baixa-renda (BR). O desfecho primário foi composto de eventos CV (morte CV, IAM, AVC e ICC) e mortalidade.

Foram descritos a prevalência, razões de chance e as frações do risco atribuível-populacional (RAP) para doença CV e mortalidade associados com FR ambientais (fumo, álcool, dieta, atividade física e ingestão de sódio), FR metabólicos (lipídeos, PA, diabetes e obesidade), FR socioeconômicos e psicossociais (educação, sintomas de depressão), força muscular, moradia e poluição do ar ambiental.

Entre 2005 e 2106, os 155.722 participantes tiveram os seus FR mensurados e foram acompanhados. 17.249 (11,1%) eram de países AR, 102.680 (65,9%) de MR e 35.793 (23%) de BR.

Aproximadamente 70% dos casos de doença CV e mortes na população total do estudo foi atribuída aos FR modificáveis. Os FR metabólicos foram predominantes para a doença CV (41,2% do RAP), com hipertensão arterial (HAS) sendo o mais impactante (22,3% do RAP).

Como um agrupamento, os FR ambientais contribuíram com a maioria das mortes (26,3% do RAP), embora o FR isolado mais importante foi baixo nível educacional (12,5% do RAP). Poluição do ar se associou com 13,9% do RAP para doença CV. Em países MR e BR, moradia, poluição do ar, dieta pobre, baixa nível educacional e força muscular reduzida, foram os FR

que tiveram maior impacto na doença CV ou mortalidade, na comparação aos países AR.

Os autores concluíram, que a maioria dos casos de doença CV e mortes podem ser atribuídos a um pequeno número de FR comuns, modificáveis. Enquanto alguns FR têm extenso efeito global, como a HAS e o nível educacional, outros, como poluição do ar ambiental, moradia e dieta pobre, variam de acordo com o nível econômico dos países. Globalmente, políticas de

saúde devem combater os FR no sentido de reduzir o seu impacto na doença CV e na mortalidade.

**Referência:** Yusuf S et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. European Society of Cardiology Congress – Hot Line 5; Tuesday 03 Sep 2019, Paris France.



## SYNTAXES – Revascularização cirúrgica garante melhor sobrevida em 10 anos do que PCI.

Originalmente, o SYNTAX foi um estudo de não-inferioridade que comparou PCI usando stents farmacológicos ou revascularização cirúrgica (RMC), em pacientes com doença coronária triarterial e no principal ramo da coronária esquerda. Os resultados de 5 anos de seguimento foram apresentados.

No SYNTAXES, os autores avaliaram como desfecho principal, a mortalidade por todas as causas no seguimento estendido de 10 anos, baseada no princípio de intenção de tratar, em pacientes que foram randomizados 1:1 para PCI ou RMC, em 85 hospitais de 18 países (EUA e Europa). Análises pré-especificadas de subgrupos foram realizadas de acordo com a complexidade das lesões coronárias, avaliadas pelo escore SYNTAX, em tercís.

Entre 2005 e 2007, 1.800 pacientes foram randomizados para PCI (n=903) ou RMC (n=897). Após 10 anos, 244 (27%) dos pacientes do grupo PCI e 211 (24%) do grupo RMC, tinham morrido (HR 1,17 IC 95%:0,97-1,41 p=0,092), diferença não significativa. Entre os pacientes com doença triarterial, 151 (28%) de 546 morreram após PCI versus 113 (21%) de 549 após RMC (HR 1,41 IC 95%:1,10-1,80), e entre os pacientes

com doença no ramo principal da coronária esquerda, 93 (26%) de 357 morreram após PCI versus 98 (28%) após RMC (HR 0,90 IC 95%:0,68-1,20 p=0,01).

Não houve interação entre os subgrupos com diabetes (p=0,66) e nem tendência linear para os tercís do escore de SYNTAX (p=0,30).

