

# ATEROMA

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

Diciembre 2020

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

Volumen 17 N°4

## CONSEJO EDITORIAL INTERNACIONAL

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

### CONSEJO EDITORIAL ATEROMA

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



# Índice

## EDITORIAL

Obesidad y Pandemia COVID-19: ¿hacia dónde vamos?	3
Estilo de vida e hipertensión arterial	4
Manejo de la hipertensión resistente: Actualización 2020	5
Drogas antihipertensivas y riesgo de depresión	5
Efectos de control de la presión arterial (PA) intensivo vs estándar sobre hipertensión de bata blanca o enmascarada	6
Presión arterial alta y eventos CV a largo plazo	7
Hipertensión resistente: subutilización de tratamiento	8
Efectos del tratamiento intensivo de la presión arterial (PA) sobre la hipotensión ortostática	8
Impacto de los cambios en las guías nacionales de hipertensión sobre el tratamiento y los resultados de la hipertensión en el Reino Unido	9
Comparación de la PA en ensayos formales y práctica clínica habitual	9
Asociación de factores de riesgo y estilo de vida con hipertensión	10
Tratamiento de primera línea en hipertensión y reducción de PA de acuerdo a edad y etnia	11
Uso de estatinas en COVID-19; ¿Cuáles son los posibles beneficios y daños?	13
Opciones en el manejo de C-LDL; ¿más bajo o más pronto?	13
Una sinopsis práctica del manejo de las estatinas en una población pediátrica	14
Eficacia y seguridad del ácido bempedoico en la prevención de eventos CV	15
Manejo de la dislipidemia y riesgo CV, 2020	15
Estrategias para mejorar la tolerancia y la adherencia a las estatinas en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular	16
Hígado graso y factores de riesgo cardiometabólico en niños escolares	16
Enfermedad hepática grasa no alcohólica	17
Estrategias dietéticas para la prevención y tratamiento del NAFLD	17
Guías Latinoamericanas para el diagnóstico y tratamiento del NAFLD	18
Efectos de iSGLT2 sobre parámetros hepáticos y esteatosis	19
Efecto de la dulaglutida sobre la grasa hepática en pacientes con diabetes tipo 2 y EHGA	19
La semaglutida aumenta la resolución de la EHNA pero no mejora la etapa de fibrosis	20
IMC en edad temprana y predicción de riesgo cardiometabólico	21
Estigma relacionado al peso y diabetes	21
Epigenética y obesidad	22
Pérdida de peso en pacientes desatendidos	23
Comer tarde se asocia con obesidad	24
Adiposidad visceral y alta deposición de grasa intramuscular	24
Intervención de pérdida de peso y riesgo de cáncer en DM2 Look AHEAD Research Group	25
La adiposidad visceral y los péptidos glucorreguladores se asocian con la susceptibilidad a la diabetes tipo 2	26
Parámetros metabólicos post cirugía bariátrica	27
Cirugía metabólica y resultados CV en pacientes con hipertensión	28
Grasa central y riesgo de mortalidad por todas las causas: revisión sistemática y dosis-respuesta	29
Estudio TREAT: Efectos de la alimentación restringida en el tiempo sobre la pérdida de peso y otros parámetros metabólicos en personas con sobrepeso y obesidad	29
Dieta mediterránea con ayuno intermitente	30
Manejo de severa AKI y síndrome cardiorenal refractario	32
Dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica	33
Efectos de la empagliflozina en los resultados cardiovasculares y renales independientemente de las categorías de DKD	34
La empagliflozina reduce el riesgo de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca	34
iSGLT2 en pacientes con IC con FE reducida: Metaanálisis	35
DECLARE-TIMI 58: Analisis post hoc	36
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2	36
Resultados CV con Ertugliflozina en DM2	37
Eficacia de la ertugliflozina en insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad aterosclerótica establecida	38
Asociación de iSGLT2 con resultados CV y renales en pacientes con DM 2	39
Riesgo de anemia con metformina en pacientes con diabetes 2	40
Riesgo residual de ictus isquémico y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) con anticoagulación	40
ARISTOTLE and RE-LY: Evaluación en pacientes con FA, terapia combinada	41
Mortalidad en pacientes con fibrilación auricular que reciben dosis no recomendadas de anticoagulantes orales directos	42
Eficacia comparativa y seguridad de los anticoagulantes orales en la función renal en pacientes con FA	43
Niveles de lípidos y riesgo de fibrilación auricular	44
Incidencia de eventos cardiovasculares y cambios en el riesgo estimado y el tratamiento de hipercolesterolemia familiar	45
Tendencias en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares por nivel de ingresos en los Estados Unidos	45
Estratificación de riesgo en pacientes internados con covid-19	46
Mecanismos de cardioprotección de los ácidos grasos omega-3	47
Ingesta y metabolismo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6: implicaciones nutricionales para las enfermedades cardiometabólicas	48
CANTOS: Inhibición de la interleucina-1 $\beta$ y reducción de eventos CV aterotrombóticos	48
Asociación entre la duración del sueño y el riesgo de mortalidad entre adultos con diabetes tipo 2	49
Tejido adiposo, desarrollo y expansión desde el útero a la adolescencia	50
Protección cardiorenal con los agentes antidiabéticos más nuevos en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica	51
Depresión y enfermedad cardiovascular	52
Manejo de la hipertrigliceridemia	53
Efecto del ejercicio sobre la mortalidad total	54
Sal y enfermedad cardiovascular	55
Efectos de los anticonceptivos sobre parámetros metabólicos	55
PRE-D Trial: Efectos de la dapagliflozina, metformina o ejercicio en la variabilidad glicémica	56
Mayor riesgo de eventos CV y mortalidad en personas con diabetes tipo 2 y multimorbilidad	56
Lipoproteína (a) Disminución por Alirocumab y eventos CV totales	57
Polifarmacia en adultos mayores hospitalizados por insuficiencia cardíaca	58
Riesgo de mortalidad por todas las causas y por enfermedades cardiovasculares con la diabetes de inicio temprano	59
Tiempo en rango en relación con la mortalidad por todas las causas y CV en pacientes con DM 2	60
Lesión renal aguda: una auténtica complicación de la diabetes	61
Protección cardiorenal con los nuevos agentes antidiabéticos: AHA	62
Beneficios cardíacos y renales de la empagliflozina en la insuficiencia cardíaca en todo el espectro de la función renal	63
Efecto de la empagliflozina sobre la estabilidad clínica en la IC-FER	64
Efectos de la canagliflozina sobre la anemia en pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica	65
Finerenona en la enfermedad renal crónica en la diabetes tipo 2	66
Asociación entre el índice maléolo-braquial y la función cognitiva	67
Ácidos grasos omega-3 y eventos adversos incidentes en pacientes con infarto agudo de miocardio	68
Potencial inflamatorio de la dieta y riesgo de enfermedad CV	69
Hiperlipidemia en pacientes con COVID-19	71
Calculando el riesgo residual en pacientes tratados con estatinas en prevención secundaria	71
Predicción de riesgo CV aterosclerótico	72
Eficacia y seguridad de la reducción del colesterol LDL en pacientes mayores	72
La semaglutida oral disminuye la ingesta de energía y el peso corporal en sujetos con diabetes tipo 2	74
C-LDL elevado y riesgo de IM en personas entre 70 y 100 años de edad	75
<b>RESÚMENES: Scientific Sessions</b>	
<b>One World together for Science</b>	76
<b>NUESTRA ACTIVIDAD</b>	82



## Editorial

# Obesidad y Pandemia COVID-19: ¿hacia dónde vamos?

La epidemia de obesidad es un grave problema del mundo occidental, América Latina no está alejada de esta realidad. Esto contribuye a una alta morbimortalidad. Las comorbilidades relacionadas con la obesidad como hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) están asociadas con un mayor riesgo de gravedad y muerte por la enfermedad por coronavirus SAR-CoV2 (COVID-19).

El coronavirus produce un síndrome respiratorio agudo severo, penetra en las células humanas a través de la unión directa con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 en la superficie celular. La enzima convertidora de angiotensina 2 con expresión en el tejido adiposo, mayor que en el tejido pulmonar.

La obesidad induce un estado de inflamación crónica moderada, con aumento de interleukina 6 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , hay aumento de infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, disminución de la actividad de las células natural killers, existe una disregulación del sistema inmune con disminución de linfocito T4. Las personas obesas también tienen niveles más altos de citoquinas proinflamatorias como la leptina, y una concentración descendida de adiponectina, de acción antiinflamatoria. Este desequilibrio es a predominio proinflamatorio podría explicar la contribución a las complicaciones en los pacientes con SARS-CoV-2.

Los obesos tienen peor pronóstico por la infección por COVID-19, que incluyen insuficiencia respiratoria, con la necesidad de asistencia ventilación mecánica y una mayor mortalidad. El ingreso a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), ofrece dificultades adicionales como la intubación, ya que tienen más tejido graso rodeando la laringe, además frecuentemente asocian otras enfermedades respiratorias crónicas como síndrome de apnea-hipoapneas obstructiva del sueño y el síndrome de hipoventilación obesidad. La movilización, el transporte y la pronación de los obesos es más compleja, se necesitan de camas especiales y es más complicado realizar estudios imagenológicos.

Todos los médicos indicamos a los pacientes obesos que deben disminuir peso como medida de protección para la infección por SAR-CoV2 ¿es más complejo durante esta pandemia lograrlo? La cuarentena obligatoria o no, que han adoptado los países, hacen que el confinamiento lleve a ingerir mayores cantidades de alimentos ricos en calorías y grasa, con aumento de los ultraprocesados. Además, dejaron de realizar actividad física regular, trabajan desde domicilio, agravando el sedentarismo. Así mismo los controles médicos se difieren, o se hacen por telemedicina lo que resulta insuficiente para contener a éstos pacientes. Sumemos a esto, que los programas multidisciplinarios que cuentan con la opción de un tratamiento quirúrgico como la cirugía bariátrica, también se suspendieron como medida de contingencia.

Nos preguntamos, si la pandemia por COVID-19 agravará aun más el sobrepeso y obesidad en nuestros países. Parece ser que la respuesta es afirmativa y sólo nos queda educar, enfatizar las campañas en los medios de comunicación, incorporar dentro de los protocolos sanitarios vigentes consultas presenciales en los pacientes de alto riesgo. Abogar por el trabajo multidisciplinario para intentar frenar lo inevitable, y el compromiso de los estados en políticas más energéticas para luchar contra la obesidad.

**Dra. Andrea Vaucher Rivero**

Especialista en Medicina Interna-Obesidad.

Jefe Médico Emergencia en Hospital Maciel. ASSE.

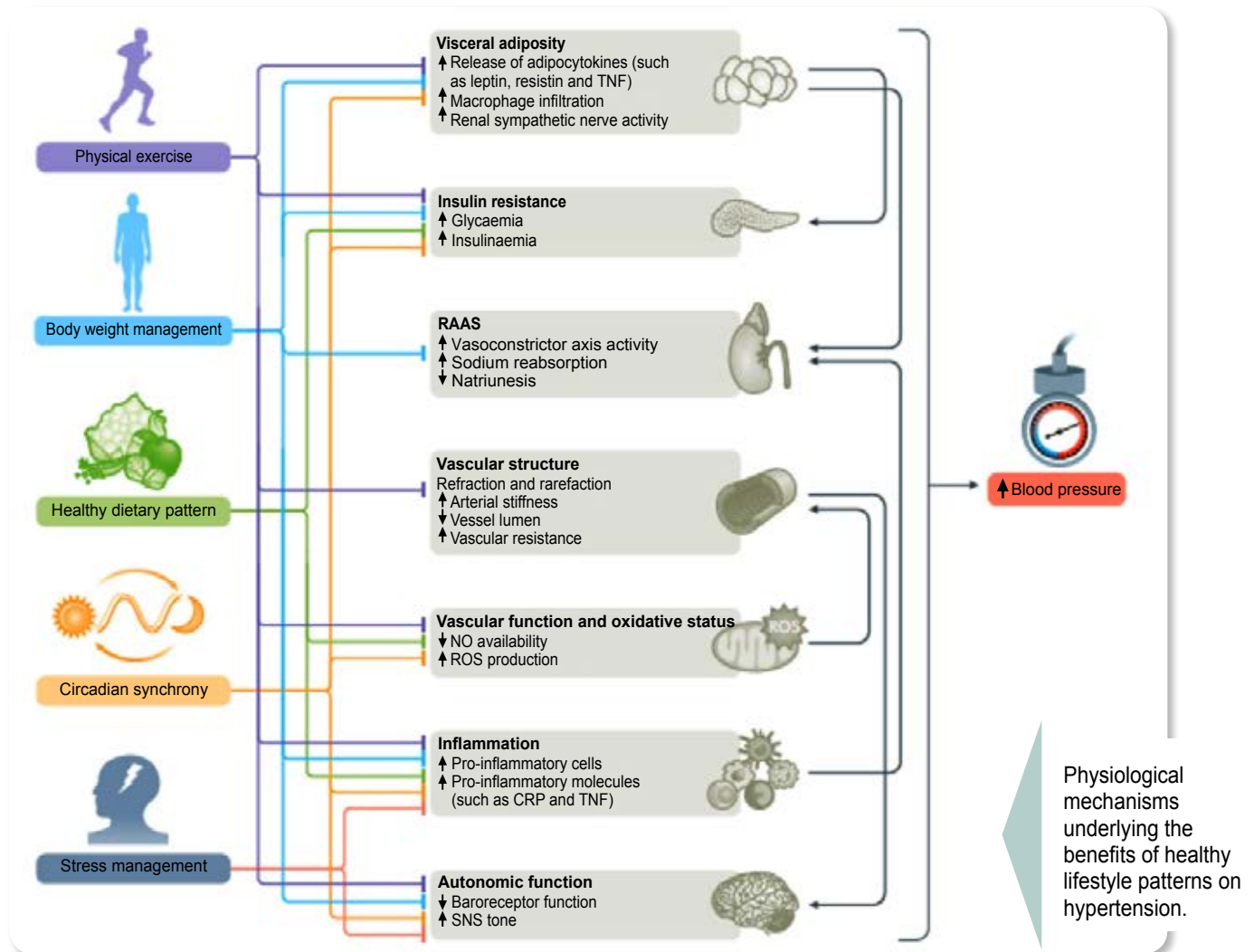
Presidente de Sociedad de Medicina Interna del Uruguay

Secretaria Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis.



## Estilo de vida e hipertensión arterial

Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Gálvez BG, Ruiz-Hurtado G, Ordoñas JM, Ruilope LM et al **Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension.** *Nature Reviews | Cardiology* 2020



La hipertensión afecta aproximadamente a un tercio de la población adulta mundial y es una de las principales causas de muerte prematura a pesar de los considerables avances en los tratamientos farmacológicos. Cada vez hay más pruebas que respaldan el uso de intervenciones en el estilo de vida para la prevención y el tratamiento adyuvante de la hipertensión.

En esta revisión, proporcionan un resumen de la investigación epidemiológica que respalda los efectos preventivos y antihipertensivos de las principales intervenciones en el estilo de vida (ejercicio físico regular, control del peso corporal y patrones dietéticos saludables), así como otras recomendaciones menos tradicionales como el manejo del estrés y la promoción de patrones de sueño adecuados junto con entrenamiento circadiano. También discuten los mecanismos fisiológicos subyacentes a los efectos beneficiosos de estas intervenciones en el estilo de vida sobre la hipertensión,

que incluyen no solo la prevención de los factores de riesgo tradicionales (como la obesidad y la resistencia a la insulina) y las mejoras en la salud vascular a través de un estado redox e inflamatorio mejorado, sino también reducción de la sobreactivación simpática y mecanismos no tradicionales como el aumento de la secreción de mioquinas

### PUNTOS CLAVE

- Evidencia sólida respalda los beneficios de la actividad física y el ejercicio regulares para la prevención y el tratamiento de la hipertensión.
- Reducir el peso corporal a lo normal en personas con sobrepeso u obesidad reduce el riesgo de hipertensión, pero se necesitan más pruebas sobre la eficacia a largo plazo de esta estrategia.
- La restricción de la ingesta de sodio reduce la PA, particularmente en pacientes con hipertensión, y la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)

es el enfoque dietético más eficaz para prevenir la hipertensión y reducir la PA en personas con prehipertensión o hipertensión.

- El trabajo por turnos, la duración del sueño o el sueño deficiente y otras formas de alteración circadiana pueden aumentar el riesgo de hipertensión.
- Algunas formas de estrés psicológico, como el trastorno de estrés postraumático, parecen estar asociadas con un mayor riesgo de hipertensión, pero hay pruebas sólidas sobre los posibles beneficios antihipertensivos de la falta de técnicas de manejo del estrés.
- A diferencia de los medicamentos antihipertensivos comunes, las intervenciones en el estilo de vida, especialmente el ejercicio, reducen la PA a través de mecanismos multisistémicos y “no tradicionales” (por ejemplo, no solo mejorando la salud vascular o reduciendo la hiperactivación simpática).

## Manejo de la hipertensión resistente: Actualización 2020

Robert M Carey **The management of resistant hypertension: A 2020 update** *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Aug 11 [Epub ahead of print]

### CONFIRM TREATMENT RESISTANCE

#### Uncontrolled Resistant Hypertension

- Office BP  $\geq$  130/80 mmHg and/or 24 hour ambulatory BP  $\geq$  125/75 mmHg
- Patient taking  $\geq$  3 antihypertensive agents of different classes

#### Most commonly including:

- A long-acting calcium channel blocker
- A renin-angiotensin system blocker (ACE inhibitor or ARB)
- A diuretic

#### All at maximal or maximally tolerated doses

- Pseudo-resistance excluded

#### Controlled Resistant Hypertension

- Office BP  $<$  130/80 mmHg and/or 24 hour ambulatory BP  $<$  125/75 mmHg
- Patient taking  $\geq$  4 antihypertensive agents of different classes
- Pseudo-resistance excluded

Figura 1

La hipertensión resistente (HR) induce una mayor morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular que la hipertensión sin resistencia al tratamiento.

Las nuevas directrices definen la HR como la presión arterial (PA)  $\geq$ 130/80 mmHg en un paciente que toma  $\geq$ 3 agentes antihipertensivos de diferentes clases o PA  $<$ 130/80 mmHg en un paciente que toma  $\geq$ 4 fármacos antihipertensivos. Según la nueva definición, la pseudoresistencia debida a error en la medición de la PA, el efecto de bata blanca y la no adherencia a la medicación deben excluirse para realizar el diagnóstico de HR.

Esta actualización de 2020 se centra en el estilo de vida y el manejo de fármacos antihipertensivos de la HR e incluye ensayos recientes de prueba de principio de ablación del nervio renal en la hipertensión. El tratamiento farmacológico gradual basado en la evidencia de la HR incluye la optimización del régimen de 3 fármacos, la sustitución de un diurético tipo tiazídico por un diurético tiazídico y la adición de un antagonista del receptor de mineralocorticoides como cuarto fármaco. Las recomendaciones no basadas en evidencia incluyen la adición de un bloqueador  $\beta$  como quinto fármaco y el cambio a un régimen basado en minoxidil como paso final para lograr el control de la PA.

## Drogas antihipertensivas y riesgo de depresión

Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrøm CT, Torp-Pedersen C, Berk M, Gerds TA. **Antihypertensive Drugs and Risk of Depression A Nationwide Population-Based Study.** *Hypertension* 2020. Originally published 24 Aug 2020 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15605>Hypertension. ;0



La hipertensión, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades cerebrovasculares se asocian con un mayor riesgo de depresión, pero no está claro si el tratamiento con agentes antihipertensivos disminuye o aumenta este riesgo. También se desconocen los efectos de los fármacos individuales.

Utilizaron registros poblacionales daneses para investigar sistemáticamente si los 41 fármacos antihipertensivos individuales más utilizados estaban asociados con un riesgo alterado de incidencia de depresión. Se incluyeron análisis de diuréticos para realizar comparaciones. Los participantes se incluyeron en el estudio en enero de 2005 y se les dio seguimiento hasta diciembre de 2015.

Se incluyeron dos medidas de resultado diferentes: (1) un diagnóstico de trastorno depresivo en un hospital psiquiátrico como paciente internado o ambulatorio y (2) una medida combinada de un diagnóstico de depresión o uso de antidepresivos.

El uso continuo de clases de agentes bloqueadores de angiotensina, antagonistas del calcio y bloqueadores  $\beta$  se asoció con tasas significativamente menores de depresión, mientras que el uso de diuréticos no. Los fármacos individuales asociados con una disminución de la depresión incluyeron 2 de los 16 agentes bloqueadores de angiotensina: enalapril y ramipril; 3 de 10 antagonistas del calcio: amlodipina, verapamilo y combinaciones de verapamilo; y 4 de 15  $\beta$ -bloqueadores: propranolol, atenolol, bisoprolol y carvedilol. Ningún fármaco se asoció con un mayor riesgo de depresión.

En conclusión, los datos basados en la población de la vida real sugieren un efecto positivo del uso continuado de 9 agentes antihipertensivos individuales. Esta evidencia debe usarse para orientar las prescripciones para pacientes con riesgo de desarrollar depresión, incluidos aquellos con depresión o ansiedad previa y pacientes con antecedentes familiares de depresión.

### NOVEDAD Y SIGNIFICADO

#### ¿Qué es nuevo?

Este estudio es el primero en investigar la asociación entre antihipertensivos individuales y la incidencia de depresión.

#### ¿Qué es relevante?

La depresión es común en pacientes con hipertensión, pero los antihipertensivos pueden afectar de manera diferencial el riesgo de depresión.

### RESUMEN

Ningún fármaco se asoció con un mayor riesgo de depresión. Un total de 9 de 41 medicamentos se asociaron con un menor riesgo de depresión. Estos medicamentos deben usarse específicamente en pacientes con mayor riesgo de desarrollar depresión, incluidos pacientes con depresión o ansiedad previa y pacientes con antecedentes familiares de depresión.

## Efectos de control de la presión arterial (PA) intensivo vs estándar sobre hipertensión de bata blanca o enmascarada

Ghazi L, Cohen LP, Muntner P, Shimbo D, Drawz PE. **Effects of Intensive Versus Standard Office-Based Hypertension Treatment Strategy on White-Coat Effect and Masked Uncontrolled Hypertension From the SPRINT ABPM Ancillary Study.** *Hypertension* 2020. Published 24 Aug 2020 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15300>Hypertension. ;0



Las guías recomiendan el uso de mediciones de la PA fuera del consultorio para confirmar el diagnóstico de hipertensión y en la titulación de la medicación antihipertensiva. Se ha informado la prevalencia de fenotipos de PA fuera del consultorio para un objetivo de PA sistólica/diastólica en el consultorio <140/90 mmHg. Sin embargo, se desconoce la prevalencia de estos fenotipos cuando se busca un objetivo de PA sistólica/diastólica <120/80 mmHg en el consultorio.

El estudio auxiliar de la PA ambulatoria SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) evaluó la PA fuera del consultorio mediante la monitorización ambulatoria de la PA en 897 participantes, 27 meses después de la aleatorización a objetivos de PA intensivo versus estándar (PA sistólica en el consultorio <120 versus <140 mmHg). Usaron la PA en el consultorio y durante el día para evaluar la proporción de participantes con efecto de bata blanca (objetivo estándar: PA en el consultorio  $\geq 140/90$  mmHg y PA diurna <135/85 mmHg versus objetivo intensivo: PA en el consul-

torio  $\geq 120/80$  mmHg y PA diurna <120/80 mmHg) e hipertensión no controlada enmascarada (objetivo estándar: PA en el consultorio <140/90 mmHg y PA diurna  $\geq 135/85$  mmHg versus objetivo intensivo: PA en el consultorio <120/80 mmHg y PA diurna  $\geq 120/80$  mmHg) en cada brazo de tratamiento. La prevalencia del efecto de bata blanca y la hipertensión no controlada enmascarada fue del 9% y el 34%, en ambos grupos de tratamiento. Entre los participantes con PA no controlada en el consultorio, el efecto de bata blanca estuvo presente en un 20% y un 23% en los grupos intensivo y estándar, respectivamente. Entre los participantes con PA controlada en el consultorio, la hipertensión no controlada enmascarada estuvo presente en el 62% y el 56% en los grupos intensivo y estándar, respectivamente.

En conclusión, un objetivo de PA más intensivo dio como resultado una proporción similar de pacientes con efecto de bata blanca e hipertensión no controlada enmascarada en comparación con un objetivo estándar.

### NOVEDAD Y SIGNIFICADO

#### ¿Qué es nuevo?

- Una estrategia de tratamiento intensivo versus estándar (PA sistólica en el consultorio <120 mmHg versus <140 mmHg) resultó en (1) ningún cambio en el porcentaje de efecto de bata blanca e hipertensión no controlada enmascarada; (2) proporciones más grandes de participantes con hipertensión no controlada enmascarada entre aquellos con PA controlada en la clínica.

#### ¿Qué es relevante?

- Nuestros hallazgos demuestran que incluso con un objetivo intensivo de PA, se necesita una monitorización ambulatoria de la PA para detectar el efecto de bata blanca y la hipertensión no controlada enmascarada.

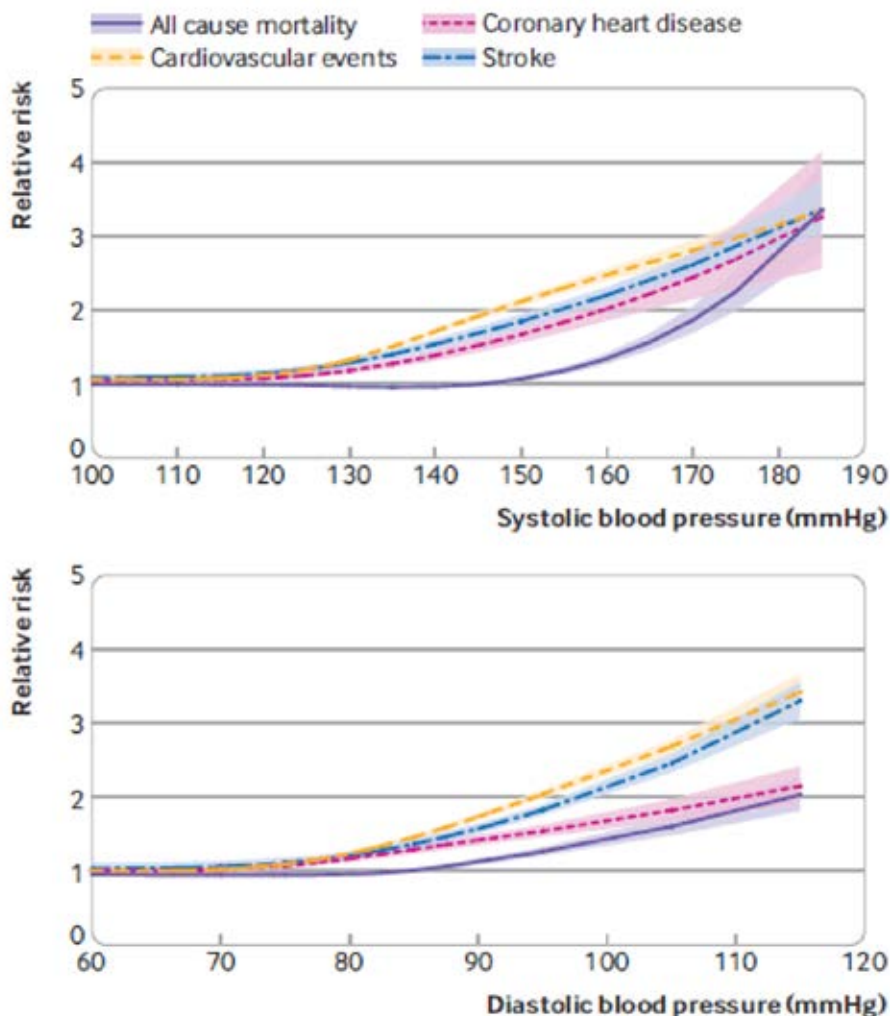
### RESUMEN

- Una estrategia intensiva de reducción de la PA no afecta la prevalencia del efecto de bata blanca o la hipertensión no controlada enmascarada.

# Presión arterial alta y eventos CV a largo plazo

Luo D, Cheng Y, Zhang H, Ba M, Chen P, Li H et al. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m3222

Fig 7 Nonlinear dose-response analysis of systolic blood pressure (top panel) and diastolic blood pressure (bottom panel) and risk of cardiovascular events, coronary heart disease, stroke, and all cause mortality. Shaded areas indicate 95% confidence intervals for corresponding coloured lines



**E**l objetivo fue evaluar y cuantificar el riesgo futuro de eventos CV en adultos jóvenes con hipertensión arterial. Se trata de una revisión sistemática y metaanálisis, realizaron búsquedas en Medline, Embase y Web of Science desde el inicio hasta el 6 de marzo de 2020. Los riesgos relativos se agruparon mediante un modelo de efectos aleatorios y se expresaron con IC del 95%. Se calculó la diferencia de riesgo absoluta. Seleccionaron estudios que investigaron los resultados adversos de adultos de 18 a 45 años con hipertensión arterial. El resultado primario del estudio fue una combinación de eventos CV. La enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la mortalidad por todas las causas se examinaron como resultados secundarios.

En el análisis incluyeron diecisiete cohortes observacionales que constaban de aproximadamente 4,5 millones de adultos jóvenes. El seguimiento medio fue de 14.7 años. Los adultos jóvenes con PA normal tenían un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con aquellos con PA óptima (riesgo relativo 1.19; IC del 95%: 1.08 a 1.31; diferencia de riesgo 0.37; IC del 95%: 0.16 a 0.61 por 1000 personas-año). Se encontró una asociación gradual y progresiva entre las categorías de PA y un ma-

yor riesgo de eventos CV (PA normal alta: riesgo relativo 1.35; IC del 95%: 1.22 a 1.49; diferencia de riesgo 0.69; IC del 95%: 0.43 a 0.97 por 1000 personas-año; hipertensión grado 1: 1.92, 1.68 a 2.19; 1.81, 1.34 a 2.34; hipertensión grado 2: 3.15, 2.31 a 4.29; 4.24, 2.58 a 6.48). Se observaron resultados similares para la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular. En general, la fracción poblacional atribuible a los eventos CV asociados con la PA elevada fue del 23.8% (IC del 95% del 17.9% al 28.8%). El número necesario a tratar durante un año para prevenir un evento CV se estimó en 2672 (IC del 95%: 1639 a 6250) para los participantes con PA normal, 1450 (1031 a 2326) para aquellos con PA normal alta, 552 (427 a 746) para aquellos con hipertensión de grado 1, y 236 (154 a 388) para aquellos con hipertensión de grado 2.

En conclusión, los adultos jóvenes con PA elevada pueden tener un riesgo ligeramente mayor de eventos CV en la edad adulta. Debido a que la evidencia de la disminución de

la PA es limitada, las intervenciones activas deben ser cautelosas y justificar una mayor investigación.

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

Las asociaciones entre la PA alta y el riesgo CV se reconocen desde hace mucho tiempo, pero la mayoría de los estudios de resultados incluyeron poblaciones de mediana edad o mayores. La prevalencia de la hipertensión entre los adultos jóvenes ha ido en aumento. Se necesitan más investigaciones para determinar si la exposición acumulada a la PA elevada durante la edad adulta joven contribuye a mayores riesgos de eventos CV en la vejez.

### LO QUE AGREGA ESTE ESTUDIO

Se observó una asociación gradual y progresiva entre las categorías de PA y el riesgo de eventos CV en adultos jóvenes. La PA sistólica y diastólica influyó de forma independiente en los resultados CV en adultos jóvenes.

## Hipertensión resistente: subutilización de tratamiento

Langford AT, Akinyelure OP, Moore Jr TL, Howard G, Min Y-I, Hillegass WB, et al. **Underutilization of Treatment for Black Adults With Apparent Treatment-Resistant Hypertension JHS and the REGARDS Study.** *Hypertension* 2020, Published on line 14 Sep

La hipertensión resistente, definida como niveles de PA por encima del objetivo mientras se toman  $\geq 3$  clases de medicación antihipertensiva o  $\geq 4$  clases independientemente del nivel de PA, se asocia con un mayor riesgo de enfermedad CV. El 2018 la declaración científica de la American Heart Association sobre hipertensión resistente recomienda hábitos de vida saludables y diuréticos tipo tiazida, y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides para adultos con hipertensión resistente.

El término de hipertensión aparente resistente al tratamiento (aTRH) se utiliza cuando no se puede excluir la pseudo-resistencia. Estimaron el uso de factores de estilo de vida saludable y clases de medicamentos antihipertensivos recomendados entre los adultos negros estadounidenses con aTRH.

Los datos se agruparon para los participantes negros en el JHS (Jackson Heart Study) en 2009 a 2013 ( $n = 2,496$ ) y el estudio REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) en 2013 a 2016 ( $n = 3,786$ ). Los resultados incluyeron factores relacionados con el estilo de vida (no fumar, no consumir alcohol,  $\geq 75$  minutos de actividad física intensa o  $\geq 150$  minutos de actividad física moderada o vigorosa por semana, e IMC  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>) y medicamentos antihipertensivos recomendados (diuréticos tipo tiazida, y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides). Del total, el 28.3% de los participantes que informaron haber tomado medicación antihipertensiva tenían aTRH. Entre los participantes con aTRH, el 14.5% y el 1.2% tenían niveles ideales de 3 y 4 de los factores de estilo de vida, respectivamente. Además, el 5.9% de los participantes con aTRH informó haber tomado un diurético tipo tiazida y el 9.8% informó haber tomado un antagonista del receptor de mineralocorticoides.