Os autores concluíram, que após 10 anos de seguimento, não existe diferença em mortalidade por todas as causas entre pacientes tratados com PCI usando a primeira geração de stents farmacológicos ou submetidos a RMC. Entretanto, RMC proporcionou significativa melhora na sobrevida de pacientes triarteriais, mas não em pacientes com doença no ramo principal da artéria coronária esquerda.

**Referência:** Thuijs DJF et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. European Society of Cardiology Congress – Hot Line 5; Tuesday 03 Sep 2019, Paris France.



## Nova diretriz ESC/EASD de Diabetes e Doença CV, tópicos principais.

O “2019 ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes and CV diseases” traz recomendações com base em evidências de estudos recentes, que pela primeira vez no campo do diabetes, demonstraram claros benefícios CV, especialmente os estudos com os inibidores de SGLT2 e os agonistas dos receptores de GLP-1. Abaixo as principais recomendações:

- Prevenção da doença CV: intervenções de estilo de vida são recomendadas para retardar/prevenir a conversão do pré-diabetes em diabetes e prevenir as complicações CV do diabetes.
- Colesterol: em linha com o 2019 ESC Guidelines on Dyslipidemias, as metas de LDL propostas para pacientes DM2, de acordo com o risco CV são: LDL <100 mg/dL para risco moderado; LDL <70 mg/dL para alto risco; LDL <55 mg/dL para muito alto risco; recomenda o uso de estatinas em doses que contemplem redução de LDL em 50% ou mais; estatinas para pacientes DM1 de alto e muito alto risco.
- Controle terapêutico da glicemia:

Metformina não é mais considerada a primeira linha do tratamento em pacientes com DM, mas deve ser, agora, considerada em pacientes acima do peso com DM2, sem doença CV e de moderado risco CV.

Inibidores de SGLT2 (empaglifozina, canaglifozina e dapaglifozina) são recomendados em pacientes DM2 com doença CV ou de muito alto e alto risco, para a redução de eventos CV. Empaglifozina é recomendada em pacientes DM2 e doença CV, para reduzir o risco de morte.

Agonistas do receptor de GLP-1 (liraglutida, semaglutida ou dulaglutida) são recomendados em pacientes DM2 com doença CV ou de muito alto e alto risco, para a redução de eventos CV. Liraglutida é recomendada em pacientes DM2 e doença CV, ou de muito alto e alto risco, para reduzir o risco de morte.

– Tratamento do DM para reduzir o risco de Insuficiência Cardíaca: inibidores de SGLT2 são recomendados para reduzir o risco de hospitalização por IC; metformina deve ser considera-



da em pacientes DM e IC, se a eTFG >30; agonistas de GLP-1 e os inibidores de DPP4, sitagliptina e linagliptina, tem efeito neutro no risco de IC e podem ser considerados; insulina pode ser considerada na IC; o inibidor de DPP4 saxagliptina e as glitazonas, não são recomendados na IC.

– AAS em diabéticos: não está recomendado para a prevenção primária de pacientes DM2 de moderado risco CV; pode ser

considerado naqueles de muito alto e alto risco CV.

**Referência:** Consentino F et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Society of Cardiology Congress – Hot Line 2; Monday 02 Sep 2019, Paris France.



## SWEDEHEART – Medicação na prevenção secundária: cirurgia de revascularização não é cura definitiva.

SWEDEHEART é o registro nacional sueco, que, obrigatoriamente, contempla os dados sobre medicações dispensadas, diagnóstico em admissões hospitalares, procedimentos e as causas de morte.

O objetivo desse estudo foi descrever o fornecimento de fármacos como estatinas, betabloqueadores, inibidores do SRA e antiplaquetários, após cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), em relação à idade e o sexo, bem como investigar as associações entre o uso longitudinal dos medicamentos de prevenção secundária e a mortalidade em longo prazo.

O período basal foi considerado a partir de 6 meses após a alta hospitalar pós-CRM. O uso de medicação foi checado a cada 3 meses, durante todo o seguimento, que ocorreu entre 2006 e 2015.