En conclusión, los factores de estilo de vida basados en la evidencia y el tratamiento farmacológico recomendado están infrutilizados en los adultos de raza negra con aTRH. Un mayor uso de las recomendaciones de estilo de vida y las clases de medicamentos antihipertensivos específicamente recomendadas para la aTRH puede mejorar el control de la PA y reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con las enfermedades cardiovasculares entre los adultos negros de EE. UU.

## Efectos del tratamiento intensivo de la presión arterial (PA) sobre la hipotensión ortostática

Juraschek SP, Hu JR, Cluett JL, Ishak A, Mita C, Lipsitz LA, et al. **Effects of Intensive Blood Pressure Treatment on Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Individual Participant-Based Meta-Analysis.** *Ann. Intern. Med* 2020 Sep 10; [Epub Ahead of Print].



Aunque el tratamiento intensivo para disminuir la PA reduce el riesgo de enfermedad CV, existe la preocupación de que pueda causar hipotensión ortostática (OH). El objetivo fue examinar los efectos del tratamiento intensivo para reducir la PA sobre la OH en adultos hipertensos.

Se seleccionaron ensayos aleatorios de tratamiento farmacológico de la PA (objetivo de PA más intensivo o agente activo) que involucraron a más de 500 adultos con hipertensión o PA elevada y que tuvieron una duración de 6 meses o más. Las comparaciones de los ensayos fueron grupos asignados a metas de PA menos intensivas o placebo, y el resultado se midió OH, definido como una disminución de 20 mm Hg o más en la PA sistólica o 10 mm Hg o más en la PA diastólica después de cambiar de posición de sentado a de pie.

Cinco ensayos examinaron los objetivos del tratamiento de la PA y cuatro examinaron agentes activos versus placebo. Los ensayos que examinaron los objetivos del tratamiento de la PA incluyeron a 18,466 participantes con 127,882 visitas de seguimiento. Los ensayos fueron abiertos, con una mínima heterogeneidad de efectos entre los ensayos. El tratamiento intensivo de PA redujo el riesgo de OH (odds ratio, 0.93 [IC del 95%, 0.86 a 0.99]). Los efectos no difirieron por el OH previo a la aleatorización ( $P$  para la interacción = 0.80). En los análisis de sensibilidad que incluyeron 4 ensayos adicionales controlados con placebo, los hallazgos generales y de subgrupos no cambiaron. Las evaluaciones de OH se realizaron mientras los participantes estaban sentados (no en decúbito supino) y no incluyeron el primer minuto después de estar de pie. No se dispuso de datos sobre caídas y síncope.

En conclusión, el tratamiento intensivo para reducir la PA reduce el riesgo de OH. La hipotensión ortostática, antes o en el contexto de un tratamiento más intensivo de la PA, no debe verse como una razón para evitar o reducir el tratamiento de la hipertensión.

### PARA LLEVAR A CASA

- Los autores de este metaanálisis de ensayos aleatorizados evaluaron el efecto del tratamiento intensivo para disminuir la PA sobre la hipotensión ortostática (OH). La terapia intensiva para reducir la PA se asoció con un riesgo reducido de OH.
- La OH no debe considerarse una razón para evitar la terapia intensiva para reducir la PA.



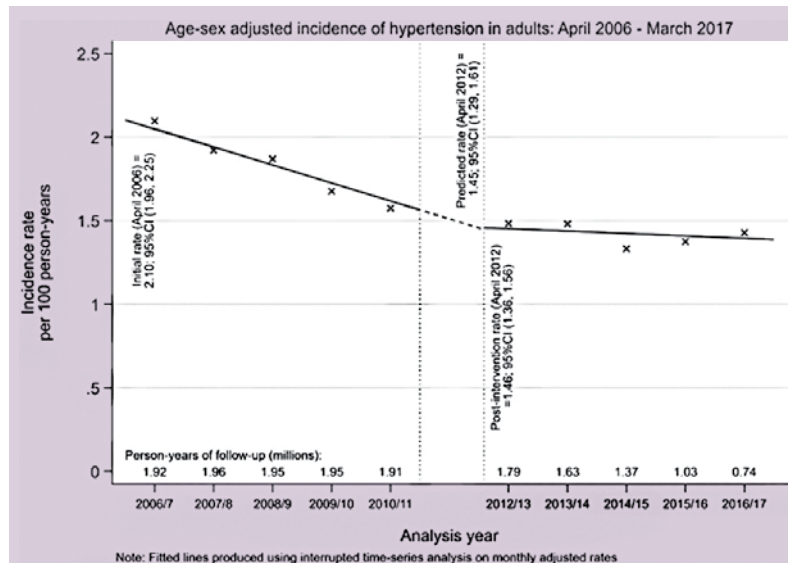
# Impacto de los cambios en las guías nacionales de hipertensión sobre el tratamiento y los resultados de la hipertensión en el Reino Unido

Lay-Flurrie SL, Sheppard JP, Stevens RJ, Mallen C, Heneghan C, Hobbs FD, et al. **Impact of Changes to National Hypertension Guidelines on Hypertension Management and Outcomes in the United Kingdom.** Originally published 23 Dec 2019 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13926> *Hypertension.* 2020; 75:356–364

En los últimos años, las guías nacionales e internacionales han recomendado el uso de la monitorización de la presión arterial fuera del consultorio para diagnosticar la hipertensión. A pesar de la evidencia de rentabilidad, los críticos expresaron su preocupación de que esto aumentaría la morbilidad CV. Evaluaron el impacto de estos cambios en la incidencia de hipertensión, la monitorización fuera del consultorio y la morbilidad CV utilizando datos clínicos de rutina de las prácticas generales inglesas, vinculados a los datos de hospitalización, mortalidad y estado socioeconómico.

Estudiaron 3,937.191 adultos con una media de seguimiento de 4.2 años (49% hombres, edad media = 39.7 años) entre el 1 de abril de 2006 y el 31 de marzo de 2017. El análisis de series de tiempo interrumpido se utilizó para examinar el impacto de los cambios en las guías inglesas de hipertensión en 2011 sobre la incidencia de hipertensión (resultado primario). Los resultados secundarios incluyeron la tasa de seguimiento fuera del consultorio y eventos CV.

Durante el período de estudio, la incidencia de hipertensión se redujo de 2.1 a 1.4 por 100 personas-año. El cambio en la orientación en 2011 no se asoció con un cambio inmediato en la incidencia (cambio en la tasa = 0.01 [IC del 95%, -0.18-0.20]) pero resultó en una nive-



lación de la tendencia descendente (cambio en la tendencia anual = 0.09 [IC del 95%, 0.04-0.15]). La monitorización ambulatoria aumentó significativamente en 2011/2012 (cambio en la tasa = 0.52 [IC del 95%, 0.43-0.60]). La tasa de eventos CV se mantuvo sin cambios (cambio en la tasa = -0.02 [IC del 95%, -0.05-0.02]).

En resumen, los cambios en las pautas de hipertensión en 2011 se asociaron con una estabilización en la incidencia y sin aumento de eventos CV. Las guías deben seguir recomendando la monitorización fuera del consultorio para el diagnóstico de hipertensión.

## Comparación de la PA en ensayos formales y práctica clínica habitual

Drawz PE, Agarwal A, Dwyer JP, Horwitz E, Lash J, Lenoir K, et al **Concordance Between Blood Pressure in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial and in Routine Clinical Practice** *JAMA Intern Med* 2020 Oct 12; [EPub Ahead of Print].

Existe la preocupación de traducir los resultados del SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) a la práctica clínica porque el protocolo estandarizado utilizado para medir la PA puede no aplicarse de manera uniforme en la práctica clínica habitual.

El objetivo fue evaluar la concordancia entre las PA obtenidas en la práctica clínica habitual y las obtenidas mediante el protocolo SPRINT y si la concordancia varía según la PA objetivo del ensayo. Este estudio de pronóstico observacional que vincula la información de los signos vitales de pacientes ambulatorios de los registros de salud electrónicos (HCE) con datos de 49 de los 102 sitios SPRINT se realizó del 8 de noviembre de 2010 al 20 de agosto de 2015, entre 3,074 adultos de 50 años o más con hipertensión sin diabetes, o antecedentes de accidente cerebrovascular. El análisis estadístico se realizó del 21 de mayo de

2019 al 20 de marzo de 2020. Pricipal resultado fue PA medida en la práctica clínica habitual y SPRINT.

Se obtuvieron datos de HCE a nivel de participante para 3,074 participantes (2,482 hombres [80.7%]; edad media [DE], 68.5 [9.1] años) con 3 o más mediciones de PA de prueba y de pacientes ambulatorios. En el período comprendido entre la visita del estudio de 6 meses y el final de la intervención del estudio, la PA sistólica media (PAS) en el grupo de tratamiento intensivo de la PA ambulatoria registrada en la HCE fue 7.3 mmHg más alta (IC del 95%, 7.0-7.6 mmHg) que la PA medida en las visitas del ensayo; la diferencia media entre la PA registrada en la HCE para pacientes ambulatorios y la PAS del ensayo fue menor para los participantes del grupo de tratamiento estándar (4.6 mmHg [IC del 95%, 4.4-4.9 mmHg]). Los análisis de Bland-Altman demostraron una baja concordancia entre la PA ambula-

toria registrada en la HCE y la PA del ensayo, con amplios intervalos de concordancia que van desde aproximadamente -30 mm Hg a 45 mmHg en ambos grupos de tratamiento. Además, la diferencia entre la PA registrada en la HCE y la PA de prueba varió ampliamente según el sitio.

En conclusión, la PA de pacientes ambulatorios medida en la práctica clínica habitual fue generalmente más alta que las medidas de PA tomadas en SPRINT, con mayores diferencias de PAS media aparentes en el grupo de tratamiento intensivo. Hubo un alto grado constante de heterogeneidad entre los PA registrados en la HCE y los PA del ensayo, con una variabilidad significativa a lo largo del tiempo, entre los participantes y dentro de ellos, y entre los centros clínicos. Estos resultados destacan la importancia de una técnica adecuada de medición de la PA y la incapacidad de aplicar un factor de corrección común (es decir, aproximadamente

10 mmHg) para aproximar las estimaciones de PA con calidad de investigación cuando la PA no se mide adecuadamente en la práctica clínica habitual.

**PUNTOS CLAVE**

**Pregunta** ¿Cuál es la concordancia entre mediciones de PA clínica de rutina y PA formal del estudio y si la discordancia varía según la PA objetivo del estudio?

**Hallazgos** En este estudio de pronóstico de 3,074 participantes con 3 o más mediciones de PA para pacientes ambulatorios y de prueba que vinculan datos del registro de salud (HCE) con datos del estudio SPRINT, la PA sistólica media registrada en los re-

gistros médicos electrónicos de pacientes ambulatorios fue mayor que la medida en el estudio. La diferencia entre la PA medida en registros de salud electrónicos y PA del estudio varió ampliamente según el sitio.

**Significado** Estos resultados destacan la importancia de una técnica adecuada de medición de la PA y las posibles deficiencias de comparar PA medida en ensayos con mediciones de PA de HCE clínicos.

**MENSAJE PARA LLEVAR**

• Este estudio de pronóstico comparó las mediciones de la PA de pacientes ambulatorios y de estudios clínicos de 3,074 participantes. Los participantes tenían

tres o más mediciones de PA pacientes ambulatorios y del estudio, y los datos de su historia clínica electrónica (HCE) se vincularon con datos del SPRINT. La PA sistólica media registrada en las HCE ambulatorias fue mayor que la medida en el estudio, y la diferencia entre la PA registrada en las HCE y la PA del ensayo varió ampliamente según el sitio.

- Estos resultados destacan la importancia de una técnica adecuada de medición de la PA y las posibles deficiencias de comparar la PA medida en un estudio con las medidas de PA de las HCE clínicas.

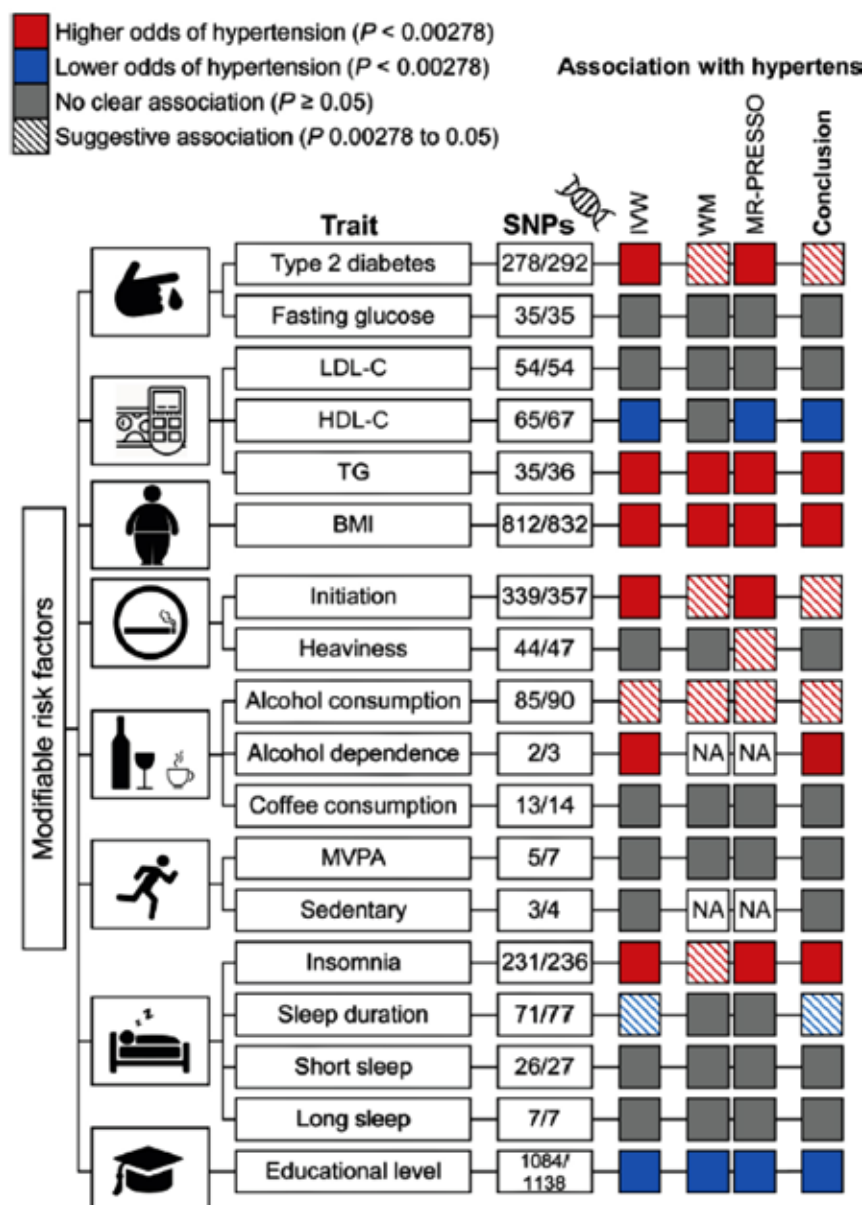
## Asociación de factores de riesgo y estilo de vida con hipertensión

van Oort S, Beulens JWJ, van Ballegooijen AJ, Grobbee DE, Larsson SC. Association of Cardiovascular Risk Factors and Lifestyle Behaviors With Hypertension A Mendelian Randomization Study Originally published 2 Nov 2020 *Hypertension*. ;0

Figure 1. Overview of the design and main results of this Mendelian randomization (MR) study on modifiable risk factors and hypertension. All results described here can be found in Figure 2 and Table S2 in the Data Supplement. BMI indicates body mass index; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MVPA, moderate-to-vigorous physical activity; MR-PRESSO, MR-pleiotropy residual sum and outlier; NA, not applicable due to limited number of SNPs; SNP, single nucleotide polymorphisms in FinnGen/UK Biobank; and TG, triglycerides

La hipertensión es un factor de riesgo importante de enfermedad CV y mortalidad. Para identificar los objetivos para la prevención de la hipertensión y su carga de enfermedad asociada, utilizaron el método de aleatorización mendeliana de 2 muestras para investigar las asociaciones causales de 18 factores de riesgo CV y comportamientos de estilo de vida con la hipertensión.

A partir de estudios de asociación de todo el genoma de ascendencia europea, seleccionaron variantes genéticas ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) para DM 2, glucosa en ayunas, lípidos, IMC, tabaquismo, consumo de alcohol y café, actividad física, duración del sueño, insomnio y nivel educativo. Extrajeron las asociaciones genéticas con hipertensión de 2 cohortes europeas: el FinnGen Study (15,870 casos y 74,345 controles) y el UK Biobank (54,358 casos y 408,652 controles). Se utilizó el método ponderado de varianza inversa como método de análisis principal. Triglicéridos



predichos genéticamente (odds ratio [OR] agrupado por 1 DE, 1.17 [1.10-1.25]), IMC (OR por 1 DE, 1.42 [1.37-1.48]), dependencia del alcohol (OR, 1.10 [1.06-1.13] ) y el insomnio (OR, 1.17 [1.13-1.20]) se asociaron con una mayor probabilidad de hipertensión. El colesterol HDL predicho genéticamente (OR por 1 DE, 0.88 [0.83-0.94]) y el nivel educativo (OR por 1 DE, 0,56 [0.54-0.59]) se asociaron con una menor probabilidad de hipertensión. Se obtuvo evidencia sugere para la DM 2, el inicio del tabaquismo y el consumo de alcohol

con una mayor probabilidad de hipertensión y una mayor duración del sueño con una menor probabilidad de hipertensión.

Este estudio de aleatorización mendeliana identificó el c-HDL, los triglicéridos, el IMC, la dependencia del alcohol, el insomnio y el nivel educativo como factores de riesgo causales de hipertensión. Esto implica que estos factores de riesgo modificables son objetivos importantes en la prevención de la hipertensión.

## Tratamiento de primera línea en hipertensión y reducción de PA de acuerdo a edad y etnia

Sinnott S-J, Douglas IJ, Smeeth L, Williamson E, Tomlinson LA. **First line drug treatment for hypertension and reductions in blood pressure according to age and ethnicity: cohort study in UK primary care.** *BMJ* 2020; 371:m4080

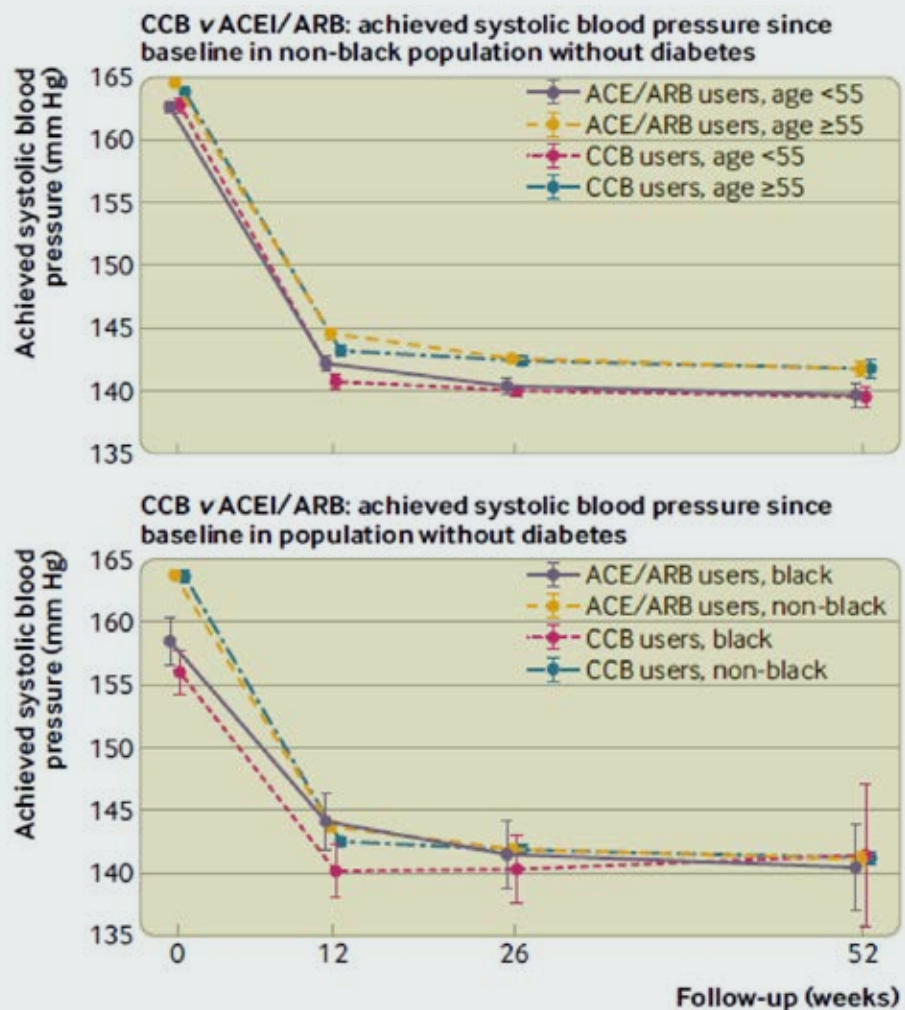
Fig 2 | Achieved systolic blood pressures from baseline after new use of calcium channel blockers (CCB) versus new use of angiotensin converting enzyme inhibitors/ angiotensin receptor blockers (ACEI/ARB) for hypertension in study groups, by study follow-up

El objetivo fue estudiar si las recomendaciones de tratamiento basadas en la edad y el origen étnico según las guías clínicas del Reino Unido (Reino Unido) para la hipertensión se traducen en reducciones de la presión arterial en la atención clínica habitual actual.

Se trata de un estudio de cohorte observacional de atención primaria del Reino Unido, del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2017. Participaron nuevos usuarios de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina / bloqueadores del receptor de angiotensina (IECA/ARA II), bloqueadores de los canales de calcio (CCB) y tiazidas.

Se midió cambio en la PA sistólica en nuevos usuarios de IECA/ARA II versus BCC, estratificado por edad (< vs ≥ 55) y etnia (negro vs no negro), desde el inicio hasta el seguimiento a las 12, 26 y 52 semanas. Los análisis secundarios incluyeron comparaciones de nuevos usuarios de CCB con los de tiazidas. Se utilizó un resultado negativo (herpes zóster) para detectar confusión residual y se utilizó una serie de resultados positivos (efectos farmacológicos esperados) para determinar si el diseño del estudio podía identificar las asociaciones esperadas.

Durante un año de seguimiento, se incluyeron 87,440 nuevos usuarios de IECA/ARA II, 67,274 nuevos usuarios de CCB y 22,040 nuevos usuarios de tiazidas (mediana 4 (rango intercuartílico 2-6) medidas de PA por usuario). Para las personas no



negras que no tenían DM y que tenían menos de 55 años, el uso de BCC se asoció con una mayor reducción de la PA sistólica de 1.69 mmHg (IC del 99%: -2,52 a -0,86) en relación con el uso de IECA/ARA II. a las 12 semanas, y una reducción de 0,40 mmHg (-0,98 a 0,18) en los mayores de 55 años. En análisis de subgrupos que utilizaron seis categorías de edad más precisas de personas no negras que no tenían DM, el uso de CCB vs el uso de IECA/ARA se asoció con una mayor reducción de la

PA sistólica solo en personas de 75 años o más. Entre las personas que no tenían DM, la PA sistólica disminuyó más con el uso de BCC que con el uso de IECA/ARA II en personas de raza negra (diferencia de reducción 2.15 mmHg (-6,17 a 1,87)); la diferencia de reducción correspondiente fue de 0,98 mm Hg (-1,49 a -0,47) en personas no negras.

En conclusión, se encontró que reducciones similares en la PA se asociaron con el nuevo uso de CCB como con el nuevo uso

de IECA/ARA II en personas no negras que no tenían DM, tanto en las personas menores de 55 años como en las mayores de 55 años. Para las personas negras sin DM, el nuevo uso de CCB se asoció con reducciones numéricamente mayores en la PA que los IECA/ARA II en comparación con las personas no negras sin DM, pero los intervalos de confianza se superpusieron para los dos grupos. Estos resultados sugieren que el enfoque algorítmico actual del Reino Unido para el tratamiento antihipertensivo de primera línea podría no conducir a mayores reducciones de la PA. Las indicaciones específicas podrían considerarse en las recomendaciones

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

- Las recomendaciones actuales de NICE para el tratamiento de la hipertensión de primera línea se basan en edad, etnia y diabetes.
- Excluyendo a las personas con diabetes, los BCC son recomendado para perso-

nas de 55 años o más y para personas de raza negra africana o etnia familiar afro-caribeña (a los que se hace referencia aquí como personas negras para reflejar diversidad); IECA/ARA II se recomiendan para personas menores de 55 años que no sean de raza negra.

- Desde que se desarrolló la guía actual, la literatura médica ha evolucionado de forma incremental con más ensayos que incluyan poblaciones de mayor edad; metaanálisis de estos nuevos datos indican que la eficacia de los fármacos antihipertensivos de primera línea no difiere por edad (</> 65); además, categorizaciones de etnia para guiar la toma de decisiones clínicas ha sido cuestionada.
- No se sabe si la elección de medicamentos recomendados conduce a mayores reducciones en PA en la atención clínica de rutina actual

#### LO QUE AGREGA ESTE ESTUDIO

- En este estudio de cohorte emparejado con puntaje de propensión que excluye a

las personas con DM, el inicio de CCB o IECA/ARA II para la hipertensión se asoció con similares reducciones de la PA en personas menores de 55 y en las de 55 o más años; los análisis de subgrupos indicaron que CCB se asoció con una mayor reducción en la PA que los IECA/ARA II solo en personas de >75 años.

- Las reducciones en la PA parecieron ser numéricamente mayores para personas negras que inician CCB vs IECA/ARA II que aquellas reducciones de PA en personas no negras, pero los intervalos de confianza se superponen entre los dos grupos.
- El hallazgo de que IECA/ARA II y CCB están asociados con reducciones similares en la PA en las personas mayores y menores de 55 años sugiere que la edad podría no ser el mejor factor para determinar la elección de fármacos; otras características, como el nivel de pérdida de proteínas urinarias, podría favorecer la elección de una clase específica de fármaco

# Manti-xa

apixabán

EL ANTICOAGULANTE SUPERIOR



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



## Uso de estatinas en COVID-19; ¿Cuáles son los posibles beneficios y daños?

Subir R, Jagat JM, Kalyan KG. **Pros and cons for use of statins in people with coronavirus disease-19 (COVID-19). Diabetes & metabolic syndrome** 2020; 14:1225-1229. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32683320>

Los pacientes con complicaciones graves causadas por infecciones por SARS-CoV2 comparten características clínicas relacionadas con un mayor riesgo de ECV. Las estatinas se recetan comúnmente para reducir el riesgo de ECV y, además, se consideran seguras, económicas y universalmente disponibles. La morbilidad y mortalidad por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es mayor entre las personas con DM2, hipertensión y enfermedad cardiovascular (ECV). Las estatinas se utilizan en la mayoría de las personas con DM y ECV. Esta mini revisión analiza la comprensión actual de la relación beneficio-riesgo del uso de estatinas en COVID-19.

Se realizaron búsquedas en la base de datos PubMed utilizando palabras clave específicas relacionadas con nuestros objetivos hasta el 12 de junio de 2020. Se recuperó y revisó el texto completo de los artículos relevantes publicados en inglés.

Las estatinas, con sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, antitrombóticas y antioxidantes, tienen el potencial de reducir la gravedad de la lesión pulmonar y la mortalidad por

infecciones por síndrome respiratorio agudo grave-coronavirus 2 (SARS-CoV2). La regulación positiva inducida por las estatinas de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) tiene el potencial de reducir la lesión pulmonar por exceso de angiotensina II. Al interrumpir la secuencia de lípidos, las estatinas tienen el potencial de reducir la entrada de virus en las células. Sin embargo, la relación beneficio-riesgo de su interacción compleja con la expresión del gen MYD88 sobre los resultados en COVID-19, y el papel putativo del colesterol LDL bajo en suero en el aumento de la gravedad de la infección por SARS-CoV2 necesitan más aclaraciones.

En conclusión, las personas con COVID-19, que ya están tomando estatinas por una afección comórbida subyacente, deben continuar tomándolas a menos que existan contraindicaciones específicas. El uso de novo de estatinas en personas con COVID-19 sin comorbilidad subyacente podría ser beneficioso, pero está a la espera de ser comprobado en ensayos clínicos; Hasta este momento, el uso de novo de estatinas en COVID 19 debe limitarse al contexto de un ensayo clínico.

## Opciones en el manejo de C-LDL; ¿más bajo o más pronto?

Pencina M, Pencina K, Lloyd-Jones D, Catapano AL, Thanassoulis G, Sniderman AD. **The Expected 30-year Benefits of Early Versus Delayed Primary Prevention of Cardiovascular Disease by Lipid Lowering.** *Circulation* 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=327005>

En las guías de manejo de lípidos de EE. UU y Europa recientemente actualizadas, se hace hincapié en objetivos más bajos para mejorar la reducción del riesgo en personas con (muy) alto riesgo de ECV. Las terapias reductoras de c-LDL nuevas, eficaces y aparentemente seguras han mostrado beneficios significativos en pacientes capaces de alcanzar y mantener estos objetivos de c-LDL de 70, 55 o incluso 40 mg/dL. A pesar de estos esfuerzos, sigue existiendo un riesgo residual significativo, que justifica terapias complementarias (nuevas) y los altos costos de estos medicamentos no genéricos, a niveles de precios provocativos, mucho más allá de lo que los pacientes de países del tercer, segundo e incluso del primer mundo pueden pagar.

Las recomendaciones actuales de reducción de lípidos para la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica se basan principalmente en el riesgo estimado a 10 años. Los autores tratan de determinar el momento óptimo para el inicio de la reducción de lípidos en adultos más jóvenes en función del beneficio esperado a 30 años.

Analizaron los datos de 3,148 participantes de NHANES (2009-2016) de 30 a 59 años de edad, no elegibles para la recomendación de tratamiento para reducir los lípidos según las pautas estadounidenses más recientes. Estimaron el impacto absoluto y relativo de la reducción de lípidos en función de la edad, la edad de inicio y el colesterol

no HDL sobre las tasas esperadas de enfermedad cardiovascular aterosclerótica durante los 30 años siguientes. Modelaron las reducciones de riesgo esperadas en función de los efectos a corto plazo observados en los ensayos con estatinas (modelo A) y los beneficios a más largo plazo basados en estudios de aleatorización mendeliana (modelo B).

Para ambos modelos, las reducciones potenciales en el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica predicha a 30 años fueron mayores en la edad avanzada y el colesterol no HDL más alto. Se espera que el inicio inmediato de la reducción de lípidos (es decir, tratamiento durante 30 años completos) en personas de 40 a 49 años con colesterol no HDL  $\geq 160$  mg/dL reduzca su riesgo promedio previsto a 30 años del 17.1% al 11.6% (modelo A; reducción del riesgo absoluto, ARR 5.5%) o 6.5% (modelo B; ARR 10.6%). Retrasar la reducción de lípidos en 10 años (tratamiento durante 20 años) daría como resultado un riesgo residual a 30 años de 12.7% (A; ARR 4.4) o 9.9% (B; ARR 7.2%) y retrasar 20 años (tratamiento durante 10 años) conduciría a un riesgo residual medio esperado de 14.6% (A; ARR 2.6%) o 13.9% (B; ARR 3.2%). La pendiente de la reducción del riesgo absoluto conseguida en función del retraso en el tratamiento también fue mayor en la edad avanzada y el colesterol no HDL más alto.

En conclusión, se puede lograr una reduc-

ción sustancial en el riesgo de enfermedad CV aterosclerótica esperada en los próximos 30 años mediante una reducción intensiva de lípidos en personas de 40 y 50 años, con colesterol no HDL  $\geq 160$  mg/dL. Para muchos, la pregunta de "cuándo" comenzar a reducir los lípidos podría ser más relevante que "si".

### PERSPECTIVA CLÍNICA

#### ¿Qué es nuevo?

- Este estudio examina los beneficios de la reducción de lípidos temprana versus tardía para la prevención de ASCVD según lo predicho por dos modelos.
- El modelo A asume que el beneficio proviene principalmente de la estabilización de la lesión y se puede estimar en base a ECA con estatinas con una reducción del riesgo relativo constante a lo largo del tiempo.
- El modelo B asume que el beneficio se basa tanto en la estabilización de la lesión como en la prevención de la formación de una nueva lesión.

### ¿CUÁLES SON LAS IMPLICACIONES CLÍNICAS?

- Ambos modelos demuestran que se logra un mayor beneficio con una reducción de lípidos más temprana, particularmente en aquellos con niveles elevados de no HDL-C.
- Como se esperaba, el beneficio es mayor con el Modelo B que con el Modelo A.