Em relação ao uso dos fármacos, se observou que inibidores do SRA foram os menos utilizados; antiplaquetários, estatinas e betabloqueadores foram os mais usados e de forma similar. O uso de todos os medicamentos declinou ao longo do tempo.

Associações entre uso de medicação e risco de mortalidade mostrou que estatinas (HR 0,56 IC 95%:0,52-0,60 p<0,001), inibidores do SRA (HR 0,78 IC 95%:0,73-0,84 p<0,001) e antiplaquetários (HR 0,74 IC 95%:0,69-0,81 p<0,001), reduziram o risco de mortalidade. O uso de betabloqueadores não afetou o risco de morte (HR 0,93 IC 95%:0,90-1,06 p=0,54).

Os autores concluíram, que o uso de medicações de prevenção secundária após CRM se inicia cedo, mas declina ao longo do tempo; o tratamento contínuo com estatinas, inibidores do SRA e antiplaquetários, estão individualmente associados com redução no risco de mortalidade, betabloqueadores, não. Como mensagem final ressaltam, a CRM não significa cura definitiva e que a medicação de prevenção secundária garante os benefícios de longo prazo.

**Referência:** Björklund E et al. Secondary prevention medication after coronary artery bypass surgery and long-term mortality: A longitudinal population-based study from the SWEDEHEART registry. European Society of Cardiology Congress – Hot Line 2; Monday 03 Sep 2019, Paris France.



## EVOPACS: Redução de LDL-C nas síndromes coronárias agudas.

Esse estudo avaliou o quanto é factível, seguro e eficaz na redução do LDL-C, o uso do inibidor da PCSK9 – evolocumabe, durante a fase hospitalar, em pacientes com síndromes coronárias agudas (SCA).

Em estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, 308 pacientes hospitalizados por SCA, apresentando níveis de LDL-C ≥70 mg/dL em uso de estatinas de alta intensidade por pelo menos 4 semanas; LDL-C ≥90 mg/dL em uso de estatinas de baixa ou moderada intensidade; ou LDL-C ≥125 mg/dL em uso irregular de estatinas; foram randomizados na proporção 1:1 para receberem evolocumabe 420mg ou placebo, subcutâneos, administrados no hospital e 4 semanas após, em combinação com atorvastatina 40mg.

O desfecho primário do estudo foi a porcentagem de mudança no LDL-C calculado, entre o período basal e 8 semanas.

A maioria dos pacientes (78%) não faziam tratamento prévio

com estatinas. Os níveis de LDL-C foram reduzidos em média, de 140 mg/dL para 31 mg/dL, na semana 8 no grupo evolocumabe e de 134 mg/dL para 80 mg/dL, no grupo placebo; uma diferença média percentual de -40,7% (p<0,001).

Níveis de LDL-C <70 mg/dL foram alcançados na semana 8, em 95,7% dos pacientes do grupo evolocumabe versus 37,6% no placebo.

Os autores concluíram, nesse primeiro estudo com PCSK9 em fase aguda da DAC, que evolocumabe é seguro e garante reduções vigorosas nos níveis de LDL-C, garantindo que 95% dos pacientes atinjam as metas preconizadas.

**Referência:** Koskinas KC et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL-Cholesterol Levels in Patients with Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). European Society of Cardiology Congress – LBS Prevention; Monday 02 Sep 2019, Paris France.



## HISTORIC – Validado o único teste de troponina de alta sensibilidade para descartar IAM.

Diretrizes reconhecem o papel emergente da dosagem de troponina cardíaca de alta sensibilidade em estratificar o risco e em descartar o diagnóstico de IAM, precocemente.

Nesse estudo multicêntrico, foram incluídos 48.282 pacientes consecutivos, com suspeita de síndrome coronária aguda (SCA), de 10 hospitais na Escócia.

Em uma análise observacional secundária previamente especificada, os autores compararam a performance do limite de detecção (<2 ng/L) e de um limiar de estratificação de risco otimizado (<5 ng/L) usando o ensaio de alta sensibilidade para TnI Abbott.

Pacientes com lesão miocárdica à apresentação, com início dos sintomas ≤2 horas ou IAM com supra de ST, foram excluídos do estudo. O valor preditivo negativo (VPN) foi determinado em todos os pacientes e nos subgrupos para um desfecho primário de IAM ou morte cardíaca nos primeiros 30 dias. O desfecho secundário foi IAM ou morte cardíaca aos 12 meses, com o risco sendo ajustado para idade e sexo.

Em 32.837 pacientes, média de idade 61 anos, 47% mulheres, 23.260 (71%) e 12.716 (39%), apresentaram TnI em concentrações <5 ng/L e <2 ng/L, na apresentação, respectivamente.

O VPN para o desfecho primário foi 99,8% (IC 95%:99,7%-99,8%) e 99,9% (IC 95%:99,8%-99,9%) naqueles com concentrações de TnI <5 ng/L e <2 ng/L, respectivamente.

Em ambos os limiares, o VPN foi consistente em homens e mulheres, e nos subgrupos de idade, embora a proporção de pacientes identificados como de baixo risco caiu de acordo com a idade.

Comparados aos pacientes com TnI ≥5 ng/L, mas no percentil <99, o risco de IAM ou morte cardíaca aos 12 meses foi 77% menor naqueles com TnI <5 ng/L (5,3% versus 0,7%; OR 0,23 IC 95%:0,19-0,28), e 80% menor naqueles com TnI <2 ng/L (5,3% versus 0,3%; OR 0,20 IC 95%:0,14-0,29).

Os autores concluíram, que o uso de limiares de estratificação de risco para TnI de alta sensibilidade pode identificar pacientes com suspeita de SCA, até pelo menos 2 horas do início dos sintomas, como de baixo risco, independentemente da idade e do sexo.

**Referência:** Bularga A et al. High-Sensitivity Troponin and The Application of Risk Stratification Thresholds in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome. European Society of Cardiology Congress – LBS; Sunday 01 Sep 2019, Paris France.



V Congreso Internacional de Clínica y Medicina Interna SAM-SMIBA 2019



**XXVII CONGRESO NACIONAL DE MEDICINA**




Del 19 al 22 de noviembre 2019 Buenos Aires

XLIV Jornadas Nacionales de Residencias de Medicina Clínica  
XI Jornadas Internacionales de Residentes de Medicina Interna





**XV Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis SOLAT 2019**

**Auditorios de Puerto Madero de la Universidad Católica Argentina Ciudad Autónoma de Buenos Aire 19 al 21 de noviembre del 2019**

**Aranceles de los asistentes:**  
 SAM y SMIBA: No abonan  
 Alumnos : \$900  
 No socios : \$2500  
 Extranjeros: U\$S 175 Dólares  
 Información: Sociedad de Medicina interna de Buenos Aires  
[smiba@fibertel.com.ar](mailto:smiba@fibertel.com.ar)  
[www.smiba.org.ar](http://www.smiba.org.ar)

## Nuestra Actividad

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

Las últimas sesiones fueron:

17/07/19	<b>Hiperuricemia y riesgo CV</b>	<i>Dra. Eliana Cárdenas</i>
21/08/19	<b>Rol del microbiota intestinal en la obesidad</b>	<i>Dr. Eligio Copari</i>
18/09/19	<b>Investigación clínica</b>	<i>Dra. Claudia Ferrer</i>

## Eventos para Recordar

### 2019

2 a 5 de octubre	<b>MEDINT 2019.</b> Hotel Los Tajibos. Santa Cruz, Bolivia
4 y 5 de octubre	<b>28 Curso Internacional de Diabetes.</b> Bogotá, Colombia
29 oct a 2 noviembre	<b>XVII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD 2019)</b> Centro de Convenciones Barceló Bávaro, Punta Cana. Rep. Dominicana
16 a 18 de noviembre	<b>AHA Congress 2019.</b> Philadelphia, United States.
19 a 22 de noviembre	<b>V Congreso Internacional de Clínica y Medicina Interna. XXVII Congreso Nacional de Medicina Interna. XV Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis.</b> Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires. Sociedad Argentina de Medicina. UCA, Buenos Aires, Argentina