# Una sinopsis práctica del manejo de las estatinas en una población pediátrica

Khoury M, McCrindle BW. *The Rationale, Indications, Safety, and Use of Statins in the Pediatric Population. Can J Cardiol* 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32735868>

## STATIN USE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

SELECTED POPULATIONS	INDICATIONS AND USE	SAFETY
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Familial hypercholesterolemia</li> <li>• Combined dyslipidemia of obesity</li> <li>• Diabetes mellitus (type 1 and 2)</li> <li>• Hypertriglyceridemia</li> <li>• Chronic kidney disease</li> <li>• Chronic inflammatory diseases</li> <li>• Human immunodeficiency virus</li> <li>• Kawasaki disease</li> <li>• Orthotopic heart transplant</li> </ul>	<p>Typically commence when <math>\geq 8-10</math> years old if (despite lifestyle interventions), LDL-C remains:</p> <p><math>\geq 4.9</math> mmol/L – all youth</p> <p><math>\geq 4.1</math> mmol/L – high-level risk factor/condition or multiple moderate-level risk factor/conditions</p> <p><math>\geq 3.4</math> mmol/L – multiple high-level risk factors/conditions or clinical CVD</p> <p><u>Most commonly used statins</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatin – 10mg once daily</li> <li>• Rosuvastatin – 5-10mg once daily</li> </ul>	<p><i>Cochrane review has concluded (compared with placebo-treated youth):<sup>66</sup></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Liver:</b> no difference in transaminase levels           <ul style="list-style-type: none"> <li>• No reported pediatric cases of serious hepatotoxicity</li> </ul> </li> <li>• <b>Muscle:</b> no difference in CPK <math>&gt;10</math> times normal           <ul style="list-style-type: none"> <li>• No reported pediatric cases rhabdomyolysis</li> </ul> </li> <li>• <b>Growth and pubertal development:</b> no effect on growth velocity, sexual maturation, estradiol and testosterone levels</li> </ul> <p><i>Risk of T2DM in youth is unknown</i></p> <p><i>Evaluate and monitor for drug interactions</i></p>

Junto con hábitos de vida saludables para el corazón, las estatinas sirven como piedra angular de la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en adultos. Varias afecciones, en particular la hipercolesterolemia familiar (HF), causan dislipidemia temprana y enfermedad vascular, lo que contribuye al desarrollo y progresión de la aterosclerosis desde la infancia y aumenta el riesgo cardiovascular.

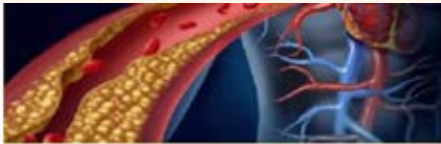
En las últimas décadas, los estudios han evaluado cada vez más la seguridad y eficacia de las estatinas en jóvenes de alto riesgo. La evidencia más sólida para el uso de estatinas en pediatría es para la población con HF heterocigótica, por lo que se ha demostrado que el uso de estatinas reduce el colesterol de lipoproteínas de baja densidad de manera efectiva, ralentiza la progresión de la aterosclerosis y la disfunción vascular y reduce significativamente el riesgo CV en la edad adulta temprana.

Numerosos metaanálisis y revisiones Cochrane han demostrado que los efectos adversos atribuidos, que incluyen toxicidad hepática, miositis y rabdomiólisis, no ocurren con mayor frecuencia en los jóvenes que reciben estatinas que con placebo, sin impacto en el crecimiento o el desarrollo. Sin embargo, se requieren más estudios que evalúen la seguridad a largo plazo del uso de estatinas en pediatría.

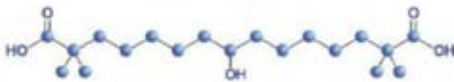
En la revisión actual, resumen la experiencia pediátrica del uso de estatinas hasta la fecha, enfocándose en su utilidad para la HF, la enfermedad de Kawasaki, el postrasplante de corazón y otras poblaciones en riesgo. Resumen las pautas e indicaciones de uso actuales y revisan la experiencia de seguridad a corto y mediano plazo. Finalmente, se proporciona un abordaje clínico de las indicaciones, inicio y seguimiento de las estatinas en la juventud.

## Eficacia y seguridad del ácido bempedoico en la prevención de eventos CV

Xing Wang, Yu Zhang et al. **Efficacy and safety of bempedoic acid for prevention of cardiovascular events and diabetes: a systematic review and meta-analysis.** *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Aug 12; 19(1): 128



Ácido Bempedoico



El ácido bempedoico es un fármaco de primera clase que se administra por vía oral una vez al día y que se está desarrollando para el tratamiento de la hiperlipidemia. Sin embargo, falta evidencia del uso de ácido bempedoico para la prevención de eventos CV y diabetes. El objetivo es evaluar el beneficio y la seguridad del uso de ácido bempedoico para la prevención de eventos CV y diabetes.

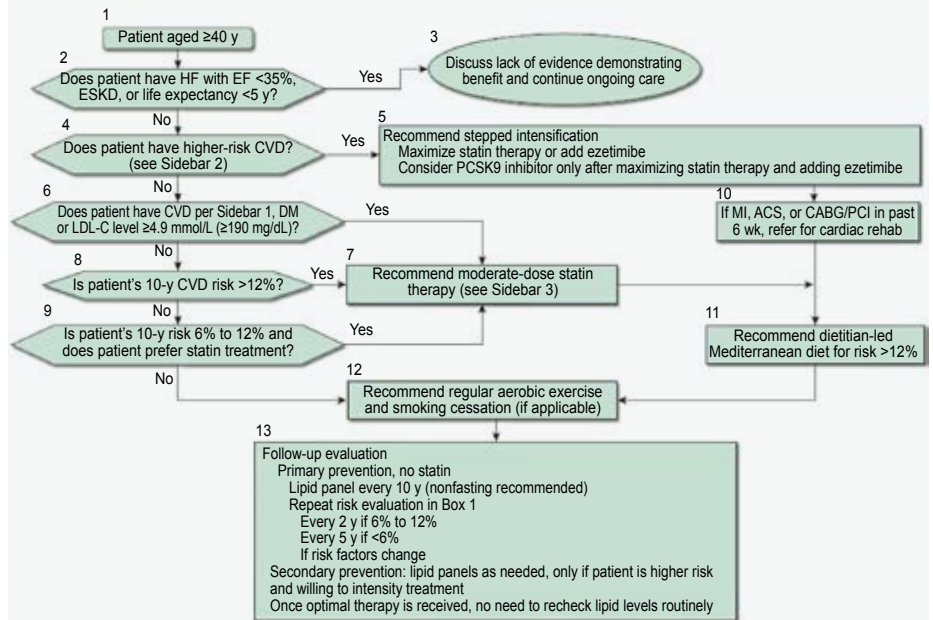
Realizaron búsquedas en Medline, Embase y el Cochrane Central Register of Controlled Trials sin restricción de idioma desde el inicio hasta el 3 de marzo de 2020. Pares de revisores identificaron de forma independiente ensayos controlados aleatorios que comparan el uso de ácido bempedoico con placebo o ningún tratamiento para la prevención primaria de eventos CV en pacientes con hipercolesterolemia intolerantes a las estatinas. Los resultados primarios fueron los principales eventos cardíacos adversos y el cambio porcentual en el C-LDL.

Se identificaron 11 ensayos con un total de 4,391 participantes. El uso de ácido bempedoico se asoció con una reducción en el resultado CV compuesto (RR 0.75; IC del 95%: 0.56 a 0.99; I<sup>2</sup> = 0%). El ácido bempedoico redujo los niveles de C-LDL (DM - 22.91, IC del 95% - 27.35 a - 18.47; I<sup>2</sup> = 99%) y de manera similar redujo los niveles de PCR (DM -24.70, IC del 95% - 3210 a - 17.30; I<sup>2</sup> = 53%). El ácido bempedoico se asoció con una reducción en las tasas de diabetes de nueva aparición o empeoramiento (RR 0.65; IC del 95%: 0.44 a 0.96; I<sup>2</sup> = 23%).

En conclusión, el ácido bempedoico en pacientes con hipercolesterolemia se asoció con un menor riesgo de eventos cardiovasculares y diabetes.

## Manejo de la dislipidemia y riesgo CV, 2020

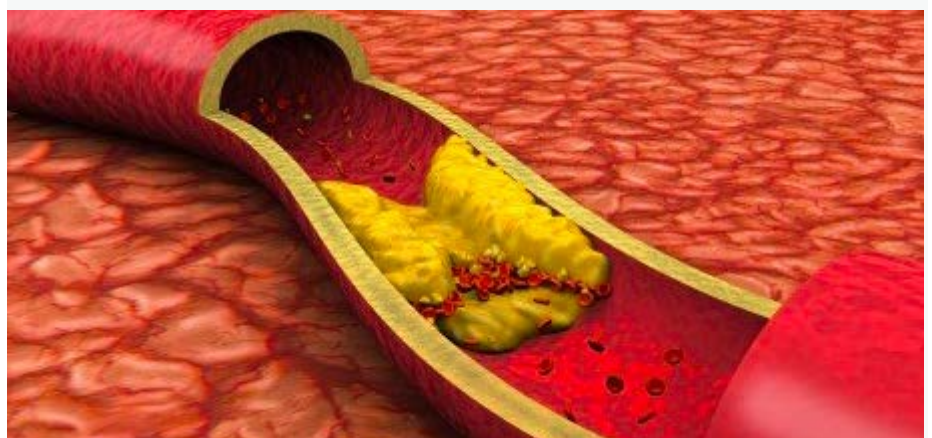
O'Malley PG, Arnold MJ, Kelley C, Spacek L, Buelte A, Natarajan S et al. **Management of Dyslipidemia for Cardiovascular Disease Risk Reduction: Synopsis of the 2020 Updated U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline.** *Ann Intern Med.* 2020, doi:10.7326/M20-4648



En junio de 2020, el Departamento de Asuntos de Veteranos de EE. UU. (VA) y el Departamento de Defensa de EE. UU. (DoD) publicaron una actualización conjunta de su guía de práctica clínica para controlar la dislipidemia y reducir el riesgo de enfermedad CV en adultos. Esta sinopsis describe las principales recomendaciones.

Del 6 de agosto al 9 de agosto de 2019, el Grupo de Trabajo de Práctica Basada en Evidencia (EBPWG) de VA / DoD convocó un esfuerzo conjunto de desarrollo de directrices de VA / DoD que incluyó a partes interesadas clínicas y se ajustó a los principios del Instituto de Medicina para guías de práctica clínica confiables. El panel de directrices desarrolló preguntas clave, buscó y evaluó sistemáticamente la literatura (publicaciones en inglés del 1 de diciembre de 2013 al 16 de mayo de 2019) y desarrolló 27 recomendaciones y un algoritmo simple de una página. Las recomendaciones se clasificaron mediante el sistema GRADE (Grading of Recomendaciones, Evaluación, Desarrollo y Evaluación).

Esta sinopsis resume las características clave de la guía en 7 áreas cruciales: selección de dosis de estatinas (no metas de colesterol LDL), pruebas adicionales para la predicción de riesgos, prevención primaria y secundaria, pruebas de laboratorio, actividad física y nutrición.



## Estrategias para mejorar la tolerancia y la adherencia a las estatinas en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular

Reston JT, Buelt A, Donahue MP, Neubauer B, Vagichev E, McShea K, Interventions to Improve Statin Tolerance and Adherence in Patients at Risk for Cardiovascular Disease A Systematic Review for the 2020 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Guidelines for Management of Dyslipidemia *Ann Intern Med* 2020. doi:10.7326/M20-4680



Las estrategias para mejorar la tolerancia y la adherencia de los pacientes a las estatinas pueden mejorar la eficacia del tratamiento de la dislipidemia en aquellos con riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).

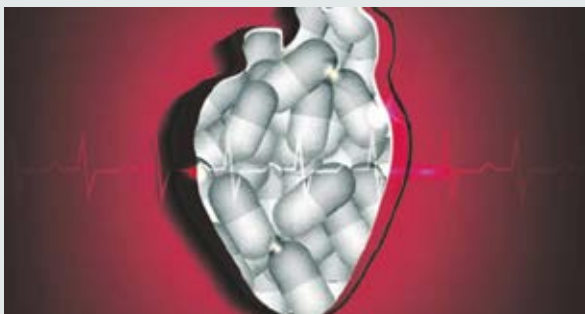
El objetivo fue evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de las intervenciones para mejorar la adherencia a las estatinas en pacientes con riesgo de ECV. Datos de MEDLINE, EMBASE, PubMed y la Biblioteca Cochrane desde diciembre de 2013 hasta mayo de 2019 (solo en inglés).

Se incluyeron un estudio de revisión sistemática (RS), 1 ECA y 4 estudios de cohortes. La RS encontró que la atención intensificada del paciente mejoró la adherencia y disminuyó los niveles de colesterol sérico total y colesterol LDL a los 6 meses o más de seguimiento. En comparación con la interrupción del tratamiento con estatinas, la dosificación no diaria de estatinas redujo los niveles de colesterol total y LDL-C. Un gran estudio de cohorte sugirió que más del 90% de los pacientes que interrumpieron el tratamiento con estatinas podrían volver a ser tratados con la misma o diferente estatina y cumplir con la adherencia 1 año después de que un evento adverso relacionado con las estatinas provocara la interrupción. Dos estudios de cohortes pequeños informaron que más del 90% de los pacientes que previamente eran intolerantes a las estatinas y que tenían niveles iniciales bajos de vitamina D pudieron adherirse a las estatinas 1 año después de la suplementación con vitamina D. Esta es una síntesis cualitativa de nueva evidencia con metanálisis existentes, y los estudios tenían varias deficiencias metodológicas.

En conclusión, aunque la solidez de la evidencia para la mayoría de las intervenciones fue baja o muy baja, la atención intensificada del paciente y la reexposición con la misma o diferente estatina (o una dosis menor) parecen ser opciones favorables para mejorar la adherencia a las estatinas.

### PARA LLEVAR A CASA

- Este artículo se centra específicamente en la evidencia de una revisión sistemática que evaluó los beneficios y daños de las intervenciones para mejorar la tolerancia y la adherencia a las estatinas en pacientes con riesgo de ECV que no las toleran bien.
- La guía de práctica clínica completa cubre una variedad de recomendaciones relacionadas con la detección y el diagnóstico, herramientas para predecir el riesgo de ECV y enfoques de manejo farmacológico y no farmacológico para tratar y manejar la dislipidemia.



## Hígado graso y factores de riesgo cardiometabólico en niños escolares

Geurtsen ML, Santos S, Felix JF, Duijts L, Vernooij MW, Gaillard R Et al. Liver Fat and Cardiometabolic Risk Factors Among School-Age Children. *Hepatology* 2020, Vol. 72, No. 1, 2020



La enfermedad del hígado graso no alcohólico es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiometabólica en adultos. Se desconoce la carga de grasa hepática y los factores de riesgo cardiometabólico asociados en niños sanos. En un estudio de cohorte prospectivo basado en la población entre 3,170 niños de 10 años, evaluaron si tanto la acumulación de grasa hepática en todo el rango como la enfermedad del hígado graso no alcohólico están asociadas con factores de riesgo cardiometabólico ya en la infancia.

La fracción de grasa hepática se midió mediante resonancia magnética y la enfermedad del hígado graso no alcohólico se definió como una fracción de grasa hepática  $\geq 5,0\%$ . Midieron el IMC, la presión arterial (PA) y las concentraciones de insulina, glucosa, lípidos y proteína C reactiva. El agrupamiento cardiometabólico se definió como tener tres o más factores de riesgo de masa grasa visceral alta, PA alta, colesterol de lipoproteínas de alta densidad bajo o triglicéridos altos y concentraciones altas de insulina. Las prevalencias de la enfermedad del hígado graso no alcohólico fueron del 1,0%, 9,1% y 25,0% entre los niños con peso normal, sobrepeso y obesidad, respectivamente. Tanto la grasa hepática más alta dentro del rango normal ( $< 5,0\%$  de grasa hepática) como la enfermedad del hígado graso no alcohólico se asociaron con una PA más alta, resistencia a la insulina, colesterol total, triglicéridos, y concentraciones de proteína C reactiva (valores de  $P < 0,05$ ). En comparación con los niños con  $< 2,0\%$  de grasa hepática, los niños con  $\geq 5,0\%$  de grasa hepática tenían las mayores probabilidades de agrupamiento cardiometabólico (razón de probabilidades 24.43 [IC del 95% 12.25, 48.60]). Las asociaciones se mantuvieron similares después del ajuste del IMC y tendieron a ser más fuertes en los niños con sobrepeso y obesidad.

En conclusión, una mayor cantidad de grasa hepática, en todo el rango e independientemente del IMC corporal, está asociada con un perfil de riesgo cardiometabólico adverso ya en la infancia. Es posible que las futuras estrategias preventivas centradas en mejorar los resultados cardiometabólicos en la edad adulta tengan que apuntar al desarrollo de la grasa hepática en la infancia.

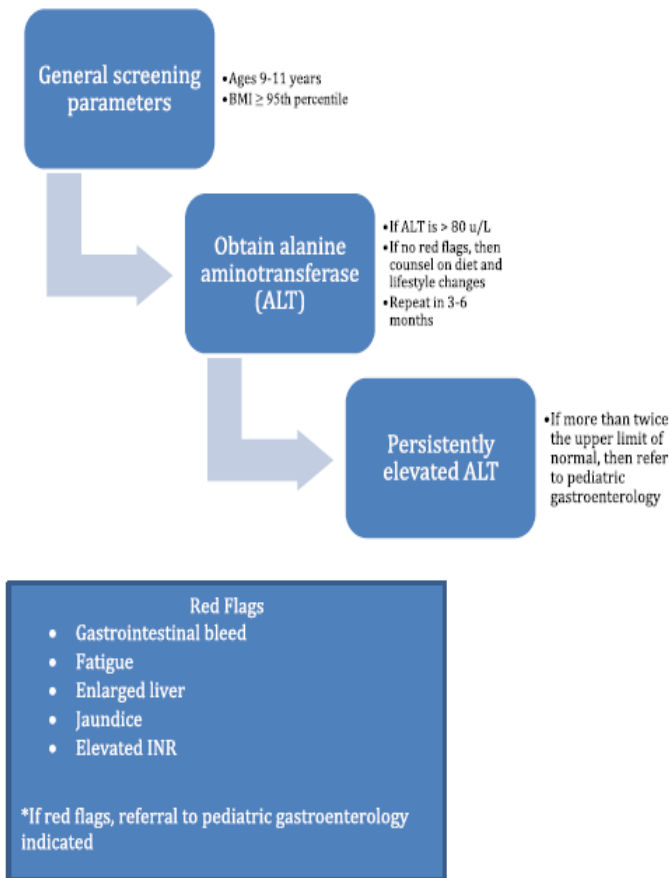
### MENSAJE PARA LLEVAR

- Se evaluó el desarrollo de factores de riesgo cardiometabólico en niños en edad escolar con base en la presencia de grasa hepática. La grasa hepática se determinó mediante imágenes de resonancia magnética, y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) estaba presente en individuos con una fracción de grasa hepática  $\geq 5,0\%$ .
- En comparación con las personas con  $\leq 2,00\%$  de grasa hepática, las personas con NAFLD ya tenían un mayor riesgo de desarrollar factores de riesgo cardiometabólicos, como la resistencia a la insulina en la infancia.



# Enfermedad hepática grasa no alcohólica

McNeice K, and Sandberg K, **Updates in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)** *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2020; 000:100844



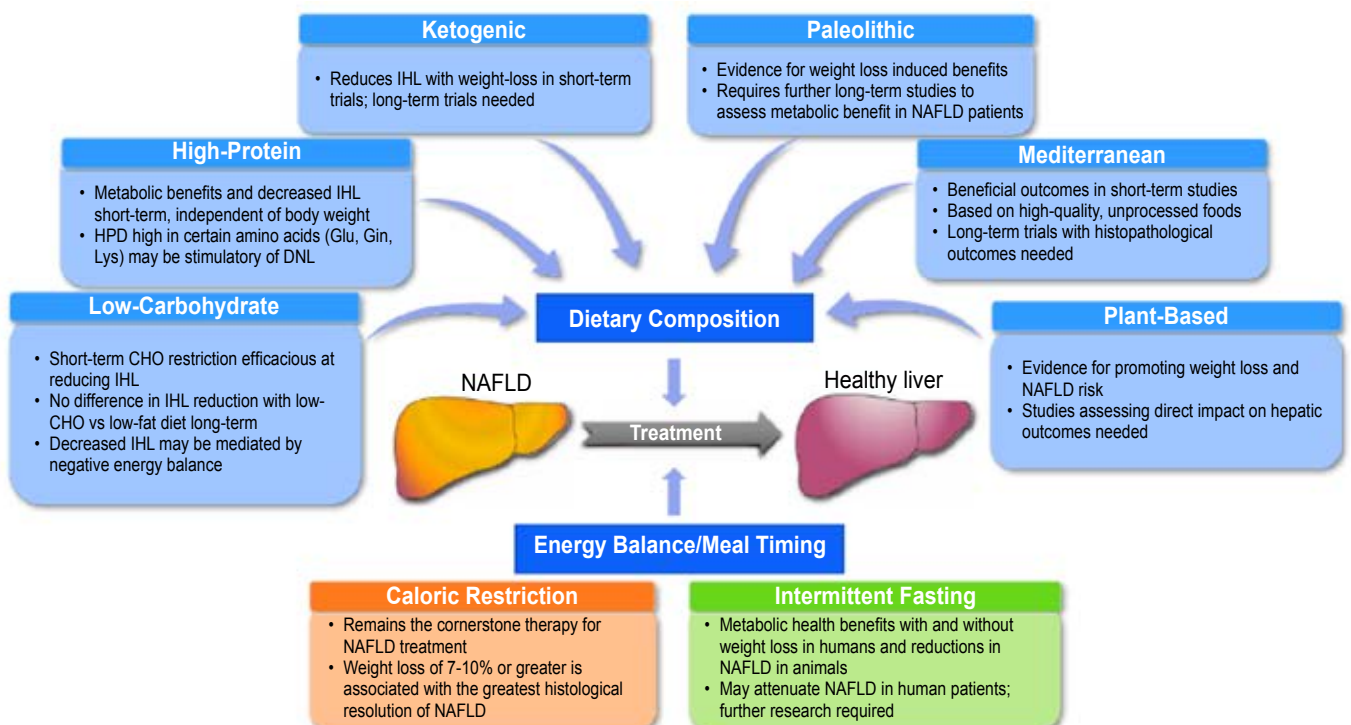
La enfermedad del hígado grasa no alcohólico (NAFLD) es una de las causas más importantes de enfermedad hepática en todo el mundo y probablemente emergerá como la principal causa de enfermedad hepática en etapa terminal en las próximas décadas. La NAFLD es una enfermedad hepática crónica que resulta de una acumulación de grasa en el hígado. La NAFLD es un diagnóstico de exclusión y se define como esteatosis hepática crónica (acumulación de grasa en el hígado) en niños menores de 18 años en ausencia de trastornos genéticos/metabólicos, infección hepática, uso de medicamentos esteatógenos o consumo de alcohol.

La enfermedad del hígado grasa no alcohólico (NAFLD) es la enfermedad hepática más común en la infancia. Hay un aumento en la prevalencia y el diagnóstico de enfermedades, ya que es difícil diagnosticar el problema. Actualmente no existen medicamentos efectivos. El manejo de la NAFLD es un desafío para los médicos y subespecialistas de atención primaria. Este documento proporciona pautas para la detección, el diagnóstico, el manejo y el algoritmo de enfermedades para la derivación de subespecialidades.

En conclusión, la NAFLD pediátrica es la causa más común de enfermedad hepática en niños con el potencial de causar insuficiencia hepática. Las guías de práctica proporcionadas por la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (NASPGHAN) y la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) han facilitado el reconocimiento temprano y las herramientas para monitorear y tratar la NAFLD infantil. Sin embargo, sigue habiendo lagunas en el conocimiento. Se necesita más investigación científica para llegar a conclusiones definitivas con respecto al manejo efectivo de NAFLD en niños.

## Estrategias dietéticas para la prevención y tratamiento del NAFLD

Moore MP, Cunningham RP, Dashek RJ, Mucinski JM, Rector RS. **¿A Fad too Far? Dietary Strategies for the Prevention and Treatment of NAFLD.** *Obesity* 2020, 0, 1-10



La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) es un problema de salud importante y su prevalencia ha aumentado en los últimos años, al mismo tiempo que aumentan las tasas de obesidad y otras enfermedades metabólicas. Actualmente, no existen tratamientos farmacológicos aprobados por la FDA para la EHGNA, y las intervenciones en el estilo de vida, que incluyen la pérdida de peso y el ejercicio, siguen siendo las piedras angulares del tratamiento. La manipulación de la composición de la dieta y los patrones de alimentación puede ser un enfoque sostenible para el tratamiento de NAFLD. Las estrategias dietéticas que incluyen dietas paleolíticas, cetogénicas, mediterráneas, ricas en proteínas, vegetales, bajas en carbohidratos y de ayuno intermitente se han vuelto cada vez más populares debido a sus supuestos beneficios sobre las enfermedades metabólicas.

Esta revisión destaca lo que se sabe actualmente sobre estos enfoques dietéticos populares en el tratamiento de la EHGNA en poblaciones clínicas con una visión mecanicista de los estudios en animales. También identifica brechas de conocimiento clave para informar mejor los futuros estudios preclínicos y clínicos destinados al tratamiento de la EHGNA.

### IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

#### ¿Qué ya se sabe?

- Actualmente, la restricción calórica y la pérdida de peso siguen siendo las piedras angulares del tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) en los pacientes. Sin embargo, hay poco consenso sobre las opciones y estrategias dietéticas particulares que pueden ser más efectivas en el tratamiento de la NAFLD.

#### ¿Qué agrega esta revisión?

- Los datos actuales basados en la evidencia indican que el cum-

plimiento de una dieta restringida en calorías a largo plazo, independientemente de las recomendaciones específicas para la composición de la dieta, da como resultado la resolución de la EHGNA / esteatohepatitis no alcohólica.

- Las dietas bajas en carbohidratos, altas en proteínas, mediterráneas, paleolíticas, cetogénicas y basadas en plantas, así como ciertos protocolos de ayuno, parecen tener algunos resultados prometedores para los pacientes con NAFLD; sin embargo, los ensayos prospectivos que comparan estas diversas estrategias en pacientes con NAFLD son limitados y se requiere más investigación.

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

- Aquí se resume una variedad de dietas con macronutrientes variados puede ser una opción viable para pacientes con NAFLD.
- Se deben realizar investigaciones futuras que utilicen grandes ensayos controlados aleatorios con medidas de resultado previas y posteriores a la EHGNA / esteatohepatitis / fibrosis no alcohólica.

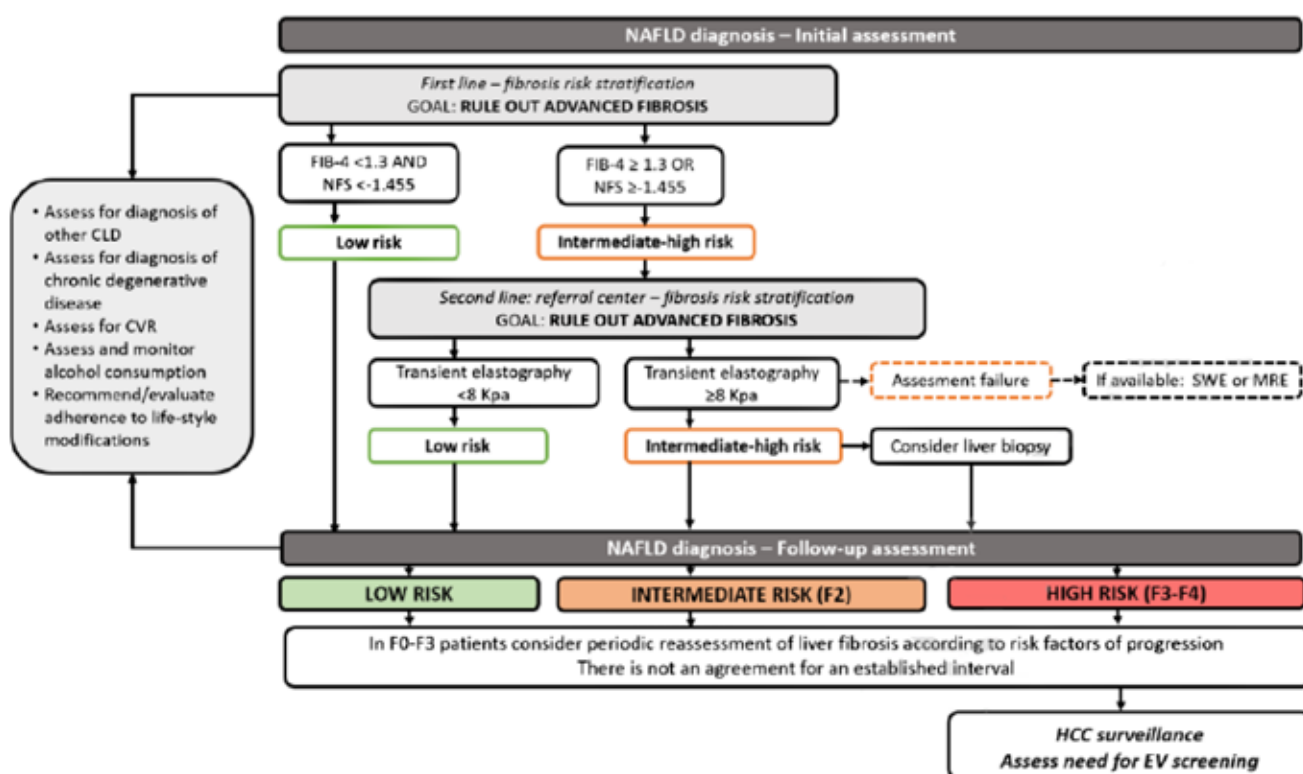
#### PARA LLEVAR A CASA

- Los autores resumen la gama de dietas que pueden ser una opción terapéutica viable para pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), incluidas las dietas paleolíticas, cetogénicas, mediterráneas, ricas en proteínas, vegetales, bajas en carbohidratos y de ayuno intermitente. En ausencia de terapias farmacológicas aprobadas por la FDA para la NAFLD, las intervenciones dietéticas y de estilo de vida son la base del tratamiento. El cumplimiento de una dieta restringida en calorías a largo plazo puede resultar en la resolución de NAFLD. Hay ensayos prospectivos limitados que comparan varias estrategias dietéticas para el manejo de NAFLD.

- Se necesitan más investigaciones para comparar directamente los efectos de diversas estrategias dietéticas en los resultados.

## Guías Latinoamericanas para el diagnóstico y tratamiento del NAFLD

Arab JP, Dirchwolf M, Alvares-da-Silva RM, Barrera F, Benitez C, Castellanos-Fernandez M, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) Practice Guidance for the Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Annals of Hepatology* 2020



La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) representa actualmente una epidemia en todo el mundo. La EHGNA es la enfermedad hepática crónica que se diagnostica con más frecuencia y afecta a un 20-30% de la población general. Además, se prevé que su prevalencia aumente exponencialmente en las próximas décadas, junto con la epidemia mundial de obesidad, la DM 2 y estilo de vida sedentario.

La NAFLD es un síndrome clínico que abarca un amplio espectro de enfermedades asociadas y complicaciones hepáti-

cas como carcinoma hepatocelular (CHC). Además, se cree que esta enfermedad se convierte en la principal indicación para el trasplante de hígado en un futuro próximo.

Dado que la gestión de la NAFLD representa un desafío para los médicos de atención primaria, la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) ha decidido organizar esta Guía Práctica para el Diagnóstico y Tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, escrito por especialistas latinoamericanos en diferentes áreas clínicas, y destinado a médicos gene-

rales, especialistas en medicina interna, endocrinólogos, diabetólogos, gastroenterólogos y hepatólogos. El propósito principal de este documento tiene como objetivo mejorar la atención al paciente y el conocimiento de la EHGNA. La información proporcionada en esta guía también puede ser útil para ayudar a las partes interesadas en el proceso de toma de decisiones relacionados con NAFLD. Dado que constantemente surgen nuevas pruebas sobre diferentes aspectos de la enfermedad, se necesitarán actualizaciones de esta guía en el futuro.

## Efectos de iSGLT2 sobre parámetros hepáticos y esteatosis

dos Santos Coelho F, Borges-Canha M, von Hafe M, Neves JS, Vale C, Leite AR. **Effects of SGLT2 inhibitors on liver parameters and steatosis: a meta-analysis of randomized clinical trials** *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2020. Pub Date: 2020-10-03, DOI: 10.1002/dmrr.3413

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es la forma más común de enfermedad hepática crónica en los países occidentales y una comorbilidad común con la DM 2. Carece de una farmacoterapia eficaz. El objetivo fue resumir la evidencia sobre los efectos de los inhibidores de SGLT2 sobre la estructura y función del hígado.

Se trata de un metanálisis de ensayos clínicos aleatorios en PubMed, Web of Science y ClinicalTrials.gov desde su inicio hasta abril de 2019, tomaron ensayos que evalúan la función y/o estructura del hígado y comparan iSGLT2 con placebo u otros fármacos antidiabéticos orales en pacientes con DM 2. Incluyeron veinte estudios (de 3,033). Un total de 1950 pacientes con DM 2, con o sin NAFLD, fueron tratados con

iSGLT2 durante al menos 8 semanas, y se utilizaron 1,900 pacientes como controles.

Los iSGLT2 indujeron una disminución significativa de la alanina sérica (- 7.43 U/L, [IC 95% -12.14, -2.71], p <0.001 y aspartato aminotransferasas (-2.83 U/L, [- 4.71, -0.95]), p <0.01) y gamma glutamil transferasa (-8.21 U/L, [-9.52, -6.91], p <0.01), y un aumento en la bilirrubina plasmática total (8.19% [0.79, 15.59], p <0.01), en comparación con placebo u otros fármacos antidiabéticos orales, el tratamiento con iSGLT2 se asoció con una disminución de la esteatosis hepática (-3.39% [-6.01, -0.77], p <0.0,1).