### 2020

24 a 27 de abril	<b>XV Congreso Paraguayo de Medicina Interna.</b> Asunción, Paraguay
------------------	--

LABORATORIO DE ANALISIS CLÍNICO ESPECIALIZADO

**LABCLINICS S.R.L.**  
*Nuestra exactitud es cuestión de vida*

Laboratorio de análisis bioquímicos, hematológicos, endocrinológicos, inmunológicos, bacteriológicos, citopatológicos y toxicológicos



**CERTIFICACIÓN ISO 9001:2015**



**LABORATORIO CENTRAL:**

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

**SUCURSAL 1:** UNIMED Av. Arce #2630 Telf. 2431133

**SUCURSAL 2:** Zona Sur, Calle 21 de Calacoto #8239 Telf. 2791270

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

**SUCURSAL 4:** CIES San Pedro, c. Colombia #539 Tel. 2485111-2483351

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

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

[www.labclinics.net](http://www.labclinics.net)

Atención las 24 horas del día, los 365 días del año

La Paz - Bolivia

### Consejo Directivo de la Asociación Peruana de Obesidad y Aterosclerosis (APOA) 2017-2019:

<b>Presidente:</b>	Dra. Rosa María Pando Álvarez
<b>Vice-Presidente:</b>	Dra. María Ganiku Furugen
<b>Secretaria General:</b>	Dr. Jorge Isaac Tupayachi Cruz
<b>Secretaria de Acción Científica:</b>	Dra. Flor de Mercedes Vento Calero
<b>Secretario de Finanzas:</b>	Dr. José Gilberto Carrión Rojas
<b>Secretario de Filiales:</b>	Dr. Alfredo García Urriaga
<b>Vocal de Ética y Calificación</b>	Dr. Ramiro Noé Carbajal Nicho
<b>Vocal de Publicaciones:</b>	Dra. Martha Paola Arellano Salazar
<b>Paspresidente:</b>	Dra. María Isabel Rojas Gabulli

### 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

### Junta Directiva del Capítulo Colombiano de la SOLAT 2018 - 2020

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

## 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. José E. Fernández-Britto	Cuba
Dr. Miguel Angel Falasco	Argentina
Dr. Francisco Fonseca	Brasil
Dr. Álvaro Huarte	Uruguay
Dra. Gloria Larrabure	Perú
Dr. Patricio López Jaramillo	Colombia
Dr. Roberto Reussi	Argentina
Dr. Emilio Ros	España
Dr. Iván Darío Sierra	Colombia
Dr. Jorge Solano	Paraguay
Dr. Hermes Xavier	Brasil

## DIRECTIVA ASOBAT (2017 - 2019)

### PRESIDENTE

Dra. Patricia Pommier

### VICEPRESIDENTE

Dra. Gloria Ayala Bluske

### SECRETARIO GENERAL

Dr. Daniel Segura

### TESORERA

Dra. Ximena Alvarado

### VOCALÍAS:

**CIENTÍFICA:** Dra. Eliana Cárdenas Guzmán

**RELACIONES:** Dra. Elma Rossell S.

### PRENSA Y PROPAGANDA:

Dr. Félix Loza Chacón

**DIFUSIÓN:** Dr. Eligio Copari

**PASPRESIDENTE:** Dra. Karina Chavarría

### Delegado SOLAT

Dr. Samuel Córdova-Roca

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

[www.solatcolombia.org](http://www.solatcolombia.org)

[www.ateropedia.org](http://www.ateropedia.org)

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

## DIRECTIVA Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis (SUDEAT)

<b>Presidente:</b>	<b>Comité de educación:</b>
Dr. Alvaro 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>Tesorerera:</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 Irigoien	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 Rios
	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 Nororiental:</b>	Dr. Harold García Touchie	Cúcuta
<b>Presidente Capítulo Suroccidente:</b>	Dra. Mónica Barraza Gerardino	Cali