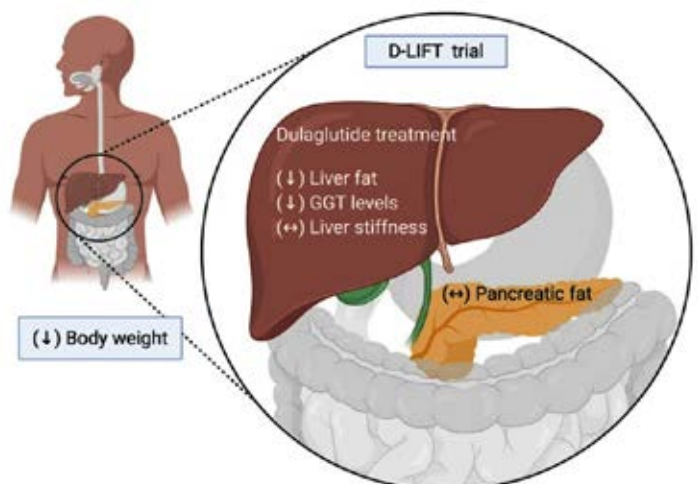
En conclusión, el tratamiento con iSGLT2 mejora la estructura y función hepática en pacientes con DM 2. Este metanálisis sugiere que los iSGLT2 son un enfoque farmacológico prometedor para NAFLD.

## Efecto de la dulaglutida sobre la grasa hepática en pacientes con diabetes tipo 2 y EHGNA

Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Choudhary NS, Singh MK, Wasir JS, et al. **Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial)** *Diabetologia* 2020; 63: 2434-2445

Se ha demostrado que la liraglutida, un agonista del receptor del GLP-1r inyectable diario, reduce el contenido de grasa hepática (LFC) en humanos. Los datos sobre el efecto de la dulaglutida, un agonista de GLP-1r una vez por semana, sobre la LFC humana son escasos. Este estudio examinó el efecto de la dulaglutida sobre la LFC en personas con DM 2 y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

El efecto de la dulaglutida sobre la grasa hepática (D-LIFT) fue un ensayo controlado aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y de 24 semanas para determinar el efecto de la dulaglutida sobre la grasa hepática en un centro de atención terciaria de la India. Los adultos (n = 64), que tenían DM 2 y LFC evaluada con fracción de grasa de densidad de protones derivada de resonancia magnética de  $\geq 6.0\%$  al inicio, fueron asignados al azar para recibir dulaglutida semanalmente durante 24 semanas (adicional a la atención habitual) o habitual cuidado, basado en un número predefinido generado por computadora con una asignación 1:1 que se ocultó utilizando sobres cerrados, opacos y numerados en serie. El criterio de valoración principal fue la diferencia del cambio en la LFC de 0 (valor inicial) a 24 semanas entre los grupos. Las medidas de resultado secun-



darias incluyeron la diferencia del cambio en el contenido de grasa pancreática (PFC).

Se examinaron ochenta y ocho pacientes; 32 fueron asignados aleatoriamente al grupo de dulaglutida y 32 al grupo de control. En general, se incluyeron 52 participantes para el análisis por protocolo: aquellos que tenían datos de MRI-PDFF al inicio y en la semana 24. El tratamiento con dulaglutida resultó en un cambio absoluto corregido por el control en LFC de -3.5% (95% CI -6.6, -0.4;  $p = 0,025$ ) y cambio relativo de -26.4% (-44,2, -8,6;  $p = 0.004$ ), correspondiente a una reducción 2.6 veces mayor. Los participantes tratados con dulaglutida también mostraron una reducción significativa en los niveles de  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasa (GGT) (diferencia media entre grupos -13.1 U / l [IC del 95% -24,4, -1,8];  $p = 0,025$ ) y reducciones no significativas en niveles de aspartato aminotransferasa (AST) (-9,3 U / l [-19,5, 1,0];  $p = 0,075$ ) y niveles de alanina aminotransferasa (ALT) (-13,1 U / l [-24,4, 2,5];  $p = 0,10$ ). Cambios absolutos en PFC (-1.4% [-3.2, 0.3];  $p = 0.106$ ) y LSM (-1.31 kPa [-2.99, 0.37];  $p = 0.123$ ) no fueron significativos al comparar los dos grupos. No hubo eventos adversos graves relacionados con el fármaco.

En conclusión, cuando se incluye en el tratamiento estándar para la DM 2, la dulaglutida reduce significativamente la LFC y mejora los niveles de GGT en participantes con NAFLD. Hubo reducciones no significativas en los niveles de PFC, rigidez hepática, AST y ALT en

suero. La dulaglutida podría considerarse para el tratamiento temprano de NAFLD en pacientes con DM 2.

### MENSAJE PARA LLEVAR

- Este estudio buscó examinar el efecto de la dulaglutida sobre el contenido de grasa hepática (LFC) en personas con DM 2 y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). El efecto de la dulaglutida sobre la grasa hepática (D-LIFT) fue un ensayo controlado aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y de 24 semanas para determinar el efecto de la dulaglutida sobre la grasa hepática en un centro de atención terciaria de la India. Un total de 64 participantes con DM 2 y un contenido de LFC superior al 6,0% fueron asignados al azar a dulaglutida semanal durante 24 semanas o a la atención habitual. El tratamiento con dulaglutida dio como resultado un cambio absoluto corregido por el control en LFC de -3.5% y un cambio relativo de -26.4%, así como una reducción significativa en los niveles de  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasa (GGT).
- El uso de dulaglutida redujo significativamente la LFC y mejoró los niveles de GGT entre las personas con DM 2 y NAFLD. Dada la alta prevalencia de NAFLD entre personas con DM 2, estos hallazgos sugieren que el uso de dulaglutida debe considerarse en el tratamiento de la DM 2 y NAFLD concurrente.

## La semaglutida aumenta la resolución de la EHNA pero no mejora la etapa de fibrosis

Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al **A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis** *N. Engl. J. Med* 2020 Nov 13; [Epub Ahead of Print].

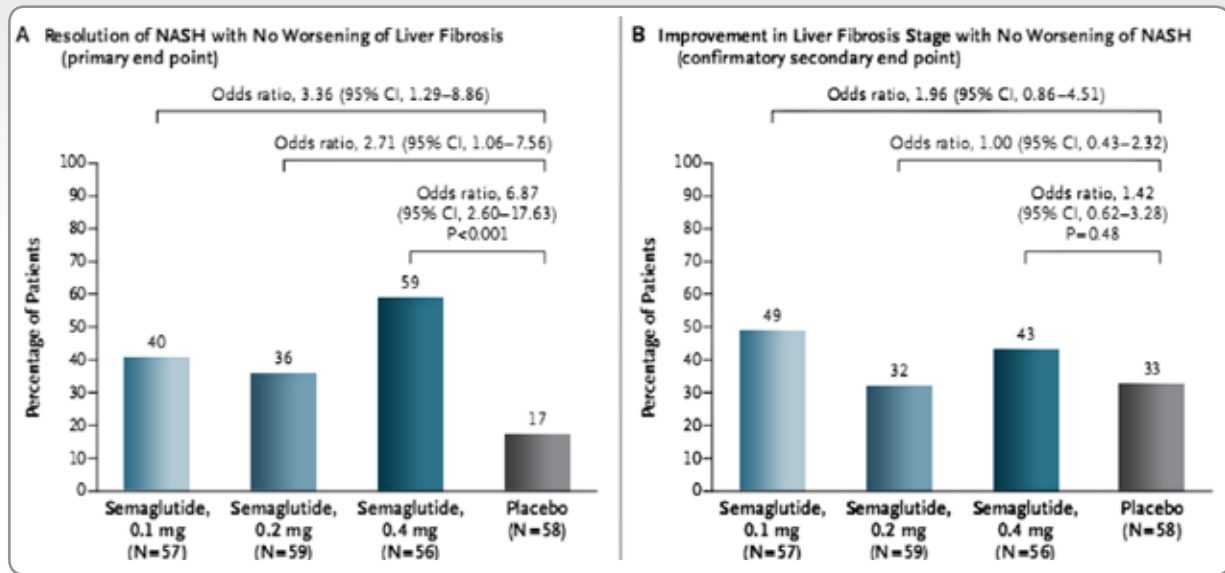


Figure 1. Primary and Secondary Confirmatory End Points

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una enfermedad común que se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad, pero las opciones de tratamiento son limitadas. Se desconoce la eficacia y seguridad de la semaglutida, en pacientes con EHNA.

Realizaron un ensayo de fase 2 doble ciego de 72 semanas en el que participaron pacientes con EHNA confirmada por biopsia y fibrosis hepática en estadio F1, F2 o F3. Los pacientes fueron asignados al azar, en una proporción de 3: 3: 3: 1: 1: 1, para recibir semaglutida subcutánea una vez al día en una dosis de 0,1, 0,2 o 0,4 mg o el placebo correspondiente. El criterio de valoración principal fue la resolución de la EHNA sin empeoramiento

de la fibrosis. El criterio de valoración secundario confirmatorio fue una mejora de al menos una etapa de fibrosis sin empeoramiento de la EHNA. Los análisis de estos criterios de valoración se realizaron sólo en pacientes con fibrosis en estadio F2 o F3; se realizaron otros análisis en todos los pacientes.

En total, 320 pacientes (de los cuales 230 tenían fibrosis en estadio F2 o F3) fueron asignados aleatoriamente para recibir semaglutida en una dosis de 0.1 mg (80 pacientes), 0.2 mg (78 pacientes) o 0.4 mg (82 pacientes) o para recibir placebo (80 pacientes). El porcentaje de pacientes en los que se logró la resolución de la EHNA sin empeoramiento de la fibrosis fue del 40% en el grupo de 0.1 mg, 36% en el grupo de 0.2 mg, 59% en

el grupo de 0.4 mg y 17% en el grupo de placebo. (P <0.001 para semaglutida 0.4 mg frente a placebo). Se produjo una mejora en el estadio de fibrosis en el 43% de los pacientes del grupo de 0.4 mg y en el 33% de los pacientes del grupo de placebo (p = 0.48). El porcentaje medio de pérdida de peso fue del 13% en el grupo de 0.4 mg y del 1% en el grupo de placebo. La incidencia de náuseas, estreñimiento y vómitos fue mayor en el grupo de 0,4 mg que en el grupo de placebo (náuseas, 42% frente a 11%; estreñimiento, 22% frente a 12%; y vómitos, 15% frente a 2%). Se notificaron neoplasias malignas en 3 pacientes que recibieron semaglutida (1%) y en ningún paciente que recibió placebo. En general, se notificaron neoplasias (benignas, malignas o no especificadas) en el 15% de los pacientes en los grupos de semaglutida y en el 8% en el grupo de placebo; no se observó ningún patrón de aparición en órganos específicos.

En conclusión, este ensayo de fase 2 que involucró a pacientes con NASH mostró que el tratamiento con semaglutida resultó en un porcentaje significativamente mayor de pacientes con resolución de NASH que el placebo. Sin embargo, el ensayo no mostró una diferencia significativa entre los grupos en el porcentaje de pacientes con una mejoría en el estadio de fibrosis. (Financiado por Novo Nordisk; número ClinicalTrials.gov, NCT02970942. se abre en una nueva pestaña.)

**MENSAJE PARA LLEVAR**

- En este ensayo de fase 2 de 72 semanas, 320 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) confirmada por biopsia y fibrosis hepática fueron aleatorizados para recibir semaglutida en 0.1 mg, 0.2 mg o 0.4 mg, o placebo. La resolución de la EHNA se logró sin empeoramiento de la fibrosis en el 40% de los pacientes en el grupo de 0.1 mg, el 36% en el grupo de 0.2 mg, el 59% en el grupo de 0.4 mg y el 17% en el grupo de placebo. La pérdida de peso promedio fue del 13% en el grupo de 0.4 mg y del 1% en el grupo de placebo. Las náuseas, el estreñimiento y los vómitos se informaron con mayor frecuencia en el grupo de 0.4 mg en comparación con el grupo de placebo.
- Estos datos demuestran que el tratamiento con semaglutida conduce a un aumento significativo de la resolución de la EHNA en comparación con el placebo; sin embargo, no se observaron diferencias en la mejora del estadio de fibrosis.

## IMC en edad temprana y predicción de riesgo cardiometabólico

Yuan Y, Chu C, Zhang W-L, Ma Q, Hu J-W, Wang Y, et al. **Body Mass Index Trajectories in Early Life Is Predictive of Cardiometabolic Risk.** *J Pediatr* 2020; -:1-7



**E**l objetivo fue identificar distintas trayectorias del IMC a lo largo del ciclo de vida y explorar los efectos de las trayectorias del IMC en los resultados de las enfermedades cardiovasculares en adultos utilizando un conjunto de datos con 30 años de seguimiento en el norte de China.

Incluyeron un total de 2,839 participantes de entre 6 y 18 años cuyos IMC se midieron entre 3 y 6 veces durante el Hanzhong Adolescent Hypertension Study. Se utilizó un modelo de mezcla latente para aclarar distintas trayectorias de IMC en análisis longitudinales.

Se identificaron tres grupos con trayectorias distintas en el IMC mediante los modelos mixtos latentes: un grupo de bajo incremento (n = 1,324 [36.64%]), un grupo de aumento moderado (n = 1,178 [16.89%]) y un grupo de crecimiento alto (n = 337 [39.46%]). En comparación con los participantes del grupo de bajo aumento, las razones de riesgo de hipertensión, DM 2, triglicéridos de alto riesgo y c-HDL de alto riesgo fueron más de 3,0 en el grupo de alto aumento (todos P < .001) después del ajuste completo. Existieron mayores riesgos en la alta velocidad de la onda de pulso braquial-tobillo para el grupo de alto aumento en comparación con el grupo de bajo aumento (RR, 2.75; IC del 95%, 1.94-3.91; p <0.001). Además, los participantes del grupo de aumento moderado tenían un riesgo 2.31 veces mayor de hipertrofia ventricular izquierda (IC del 95%, 1.25-4.30; P = 0,008).

En conclusión, este estudio indica que las trayectorias del IMC desde la niñez hasta la edad adulta varían y que una trayectoria elevada del IMC en la vida temprana predice un mayor riesgo de desarrollar eventos de enfermedad cardiovascular.

## Estigma relacionado al peso y diabetes

Puhl RM, Himmelstein MS, Hateley-Brown JL, Speight J. **Weight stigma and diabetes stigma in U.S. adults with type 2 diabetes: Associations with diabetes self-care behaviors and perceptions of health care.** *Diabetes Research and Clinical Practice* Volume 168, October 2020, 108387

**L**os estigmas de la diabetes (DM) y del peso se han identificado como problemas importantes, pero no considerados que merecen atención entre las personas con DM 2. Este estudio evaluó las asociaciones del estigma de la DM y el estigma del peso con las conductas de autocuidado de la DM2 y la atención médica en adultos con DM 2.

Los adultos estadounidenses con DM 2 (N= 1,227) completaron cuestionarios de autoinforme para evaluar sus experiencias sobre el estigma del peso, el estigma de la DM, el autocontrol de la misma, la angustia específica de la DM, la utilización de la atención médica, las percepciones de la atención médica específica para la DM. También proporcionaron información sociodemográfica. Las regresiones lineales examinaron las relaciones entre el estigma y el autocuidado de la DM y la atención médica relacionada, controlando la edad, la educación, los ingresos, el género, la raza/etnia y el IMC de los participantes.

El estigma del peso internalizado y el autoestigma de la DM se asociaron significativamente con una mayor angustia específica de la DM. Los adultos que expresaron autoestigma por su DM informaron menos autocontrol de la misma y menor autoeficacia, y aquellos que informaron que un médico los juzgó por su peso mostraron una mayor

angustia específica de la DM. Si bien un historial de estigma de peso experimentado (en general) no redujo la frecuencia de búsqueda de atención médica, los adultos que expresaron autoestigma de DM y aquellos que experimentaron estigma de peso por parte de un médico informaron interacciones de menor calidad con los profesionales de la salud.

En conclusión, el autoestigma de la DM y el peso corporal, así como el juicio de los médicos sobre el peso, pueden tener implicaciones negativas para los comportamientos de autocuidado específicos de la DM y la calidad percibida de la atención médica. Los esfuerzos para promover el bienestar de las personas con DM 2 deben considerar la reducción del estigma de la DM y el peso y sus consecuencias potencialmente dañinas.

#### DESTACAR

- Los adultos que internalizan el estigma del peso tienen una mayor angustia específica de la DM.
- El autoestigma de la DM se asocia con una mayor angustia específica de la misma.
- El autoestigma de la DM se relaciona con una menor autogestión de la DM y una menor autoeficacia.
- La angustia específica por DM es mayor entre las personas que

un médico juzga por su peso.

- Tanto el autoestigma de la DM como el estigma del peso se relacionan con peores interacciones entre el proveedor y el paciente.

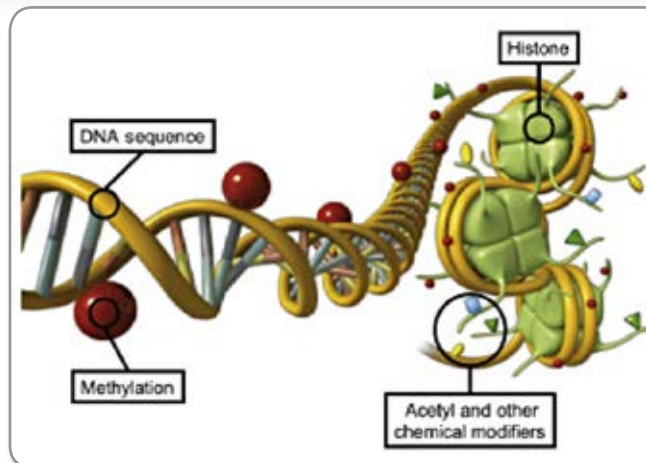
#### PARA LLEVAR A CASA

- En este estudio, 1,227 adultos estadounidenses con DM 2 completaron cuestionarios de autoinforme relacionados con la DM y el peso. Los investigadores encontraron que la angustia específica de la DM se asoció significativamente con el estigma del peso internalizado, el autoestigma de la DM y los informes del juicio médico con respecto al peso. Los participantes que informaron sobre el autoestigma de la DM también informaron menor autogestión de la DM, menor autoeficacia e interacciones de menor calidad con los profesionales de la salud. Los informes de ser juzgados por un médico con respecto al peso también se asociaron con interacciones de menor calidad percibidas con los profesionales de la salud.
- Las actitudes de los pacientes y los médicos sobre la DM y el estigma del peso pueden tener implicaciones negativas para el autocuidado de la DM y la percepción del paciente sobre la calidad de la atención médica. Es posible que se necesiten esfuerzos para reducir el estigma para mejorar el autocuidado y las interacciones con los proveedores de atención médica.

## Epigenética y obesidad

King SE, Skinner MK. **Epigenetic Transgenerational Inheritance of Obesity Susceptibility.** *Trends in Endocrinology & Metabolism.* Volume 31, Issue 7, July 2020, Pages 478-494

Figure 1. Epigenetic Processes and Marks. Modified from [149].



### Epigenetic mechanisms and marks

- DNA methylation
- Histone modifications
- Chromatin structure
- Noncoding RNA
- RNA methylation

La prevalencia de obesidad y enfermedades asociadas ha alcanzado niveles pandémicos. La obesidad se asocia a menudo con la sobrenutrición y un estilo de vida sedentario, pero es evidente que otros factores también aumentan la susceptibilidad a las enfermedades metabólicas. Se ha demostrado que las exposiciones ancestrales y directas a tóxicos ambientales y la nutrición alterada aumentan la susceptibilidad a la obesidad y la desregulación metabólica.

Las agresiones ambientales pueden reprogramar el epigenoma de la línea germinal (espermatozoides y óvulos), que transmite la susceptibilidad a enfermedades a las generaciones futuras a través de la herencia transgeneracional epigenética.

En esta revisión, discuten la evidencia ac-

tual y los mecanismos moleculares para la herencia transgeneracional epigenética de la susceptibilidad a la obesidad. Comprender las agresiones ambientales ancestrales y los impactos epigenéticos transgeneracionales en las generaciones futuras será fundamental para comprender completamente la etiología de la obesidad y desarrollar opciones de terapia preventiva.

#### DESTACAR

- La prevalencia de la obesidad ha aumentado drásticamente en los últimos 30 años y no puede explicarse únicamente por la genética, la dieta y el ejercicio.
- Una variedad de exposiciones en la vida temprana y en el útero a agresiones ambientales pueden cambiar los resultados metabólicos a través de la repro-

gramación epigenética del desarrollo.

- Se ha observado la herencia epigenética transgeneracional de la obesidad después de la exposición ancestral a una dieta alta en grasas, desnutrición y varios tóxicos ambientales.
- Se han identificado firmas únicas de epimutación de espermatozoides específicas de la obesidad en la generación F3 transgeneracional de animales expuestos ancestralmente a tóxicos ambientales.
- Se ha descubierto que numerosos genes modificados por metilación del ADN en una variedad de fenotipos y exposiciones ancestrales son nuevos moduladores potenciales del metabolismo y la función de los adipocitos (células grasas).

## Pérdida de peso en pacientes desatendidos

Katzmarzyk PT, Martin CK, Newton RL, Jr., Apolzan JW, Arnold CL, Davis TC, et al. **Weight Loss in Underserved Patients — A Cluster-Randomized Trial.** *N Engl J Med* 2020; 383:909-918

Faltan pruebas de la eficacia del tratamiento para la obesidad administrado en entornos de atención primaria en poblaciones desatendidas.

Realizaron un ensayo aleatorizado por grupos para probar la efectividad de un programa de alta intensidad basado en el estilo de vida para el tratamiento de la obesidad administrado en clínicas de atención primaria en las que un alto porcentaje de pacientes provenían de poblaciones de bajos ingresos. Asignaron al azar 18 clínicas para brindarles a los pacientes una intervención intensiva en el estilo de vida, que se centró en la reducción de la ingesta calórica y el aumento de la actividad física, o la atención habitual. Los pacientes del grupo de estilo de vida intensivo participaron en un programa de alta intensidad impartido por entrenadores de salud integrados en las clínicas. El programa consistió en sesiones semanales durante los primeros 6 meses, seguidas de sesiones mensuales durante los 18 meses restantes. Los pacientes del grupo de atención habitual recibieron atención estándar de su equipo de atención primaria.

Las 18 clínicas (9 asignadas al programa intensivo y 9 asignadas a la atención habitual) completaron 24 meses de participación; en cada clínica se inscribió una media de 40.5 pacientes. Se inscribió un total de 803 adultos con obesidad: 452 fueron asignados al grupo de estilo de vida intensivo y 351 al grupo de atención habitual; El 67.2% de los pacientes eran negros y el 65.5% tenía un ingreso familiar anual de menos de \$ 40,000. De los pacientes inscritos, el 83.4% completaron la prueba de 24 meses. El porcentaje de pérdida de peso a los 24 meses fue significativamente mayor en el grupo de estilo de vida intensivo (cambio en el peso corporal, -4.99%; IC del 95%, -6.02 a -3.96) que en el grupo de atención habitual (-0.48 %; IC del 95%, -1.57 a 0.61), con una diferencia media entre los grupos de -4.51

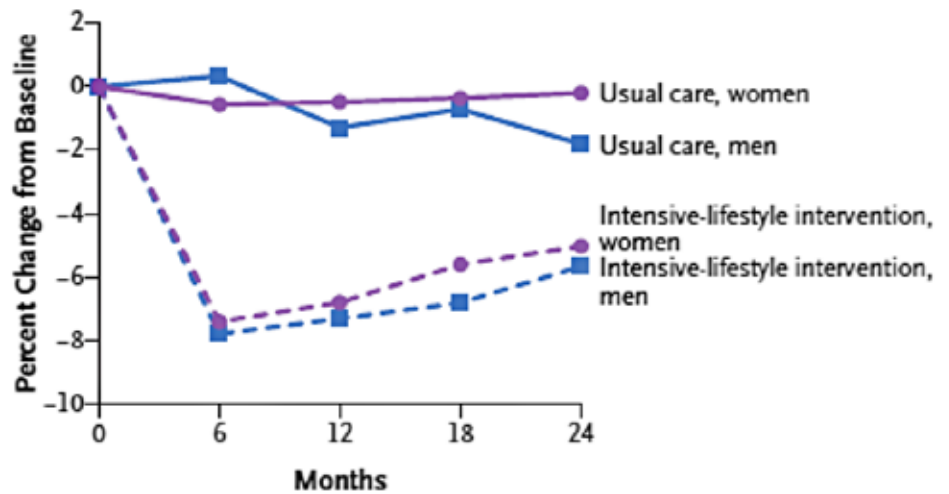
puntos porcentuales (IC del 95%, -5.93 a -3.10) (P <0.001).

En conclusión, un programa de tratamiento de alta intensidad basado en el estilo de vida para la obesidad administrado a una población de atención primaria marginada resultó en una pérdida de peso clínicamente significativa a los 24 meses. (Financiado por el Instituto de Investigación de Resultados Centrados en el Paciente y otros; número de PROPEL ClinicalTrials.gov, NCT02561221).

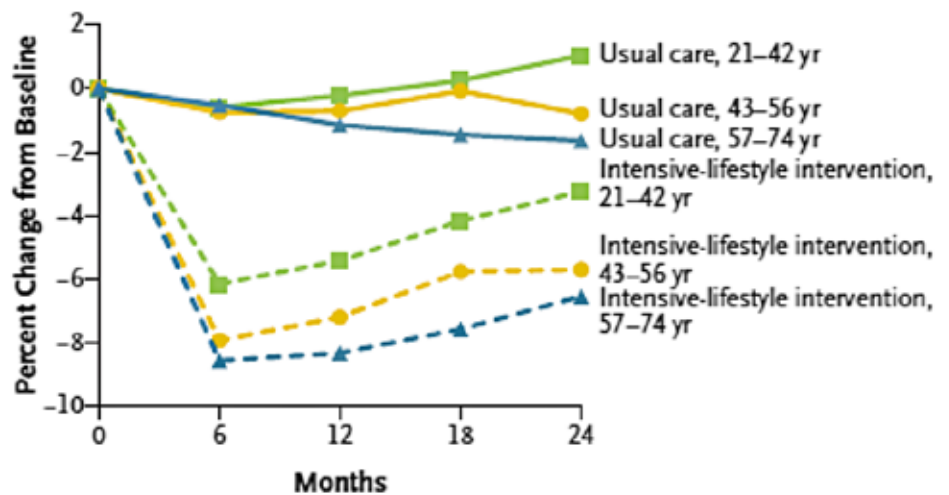
### MENSAJE PARA LLEVAR

- En este estudio, se llevó a cabo un ensayo aleatorizado por grupos para probar la eficacia de un programa de alta intensidad basado en el estilo de vida de 24 meses para la obesidad en pacientes principalmente de bajos ingresos. El grupo de estilo de vida intensivo demostró un porcentaje de pérdida de peso significativamente mayor que el grupo de atención estándar (-4.99% frente a -0.48%), y no hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a eventos adversos.
- Este estudio demostró que un programa de tratamiento de alta intensidad basado en el estilo de vida en pacientes desatendidos resultó en una pérdida de peso clínicamente significativa a los 24 meses.

**B** Change in Weight According to Sex



**C** Change in Weight According to Age Group





## Comer tarde se asocia con obesidad

Martínez-Lozano N, Tvarijonavičiute A, Ríos R, Barón I, Scheer FAJL, and Garaulet M. **Late Eating Is Associated with Obesity, Inflammatory Markers and Circadian-Related Disturbances in School-Aged Children.** *Nutrients* 2020, 12, 2881; doi:10.3390/nu12092881

Se ha demostrado que la ingesta tardía de alimentos promueve la desregulación metabólica y se asocia con la obesidad en los adultos. Sin embargo, pocos estudios han explorado esta asociación en niños. Compararon la presencia de obesidad, alteraciones metabólicas y alteraciones relacionadas con el ritmo circadiano entre los niños en edad escolar que comían temprano en la cena (EDE) o cenando tarde (LDE). Los niños en edad escolar ( $n = 397$ ; 8-12 años; IMC medio (rango): 19,4 kg/m<sup>2</sup> (11.6-35.1); 30.5% de sobrepeso/obesidad) de España se clasificaron en EDE y LDE, según el horario de la cena (Media: 21:07). Se utilizaron registros dietéticos de siete días para evaluar el momento y la composición de los alimentos. Se utilizaron herramientas no invasivas para recolectar biomarcadores metabólicos (saliva), sueño y variables rela-

cionadas con el ritmo circadiano (temperatura corporal y actigrafía). En comparación con EDE, los LDE tenían más probabilidades de tener sobrepeso/obesidad [OR: 2.1 (IC: 1.33, 3.31);  $p = 0.002$ ], y tenía mayor circunferencia de la cintura y marcadores inflamatorios, como IL-6 (1.6 veces) ( $p = 0.036$ ) y PCR (1.4 veces) que EDE ( $p = 0.009$ ). LDE tuvo alteraciones en los patrones diarios de: (a) temperatura corporal, con un retraso de fase de 26 min ( $p = 0.002$ ), y una amplitud reducida (LDE = 0.028 (0.001) y EDE = 0.030 (0.001) (Media (SEM);  $p = 0.039$ ); (b) cortisol, con una amplitud reducida (LDE = 0.94 (0.02) y EDE = 1.00 (0.02);  $p = 0.035$ ).

Este estudio representa un paso significativo hacia la comprensión de aspectos novedosos en el momento de la ingesta de alimentos en los niños.

## Adiposidad visceral y alta deposición de grasa intramuscular

Yang Y, Ding L, Zou X, Shen Y, Hu D, Hu X, et al. **Visceral Adiposity and High Intramuscular Fat Deposition Independently Predict Critical Illness in Patients with SARS-CoV-2 Obesity** (2020) 0, 1-9

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación entre la distribución del tejido adiposo y la gravedad del curso clínico en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2.

Para este estudio retrospectivo, 143 pacientes hospitalizados con la enfermedad por coronavirus confirmada 2019 (COVID-19) que se sometieron a una tomografía computarizada (TC) abdominal sin contraste entre el 1 de enero de 2020 y el 30 de marzo de 2020. Se realizaron análisis de regresión logística univariante y multivariante para identificar los factores de riesgo asociados con la gravedad de la infección por COVID-19.

Se identificaron 45 pacientes en estado crítico. Relación alta del área de tejido adiposo visceral a subcutáneo (llamada adiposidad visceral) (odds ratio: 2.47; IC del 95%: 1.05-5.98,  $P = 0.040$ ) y atenuación media baja del músculo esquelético (llamada de-

posición alta de grasa intramuscular [IMF]) (ratio: 11.90; IC 95%: 4.50-36.14;  $P < 0.001$ ) fueron factores de riesgo independientes de enfermedad crítica. Además, la adiposidad visceral o la alta deposición de IMF aumentaron el riesgo de ventilación mecánica ( $P = 0.013$ ,  $P < 0.001$ , respectivamente). La alta deposición del IMF aumentó el riesgo de muerte ( $P = 0.012$ ).

En conclusión, los pacientes con COVID-19 con adiposidad visceral o alta deposición de IMF tienen mayor riesgo de enfermedad crítica. Por lo tanto, los pacientes con obesidad abdominal deben ser monitoreados con más cuidado cuando estén hospitalizados.





**IMPORTANCIA DEL ESTUDIO**

**¿Qué se sabe ya?**

- La distribución del tejido adiposo se ha considerado un factor importante en la respuesta del organismo a las infecciones.

**¿Qué agrega este estudio?**

- La adiposidad visceral y la alta deposición de grasa intramuscular fueron factores de riesgo independientes de enfermedad crítica en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2, y esos

factores aumentaron los riesgos de ventilación mecánica y muerte.

- En el subgrupo de menos de 60 años, los pacientes con adiposidad visceral o alta deposición de grasa intramuscular tenían mayor riesgo de enfermedad crítica.

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

- Los pacientes con obesidad abdominal deben ser monitoreados más cuidadosamente cuando estén hospitalizados.

- La distribución del tejido adiposo evaluada por tomografía computarizada podría ser superior al IMC en la evaluación del riesgo de la enfermedad por coronavirus 2019, ya que el IMC no proporciona información sobre la distribución de la grasa.

- Los estudios adicionales deben centrarse en los mecanismos que expliquen por qué la adiposidad visceral y la alta deposición de grasa intramuscular están asociadas con la gravedad de la enfermedad por coronavirus 2019.

## Intervención de pérdida de peso y riesgo de cáncer en DM2 Look AHEAD Research Group

Yeh H-C, Bantle JP, Cassidy□Begay M, Blackburn G, Bray GA, Byers T et al. **Intensive Weight Loss Intervention and Cancer Risk in Adults with Type 2 Diabetes: Analysis of the Look AHEAD Randomized Clinical Trial.** *Obesity* 2020;(9):1678-1686

**E**ste estudio fue diseñado para determinar si la intervención intensiva en el estilo de vida (IIEV) dirigida a la pérdida de peso reduce la incidencia y la mortalidad por cáncer.

Los datos del ensayo Look AHEAD se examinaron para investigar si los participantes asignados al azar a IIEV diseñado para perder peso habrían reducido la incidencia general de cáncer, la incidencia de cáncer relacionado con la obesidad y la mortalidad por cáncer, en comparación con el grupo de comparación de apoyo y educación en diabetes (DSE). Este análisis incluyó a 4,859 participantes sin un

diagnóstico de cáncer al inicio del estudio, excepto el cáncer de piel no melanoma.

Después de una media de seguimiento de 11 años, a 684 participantes (332 en IIEV y 352 en DSE) se les diagnosticó cáncer. Las tasas de incidencia de cánceres relacionados con la obesidad fueron de 6.1 y 7.3 por 1000 personas-año en IIEV y DSE, respectivamente, con una razón de riesgo (HR) de 0.84 (IC del 95%: 0.68-1.04). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la incidencia total de cáncer (HR, 0.93; IC del 95%: 0.80-1.08), la incidencia de cánceres



# 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  
 CARDIOPUS® 20mg II-38306/2014 • 40mg II-38352/2015 • CARDIOPUS® 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/ Sirani, Av. Las Ramblas N° 100, Edificio ITC Tower piso 4. - Teléfono + 591 3340150 - Santa Cruz de la Sierra.

BOLICM190.025

no relacionados con la obesidad (HR, 1.02; IC del 95%: 0.83-1.27) o el cáncer total mortalidad (HR, 0.92; IC del 95%: 0.68-1.25).

En conclusión, una IIEV dirigida a la pérdida de peso redujo la incidencia de cánceres relacionados con la obesidad en un 16% en adultos con sobrepeso u obesidad y DM 2. El tamaño de la muestra del estudio probablemente carecía de poder estadístico para determinar tamaños de efecto de esta magnitud y menores.

#### IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

##### ¿Qué se sabe ya?

- Los estudios observacionales muestran asociaciones claras entre la obesidad y el riesgo de algunos cánceres, pero hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos que hayan evaluado los efectos de la intervención intensiva en el estilo de vida para la pérdida de peso sobre el riesgo de cáncer incidente o la mortalidad por cáncer.

##### ¿Qué agrega este estudio?

- Los datos del ensayo Look AHEAD indicaron que una intervención intensiva en el estilo de vida dirigida a la pérdida de peso redujo la incidencia de cánceres relacionados con la obesidad en un 16% en adultos con sobrepeso u obesidad y DM 2. El IC del 95% cruzó 1,0, pero probablemente se debió al tamaño de muestra insuficiente.

#### ¿Cómo podrían estos resultados cambiar la dirección de la investigación?

- Los ensayos futuros deben tener el poder estadístico adecuado para evaluar los efectos de la pérdida de peso sobre el riesgo de cánceres individuales específicos relacionados con la obesidad.

#### PARA LLEVAR A CASA

- Este estudio examinó si una intervención intensiva en el estilo de vida para bajar de peso redujo la incidencia de cáncer en adultos con DM 2. El estudio incluyó a 4,859 participantes que estaban libres de cáncer al inicio del estudio (excepto el cáncer de piel no melanoma). Fueron asignados al azar a una intervención intensiva en el estilo de vida o al grupo de control, que recibió apoyo y educación en diabetes. Durante una mediana de seguimiento de 11 años, 684 participantes desarrollaron cáncer. Aunque la intervención en el estilo de vida redujo la incidencia de cánceres relacionados con la obesidad en un 16% en los participantes, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de cáncer total, cáncer no relacionado con la obesidad y mortalidad total por cáncer.
- Los autores sugieren que el tamaño de la muestra del estudio probablemente carecía de poder estadístico para determinar tamaños de efecto de esta magnitud y menores.

## La adiposidad visceral y los péptidos glucorreguladores se asocian con la susceptibilidad a la diabetes tipo 2

Sequeira IR, Yip W, Lu L, Jiang Y, Murphy R, Plank L, et al **Visceral Adiposity and Glucoregulatory Peptides Are Associated With Susceptibility to Type 2 Diabetes: The TOFI\_Asia Study** *Obesity* 2020 Oct 10; [EPub Ahead of Print].

Las diferencias étnicas en la deposición de grasas contribuyen a la DM2. La identificación de biomarcadores que sustentan la disglucemia es necesaria para una prevención y un tratamiento mejor dirigidos.

El estudio de corte transversal TOFI\_Asia (Thin-on-the-outside-fat-on-the-inside) investigó los depósitos de tejido adiposo y los biomarcadores clínicos como predictores de la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y la resistencia a la insulina (RI; evaluado

utilizando el método homeostático actualizado). modelo de evaluación de la RI) en individuos delgados y con sobrepeso normo y disglucémicos chinos (n = 199) y caucásicos (n = 158). Se utilizaron modelos de regresión multivariante de ángulo mínimo para identificar predictores de FPG e IR.

A una edad e IMC similares, los individuos chinos tenían un peso corporal más bajo, pero tenían un mayor porcentaje de tejido adiposo abdominal total y un mayor porcentaje de tejido adiposo visceral total

(VAT) (todos P <0.005). En los individuos chinos, la GPA, la hemoglobina A1c, la insulina en ayunas y los triglicéridos fueron más altos, mientras que el colesterol HDL y los niveles de adiponectina total y de alto peso molecular fueron más bajos (todos P <0.0001). Las concentraciones elevadas de péptidos y enzimas hepáticas (P <0,02) fueron consistentes con un mayor riesgo de DM2. Las mujeres delgadas chinas (<25 kg /m<sup>2</sup>) tenían mayor tejido adiposo abdominal total (kilogramos) y VAT (kilogramos) que



las mujeres caucásicas, exhibiendo el perfil TOFI, con FPG elevado ( $P < 0.001$ ) e IR ( $P = 0.01$ ). Los factores de riesgo para la FPG elevada específicos para individuos chinos incluyeron sexo masculino, VAT y triglicéridos ( $R^2 = 0.33$ ), y los factores de riesgo de RI específicos de los individuos chinos incluyeron amilina, péptido C y glucagón ( $R^2 = 0.49$ ). El VAT, la amilina y el péptido C fueron predictores en individuos caucásicos.

En conclusión, el VAT contribuyó a la disglucemia en ambas etnias, particularmente en individuos chinos caracterizados por el fenotipo TOFI, al igual que los péptidos glucorreguladores amilina y péptido C, proporcionando objetivos para la prevención de la diabetes tipo 2.

**¿Qué se sabe ya?**

- Predecir el riesgo de una salud metabólica adversa sigue siendo difícil, y se dice que los jóvenes delgados chinos con bajo IMC y adiposidad exhiben una mayor susceptibilidad a la DM2 que los caucásicos "resistentes" con obesidad.
- Se ha planteado la hipótesis de que esto

es una consecuencia de la capacidad de expansión del tejido adiposo subcutáneo alterada con mayor tejido adiposo visceral y grasa de órganos no adiposos / órganos ectópicos y lipotoxicidad asociada.

**¿Qué agrega este estudio?**

- El estudio transversal TOFI\_Asia demuestra que el aumento del tejido adiposo visceral está asociado con la disglucemia, especialmente en individuos chinos con el fenotipo de grasa en el interior delgado en el exterior (TOFI), siendo el IMC de escaso valor predictivo en estos individuos aparentemente delgados.
- Los péptidos pancreáticos sustentan la variabilidad étnica en esta cohorte urbana de chinos y caucásicos, destacando la posible participación de la glucogenólisis y el ciclo de Cori en la patogénesis

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

- En esta evaluación transversal, dilucidamos los componentes moleculares específicos de la etnia y proponemos vías que

pueden estar involucradas en la patogénesis para proporcionar objetivos clave para la prevención de la DM 2. Se está realizando un seguimiento longitudinal para confirmar estos biomarcadores y generar algoritmos para determinar la progresión del riesgo en estas poblaciones.

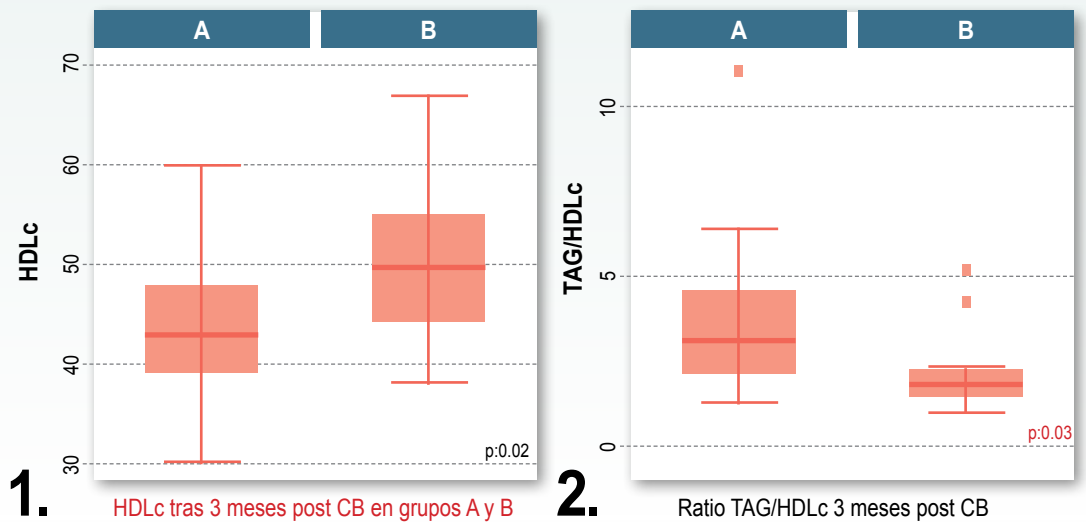
**MENSAJE PARA LLEVAR**

- Este estudio investigó los biomarcadores y las diferencias étnicas en los depósitos adiposos como predictores de la glucosa plasmática en ayunas y la resistencia a la insulina. Se incluyeron individuos chinos ( $n = 199$ ) y caucásicos ( $n = 158$ ). Los individuos chinos tenían un peso corporal más bajo pero un mayor porcentaje de tejido adiposo abdominal y tejido adiposo visceral a una edad e IMC similares a los participantes caucásicos. Las concentraciones elevadas de péptidos y enzimas hepáticas se asociaron con un mayor riesgo de DM 2.
- El tejido adiposo visceral, la amilina y el péptido C contribuyeron a la disglucemia tanto en individuos chinos como caucásicos.

**Parámetros metabólicos post cirugía bariátrica**

Di Fermo Gomez FA, Castillo MG, Bosio LC, Santamaria J, Sforza N, Guzman NM, et al. **Comparación de parámetros metabólicos en pacientes adultos y ancianos sometidos a cirugía bariátrica: Una cohorte prospectiva.** *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 2021; 25(1). doi: 10.14306/renhyd.25.1.1036 [ahead of print]

Figura 1. Respuesta metabólica a los 3 meses de la CB. Comparación entre el grupo A (<65 años) y B ( $\geq 65$  años) de los valores de 1. Colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDLc, (A: 43; RIQ: 39-48 vs B: 51 mg/dL; RIQ: 44-55;  $p: 0,026$ ) y 2. índice Triglicéridos/HDLc (TAG/HDLc; A: 1,8; RIQ: 1,45 - 2,27 vs B: 3,1; RIQ: 2,1 - 4,6;  $p: 0,033$ ).



**E**l objetivo fue evaluar los parámetros metabólicos en pacientes adultos  $\geq 65$  años en comparación con adultos < 65 años sometidos a CB pre y post intervención.

Estudio analítico de cohorte prospectiva en 40 pacientes sometidos a CB durante el periodo julio de 2015 y marzo de 2018. Los pacientes fueron divididos en dos grupos (A:  $\geq 65$  años; B: < 65 años) y se evaluaron previo a la cirugía (basal), y a los 3 y 6 meses posteriores al acto quirúrgico parámetros antropométricos y parámetros bioquímicos. Se calculó el porcentaje de peso perdido (PEPP) y se evaluó el índice Triglicéridos/c-HDL (TAG/c-HDL) como marcador de insulinoresistencia.

De los 40 pacientes sometidos a la CB, se incluyeron 36: 21 pacientes eran del grupo A (mediana de edad: 59, RIQ: 48-61 años) y 15 pacientes del grupo B (mediana de edad: 67, RIQ: 66-69 años),

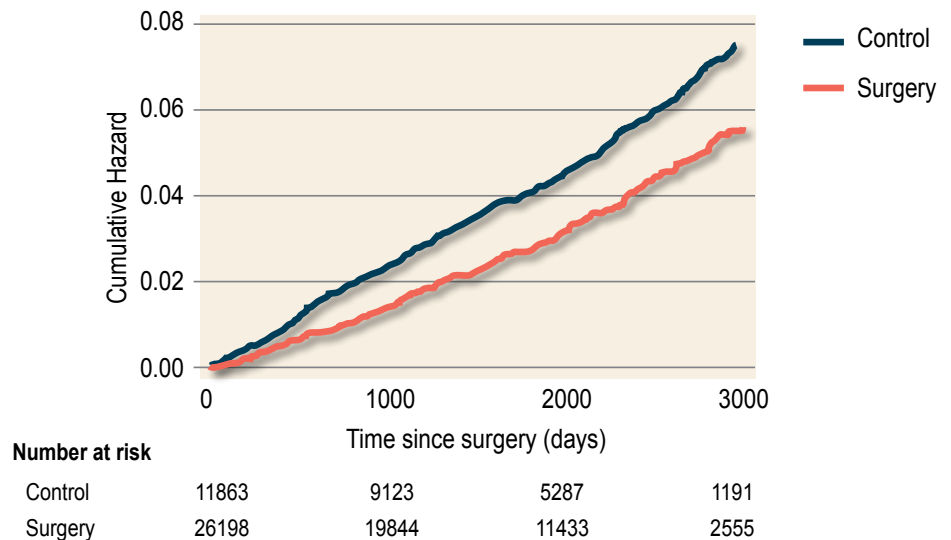
el porcentaje de pacientes con DM tipo 2 era de 53%( $n=8$ ) en B vs 43% ( $n=9$ ) en A. Luego de 3 y 6 meses post CB se observó en el grupo B un descenso en el peso, índice de masa corporal y porcentaje de exceso de peso perdido (PEPP) no significativo, disminución en los niveles de glucemia y HbA1c sumado a un aumento significativo en los niveles de c-HDL, además de un descenso significativo del índice TAG/c-HDL en el grupo B. Se encontró una correlación positiva entre los niveles de HbA1c y PEPP, c-HDL y el índice TAG/c-HDL así como el descenso del uso de antidiabéticos e hipolipemiantes en el grupo B.

En conclusión, la CB logró similares resultados antropométricos en el grupo de pacientes  $\geq 65$  años presentando una mejoría significativa en los parámetros metabólicos a los 3 y 6 meses, principalmente en la insulinoresistencia, lo cual apoyaría el beneficio de la CB en este grupo etario.

# Cirugía metabólica y resultados CV en pacientes con hipertensión

Stenberg E, Cao Y, Marsk R, Sundbom M, Jernberg T, Näslund E. Association between metabolic surgery and cardiovascular outcome in patients with hypertension: A nationwide matched cohort study. *PLoS Med* 2020; 17(9): e1003307. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003307>

Fig 2. Cumulative hazard for MACEs. Cumulative hazard for an MACE comparing patients with hypertension operated on with metabolic surgery compared with a matched control group with hypertension from the general population (adjusted HR = 0.73, 95% CI 0.64–0.84,  $P < 0.001$ ). CI, confidence interval; HR, Hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular event.



La hipertensión, junto con la obesidad, es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad. Si bien la cirugía metabólica ofrece la remisión de varias comorbilidades metabólicas, el efecto para los pacientes con hipertensión sigue siendo controvertido. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la cirugía metabólica sobre los eventos cardiovasculares y la mortalidad en pacientes con obesidad mórbida (índice de masa corporal [IMC] > 35 kg/m<sup>2</sup>) e hipertensión.

Realizaron un estudio de cohorte emparejado de 11,863 pacientes con obesidad mórbida e hipertensión tratada farmacológicamente operados con cirugía metabólica y un grupo de control emparejado no operado de 26,199 sujetos con hipertensión (emparejados por edad, sexo y área de residencia). Variaron las proporciones de coincidencia de 1:1 a 1:9, utilizando datos del Scandinavian Obesity Surgery Register (SOReg), the Swedish National Patient Registers (NPR) para la atención hospitalaria y ambulatoria, the Swedish Prescribed Drug Register, and Statistics Sweden.

El resultado principal fue un evento cardiovascular adverso mayor (MACE), definido como la primera aparición de un evento de síndrome coronario agudo (SCA), un evento cerebrovascular, un evento CV fatal o una muerte cardíaca súbita no atendida. La edad media en el grupo de estudio fue de

52.1 ± 7.46 años, siendo el 65.8% mujeres (n = 7,810) y el IMC medio fue de 41.9 ± 5.43 kg/m<sup>2</sup>. Los MACE ocurrieron en 379 pacientes operados (3.2%) y 1,125 sujetos en el grupo de control (4.5%). Después de ajustar la duración de la hipertensión, las comorbilidades y la educación, se observó una reducción del riesgo en el grupo de cirugía metabólica (razón de riesgo ajustada [HR] 0.73; [IC] del 95%: 0.64–0.84,  $p < 0.001$ ). El grupo de cirugía tuvo un riesgo menor de eventos de SCA (HR ajustado 0.52, IC del 95% 0.41 a 0.66,  $P < 0.001$ ) y una tendencia hacia un riesgo menor de eventos cerebrovasculares (HR ajustado 0.81, IC del 95% 0.63 a 1.01,  $P = 0.060$ ) en comparación con los controles. Las principales limitaciones del estudio fueron la falta de información sobre el IMC y los antecedentes de tabaquismo en el grupo de control y el diseño del estudio no aleatorizado.

En conclusión, la cirugía metabólica en pacientes con obesidad mórbida e hipertensión tratada farmacológicamente se asoció con un menor riesgo de EACM y mortalidad por todas las causas en comparación con los controles de edad y sexo con hipertensión de la población general.

### ¿Por qué se realizó este estudio?

- La hipertensión, especialmente en combinación con obesidad mórbida, es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad en todo el mundo.

- Existe evidencia convincente de que la cirugía metabólica en pacientes con DM 2 y obesidad mórbida reduce el riesgo de episodios CV agudos, pero el efecto en pacientes con hipertensión y obesidad mórbida sigue sin estar claro.

- El objetivo principal de este estudio fue evaluar si la cirugía metabólica se asocia con un riesgo alterado de eventos CV adversos importantes en pacientes con hipertensión y obesidad mórbida en comparación con un grupo de control emparejado de la población general.

### ¿Qué hicieron y encontraron los investigadores?

- El estudio nacional basado en registros incluyó a 11,863 pacientes y 26,199 controles.
- La cirugía metabólica se asoció con un riesgo reducido de eventos cardiovasculares adversos mayores, en particular eventos coronarios agudos.

### ¿Qué significan estos hallazgos?

- Este estudio indica que la cirugía metabólica (bypass gástrico y gastrectomía en manga) se asocia con un riesgo reducido de eventos cardiovasculares adversos mayores para pacientes con hipertensión y obesidad mórbida, sugiriendo que la cirugía metabólica debe considerarse en el tratamiento de pacientes con hipertensión y obesidad mórbida.

## Grasa central y riesgo de mortalidad por todas las causas: revisión sistemática y dosis-respuesta

Jayedi A, Soltani S, Zargar MS, Khan TA, Shab-Bidar S. **Central fatness and risk of all cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of 72 prospective cohort studies** *BMJ* 2020;370:m3324

**E**l objetivo fue cuantificar la asociación de índices de obesidad central, incluida la circunferencia de la cintura, la circunferencia de la cadera, la circunferencia del muslo, la relación cintura-cadera, la relación cintura-altura, la relación cintura-muslo, el índice de adiposidad corporal y el índice A de la forma del cuerpo, con el riesgo de mortalidad por todas las causas en la población general, y aclarar la forma de las relaciones dosis-respuesta.

Se trata de una revisión sistemática y meta-análisis de datos PubMed y Scopus desde el inicio hasta julio de 2019, y las listas de referencias de todos los artículos y revisiones relacionados. Estudios de cohortes prospectivos que informan las estimaciones de riesgo de mortalidad por todas las causas en al menos tres categorías de índices de gordura central. También se incluyeron estudios que informaron una estimación continua de las asociaciones. Realizaron un meta-análisis de dosis-respuesta de efectos aleatorios para evaluar las estimaciones de tendencias lineales. Se utilizó un meta-análisis lineal de efectos mixtos de una etapa

para estimar las curvas de dosis-respuesta. De los 98,745 estudios examinados, se revisaron en su totalidad 1950 textos completos para determinar su elegibilidad. Los análisis finales consistieron en 72 estudios de cohortes prospectivos con 2,528.297 participantes. Las HR resumidas fueron las siguientes: circunferencia de la cintura (10 cm, aumento de 3.94 pulgadas): 1.11 (IC del 95%: 1.08 a 1.13, I<sup>2</sup> = 88%, n = 50); circunferencia de la cadera (10 cm, aumento de 3.94 pulgadas): 0.90 (0.81 a 0.99, I<sup>2</sup> = 95%, n = 9); circunferencia del muslo (aumento de 5 cm, 1.97 pulgadas): 0.82 (0.75 a 0.89, I<sup>2</sup> = 54%, n = 3); relación cintura-cadera (aumento de 0.1 unidades): 1.20 (1.15 a 1.25, I<sup>2</sup> = 90%, n = 31); relación cintura-altura (aumento de 0.1 unidades): 1.24 (1.12 a 1.36, I<sup>2</sup> = 94%, n = 11); Relación cintura-muslo (aumento de 0.1 unidades): 1.21 (1.03 a 1.39, I<sup>2</sup> = 97%, n = 2); índice de adiposidad corporal (aumento del 10%): 1.17 (1.00 a 1.33, I<sup>2</sup> = 75%, n = 4); y un índice de forma corporal (aumento de 0.005 unidades): 1.15 (1.10 a 1.20, I<sup>2</sup> = 87%, n = 9). Las asociaciones positivas persistieron

después de tener en cuenta el índice de masa corporal. Se encontró una asociación casi en forma de J entre la circunferencia de la cintura y la relación cintura-altura y el riesgo de mortalidad por todas las causas en hombres y mujeres. Se observó una asociación monótona positiva para la relación cintura-cadera y el índice de forma corporal A. La asociación fue en forma de U para el índice de adiposidad corporal.

En conclusión, los índices de gordura central, incluida la circunferencia de la cintura, la relación cintura-cadera, la relación cintura-altura, la relación cintura-muslo, el índice de adiposidad corporal y el índice de forma corporal A, independientemente de la adiposidad general, se asociaron positiva y significativamente con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. La mayor circunferencia de la cadera y la circunferencia del muslo se asociaron con un menor riesgo. Los resultados sugieren que las medidas de adiposidad central podrían usarse con el índice de masa corporal como un enfoque complementario para determinar el riesgo de muerte prematura.

## Estudio TREAT: Efectos de la alimentación restringida en el tiempo sobre la pérdida de peso y otros parámetros metabólicos en personas con sobrepeso y obesidad.

Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, En Liu Y et al. **Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity The TREAT Randomized Clinical Trial.** *JAMA Intern Med.* doi:10.1001/jamainternmed.2020.4153 Published online September 28, 2020.



**L**a eficacia y seguridad de la alimentación con restricción de tiempo no se ha explorado en grandes ensayos clínicos aleatorizados. El objetivo fue determinar el efecto de una alimentación restringida en el tiempo de 16:8 horas sobre la

pérdida de peso y los marcadores de riesgo metabólico.

Se asignó al azar a los participantes de modo que al grupo de horario constante de comidas (CMT) se le indicó que comiera 3 comidas estructuradas por día, y al grupo de alimentación con restricción de tiempo (TRE) se le indicó que comiera ad libitum desde las 12:00 p.m. hasta las 8:00 p.m. y abstenerse por completo de la ingesta calórica desde las 8:00 PM hasta las 12:00 PM del día siguiente. Este ensayo clínico aleatorizado de 12 semanas que incluyó a hombres y mujeres de 18 a 64 años con un IMC, de 27 a 43 se llevó a cabo en una aplicación de estudio móvil personalizada.

El resultado primario fue la pérdida de peso.

Los resultados secundarios de la cohorte en persona incluyeron cambios en el peso, masa grasa, masa magra, insulina en ayunas, glucosa en ayunas, niveles de hemoglobina A1c, ingesta energética estimada, gasto energético total y gasto energético en reposo. En total, se incluyeron en el estudio 116 participantes (edad media [DE], 46.5 [10,5] años; 70 [60.3%] hombres). Hubo una disminución significativa del peso en el TRE (-0.94 kg; IC del 95%, -1.68 a -0.20; p = 0,01), pero no hubo cambios significativos en el grupo de CMT (-0,68 kg; IC del 95%, -1,41 a 0,05, p = 0.07) o entre grupos (-0.26 kg; IC del 95%, -1.30 a 0.78; p = 0.63). En la cohorte presencial (n = 25 TRE, n = 25 CMT), hubo una disminución significativa del peso dentro del grupo en el grupo TRE (-1.70 kg; IC del 95%, -2.56 a -0.83; P < .001). También hubo una diferencia significa-

tiva en el índice de masa magra apendicular entre los grupos ( $-0.16 \text{ kg/m}^2$ ; IC del 95%,  $-0.27$  a  $-0.05$ ;  $p = 0.005$ ). No hubo cambios significativos en ninguno de los otros resultados secundarios dentro o entre los grupos. No hubo diferencias en la ingesta energética estimada entre los grupos.

En conclusión, la alimentación restringida en el tiempo, en ausencia de otras intervenciones, no es más eficaz para perder peso que comer durante el día.

#### PUNTOS CLAVE

**Pregunta** ¿Cuál es el efecto de comer con restricciones de tiempo sobre el peso? pérdida y salud metabólica en pacientes con sobrepeso y obesidad?

**Hallazgos** En este ensayo clínico prospectivo aleatorizado que incluyó 116 adultos con sobrepeso u obesidad, la alimentación con restricción de tiempo fue asociada con una modesta disminución (1.17%) en el peso que no fue significativamente diferente de la disminución en el grupo de control (0.75%).

**Significado** Comer con restricción de tiempo no confiere pérdida de peso ni beneficios cardiometabólicos en este estudio

#### MENSAJE PARA LLEVAR

■ Este estudio evaluó los efectos de la alimentación restringida en el tiempo versus el horario constante de las comidas sobre la pérdida de peso y los factores de riesgo metabólico. Los resultados mostraron

una disminución significativa en el peso en el grupo de alimentación con restricción de tiempo, pero no en el grupo de horario constante de comidas. También hubo una disminución significativa en el peso dentro del grupo en el grupo de alimentación restringida en el tiempo en la cohorte en persona. Entre los grupos, hubo una diferencia significativa en la masa magra apendicular.

■ Los autores del estudio concluyen que sin otras intervenciones, la alimentación con restricción de tiempo no es más eficaz que comer durante todo el día en términos de pérdida de peso.

## Dieta mediterránea con ayuno intermitente

O'Keefe JH, Torres-Acosta N, O'Keefe EL, Saeed IM, Lavie CJ, Smith SE and Ros E, **A Pesco-Mediterranean Diet With Intermittent Fasting**. JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 76, Issue 12, September 2020

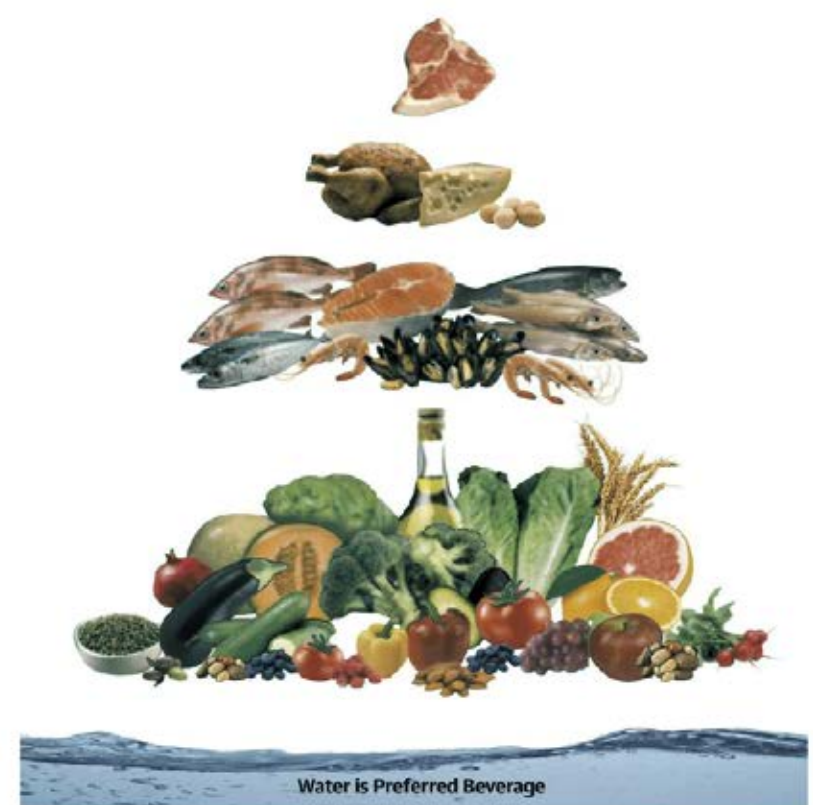
Como omnívoros oportunistas, los seres humanos están adaptados evolutivamente para obtener calorías y nutrientes de fuentes de alimentos tanto vegetales como animales. Hoy en día, muchas personas consumen en exceso productos animales, carnes a menudo procesadas con alto contenido de grasas saturadas y aditivos químicos. Alternativamente, el veganismo estricto puede causar deficiencias nutricionales y predisponer a la osteopenia, sarcopenia y anemia. Un compromiso lógico es una dieta rica en plantas con pescados / mariscos como fuentes principales de alimento animal.

Este artículo revisa la evidencia acumulada con respecto a la dieta y la salud, incorporando datos de ensayos clínicos históricos de la dieta mediterránea y recomendaciones de guías autorizadas recientes, para respaldar la hipótesis de que una dieta pesco-mediterránea es ideal para optimizar la salud CV. La base de esta dieta son las verduras, frutas, frutos secos, semillas, legumbres, cereales integrales, y aceite de oliva extra virgen con pescado/marisco y productos lácteos fermentados. Las bebidas de elección son agua, café y té. Se recomienda una alimentación restringida en el tiempo, por lo que se realiza un ayuno intermitente de 12 a 16 h cada día.

#### DESTACAR

■ Aunque los seres humanos como omnívoros pueden subsistir con una gran variedad de alimentos, la dieta ideal para la salud sigue siendo un dilema.

### CENTRAL ILLUSTRATION: Pesco-Mediterranean Diet Pyramid



O'Keefe, J.H. et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(12):1484-93.

- Una dieta pesco-mediterránea de plantas, frutos secos, AOVE y mariscos tiene una fuerte evidencia cardioprotectora.
- Una ventana diaria de alimentación restringida en el tiempo de 8 a 12 h es un componente central de esta dieta.
- Esta dieta es hipotética y necesita estudios prospectivos y aleatorios para documentar su eficacia.

MÁXIMA BIODISPONIBILIDAD

# LIPOMAX

Ácido Fenofíbrico

“Máximo efecto normolipemiante”



- Baja los niveles de Triglicéridos.

- Sube los niveles de colesterol HDL.

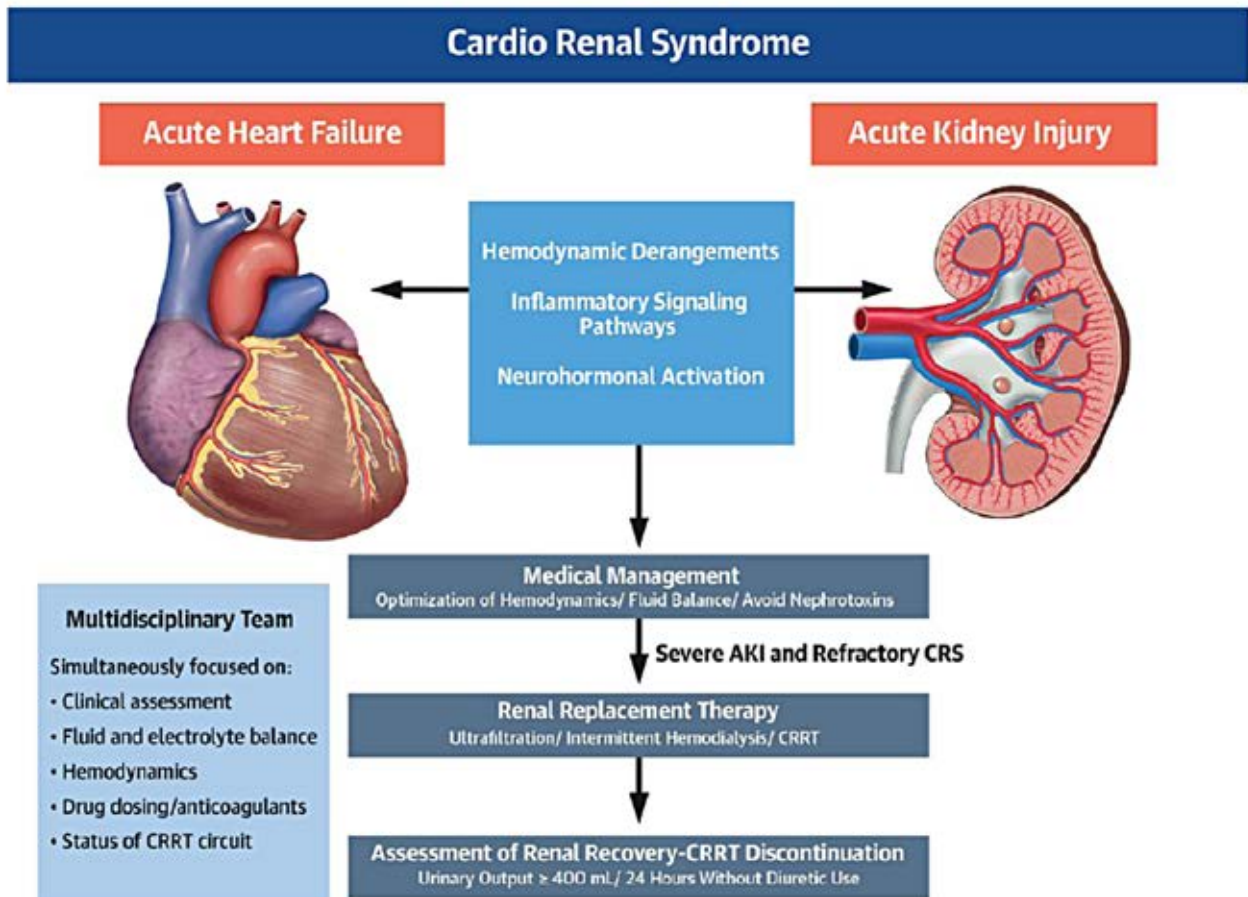
- Aumenta los niveles de Lipoproteína lipasa.

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

# Manejo de severa AKI y síndrome cardiorenal refractario

Jentzer JC, Bihorac A, Brusca SB, Del Rio-Pertuz G, Kashani K, Kazory A et al. **Contemporary Management of Severe Acute Kidney Injury and Refractory Cardiorenal Syndrome.** *JACC* 2020; 76 (9): 1084-101

## CENTRAL ILLUSTRATION: Pathophysiology, Medical Management, and Use of Renal Replacement Therapy in Severe Acute Kidney Injury and Refractory Cardiorenal Syndrome



Jentzer, J.C. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(9):1084-101.

La lesión renal aguda (AKI) y el síndrome cardiorenal (SCR) son cada vez más prevalentes en pacientes hospitalizados con enfermedad cardiovascular y siguen asociados con malos resultados a corto y largo plazo. No existen terapias específicas para reducir la mortalidad relacionada con AKI o SCR, además de la atención de apoyo y el manejo del estado del volumen. Las terapias de reemplazo renal agudo (TRR), incluida la ultrafiltración, la hemodiálisis intermitente y la TRR continua, se utilizan para tratar las complicaciones de la AKI y SCR médicamente refractarios y pueden restaurar el equilibrio normal de electrolitos, ácido-base y líquidos antes de la recuperación renal. Los pacientes que requieren TRR aguda tienen un riesgo significativo de mortalidad y dependencia de la diálisis a largo plazo, lo que enfatiza la importancia de una selección adecuada de los pacientes. A pesar del creciente uso de TRR en la unidad de cuidados intensivos cardíacos,

### DESTACAR

- La AKI es cada vez más común en pacientes hospitalizados con enfermedad cardíaca.
- La terapia médica inicial del SCR agudo incluye un régimen diurético escalonado.
- La necesidad de TRR en AKI y SCR se asocia con malos resultados.
- Los resultados son similares para los pacientes tratados con diferentes estrategias de TRR aguda en el contexto de la AKI.



# Dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica

Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F et al. For the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease *N Engl J Med* 2020; 383:1436-1446.



Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen un alto riesgo de sufrir resultados cardiovasculares y renales adversos. Se desconoce el efecto de la dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica, con o sin diabetes tipo 2.

Asignaron aleatoriamente a 4,304 participantes con una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada de 25 a 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área de superficie corporal y una proporción de albúmina/creatinina en orina (con albúmina medida en miligramos y creatinina medida en gramos) de 200 a 5000 para recibir dapagliflozina (10 mg una vez al día) o placebo. El resultado primario fue una combinación de una disminución sostenida en la TFG estimada de al menos 50%, enfermedad renal en etapa terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares.

El comité de seguimiento de datos independiente recomendó detener el ensayo debido a su eficacia. Durante una media de 2.4 años, se produjo un evento de resultado primario en 197 de 2,152 participantes (9.2%) en el grupo de dapagliflozina y 312 de 2,152 participantes (14.5%) en el grupo de placebo (HR, 0.61; IC del 95%, 0.51 a 0.72; P <0.001; número necesario a tratar para prevenir un evento de resultado primario, 19 [IC del 95%, 15 a 27]). La HR para la combinación de una disminución sostenida en la TFG estimada de al menos 50%, enfermedad renal en etapa terminal o muerte por causas renales fue de 0.56 (IC del 95%, 0.45 a 0.68; P <0.001), y el HR para el compuesto de muerte por causas CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca fue 0.71 (IC del 95%, 0.55 a 0.92; P = 0.009). La muerte ocurrió en 101 participantes (4.7%) en el grupo de dapagliflozina y 146 participantes (6.8%) en el grupo de placebo (HR instantáneos, 0.69; IC del 95%, 0.53 a 0.88; p = 0.004). Los

efectos de la dapagliflozina fueron similares en los participantes con DM 2 y en aquellos sin DM 2. Se confirmó el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

En conclusión, entre los pacientes con enfermedad renal crónica, independientemente de la presencia o ausencia de diabetes, el riesgo de una combinación de una disminución sostenida en la TFG estimada de al menos 50%, enfermedad renal en etapa terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares fue significativamente menor con dapagliflozina que con placebo.

## MENSAJE PARA LLEVAR

- Este estudio evaluó el efecto de la dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con y sin diabetes. Los resultados mostraron que, durante 2 años, el resultado primario de una combinación de una disminución sostenida en la tasa de filtración glomerular estimada (TFG) de al menos 50%, enfermedad renal en etapa terminal y muerte por causas renales o cardiovasculares ocurrió en 9.2% y el 14.5% de los pacientes en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los efectos de la dapagliflozina fueron similares en pacientes con y sin DM2.
- Los autores del estudio concluyeron que, independientemente de la presencia o ausencia de DM2, en pacientes con ERC, el riesgo de una combinación de una disminución sostenida en la TFG estimada de al menos 50%, enfermedad renal en etapa terminal y muerte por insuficiencia renal o renal. Las causas CV fueron significativamente menores con el uso de dapagliflozina en comparación con el placebo. Además, los pacientes que recibieron dapagliflozina tuvieron un riesgo menor de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y una supervivencia más prolongada.

## Efectos de la empagliflozina en los resultados cardiovasculares y renales independientemente de las categorías de DKD

Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B, Koitka-Weber A, Mattheus M, George JT et al. **Consistent Effects of Empagliflozin on Cardiovascular and Kidney Outcomes Irrespective of Diabetic Kidney Disease Categories – Insights from the EMPA-REG OUTCOME trial.** *Cardiometabolic Disease and Diabetes* 2020, August 21

La diabetes es la principal causa de insuficiencia renal. Además, la albuminuria elevada predice un mayor riesgo CV/renal. La evidencia reciente muestra un cambio hacia fenotipos no albuminúricos de la enfermedad renal diabética (DKD; es decir, tasa de filtración glomerular reducida [TFG] sin albuminuria manifiesta). Se necesitan intervenciones que puedan reducir el riesgo CV/renal en pacientes con DKD en todo el espectro de la albuminuria.

El EMPA - REG OUTCOME asignó al azar a los participantes (1: 1: 1) a empagliflozina 10 mg, 25 mg o placebo, agregado al estándar de atención. Post hoc, los pacientes con diferentes fenotipos clínicos de DKD al inicio del estudio se clasificaron en tres subgrupos: 1) DKD manifiesta (albuminuria franca [UACR > 300 mg/g] con cualquier TFG; n = 769); 2) ERD no manifiesta (insuficiencia renal [TFGe < 60 mL/min / 1,73 m<sup>2</sup>] sin albuminuria manifiesta [UACR ≤ 300 mg / g]; n = 1290); 3) "todos los demás" (TFGe ≥ 60 mL /min/1.73 m<sup>2</sup> sin albuminuria manifiesta; n = 4,893). Los análisis incluyeron resultados CV (CV; muerte, hospitalización por insuficiencia cardíaca, hospitalización por cualquier causa) y resultados renales seleccionados, cambio en la TFG y seguridad renal. Los modelos de riesgos proporcionales de Cox evaluaron la coherencia del efecto del tratamiento en todos los subgrupos.

La empagliflozina redujo significativamente el riesgo de resultados CV y renales en todos los subgrupos (valores de p para la interacción > 0.05), de acuerdo con los hallazgos generales de la población del ensayo. Empagliflozina también redujo significativamente la pérdida anual de eGFR, evaluada por pendientes crónicas, en todos los subgrupos. El perfil de eventos adversos de la empagliflozina fue similar en todos los subgrupos.

En conclusión, la empagliflozina puede mejorar los resultados CV y renales y retrasar la progresión de la enfermedad renal en pacientes con DM 2 con DKD, independientemente de su forma clínica, con o sin la presencia de albuminuria manifiesta.

### PARA LLEVAR A CASA

- En este estudio, los pacientes con DM2 fueron asignados al azar a empagliflozina 10 mg, 25 mg o placebo agregado al tratamiento estándar. Los pacientes con diferentes fenotipos clínicos de enfermedad renal diabética (DKD) al inicio del estudio se clasificaron en tres subgrupos: DKD manifiesta con albuminuria franca, DKD no manifiesta sin albuminuria manifiesta y "todos los demás" sin albuminuria manifiesta. Empagliflozina redujo significativamente el riesgo de resultados CV y renales en todos los subgrupos de pacientes y también redujo la pérdida anual de eGFR, con perfiles de eventos adversos similares en todos los subgrupos.
- La empagliflozina puede mejorar los resultados CV y renales y retardar la progresión de la enfermedad renal en pacientes con DM 2 con DKD, independientemente de su forma clínica, con o sin albuminuria manifiesta.

## La empagliflozina reduce el riesgo de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca

Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, M.D., et al for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. **Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure.** *N. Engl. J. Med.* 2020 Oct 08; 383 (15)1413-1424

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) reducen el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes, independientemente de la presencia o ausencia de diabetes. Se necesitan más pruebas sobre los efectos de estos fármacos en pacientes de todo el espectro de insuficiencia cardíaca, incluidos aquellos con una fracción de eyección notablemente reducida.

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

Durante una media de 16 meses, se produjo un evento de resultado primario en 361 de 1,863 pacientes (19.4%) en el grupo de empagliflozina y en 462 de 1,867 pacientes (24.7%) en el grupo de placebo (HR de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, 0.75; IC del 95%, 0.65 a 0.86; P < 0.001). El efecto de la empagliflozina sobre el resultado primario fue constante en los pacientes independientemente de la presencia o ausencia de diabetes. El número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo (HR, 0.70; IC del 95%, 0.58 a 0.85; P < 0.001). La tasa anual de disminución de la tasa de filtración glomerular estimada fue más lenta en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo (-0.55 frente a -2.28 mL por minuto por 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal por año, P < 0.001), y los pacientes tratados con empagliflozina tenían un riesgo menor de resultados renales graves. La infección del tracto genital no complicada se notificó con mayor frecuencia con empagliflozina.

En conclusión, entre los pacientes que recibieron la terapia recomendada para la insuficiencia cardíaca, los del grupo de empagliflozina tuvieron un riesgo menor de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca que los del grupo de placebo, independiente de la presencia o ausencia de DM. (Financiado por Boehringer Ingelheim y Eli Lilly; número EMPEROR-Reduced ClinicalTrials.gov, NCT03057977.).

### MENSAJE PARA LLEVAR

- La empagliflozina se asoció con una incidencia reducida de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo entre los pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV con fracción de eyección reducida.
- Este fármaco puede proporcionar un efecto cardioprotector independientemente de la presencia o no de diabetes.

## iSGLT2 en pacientes con IC con FE reducida: Metaanálisis

Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. **SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials** *Lancet* VOLUME 396, ISSUE 10254, P819-829, SEPTEMBER 19, 2020

Tanto los ensayos DAPA-HF (evaluación de dapagliflozina) como EMPEROR-Reduced (evaluación de empagliflozina) mostraron que la inhibición del SGLT2 redujo el riesgo combinado de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF) con o sin diabetes. Sin embargo, ninguno de los ensayos tuvo el poder estadístico para evaluar los efectos sobre la muerte CV o la muerte por cualquier causa o para caracterizar los efectos en subgrupos clínicamente importantes. Utilizando datos publicados a nivel de estudio de DAPA-HF y datos a nivel del EMPEROR-Reduced, estimaron el efecto de la iSGLT2 sobre eventos de IC fatales y no fatales y resultados renales en todos los pacientes asignados al azar con HFrEF y en subgrupos relevantes de los ensayos DAPA-HF y EMPEROR-Reduced.



Realizaron un metanálisis preespecificado de los dos ensayos individuales a gran escala que evaluaban los efectos de los iSGLT2 sobre los resultados CV en pacientes con HFrEF con o sin DM: DAPA-HF (evaluando dapagliflozina) y EMPEROR-Reduced (evaluando empagliflozina). El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa. Además, evaluaron los efectos del tratamiento en subgrupos preespecificados sobre el riesgo combinado de muerte CV u hospitalización por IC. Estos subgrupos se basaron en el estado de DM 2, edad, sexo, tratamiento con inhibidor de neprilisina del receptor de angiotensina (ARNI), clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), raza, antecedentes de hospitalización por IC, tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), IMC, y región (post-hoc).

Entre 8,474 pacientes combinados de ambos ensayos, el efecto del tratamiento estimado fue una reducción del 13% en la muerte por cualquier causa (HR combinado 0.87, IC del 95% 0.77-0.98;  $p = 0.018$ ) y una reducción del 14% en muerte CV (0.86, 0.76–0.98;  $p = 0.027$ ). La iSGLT2 estuvo acompañada por una reducción relativa del 26% en el riesgo combinado de muerte CV o primera hospitalización por IC (0.74, 0.68-0.82;  $p < 0.0001$ ), y por una disminución del 25% en la combinación de hospitalizaciones recurrentes por insuficiencia cardíaca o muerte CV (0.75, 0.68–0.84;  $p < 0.0001$ ). El riesgo del criterio de valoración combinado renal también se redujo (0.62, 0.43–0.90;  $p = 0.013$ ). Todas las pruebas de heterogeneidad del tamaño del efecto entre los ensayos no fueron significativas.

En conclusión, los efectos de la empagliflozina y la dapagliflozina sobre las hospitalizaciones por IC fueron consistentes en los dos ensayos independientes y sugieren que estos agentes también mejoran los resultados renales y reducen la muerte por todas las causas y por causas CV en pacientes con HFrEF.

### INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO

#### Evidencia antes de este estudio

- Estudiaron los dos únicos ensayos disponibles que prueban iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF). El estudio para evaluar el efecto de

la dapagliflozina en la incidencia de empeoramiento de la IC o muerte CV en pacientes con IC crónica (DAPA-HF) fue el primer ensayo de resultados diseñado específicamente para evaluar el efecto de los iSGLT2 en pacientes con HFrEF, con o sin diabetes. El ensayo de resultados de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida (EMPEROR-Reduced) también estudió la misma población objetivo, pero se enriqueció para pacientes con fracción de eyección notablemente reducida y concentraciones elevadas de péptido natriurético. En conjunto, los ensayos inscribieron a pacientes con un espectro de gravedad de IC más amplio que el de cualquiera de los ensayos por separado. En cada ensayo, los iSGLT2 redujeron el riesgo de la variable principal compuesta de muerte CV u hospitalización por IC. Ninguno de los ensayos tuvo el poder estadístico adecuado para evaluar los efectos del tratamiento sobre los resultados secundarios como muerte por todas las causas, muerte CV y eventos renales adversos graves o para caracterizar los efectos en subgrupos clínicamente importantes.

#### Valor agregado de este estudio

- Usando datos publicados a nivel de estudio de DAPA-HF y datos a nivel de paciente de EMPEROR-Reduced, hicieron un metanálisis para estimar el efecto de la iSGLT2 con dapagliflozina y empagliflozina en eventos fatales, hospitalización por IC y resultados renales y en subgrupos clínicos relevantes en un amplio espectro de pacientes con HFrEF. Este metanálisis estableció una base de evidencia sólida que respalda un papel importante de la empagliflozina y la dapagliflozina principalmente para reducir las hospitalizaciones por IC y, en segundo lugar, para mejorar los resultados renales y disminuir la muerte por cualquier causa y CV. Estos beneficios se observaron independientemente de la edad y el sexo e independientemente de la presencia o ausencia de diabetes o del tratamiento con un inhibidor de neprilisina.

#### Implicaciones de toda la evidencia disponible

- La evidencia apoya el uso de los iSGLT2 empagliflozina o dapagliflozina como parte integral de una terapia integral que mejora la supervivencia libre de eventos de los pacientes con HFrEF

## DECLARE-TIMI 58: Análisis post hoc

Cahn A, Wiviott SD, Mosenzon O, Murphy SA, Goodrich EL, Yanuv I et al. **Cardiorenal outcomes with dapagliflozin by baseline glucose-lowering agents: Post hoc analyses from DECLARE-TIMI 58.** *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2020/ Early View

El objetivo fue evaluar las asociaciones entre los agentes hipoglucemiantes (AGL) iniciales y los resultados cardiorenales con dapagliflozina versus placebo en el estudio DECLARE - TIMI 58. Del DECLARE - TIMI 58 evaluaron los resultados cardiorenales de dapagliflozina versus placebo en pacientes con DM 2. Este análisis post hoc elabora los resultados de eficacia y seguridad por AGL inicial para el efecto del tratamiento y la interacción del tratamiento basada en AGL.

Al inicio del estudio, 14,068 pacientes (82.0%) utilizaron metformina, 7,322 (42.7%) sulfonilureas, 2,888 (16.8%) inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, 750 (4.4%) agonistas de GLP-1 y 7,013 (40.9%) insulina. La dapagliflozina redujo la combinación de muerte cardiovascular (ECV) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (HHF) versus placebo independientemente del AGL inicial, con mayor beneficio en el pequeño grupo de pacientes con el uso inicial de agonistas GLP - 1 (HR [IC del 95%] 0.37 [0.18, 0.78] frente a 0.86 [0.75, 0.98] en usuarios de agonistas GLP-1 vs no usuarios,  $p=0.03$ ). El HR general para los eventos CV adversos mayores (ECV, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico) fue de 0.93 (IC del 95%: 0.84; 1.03) con dapagliflozina versus placebo, sin interacción con el AGL basal ( $p>0.05$ ). El resultado específico renal se redujo con dapagliflozina versus placebo en la cohorte general (HR [IC del 95%] 0.53 [0.43-0.66]), sin interacción por el AGL inicial ( $p>0.05$ ). Todos estos resultados fueron similares en aquellos con y sin uso de metformina al inicio. interacción interacción.

En conclusión, los efectos de la dapagliflozina sobre los resultados cardiorenales fueron generalmente consistentes independientemente del AGL inicial, con beneficios consistentes independientemente del uso inicial de metformina. El beneficio clínico potencial de combinar inhibidores SGLT2 con agonistas GLP- 1, daba alguna evidencia de reducción del riesgo CV con ambas clases, debe explorarse más a fondo.

## Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Deacon CF. **Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus** *Nat Rev Endocrinol* 2020 14 de septiembre; [Epub Ahead of Print], CF Deacon



Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) están disponibles para el tratamiento de la DM 2 desde 2006. Aunque son un grupo diverso, los iDPP4 son moléculas pequeñas disponibles por vía oral que interactúan con el sitio catalítico de DPP4 sin alterar ninguna de sus otras funciones conocidas, incluidos sus efectos sobre el sistema inmunológico.

Los iDPP4 no tienen actividad reductora de glucosa intrínseca, por lo que su eficacia como agentes antidiabéticos está relacionada directamente con su capacidad para inhibir la actividad de DPP4 y está mediada por los efectos de los sustratos que protegen. De estos, la hormona incretina, el péptido 1 similar al glucagón, es probablemente el más importante. Como los efectos del péptido 1 similar al glucagón dependen de la glucosa, el riesgo de hipoglucemia con iDPP4 es bajo. Los efectos de clase, que están directamente relacionados con el mecanismo de acción, son comunes a todos los iDPP4; estos incluyen su buen perfil de seguridad y tolerabilidad general, así como su eficacia para mejorar el control glucémico, pero también, potencialmente, un pequeño aumento del riesgo de pancreatitis aguda.

Los efectos específicos de los compuestos son los relacionados con sus diferentes químicas y/o perfiles farmacocinéticos. Estos efectos específicos del compuesto podrían afectar la forma en que se usa terapéuticamente el iDPP4 individual y potencialmente explicar los efectos adversos fuera del objetivo, como la hospitalización por insuficiencia cardíaca, que se observa solo con un iDPP4. En general, los iDPP4 tienen un perfil terapéutico favorable y son seguras y eficaces en la mayoría de los pacientes con DM 2.

### PUNTOS CLAVE

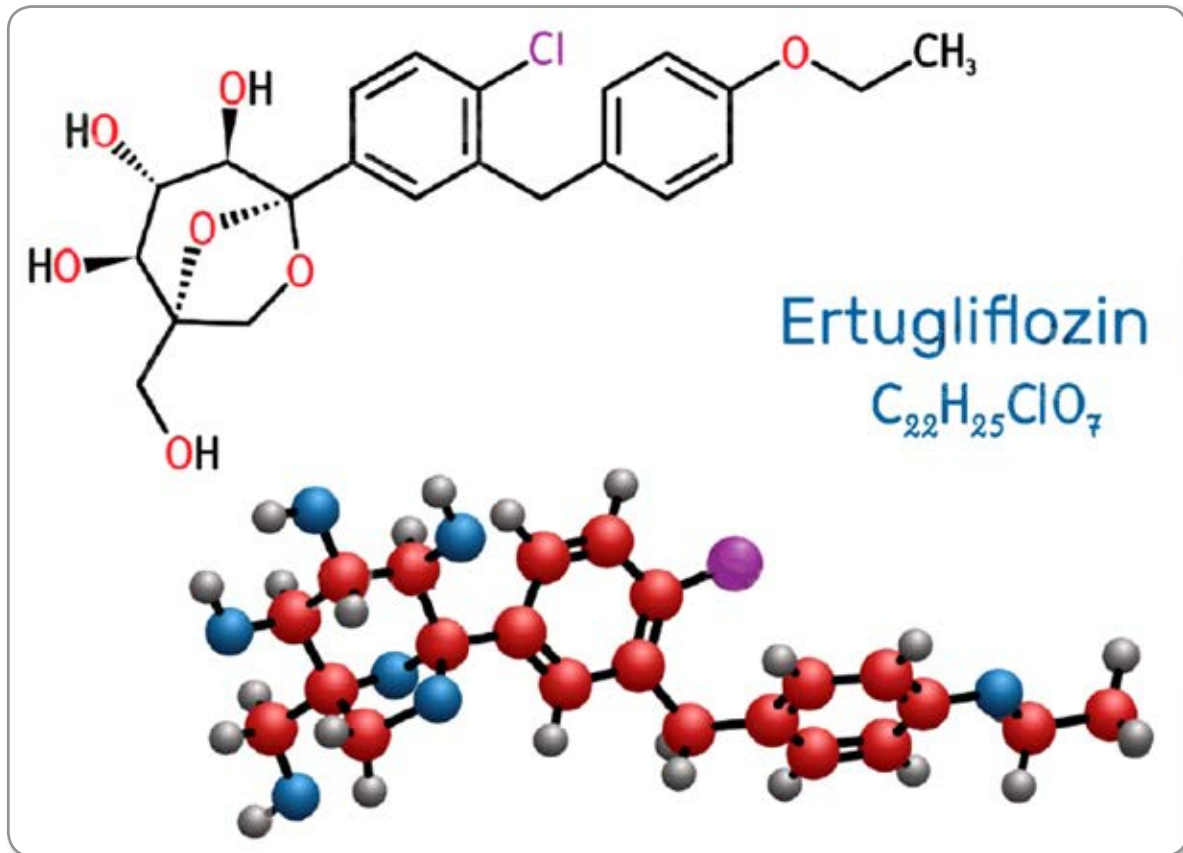
- Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) se diseñaron racionalmente basándose en el conocimiento previo de la fisiología del péptido 1 similar al glucagón y en la comprensión del papel de la DPP4 en su metabolismo.
- Los iDPP4 son todas moléculas pequeñas que inhiben la actividad catalítica de la enzima sin afectar ninguna de las otras funciones conocidas de la proteína DPP4.
- La clase iDPP4 comprende un grupo heterogéneo de compuestos no relacionados con diferentes perfiles farmacocinéticos.
- Los riesgos y beneficios potenciales de iDPP4 se pueden dividir en efectos de clase, que ocurren directamente como consecuencia de la inhibición de la actividad de DPP4, y efectos específicos de compuestos, relacionados con las entidades químicas individuales.
- El iDPP4 tiene un perfil terapéutico favorable y se ha demostrado que no aumenta el riesgo CV; son seguros y eficaces en la mayoría de los pacientes con DM 2.

### PARA LLEVAR A CASA

- En esta revisión, los autores analizan los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), que se han utilizado para el tratamiento de pacientes con DM 2. Tanto los efectos de clase como los efectos específicos de los compuestos se analizan en el contexto de la seguridad y la eficacia.
- Los autores postulan que los iDPP4 son seguros y eficaces para tratar la DM 2 en la mayoría de los pacientes.

# Resultados CV con Ertugliflozina en DM2

Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. **Cardiovascular Outcomes With Ertugliflozin in Type 2 Diabetes**. *N. Engl. J. Med* 2020 Sep 23; [EPub Ahead of Print].



No se han establecido los efectos cardiovasculares de la ertugliflozina, un inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa. En un ensayo multicéntrico, doble ciego, asignaron al azar a pacientes con DM 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica para recibir 5 mg o 15 mg de ertugliflozina o placebo una vez al día. Con los datos de los dos grupos de dosis de ertugliflozina agrupados para el análisis, el objetivo principal fue mostrar la no inferioridad de ertugliflozina frente al placebo con respecto al resultado primario, eventos CV adversos mayores (una combinación de muerte por causas CV, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal). El margen de no inferioridad fue 1.3 (límite superior de un IC del 95,6% para el cociente de riesgos instantáneos [ertugliflozina frente a placebo] para eventos CV adversos importantes). El primer resultado secundario clave fue una combinación de muerte por causas CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Un total de 8,246 pacientes fueron aleatorizados y fueron seguidos durante una media de 3.5 años. Entre 8,238 pacientes que recibieron al menos una dosis de ertugliflozina o placebo, se produjo un evento CV importante en 653 de 5,493 pacientes (11.9%) en el grupo de ertugliflozina y en 327 de 2,745 pacientes (11.9%) en el grupo de placebo (HR, 0.97; IC del 95.6%, 0.85 a 1.11;  $P < 0.001$  para no inferioridad). La muerte por causas CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca se produjo en 444 de 5,499 pacientes (8.1%) en el grupo de ertugliflozina y en 250 de 2,747 pacientes (9.1%) en el grupo de placebo (HR, 0.88; IC del 95.8%, 0.75 a 1.03;  $P = 0.11$  para superioridad). El HR de muerte por causas CV fue 0.92 (IC del 95.8%, 0.77 a 1.11), y el HR de muerte por causas renales, la terapia de reemplazo renal o la duplicación del nivel de creatinina sérica

fue de 0.81 (IC del 95.8%, 0.63 a 1.04). Se realizaron amputaciones en 54 pacientes (2.0%) que recibieron la dosis de 5 mg de ertugliflozina y en 57 pacientes (2.1%) que recibieron la dosis de 15 mg, en comparación con 45 pacientes (1.6%) que recibieron placebo.

En conclusión, entre los pacientes con DM 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la ertugliflozina no fue inferior al placebo con respecto a los eventos CV adversos importantes. (Financiado por Merck Sharp & Dohme y Pfizer; número de VERTIS CV ClinicalTrials.gov.

## PARA LLEVAR A CASA

- Este ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado evaluó los efectos cardiovasculares (CV) de la ertugliflozina en pacientes con DM 2. Los resultados mostraron que entre 8,238 pacientes que recibieron una dosis de ertugliflozina o placebo, se produjo un evento CV importante en el 11.9% de los pacientes del grupo de ertugliflozina y el 11.9% de los pacientes del grupo de placebo. La muerte por causas CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca se produjo en el 8.1% de los pacientes del grupo de ertugliflozina y el 9.1% de los pacientes del grupo de placebo. Los pacientes que recibieron una dosis de 5 mg y 15 mg de ertugliflozina se sometieron a una amputación el 2.0% y el 2.1% de las veces, respectivamente. Las amputaciones en el grupo de placebo se realizaron en el 1.6%.
- Los autores concluyen que la ertugliflozina no fue inferior al placebo en términos de muerte por causas CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal entre los pacientes con DM 2 y enfermedad CV aterosclerótica.

## Eficacia de la ertugliflozina en insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad aterosclerótica establecida

Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Jack SD, et al and on behalf of the VERTIS CV Investigators Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial *Circulation*; 2020 Oct 07;



**E**n pacientes con DM2, los inhibidores del SGLT2 reducen el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HHF). Se evaluó el efecto de la ertugliflozina sobre la HHF y los resultados relacionados.

El VERTIS CV, un ensayo doble ciego controlado por placebo, aleatorizó a pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular (CV) aterosclerótica a ertugliflozina 5 mg, 15 mg o placebo una vez al día. Los análisis secundarios preespecificados compararon ertugliflozina (dosis agrupadas) versus placebo en el tiempo hasta el primer evento de HHF y el compuesto de HHF/muerte CV, en general y estratificado por características preespecificadas. El modelo de riesgo proporcional de Cox se utilizó con el método de Fine y Gray para tener en cuenta el riesgo de mortalidad competitivo, y el modelo de Andersen-Gill para analizar HHF total (primera + recurrente) y eventos de muerte HHF / CV totales.

De 8,246 pacientes fueron asignados al azar a ertugliflozina (n = 5,499) o placebo (n = 2,747); n = 1,958 (23.7%) tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca (IC) y n = 5,006 (60.7%) tenían fracción de eyección (FE) disponible antes del ensayo, incluido n = 959 con FE ≤ 45%. La ertugliflozina no redujo significativamente la primera muerte por HHF/CV (HR, 0.88; IC del 95%, 0.75, 1.03). En general, la ertugliflozina redujo el riesgo de primera insuficiencia cardíaca aguda (HR, 0.70; IC del 95%, 0.54, 0.90; P = 0.006). La IC previa no modificó este efecto (IC: HR, 0.63; IC del 95%, 0.44, 0.90; sin IC: HR, 0.79; IC del 95%, 0.54, 1.15; interacción P = 0.40). En pacientes con IC, la reducción del riesgo de la primera IC fue similar para aquellos con FE reducida ≤ 45% frente a FE conservada > 45% o desconocida. Sin embargo, en la población general, la reducción del riesgo tendió a ser mayor

para aquellos con FE ≤ 45% (HR, 0.48; IC del 95%, 0.30, 0.76) versus FE > 45% (HR, 0.86; IC del 95%, 0.58, 1.29). El efecto sobre el riesgo de la primera HHF fue constante en la mayoría de los subgrupos, pero se observó un mayor beneficio de ertugliflozina en tres poblaciones con TFGe basal <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, albuminuria y uso de diuréticos (cada interacción P <0,05). La ertugliflozina redujo los eventos totales de HHF (RR, 0.70; IC del 95%, 0.56, 0.87) y la muerte por HHF/CV total (RR, 0.83; IC del 95%, 0.72, 0.96).

En conclusión, en pacientes con DM2 con o sin IC basal, la ertugliflozina redujo el riesgo de HHF primera y total y muerte por HHF/CV total, añadiendo más apoyo para el uso de inhibidores del SGLT2 en la prevención primaria y secundaria de la HHF. Registro de ensayos clínicos: URL: <https://clinicaltrials.gov> Identificador único: NCT01986881.

### PERSPECTIVA CLÍNICA

#### ¿Qué es nuevo?

- VERTIS CV reclutó una gran proporción de participantes con antecedentes de IC y conocida fracción de eyección previa al ensayo.
- El tratamiento con ertugliflozina redujo la primera y total hospitalización por eventos de HF (HHF) con riesgo relativo de que los primeros eventos de HHF sean igualmente beneficiosos 1) en aquellos con y sin antecedentes de IC, y 2) en aquellos con antecedentes de IC, con FE reducida ≤ 45% o conservada EF > 45%
- El efecto de ertugliflozina sobre el riesgo de primera HHF fue constante en la mayoría de los valores iniciales subgrupos, pero se observó un mayor beneficio de ertugliflozina en 3 poblaciones: tasa estimada de filtración glomerular <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, albuminuria y uso de diuréticos

#### ¿Cuáles son las implicaciones clínicas?

- Los resultados actuales respaldan la orientación actual que recomienda el uso de iSGLT2 para reducir el riesgo de episodios de IC
- Los resultados también complementan la evidencia emergente que sugiere un mayor beneficio en los eventos de IC, en aquellos con insuficiencia renal y aquellos que toman diuréticos

#### MENSAJE PARA LLEVAR

- El ensayo doble ciego multicéntrico VERTIS CV comparó los resultados de 8,246 pacientes con DM2 y enfermedad aterosclerótica (CV) establecida que fueron aleatorizados para recibir ertugliflozina 5 mg, ertugliflozina 15 mg o placebo una vez al día. De los pacientes incluidos, el 23.7% tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca (IC) y los datos de la fracción de eyección previa al juicio estaban disponibles para el 60.7%. La media de seguimiento fue de 3 años. Las tasas de un resultado compuesto de primera hospitalización por insuficiencia cardíaca (HHF) y muerte CV fueron similares entre los grupos. En comparación con los pacientes que recibieron placebo, los que recibieron ertugliflozina tuvieron un riesgo menor de primera insuficiencia cardíaca aguda (HR, 0.70). Este resultado fue consistente independientemente del historial de insuficiencia cardíaca previa. Los pacientes con el mayor beneficio de ertugliflozina fueron aquellos con albuminuria, uso de diuréticos o TFGe basal <60 mL/min / 1,73 m<sup>2</sup>.
- Estos datos sugieren que la ertugliflozina ayuda a reducir el riesgo de episodios de IC en pacientes con DM2 independientemente del historial previo de IC, y es especialmente útil para los pacientes con insuficiencia renal o los que toman diuréticos.

## Asociación de iSGLT2 con resultados CV y renales en pacientes con DM 2

McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. **Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes A Meta-analysis** *JAMA Cardiol.* doi:10.1001/jamacardio.2020.4511 Published online October 7, 2020.

Los iSGLT2 afectan favorablemente los resultados cardiovasculares (CV) y renales; sin embargo, la coherencia de los resultados en toda la clase sigue siendo incierta. Realizan metanálisis que evalúan los resultados CV y renales de los 4 inhibidores de SGLT2 disponibles en pacientes con DM2.

Realizaron una búsqueda bibliográfica sistemática en PubMed desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de enero de 2020. Inicialmente identificaron ciento cuarenta y cinco registros; 137 fueron excluidos debido al diseño del estudio o tema de interés. Como resultado, identificaron un total de 6 ensayos aleatorizados, controlados con placebo de resultados renales y CV de iSGLT2 en pacientes con DM2, con datos de contribución de 9 publicaciones. Todos los análisis se realizaron en la población total de pacientes de estos ensayos. La búsqueda y abstracción de datos estandarizados se realizaron siguiendo la Declaración de elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA). Los datos se analizaron mediante un modelo de efectos fijos.

Los resultados incluyeron el tiempo transcurrido hasta el primer evento de (1) la combinación de eventos CV adversos mayores de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte CV, y cada componente, (2) la combinación de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HHF) o muerte CV (HHF) / Muerte CV y cada componente, y (3) resultados combinados de riñón. Para los resultados en las poblaciones generales de los ensayos y en los subgrupos seleccionados, los cocientes de riesgos instantáneos (CRI) y los IC del 95% se agruparon y metanalizaron entre los ensayos.

Los datos de 6 ensayos comprendieron 46,969 pacientes únicos con DM 2, incluidos 31,116 (66.2%) con enfermedad CV aterosclerótica. La edad media (DE) de todos los participantes del ensayo fue de 63.7 (7.9) años; 30,939 (65.9%) eran hombres y 36,849 (78.5%) eran blancos. La mediana del número de participantes por ensayo fue 8,246 (rango, 4401-17,160). En general, los iSGLT2 se asociaron con un riesgo reducido de eventos CV adversos mayores (HR, 0.90; IC del 95%, 0.85-0.95; estadístico Q,  $p = 0.27$ ), HHF/muerte CV (HR, 0.78; IC del 95%, 0.73-0.84; estadístico Q,  $p = 0.09$ ) y resultados renales (HR, 0.62; IC del 95%, 0.56-0.70; estadístico Q,  $p = 0.09$ ), sin heterogeneidad significativa de asociaciones con el resultado. La reducción del riesgo asociado para HHF fue constante en todos los ensayos (HR, 0.68; IC del 95%, 0.61-0.76;  $I^2 = 0.0\%$ ), mientras que se observó una heterogeneidad significativa de asociaciones con el resultado para la muerte CV (HR, 0.85; IC del 95%, 0.78-0.93; estadístico Q,  $p = 0.02$ ;  $I^2 = 64.3\%$ ). La presencia o ausencia de enfermedad CV aterosclerótica no modificó la asociación con los resultados de eventos CV adversos mayores (HR, 0.89; IC del 95%, 0.84-0.95 y HR, 0.94; IC del 95%, 0.83-1.07, respectivamente;  $P = .63$  para la interacción), con una ausencia similar de asociaciones con la modificación de los resultados por enfermedad CV aterosclerótica prevalente para la HHF/muerte CV ( $p = 0.62$  para la interacción), HHF ( $p = 0.26$

para la interacción) o resultados renales ( $p = 0.73$  para la interacción). IC del 95%, 0.83-1.07, respectivamente;  $P = 0.63$  para la interacción), con una ausencia similar de asociaciones con la modificación de los resultados por enfermedad CV aterosclerótica prevalente para la HHF/muerte CV ( $p = 0.62$  para la interacción), HHF ( $p = 0.26$  para la interacción) o resultados renales ( $p = .73$  para interacción). IC del 95%, 0.83-1.07, respectivamente;  $P = 0.63$  para la interacción), con una ausencia similar de asociaciones con la modificación de los resultados por enfermedad CV aterosclerótica prevalente para la HHF/muerte CV ( $p = 0.62$  para la interacción), HHF ( $p = 0.26$  para la interacción) o resultados renales ( $p = .73$  para interacción).

En conclusión, en este metanálisis, los iSGLT2 se asociaron con un riesgo reducido de eventos CV adversos importantes; Además, los resultados sugieren una heterogeneidad significativa en las asociaciones con la muerte CV. El mayor beneficio en toda la clase fue la reducción asociada en el riesgo de HHF y resultados renales, siendo los beneficios para el riesgo de HHF la observación más consistente en todos los ensayos.

### PUNTOS CLAVE

**Pregunta** ¿Es la eficacia del iSGLT2 sobre los resultados relacionados con los riñones y las enfermedades CV similar en toda la clase de medicamentos en general y por la presencia o ausencia de enfermedad renal crónica y cardiovascular prevalente

**Hallazgos** Resultados de un metanálisis de 6 ensayos de resultados de 4 iSGLT2 sugieren una reducción asociada del riesgo de eventos CV adversos y heterogeneidad de muerte. La mayor magnitud del beneficio fue la reducción del riesgo. para hospitalización por insuficiencia cardíaca (HHF) y progresión de enfermedad renal, siendo las estimaciones del resultado del riesgo de insuficiencia cardíaca observación constante a través de los ensayos.

**Significado** Estos hallazgos sugieren que los iSGLT2 tienen algunos heterogeneidad de asociaciones con resultados para muerte CV, con consistencia de resultados favorables en insuficiencia cardíaca y enfermedad renal a través de clase.

### MENSAJE PARA LLEVAR

- Los autores de este metanálisis de seis ensayos aleatorios controlados con placebo evaluaron los resultados CV y renales asociados con el uso de iSGLT2 en pacientes con DM 2. El uso de iSGLT2 se asoció con un riesgo reducido de eventos CV adversos importantes, muerte por causa CV, hospitalización por insuficiencia cardíaca (HHF) y resultados renales. La reducción del riesgo de HHF fue constante en todos los ensayos, pero hubo una heterogeneidad significativa entre los ensayos en la asociación con muerte CV. La asociación con los resultados de los eventos CV adversos mayores fue similar en pacientes con y sin enfermedad CV aterosclerótica al inicio del estudio.



## Riesgo de anemia con metformina en pacientes con diabetes 2

Donnelly LA, Dennis JM, Coleman RL, Sattar N, Hattersley AT, Holman RR, Pearson ER. **Risk of Anemia With Metformin Use in Type 2 Diabetes: A MASTERMIND Study** *Diabetes Care* 2020 Aug; dc201104

El objetivo fue evaluar la asociación entre el uso de metformina y el riesgo de anemia en la DM 2, y el curso temporal de esta, en un ensayo controlado aleatorio (ECA) y datos de población del mundo real.

La anemia se definió como una medida de hemoglobina <11 g/dL. En los ECA del A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT; n = 3,967) y del UK Prospective Diabetes Study (UKPDS; n = 1,473), se utilizó la regresión logística para modelar el riesgo de anemia y modelos mixtos no lineales para el cambio en los parámetros hematológicos. En la población Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland (GoDARTS) (n = 3,485), se utilizó un análisis de fallos en tiempo discreto para modelar el efecto de la exposición acumulada a metformina sobre el riesgo de anemia.

En el ADOPT, en comparación con las sulfonilureas, la razón de posibilidades (OR) (IC del 95%) para la anemia fue de 1.93 (1.10; 3.38) para la metformina y 4.18 (2.50; 7.00) para las tiazolidinedionas. En el UKPDS, en comparación con la dieta, la OR (IC del 95%) fue de 3.40 (1.98, 5.83) para la metformina, 0.96 (0.57, 1.62) para las sulfonilureas y 1.08 (0.62, 1.87) para la insulina. En el ADOPT, la hemoglobina y el hematocrito disminuyeron después de iniciar la administración de metformina a los 6 meses, sin más disminución después de 3 años. En el UKPDS, la hemoglobina se redujo en 3 años en el grupo de metformina en comparación con otros tratamientos. En los años 6 y 9, la hemoglobina se redujo en todos los grupos de tratamiento, y no se observaron mayores diferencias en

el grupo de metformina. En el GoDARTS, cada 1 g día de uso de metformina se asoció con un 2% más de riesgo anual de anemia.

En conclusión, el uso de metformina se asocia con un riesgo temprano de anemia en personas con DM 2, un hallazgo consistente en dos ECA y replicado en un estudio del mundo real. El mecanismo de esta caída temprana de la hemoglobina es incierto, pero dado el transcurso del tiempo, es poco probable que se deba solo a la deficiencia de vitamina B12.

### PARA LLEVAR A CASA

- Los investigadores analizaron los resultados de dos ensayos controlados aleatorios (ECA) y un estudio observacional para evaluar el curso del tiempo y la asociación entre el uso de metformina y el riesgo de anemia en la DM 2. El odds ratio (OR) para la anemia con metformina fue de 1.93 en comparación con las sulfonilureas y de 3.40 en comparación con la dieta. Un ECA mostró que la hemoglobina y el hematocrito disminuyeron dentro de los 6 meses posteriores al inicio de la metformina, pero no volvieron a disminuir después de 3 años. En otro ECA, la hemoglobina disminuyó 3 años en el grupo de metformina en comparación con otros tratamientos. En el estudio observacional, cada 1 g/día de uso de metformina se asoció con un 2% más de riesgo anual de anemia.
- En personas con DM 2, el uso de metformina se asocia con un riesgo temprano de anemia. El curso del tiempo sugiere que es poco probable que la deficiencia de vitamina B12 sea la única causa.

## Riesgo residual de ictus isquémico y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) con anticoagulación

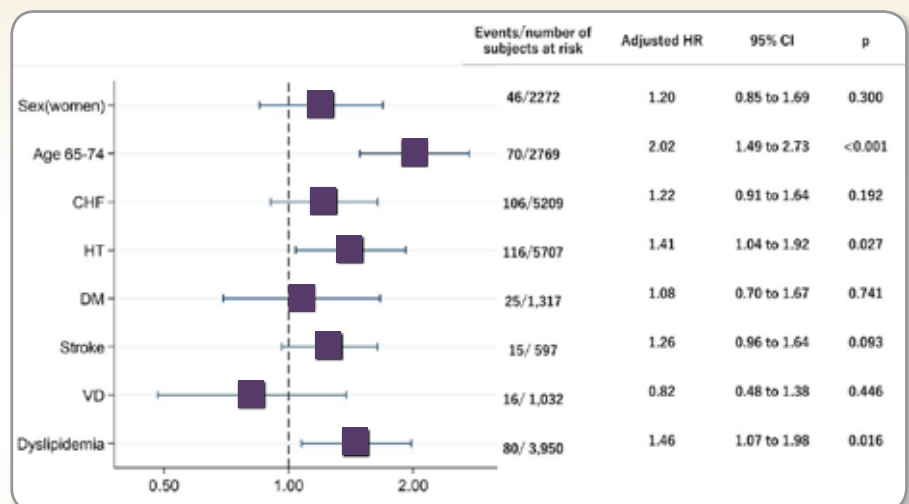
Maeda T, Nishi T, Funakoshi S, Tada K, Tsuji M, Satoh A et al. **Residual risks of ischaemic stroke and systemic embolism among atrial fibrillation patients with anticoagulation: large-scale real-world data (F-CREATE project)** *Heart* 2020;0:1-6. doi:10.1136/heartjnl-2020-317299

Figure 2 Adjusted HRs of each risk factor for incident ischaemic stroke/systemic embolism among study participants who were on anticoagulant therapy for atrial fibrillation.

The number of subjects for analysis was 11 848. A Cox proportional hazards model was used to obtain the effects of each risk factor for IS/SE. Variables included in the models other than those shown in the figure were antiplatelets and antiarrhythmics. CHF, congestive heart failure; DM, diabetes mellitus; HT, hypertension; IS/SE, ischaemic stroke/systemic embolism; Stroke, previous stroke/TIA; TIA, transient ischaemic attack; VD, vascular disease

Entre los pacientes con FA, los riesgos de accidente cerebrovascular y embolia sistémica (IS/SE) son altos incluso con una anticoagulación eficaz. Utilizando datos del mundo real a gran escala de Japón, este estudio tiene como objetivo aclarar los riesgos residuales de IS/SE atribuibles a factores de riesgo modificables entre pacientes con FA que toman anticoagulantes orales.

Se trata de una cohorte retrospectiva, los cheques médicos y los datos de reclamaciones de seguros de las compañías de seguros de salud japonesas se acumularon desde enero de 2005 hasta junio de 2017. Identificaron a 11,848 participantes con FA que tomaban anticoagulantes orales durante el período de estudio. Fijaron los factores de riesgo modificables como hipertensión, DM y dislipidemia.



Durante un seguimiento promedio de 3 años, ocurrieron 200 casos de IS/SE (tasa de incidencia 0.57 por 100 personas-año). En análisis multivariables, mayor edad (65-74 vs <65 años; HR ajustado 2.02 (IC del 95%: 1.49 a 2.73)), hipertensión (HR ajustado 1.41 (1.04 a 1.92)) y dislipidemia (HR ajustado 1.46 (1.07 a 1.98)) se asociaron significativamente con un mayor riesgo de IS/SE. El porcentaje de riesgo de IS/SE atribuible a factores de riesgo modificables (hipertensión, DM y dislipidemia) fue del 30.0% (del 16.1% al 41.6%).



En conclusión, entre los pacientes con FA en tratamiento anticoagulante, se estimó que aproximadamente un tercio de los riesgos residuales eran atribuibles a factores de riesgo modificables como hipertensión, diabetes y dislipidemia.

**MENSAJES CLAVE**

**¿Qué se sabe ya sobre este tema?**

- La anticoagulación es una de las estrategias de tratamiento más consolidadas recomendadas a nivel mundial por diversas guías para la prevención del ictus isquémico y la embolización sistemática en pacientes con FA.

**¿Qué podría agregar este estudio?**

- Se ha demostrado que los riesgos de ictus isquémico y eventos de embolización sistémica siguen siendo altos entre los pacientes con FA, incluso con una anticoagulación eficaz; por tanto, este estudio tiene como objetivo aclarar el riesgo residual de ictus isquémico y embolia sistémica atribuible a factores de riesgo modificables entre los pacientes con FA que toman anticoagulantes orales.

**¿Cómo podría afectar esto a la práctica clínica?**

- Este estudio reveló que entre los pacientes con FA el riesgo de

ictus isquémico y embolia sistémica se mantuvo alto y el porcentaje de factores de riesgo modificables (hipertensión, diabetes y dislipidemia) fue del 30,0% (16,1% -41,6%), incluso después del tratamiento anticoagulante

**PARA LLEVAR A CASA**

- Este estudio de cohorte retrospectivo japonés utilizó datos de compañías de seguros de salud para examinar los riesgos residuales de ictus isquémico y embolia sistémica en 11,848 pacientes con (FA) que estaban recibiendo anticoagulantes orales. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 3 años, durante los cuales se produjeron 200 casos de ictus isquémico o embolia sistémica (IS/SE) (tasa de incidencia, 0.57 por 100 personas-año). Los factores asociados con un riesgo significativamente mayor de IS/SE en un análisis multivariable ajustado fueron la edad avanzada, la dislipidemia y la hipertensión. Se estimó que la combinación de los factores de riesgo modificables era responsable del 30.0% del riesgo de IS/SE.
- Los factores de riesgo modificables son una causa importante de riesgo residual de IS/SE en pacientes con FA que reciben terapia anticoagulante.

## ARISTOTLE and RE-LY: Evaluación en pacientes con FA, terapia combinada

Hijazi TZ, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Alings M, De Caterina R, et al. Evaluation of the Age, Biomarkers, and Clinical History–Bleeding Risk Score in Patients With Atrial Fibrillation With Combined Aspirin and Anticoagulation Therapy Enrolled in the ARISTOTLE and RE-LY JAMA Network Open. 2020;3(9): e2015943. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.15943

Group <sup>a</sup>	Patients, No.	Events, No.	Person-years, No.	Incidence rate/100 person-years (95% CI)
<b>ARISTOTLE</b>				
No aspirin	11 943	444	19 781	2.24 (2.04-2.46)
Aspirin	4987	207	5122	4.04 (3.51-4.63)
Total	14 697	651	24 903	2.61 (2.42-2.82)
<b>RE-LY</b>				
No aspirin	5372	225	10 519	2.14 (1.87-2.44)
Aspirin	3096	238	5693	4.18 (3.67-4.75)
Total	8468	463	16 212	2.86 (2.60-3.13)

Table 2. Event Rates of Major Bleeding

La mayoría de los pacientes con fibrilación auricular (FA) y enfermedad de las arterias coronarias tienen indicaciones para prevenir el accidente cerebrovascular con terapia de anticoagulación oral y prevenir el infarto de miocardio y la trombosis del stent con inhibición plaquetaria. El objetivo fue evaluar si la puntuación de riesgo de hemorragia (edad, biomarcadores e historia clínica) recientemente desarrollada podría ser útil para identificar a los pacientes con FA con diferentes riesgos de hemorragia durante la terapia concomitante de aspirina y anticoagulación. Los biomarcadores de la puntuación de riesgo de hemorragia ABC (factor de diferenciación del crecimiento 15, hemoglobina y troponina) se midieron en muestras de sangre recolectadas al azar entre 2006 y 2010 en ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) y entre 2005 y 2009 en el en-

sayo RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy), ambos ensayos clínicos multinacionales aleatorizados. Los ensayos se informaron en 2011 y 2009, respectivamente.

En el presente estudio de cohorte se analizaron un total de 24,349 pacientes con FA (14,980 pacientes del ensayo ARISTOTLE y 9,369 pacientes del ensayo RE-LY). La media (rango intercuartílico) de la duración del seguimiento fue de 1.8 (1.3-2.3) años en la cohorte ARISTOTLE y 2.0 (1.6-2.3) años en la cohorte RE-LY. El análisis de datos se realizó desde febrero de 2018 hasta junio de 2019. Tratamiento concomitante con aspirina durante el seguimiento del estudio. Los resultados principales fueron el tiempo hasta la primera aparición de una hemorragia mayor que se determinó de acuerdo con la definición de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. Los cocientes de riesgo se estimaron con modelos de Cox

ajustados para la puntuación de riesgo de hemorragia ABC y el tratamiento aleatorio.

La media de edad (rango intercuartílico) fue de 70 (63-76) años en la cohorte ARISTOTLE y 72 años (67-77) en la cohorte RE-LY (5,238 pacientes [35,6%] en la cohorte ARISTOTLE y 3,086 pacientes [36,4 %] en la cohorte RE-LY eran mujeres). El número total de pacientes con un primer episodio hemorrágico mayor fue de 651 (207 con aspirina y 444 sin) en ARISTOTLE y 463 (238 con aspirina y 225 sin) en RE-LY. Para ambas cohortes, en aquellas con una puntuación de riesgo de hemorragia ABC baja, la tasa absoluta de hemorragia fue baja incluso con el tratamiento concomitante con aspirina, mientras que en aquellas con una puntuación de riesgo de hemorragia ABC más alta, la tasa de hemorragia fue mayor con la aspirina concomitante en comparación con anticoagulación oral sola (ARISTOTLE, HR, 1.65; IC del 95%, 1.40-1.95; P

<0.001; RE-LY, HR, 1.70; IC del 95%, 1.42-2.04; P <0.001). Por lo tanto, un riesgo de hemorragia ABC anual bajo (p. Ej., 0.5% sin el uso de aspirina) daría como resultado una tasa anual de aspirina concomitante de 0.8%, y un riesgo de hemorragia ABC estimado alto (p. Ej., 3.0%) daría lugar a una tasa más alta de 5.0%.

En conclusión, estos hallazgos sugieren que la puntuación de riesgo de hemorragia ABC identifica a los pacientes con diferentes riesgos de hemorragia al combinar aspirina y anticoagulación oral. La puntuación de riesgo de hemorragia ABC puede, por

tanto, ser una herramienta útil para el apoyo a las decisiones sobre la intensidad y la duración del tratamiento antitrombótico combinado en pacientes con FA y enfermedad arterial coronaria

#### PUNTOS CLAVE

**Pregunta** ¿Es la puntuación de riesgo de hemorragia ABC (edad, biomarcadores e historia clínica) desarrollada recientemente para pacientes con fibrilación auricular (FA) útil para identificar a los pacientes con diferentes riesgos de hemorragia durante la terapia concomitante de aspirina y anticoagulación?

**Hallazgos** Este estudio de cohorte examinó un total de 24,349 pacientes con FA de 2 ensayos clínicos aleatorizados y encontró que la puntuación de riesgo de hemorragia ABC identificaba pacientes con diferentes riesgos de hemorragia al combinar aspirina y anticoagulación oral.

**Significado** La puntuación de riesgo de hemorragia ABC puede ser una herramienta útil para respaldar las decisiones sobre la intensidad y duración del tratamiento antitrombótico combinado en pacientes con FA y enfermedad arterial coronaria.

## Mortalidad en pacientes con fibrilación auricular que reciben dosis no recomendadas de anticoagulantes orales directos

Camm AJ, Cools F, Virdone S, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Fox KAA, et al, for the GARFIELD-AF Investigators **Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Nonrecommended Doses of Direct Oral Anticoagulants** *Journal of the American College of Cardiology* Volume 76, Issue 12, September 2020

Las dosis recomendadas de anticoagulantes orales directos (ACOD) para prevenir el accidente cerebrovascular y la embolia sistémica (ES) en pacientes con fibrilación auricular (FA) se describen en las aprobaciones de las autoridades reguladoras específicas.

El impacto de la dosis de ACOD, de acuerdo con la guía recomendada sobre mortalidad por todas las causas, ictus/ES y hemorragia mayor, se evaluó a los 2 años de seguimiento en pacientes con FA recién diagnosticada.

De un total de 34,926 pacientes inscritos (2013 a 2016) en el GARFIELD-AF prospectivo (Global Anticoagulant Registry in the FIELD-AF), 10,426 pacientes recibieron un DOAC.

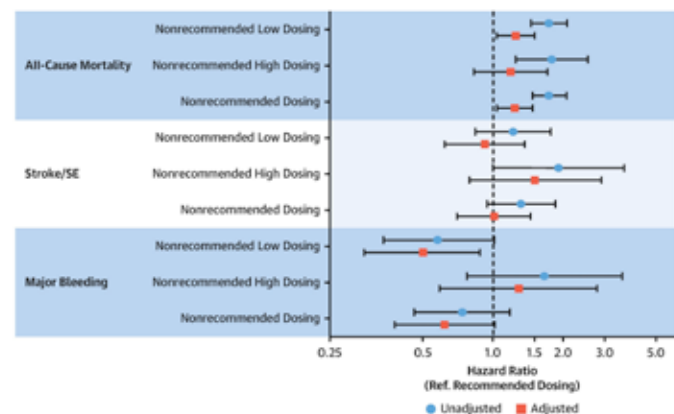
La mayoría de los pacientes (72.9%) recibieron la dosis recomendada, el 23.2% recibieron una dosis insuficiente y el 3.8% una sobredosis. La dosificación no recomendada (infradosificación y sobredosis combinadas) en comparación con la dosificación recomendada se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (HR: 1.24; IC del 95%: 1.04 a 1.48); HR: 1.25 (IC del 95%: 1.04 a 1.50) para infradosificación y HR: 1.19 (IC del 95%: 0.83 a 1.71) para sobredosis. El exceso de muertes fue cardiovascular, incluida la insuficiencia cardíaca y el infarto de miocardio. Los riesgos de accidente cerebrovascular/ES y hemorragia mayor no fueron significativamente diferentes independientemente del nivel de dosificación, aunque los pacientes con dosis insuficientes tenían un riesgo de hemorragia significativamente menor. Una tendencia no significativa a mayores riesgos de accidente cerebrovascular / ES (HR: 1.51; IC del 95%: 0.79 a 2.91) y hemorragia mayor (HR: 1.29; IC del 95%: 0.59 a 2).

En conclusión, en GARFIELD-AF, la mayoría de los pacientes recibieron las dosis de ACOD recomendadas de acuerdo con las pautas específicas del país. La prescripción de dosis no recomendadas se asoció con un mayor riesgo de muerte, principalmente muerte CV, en comparación con los pacientes que recibieron las dosis recomendadas, después de ajustar los factores basales.

#### PERSPECTIVAS

**Competencia en el cuidado del paciente y resultados procedimentales:**

#### CENTRAL ILLUSTRATION: Unadjusted and Adjusted Hazard Ratios at 2 Years After Enrollment by Direct Oral Anticoagulant Dosing



Camm, A.J. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(12):1425-36.

- En un registro basado en la práctica de pacientes con FA detectada recientemente, la prescripción de dosis no recomendadas de anticoagulante oral específico para el objetivo (ACOD) se asoció con un mayor riesgo de muerte, principalmente muerte CV, en comparación con pacientes a los que se les prescriben las dosis recomendadas.

#### Perspectivas de traducción:

- Se necesitan estrategias más generalizadas para promover la dosificación aprobada de DOAC.

#### PARA LLEVAR A CASA

- Entre los pacientes con FA tratados con anticoagulantes orales directos (ACOD), el 72.9% recibió una dosis recomendada. La infradosificación y la sobredosis se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, que se debió en gran parte a un exceso de muertes CV por insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio. El riesgo de ictus y ES fue similar para todas las dosis, y el riesgo de hemorragia mayor fue menor en pacientes con dosis insuficientes.
- Aunque la mayoría de los pacientes con FA tratados con ACOD recibieron una dosis recomendada, el uso de una dosis no recomendada se asoció con un mayor riesgo de mortalidad.

# Eficacia comparativa y seguridad de los anticoagulantes orales en la función renal en pacientes con FA

Yao X, Inselman JW, Ross JS, Izem R, Graham DJ, Martin DB, et al **Comparative Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Across Kidney Function in Patients With Atrial Fibrillation** *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020 Oct 05;[Epub Ahead of Print].

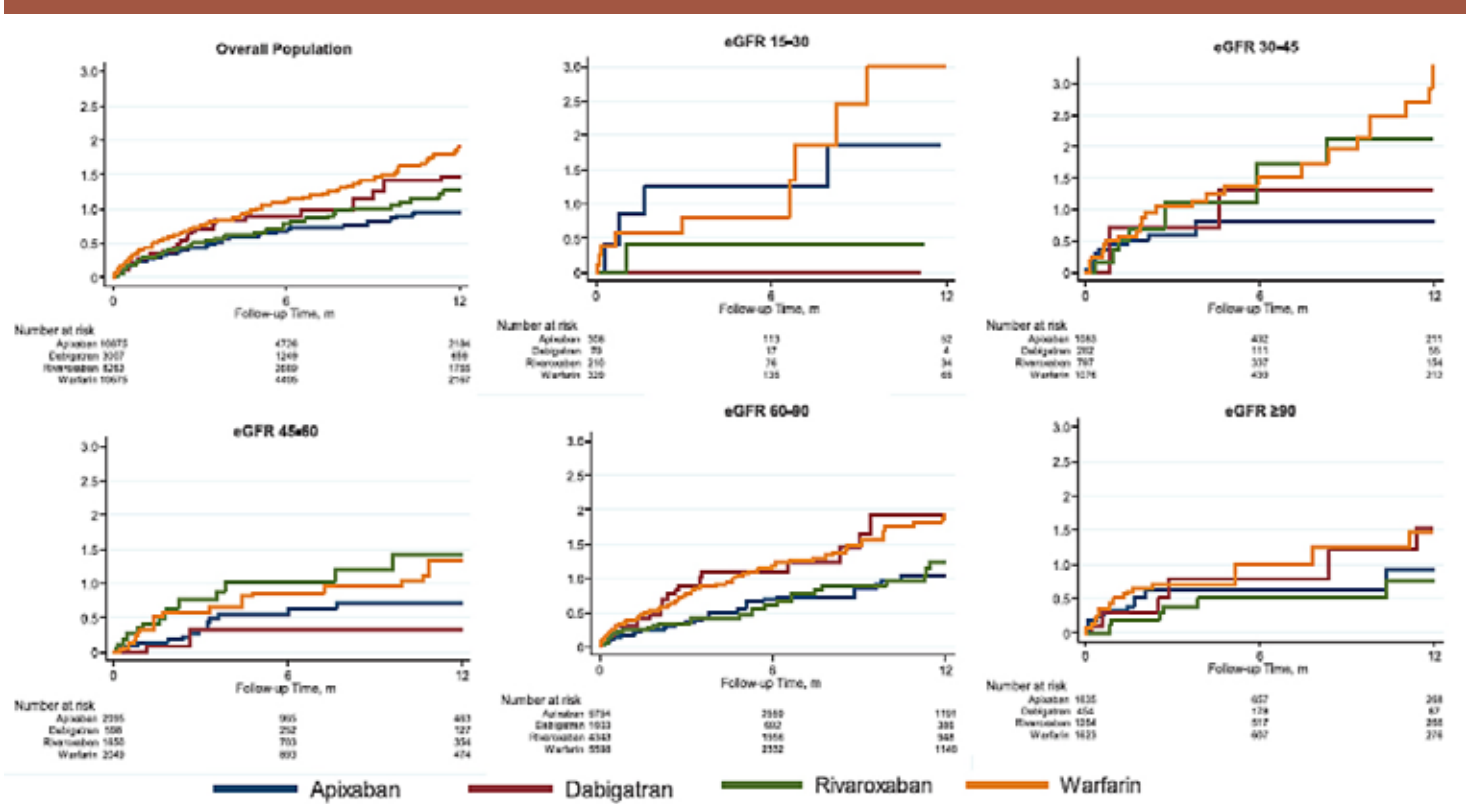


Figure 5. Cumulative risks of stroke in propensity score weighted patients.

Los pacientes con fibrilación auricular (FA) y función renal gravemente disminuida fueron excluidos de los ensayos pivotaes de anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NOAC), lo que generó dudas sobre la seguridad y eficacia comparativas en pacientes con función renal reducida. El estudio tuvo como objetivo comparar los anticoagulantes orales en todo el rango de función renal en pacientes con FA.

Utilizando una base de datos de reclamaciones administrativas de EE. UU con datos de laboratorio vinculados, se identificaron 34, 569 nuevos usuarios de anticoagulantes orales con FA y una tasa de filtración glomerular estimada  $\geq 15$  mL/ (min  $\cdot$  1,73 m<sup>2</sup>) entre el 1 de octubre de 2010 y el 29 de noviembre de 2017. La proporción de pacientes que usaban NOAC disminuyó al disminuir la función renal: 73.5%, 69.6%, 65.4%, 59.5% y 45.0% de los pacientes se les prescribió un NOAC con una tasa de filtración glomerular estimada  $\geq 90$ , 60 a 90, 45 a 60, 30 a 45, 15 a 30 mL/min 1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. La probabilidad inversa estabilizada de ponderación del tratamiento se utilizó para equilibrar 4 grupos de tratamiento (apixabán, dabigatrán, rivaroxabán y warfarina) en 66 características basales.

En comparación con la warfarina, el apixaban se asoció con un menor riesgo de accidente cerebrovascular (HR, 0.57 [0.43-0.75]; P <0.001), hemorragia mayor (HR, 0.51 [0.44-0.61]; P <0.001) y mortalidad (HR, 0.68 [0.56-0.83]; P <0.001); el dabigatrán se asoció con un riesgo similar de accidente cerebrovascular pero un riesgo menor de hemorragia mayor (HR, 0.57 [0.43-0.75]; P <0.001) y mortalidad (HR, 0.68 [0.48-0.98]; P = 0.04); rivaroxabán se asoció con un menor riesgo de accidente cerebrovascular (HR, 0.69 [0.51-

0.94]; P = 0.02), hemorragia mayor (HR, 0.84 [0.72-0.99]; P = 0.04) y mortalidad (HR, 0.73 [0.58- 0.91]; P = 0.006). No hubo interacción significativa entre el tratamiento y las categorías de tasa de filtración glomerular estimada para ningún resultado. Al comparar un NOAC con otro NOAC, no hubo diferencias significativas en la mortalidad, pero existieron algunas diferencias para el accidente cerebrovascular o hemorragia grave. No se encontró relación entre tratamientos y puntos finales de falsificación,

En conclusión, en comparación con la warfarina, los NOAC se usan con menos frecuencia a medida que disminuye la función renal. Sin embargo, los NOAC parecen tener una eficacia y seguridad comparativas similares o mejores en todo el rango de función renal.

### LO QUE SE SABE

- Las guías de práctica actuales recomiendan anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NOAC) sobre warfarina para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con FA.
- Sin embargo, los NOAC tienen mayor depuración renal que la warfarina y los pacientes con la función renal disminuida se excluyeron de los ensayos fundamentales de NOAC.

### LO QUE AGREGA EL ESTUDIO

- En la práctica clínica habitual, los NOAC se utilizaron menos con frecuencia que la warfarina en pacientes con función renal reducida.
- Los NOAC se asociaron consistentemente con similares o mejor efectividad y seguridad que la warfarina en pacientes con diferentes grados de alteración renal.

## Niveles de lípidos y riesgo de fibrilación auricular

Yao Y, Liu F, Wang Y, Liu Z. **Lipid levels and risk of new-onset atrial fibrillation: A systematic review and dose-response meta-analysis.** *Clin Cardiol.* 2020; 43:935-943.

Los niveles de lípidos están estrechamente asociados con la salud, pero sigue siendo controvertido si los niveles de lípidos están asociados con la fibrilación auricular (FA). Los autores pensaron que los niveles de lípidos en sangre pueden influir en la FA de nueva aparición. Utilizaron un metanálisis para examinar la asociación general entre los niveles de lípidos y la FA de nueva aparición. Realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed y EMBASE hasta el 20 de diciembre de 2019. Realizaron una revisión sistemática y un metanálisis cuantitativo de estudios prospectivos para aclarar la asociación entre los niveles de lípidos y el riesgo de FA de nueva aparición.

En este metanálisis se incluyeron dieciséis artículos con datos sobre 4,032.638 participantes y 42,825 casos de FA. El riesgo relativo resumido (RR) para un incremento de 1 mmol/L en el colesterol total

(CT) fue 0.95 (IC del 95%: 0.93-0.96, I<sup>2</sup> = 74.6%, n = 13). Los análisis de subgrupos mostraron que el tiempo de seguimiento es una fuente de heterogeneidad; para el C-LDL, el RR fue de 0.95 (IC del 95%: 0.92 a 0.97, I<sup>2</sup> = 71.5%, n = 10). Los análisis de subgrupos indicaron que el ajuste por insuficiencia cardíaca explica la fuente de heterogeneidad; para el C-HDL, el RR fue 0.97 (IC del 95%: 0.96 a 0.99, I<sup>2</sup> = 26.1%, n = 11); para los triglicéridos (TG), el RR fue de 1.00 (IC del 95%: 0.96-1.03, I<sup>2</sup> = 81.1%, n = 8). El análisis de subgrupos mostró que el sexo, la edad, el tiempo de seguimiento y el ajuste por insuficiencia cardíaca son fuentes de heterogeneidad.

En conclusión, los niveles más altos de CT, C-LDL y C-HDL se asociaron con un menor riesgo de FA de nueva aparición. Los niveles de TG no se asociaron con FA de nueva aparición en todos los sujetos.



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

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

La evidencia científica  
**ES UN HECHO**



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

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



Exclusivo Sistema Avanzado de administración oral



## Incidencia de eventos cardiovasculares y cambios en el riesgo estimado y el tratamiento de hipercolesterolemia familiar

Perez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Alonso R, Muñoz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Zambon D et al. **Incidence of cardiovascular events and changes in the estimated risk and treatment of familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry.** *Rev Esp Cardiol* Volume 73, Issue 10, October 2020, Pages 828-834

El estudio SAFEHEART se diseñó para analizar la situación y mejorar el conocimiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) en España. Nuestro objetivo es determinar la tasa de incidencia de eventos CV, el riesgo estimado de sufrir un evento y su modificación, el empleo de tratamiento hipolipemiante y la consecución de objetivos de c-LDL en pacientes con HFHe.

El SAFEHEART es un estudio prospectivo de cohorte, abierto, multicéntrico, de escala nacional, con seguimiento protocolizado a largo plazo en una población de HFHe caracterizada molecularmente. Se analizó a los pacientes mayores de 18 años con seguimiento completo.

El análisis en este estudio se hizo con 2,648 pacientes con HFH. La media de seguimiento fue de 6.6 (4.8-9.7) años. La tasa de incidencia general de eventos CV fue de 1,3 eventos/100 pacientes-año. El riesgo

estimado de sufrir un evento CV a 10 años se redujo en el seguimiento, y pasó del 1.6 al 1.3% ( $p < 0.001$ ). En el último seguimiento, el 20.6 y el 22.2% de los pacientes en prevención primaria y secundaria consiguieron un colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad  $< 100$  y  $< 70$  mg/dl respectivamente.

En conclusión, en este estudio se muestra la tasa de incidencia de eventos CV, el riesgo estimado de sufrir un evento CV en la mayor población de pacientes con HF en España, así como su modificación, la consecución de objetivos en colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y su tratamiento. Aunque el riesgo CV de la HFHe es elevado, un adecuado tratamiento reduce la probabilidad de sufrir un evento.

### ¿QUÉ SE CONOCE SOBRE EL TEMA?

- La HFHe es un trastorno común asociado con frecuencia con ASCVD prematuro.

- Numerosos estudios han demostrado que la reducción de lípidos en el tratamiento puede reducir la mortalidad en HF.
- Los registros nacionales son una valiosa fuente de información. El estudio SAFEHEART fue diseñado para mejorar el conocimiento sobre la IC en España.

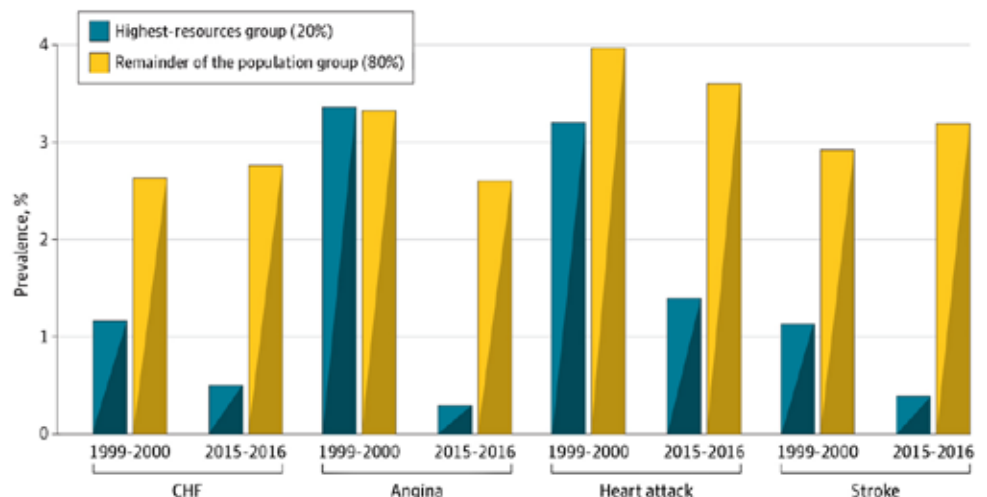
### ¿QUÉ AGREGA ESTE ESTUDIO?

- Este estudio es el primero en mostrar el riesgo de eventos CV en una gran población de pacientes con HFHe y analizar cambios en este riesgo, logro de los objetivos del tratamiento, y estrategias de tratamiento.
- Aunque el riesgo CV es alto en pacientes con HFHe, el tratamiento reduce considerablemente la probabilidad de un evento CV.
- Es importante concentrar los esfuerzos en lograr un adecuado control de c-LDL en pacientes con HFHe.

## Tendencias en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares por nivel de ingresos en los Estados Unidos

Abdalla SM, Yu S, Galea S, **Trends in Cardiovascular Disease Prevalence by Income Level in the United States** *JAMA Network Open.* 2020;3(9):e2018150. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.18150

Comparison of Age-Standardized Prevalence in 1999-2000 vs 2015-2016, Stratified by Income Group



La disparidad de ingresos entre las personas con más recursos (el 20% de los que ganan más) y el resto de la población de los Estados Unidos se ha ampliado drásticamente en las últimas décadas. Dada la asociación bien establecida entre ingresos y salud, esta creciente brecha de ingresos puede proporcionar información sobre la dinámica de la carga de enfermedades cardiovasculares (ECV) entre los adultos en los EE. UU. El objetivo fue cuantificar la contribución de las personas en el grupo de mayores recursos y el resto de la población a la carga de ECV, y estimar las

tendencias en la prevalencia de ECV para los 2 grupos en los Estados Unidos de 1999 a 2016. Este análisis transversal en serie utilizó datos representativos a nivel nacional de 9 ciclos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) entre 1999 y 2016. Los participantes de la encuesta eran adultos de 20 años o más. El análisis estadístico de los datos se realizó en diciembre de 2019. La prevalencia de ECV estandarizada por edad se calculó utilizando las estimaciones del censo de 2010.

Los participantes se estratificaron por grupo de ingresos utilizando la relación entre ingresos y pobreza de la NHANES, que se convirtió en una variable binaria: una relación de 5 o más para el grupo de mayores recursos y una relación de menos de 5 para el resto de la población. Este análisis incluyó a 44,986 participantes. Entre los 7,926 participantes en el grupo de mayores recursos, 3,290 (50.3%) estaban en el grupo de edad de 40 a 59 años y 4,094 (51.9%) eran hombres. Entre los 37,060 participantes del resto de la población, 10,840 (34.1%) pertenecían al grupo de edad de 40 a 59 años y 19,470 (53.2%) eran mujeres. La prevalencia estandarizada por edad de ECV disminuyó en el grupo de mayores recursos durante el período de estudio (1999-2016): angina de 3.4% (n = 24) a 0.3% (n = 5), ataque cardíaco de 3.2% (n = 24) al 1.4% (n = 19), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) del 1.2% (n = 11) al 0.5% (n = 7) y accidente cerebrovascular del 1.1% al 1.0% (n = 8). En el resto de la población, la prevalencia de angina disminuyó de 3.3% (n = 131) en 1999 a 2.6% (n = 118) en 2016 y ataque cardíaco de 4.0% (n = 160) en 1999 a 3.6% (n = 201) en 2016. Por el contrario, se observó un aumento en la prevalencia de ICC del 2.6% (n = 123) en 1999 al 2.8% (n = 176) en 2016 y el accidente cerebrovascular del 2.9% (n = 152) en 1999 a 3.2% (n = 178) en 2016. Con el tiempo, las probabilidades de notificar angina de pecho (odds ratio [OR], 0.80; IC del 95%, 0.73-0.87; P < 0.001), ataque cardíaco (OR, 0.91; 95% IC, 0.86-0.97; P = 0.003), y la ICC (OR, 0.90; IC del 95%, 0.82-0.99; P = 0.03) disminuyó entre los del grupo de mayores recursos, mientras que no hubo cambios significativos en el probabilidades de informar de un accidente cerebrovascular (OR, 0.97; IC del 95%, 0.90 a 1.05; P = 0.43). Entre el resto de la población, las probabilidades de notificar angina (OR, 0.95; IC del 95%, 0.92-0.99; P < 0.05) y ataque cardíaco (OR, 0.99; IC del 95%, 0.97-1.02; P = 0.06) disminuyó con el tiempo. Por el contrario, no hubo cambios estadísticamente

significativos en las probabilidades de informar ICC (OR, 1.02; IC del 95%, 1.00-1.05; P = 0.08) y accidente cerebrovascular (OR, 1.02; IC del 95%, 0.99-1.04; P = .21).

En conclusión, este estudio encontró disparidades sustanciales y crecientes en la prevalencia de ECV entre los participantes más ricos y los más pobres de la NHANES de 1999 a 2016, con una tasa de ECV más baja entre el grupo de mayores recursos. Se necesitan más investigaciones sobre la dinámica de la desigualdad de ingresos y los resultados de salud, así como los esfuerzos de políticas y salud pública para mitigar esta desigualdad.

### PUNTOS CLAVE

**Pregunta** ¿Cómo difirió la carga de enfermedades CV en los Estados Unidos entre las personas con más recursos (el 20% con mayores ingresos) y el resto de la población entre 1999 y 2016?

**Hallazgos** En este análisis transversal en serie de una muestra representativa a nivel nacional de 44,986 participantes, las disminuciones en la prevalencia de enfermedades CV ocurrieron principalmente en el grupo de mayores recursos, mientras que la prevalencia entre el resto de la población disminuyó a una tasa mucho menor, se mantuvo en el nivel más bajo, igual o aumentado, dependiendo de la condición CV.

**Significado** Los hallazgos de este estudio sugieren que existen disparidades sustanciales y crecientes en la prevalencia de enfermedades CV en los Estados Unidos entre las personas del grupo de mayores recursos y el resto de la población; Se necesita más investigación sobre los impulsores de tales disparidades, así como esfuerzos de políticas y salud pública para mitigar las consecuencias de estas dinámicas de desigualdad.

## Estratificación de riesgo en pacientes internados con covid-19

Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* 2020;370:m3339

El objetivo fue desarrollar y validar una puntuación de riesgo pragmática para predecir la mortalidad en pacientes ingresados en el hospital con enfermedad por coronavirus 2019 (covid-19). Estudio de cohorte observacional prospectivo del Consorcio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas y Emergentes (ISARIC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) Clinical Characterization Protocol UK (CCP-UK) (realizado por el ISARIC Coronavirus Clinical Characterization Consortium— ISARIC-4C) en 260 hospitales en Inglaterra, Escocia, y Gales. El entrenamiento del modelo se realizó en una cohorte de pacientes reclutados entre el 6 de febrero y el 20 de mayo de 2020, y la validación se realizó en una segunda cohorte de pacientes reclutados después del desarrollo del modelo entre el 21 de mayo y el 29 de junio de 2020. Se trata de adultos (edad ≥18 años) ingresados en el hospital con covid-19 al menos cuatro semanas antes de la extracción de datos finales. Medida de resultado principal fue mortalidad hospitalaria.

Se incluyeron 35,463 pacientes en el con-

junto de datos de derivación (tasa de mortalidad 32.2%) y 22,361 en el conjunto de datos de validación (tasa de mortalidad 30.1%). La puntuación de mortalidad 4C final incluyó ocho variables disponibles en la evaluación hospitalaria inicial: edad, sexo, número de comorbilidades, frecuencia respiratoria, saturación periférica de oxígeno, nivel de conciencia, nivel de urea y proteína C reactiva (rango de puntuación de 0 a 21 puntos). La puntuación 4C mostró una alta discriminación para la mortalidad (cohorte de derivación: área bajo la curva característica operativa del receptor 0.79, IC del 95%: 0.78 a 0.79; cohorte de validación: 0.77, 0.76 a 0.77) con una excelente calibración (validación: calibración en general = 0, pendiente = 1.0). Los pacientes con una puntuación de al menos 15 (n = 4,158, 19%) tuvieron una mortalidad del 62% (valor predictivo positivo del 62%) en comparación con el 1% de mortalidad para aquellos con una puntuación de 3 o menos (n = 1,650, 7%; valor predictivo negativo 99%). El rendimiento discriminatorio fue superior a 15 puntuaciones de estratificación de ries-

go preexistentes (área bajo el rango de la curva característica operativa del receptor 0.61-0.76), con puntuaciones desarrolladas en otras cohortes de covid-19 a menudo con un rendimiento deficiente (rango 0.63-0.73).

En conclusión, se ha desarrollado y validado una puntuación de estratificación de riesgo fácil de usar basada en parámetros comúnmente disponibles en la presentación hospitalaria. El 4C Mortality Score superó los puntajes existentes, mostró utilidad para informar directamente la toma de decisiones clínicas y se puede usar para estratificar a los pacientes ingresados en el hospital con covid-19 en diferentes grupos de manejo. La puntuación debe validarse aún más para determinar su aplicabilidad en otras poblaciones.

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

Faltan herramientas de predicción clínica sólidas y validadas que identifiquen a los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (covid-19) que tienen el mayor riesgo de mortalidad. Dada la incertidumbre so-

bre cómo estratificar a los pacientes con covid-19, existe un interés considerable en las puntuaciones de estratificación del riesgo para respaldar Toma de decisiones clínicas de primera línea. Las herramientas de estratificación de riesgo disponibles tienen un alto riesgo de sesgo, un tamaño de muestra pequeño que genera incertidumbre, informes deficientes y carecen de validación formal.

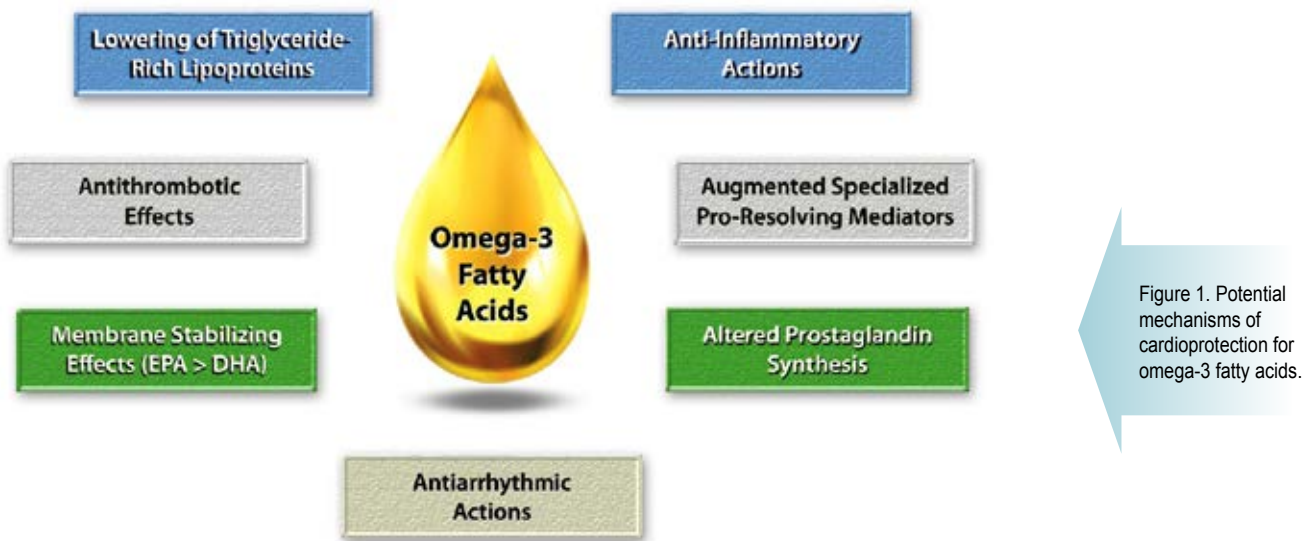
**LO QUE AGREGA ESTE ESTUDIO**

La mayoría de las herramientas de estratificación del riesgo de covid-19 existentes funcionaron mal en nuestra cohorte; Se necesita precaución cuando se aplican herramientas novedosas basadas en poblaciones pequeñas de pacientes a cohortes en el hospital con covid-19. El puntaje de mortalidad 4C (Consortio de caracterización

clínica de coronavirus) es una herramienta de predicción válida y fácil de usar para la mortalidad hospitalaria, que categoriza con precisión pacientes con riesgo de muerte bajo, intermedio, alto o muy alto. Esta puntuación pragmática y clínicamente aplicable superó a otras herramientas de estratificación del riesgo, mostró utilidad en la toma de decisiones clínicas y tuvo un rendimiento similar a modelos más complejos.

## Mecanismos de cardioprotección de los ácidos grasos omega-3

Mason RP, Libby P, Bhatt DL. **Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020; 40:1135–1147. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313286



Los pacientes con niveles de LDL (lipoproteínas de baja densidad) bien controlados todavía tienen un riesgo cardiovascular residual asociado con triglicéridos elevados. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los niveles elevados de triglicéridos en ayunas se asocian de forma independiente con incidentes cardiovasculares, y abundantes datos genéticos humanos recientes apoyan la causalidad de los TGRL (lipoproteínas ricas en triglicéridos) en la aterotrombosis. Los ácidos grasos omega-3, como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), bajan las concentraciones de triglicéridos en sangre, pero probablemente ejercen propiedades ateroprotectoras adicionales en dosis más altas.

Los ácidos grasos omega-3 modulan la diferenciación de las células T y dan lugar a diversas prostaglandinas y mediadores lipídicos pro-resolutivos especializados que promueven la resolución de la lesión e inflamación tisular. El ensayo REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial) con una formulación de solo EPA redujo un compuesto de eventos CV en un 25% en pa-

cientes con enfermedad cardiovascular establecida o diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular.

Este beneficio clínico probablemente surge de múltiples mecanismos moleculares discutidos en esta revisión. De hecho, las placas humanas incorporan fácilmente EPA, lo que puede hacerlas menos propensas a desencadenar eventos clínicos. El EPA y el DHA difieren en sus efectos sobre la estructura de la membrana, las tasas de oxidación de lípidos, los biomarcadores inflamatorios y la función endotelial, así como la distribución tisular. Los ensayos que han evaluado los ácidos grasos omega-3 en dosis altas que contienen DHA hasta ahora no han mostrado los beneficios del EPA solo demostrados en REDUCE-IT.

Esta revisión considerará la evidencia mecanicista que ayuda a comprender los posibles mecanismos de beneficio del EPA.

**PARA DESTACAR**

- Los ácidos grasos omega-3, como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), tienen múltiples efectos biológicos. En el ensayo REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular

Events With Icosapent Ethyl-Intervention Trial), una formulación de solo EPA con receta llamada icosapent ethyl redujo los eventos CV en un 25% en pacientes de alto riesgo con enfermedad CV establecida o diabetes mellitus más otros factores de riesgo.

- Los ensayos de resultados CV que han evaluado los ácidos grasos omega-3 mixtos (que contienen DHA) además de la terapia médica contemporánea hasta ahora no han demostrado los beneficios del icosapent de etilo como se observa en el REDUCE-IT y el JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study), destacando la importancia de comprender los mecanismos moleculares de acción de ácidos grasos omega-3 específicos.
- El EPA y el DHA difieren notablemente, con distintos efectos sobre la estructura de la membrana, las tasas de oxidación de lípidos, los biomarcadores inflamatorios y la función endotelial, así como la distribución tisular.
- Los esfuerzos científicos en curso para comprender el mecanismo de acción de la EPA ayudarán a marcar el comienzo de una nueva era de terapias cardiovasculares

## Ingesta y metabolismo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6: implicaciones nutricionales para las enfermedades cardiometabólicas

Schulze MB, Minihane AM, Saleh RNM and Risérus U. **Intake and metabolism of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: nutritional implications for cardiometabolic diseases** *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 Sep 16

Los estudios de observación prospectivos apoyan el uso de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) omega-3 de cadena larga en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica; sin embargo, los ensayos controlados aleatorios a menudo han informado resultados neutrales. Existe una larga historia de debate sobre los posibles efectos nocivos de una ingesta elevada de PUFA omega-6, aunque esta idea no está respaldada por estudios observacionales prospectivos o ensayos controlados aleatorios.

Los efectos sobre la salud de los PUFA podrían verse influenciados por las  $\Delta$ -5 y  $\Delta$ -6 desaturasas, las enzimas clave en el metabolismo de los PUFA. La actividad de estas enzimas y la modulación por variantes en genes codificantes (grupo de genes FADS1-2-3) están vinculadas a varios rasgos cardiometabólicos.

Esta revisión considerará además los determinantes no genéticos de la actividad desaturasa, que tienen el potencial de modificar la disponibilidad de PUFA en los tejidos. Finalmente, discuten las consecuencias de la actividad desaturasa alterada en el contexto de la ingesta de PUFA, es decir, las interacciones gen-dieta y sus implicaciones clínicas y de salud pública.

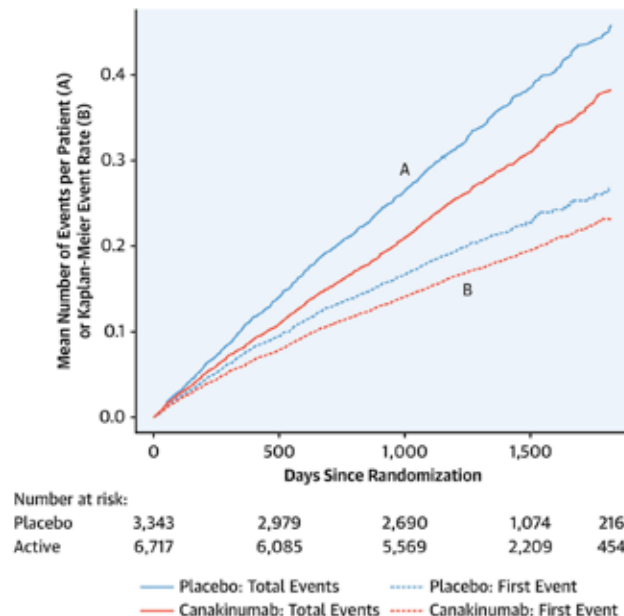
### PARA LLEVAR A CASA

- En esta revisión, los autores analizan los determinantes no genéticos de la actividad desaturasa, que pueden alterar la disponibilidad de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga en los tejidos.
- También se discuten las interacciones gen-dieta, junto con las implicaciones clínicas y de salud pública.

## CANTOS: Inhibición de la interleucina-1 $\beta$ y reducción de eventos CV aterotrombóticos

Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P, Glynn RJ and Ridker PM. **Inhibition of Interleukin-1 $\beta$  and Reduction in Atherothrombotic Cardiovascular Events in the CANTOS Trial.** *Journal of the American College of Cardiology* Volume 76, Issue 14, October 2020

### CENTRAL ILLUSTRATION: Time to the First Serious Cardiovascular Event and the Total (First and Subsequent) Serious Cardiovascular Events Over Time in the CANTOS Study



Everett, B.M. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1660-70.

La reducción de la inflamación con canakinumab, inhibidor de la interleucina (IL) -1 $\beta$ , reduce significativamente el primer evento CV adverso importante en pacientes con infarto de miocardio (IM) previo y riesgo inflamatorio residual (proteína C reactiva de alta sensibilidad  $\geq 2$  mg / l). Sin embargo, se desconoce el efecto de canakinumab sobre el número total de eventos CV, incluidos los eventos recurrentes recopilados después de un primer evento.

Este estudio buscó determinar si el canakinumab asignado al azar reduciría la carga total de eventos CV graves. Aleatorizaron a 10,061 pacientes a placebo o canakinumab 50 mg, 150 mg o 300 mg una vez cada 3 meses y compararon las tasas del compuesto de todos los eventos CV graves (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria y muerte cardiovascular) en grupos activos versus placebo.



Durante una media de 3.7 años de seguimiento, se produjeron 3,417 eventos CV graves en total en 2,003 individuos entre los 10,061 pacientes únicos asignados al azar. Canakinumab redujo las tasas del total de eventos CV graves, con tasas por 100 personas-año en los grupos de placebo, 50 mg, 150 mg y 300 mg de canakinumab de 10.4, 8.4, 8.3 y 8.2, respectivamente. Los cocientes de tasas correspondientes (IC del 95%) en comparación con placebo fueron 0.80 (0.69 a 0.93) para 50 mg, 0.79 (0.68 a 0.92) para 150 mg y 0.78 (0.67 a 0.91) para 300 mg.

En conclusión, la terapia antiinflamatoria con canakinumab redujo significativamente el número total de eventos CV en pacientes con IM previo y evidencia de riesgo inflamatorio residual.

**MENSAJE PARA LLEVAR**

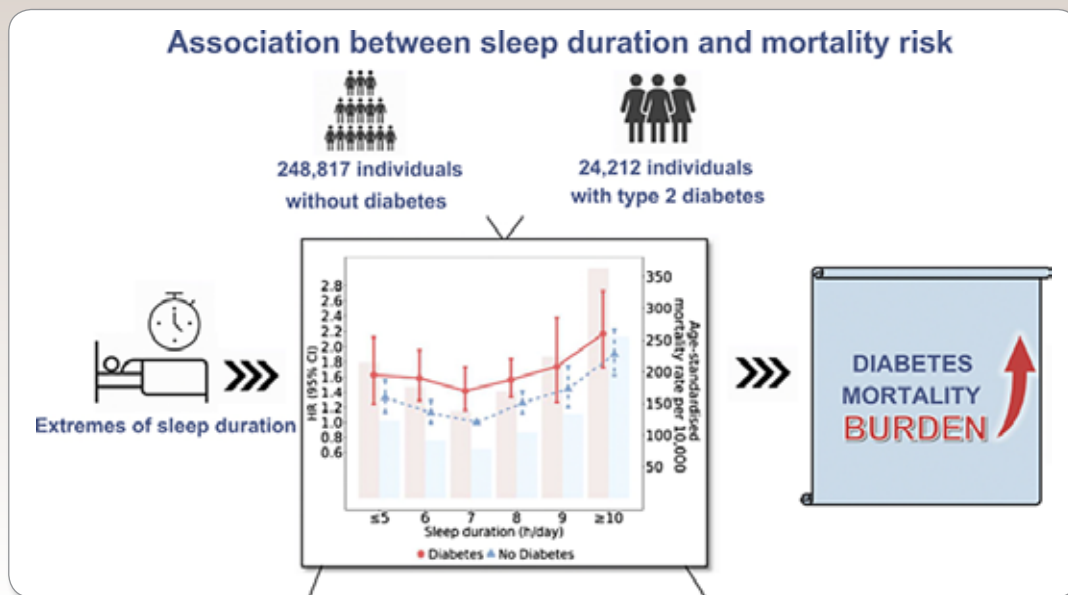
- Este estudio comparó los resultados en 10,061 participantes del ensayo CANTOS con antecedentes de infarto de miocardio (IM) y una proteína C reactiva de alta sensibilidad de 2 mg/L o más que

fueron aleatorizados para recibir el inhibidor de interleucina (IL)-1β canakinumab (en una de tres dosis una vez cada 3 meses) o placebo. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 3.7 años. Durante el seguimiento, 2003 personas experimentaron un total de 3,417 eventos CV graves. El riesgo de un primer evento CV grave fue menor en cada grupo de canakinumab que en el grupo de placebo. Además, las tasas de eventos CV graves por 100 personas-año fueron significativamente más bajas en los grupos de canakinumab que en el grupo de placebo. Los resultados fueron similares para los análisis con diferentes criterios de valoración, incluido un criterio de valoración compuesto de IM no mortal, ictus no mortal.

- Estos resultados sugieren que el tratamiento con canakinumab puede ser beneficioso para reducir el riesgo de futuros eventos CV graves en pacientes con antecedentes de IM y evidencia de riesgo inflamatorio.

## Asociación entre la duración del sueño y el riesgo de mortalidad entre adultos con diabetes tipo 2

Wang Y, Huang W, O'Neil A, Lan Y, Aune D, Wang W, et al. **Association Between Sleep Duration and Mortality Risk Among Adults With Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study.** *Diabetologia* 2020 Nov 01;63(11):2292-2304,



Este estudio tuvo como objetivo investigar si los efectos de la duración del sueño interactuaban con la presencia de diabetes. Específicamente, buscamos examinar la relación entre la duración del sueño y la mortalidad por todas las causas y por causas específicas en personas con diabetes tipo 2 según el sexo, la edad en el momento del diagnóstico, la duración de la diabetes y el tipo de tratamiento.

La muestra consistió en 273,029 adultos, incluidos 248,817 sin DM y 24,212 con DM 2, que participaron en la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud de 2004 a 2013 y cuyos datos estaban vinculados a una base de datos de mortalidad hasta el 31 de diciembre de 2015. La duración del sueño se

midió utilizando autoinforme, en el que se preguntó a los participantes “en promedio, ¿cuánto tiempo duerme cada día (≤5, 6, 7, 8, 9 o ≥10 h/día)?” La relación entre la duración del sueño y el riesgo de mortalidad se investigó mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, con ajustes por demografía, IMC, comportamientos de estilo de vida y variables clínicas.

La tasa de mortalidad absoluta fue mayor en adultos con DM y extremos de duración del sueño (≤5 h/día, 215.0 por 10,000 personas-año; ≥10 h/día, 363.5 por 10,000 personas-años). Hubo una interacción no significativa entre la duración del sueño y la presencia de DM (p para la interacción = 0.08). Existía una relación en forma de J

entre la duración del sueño y el riesgo de mortalidad por todas las causas en personas con DM 2. En comparación con el grupo de referencia (7 h/día), tanto la duración del sueño más corta como la más prolongada se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (≤5 h/día, HR 1.24 [IC 95% 1.09, 1.40]; 6 h/día, HR 1.13 [1.01, 1.28]; 8 h/día, HR 1.17 [1.06, 1.30]; ≥10 h/día, HR 1.83 [1.61, 2.08]). También se observaron asociaciones similares para el riesgo de mortalidad por ECV, cáncer, enfermedad renal, enfermedad de Alzheimer y enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores. La mayor duración del sueño en aquellos con una edad más temprana al inicio de la DM se asoció con un mayor

riesgo de mortalidad por todas las causas y por ECV. La menor duración del sueño en individuos tratados con insulina y medicación oral para reducir la glucosa también se asoció con mayores riesgos de mortalidad por todas las causas y por ECV.

En conclusión, las asociaciones entre la duración del sueño y el riesgo de mortalidad pueden ser diferentes entre individuos diabéticos y no diabéticos. En las personas con DM 2, dormir menos o más de 7 h/día se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y enfermedades específicas. La asociación fue más prominente en aquellos con una edad más temprana al inicio de la DM y que recibieron tratamiento con medicación oral para reducir la glucosa e insulina. Esta población puede beneficiar-

se de intervenciones específicas relacionadas con el sueño para reducir los riesgos de resultados de salud adversos.

#### MENSAJE PARA LLEVAR

- Este estudio investigó cómo la duración del sueño afecta los resultados de los pacientes con DM 2. Los resultados mostraron que en los adultos con extremos de duración del sueño, la tasa de mortalidad absoluta aumentó. Sin embargo, la interacción entre la duración del sueño y la presencia de DM no fue significativa. Además, hubo un aumento en la mortalidad por todas las causas con una duración del sueño tanto más corta como más larga. Una edad más temprana al inicio de la DM y una mayor duración del

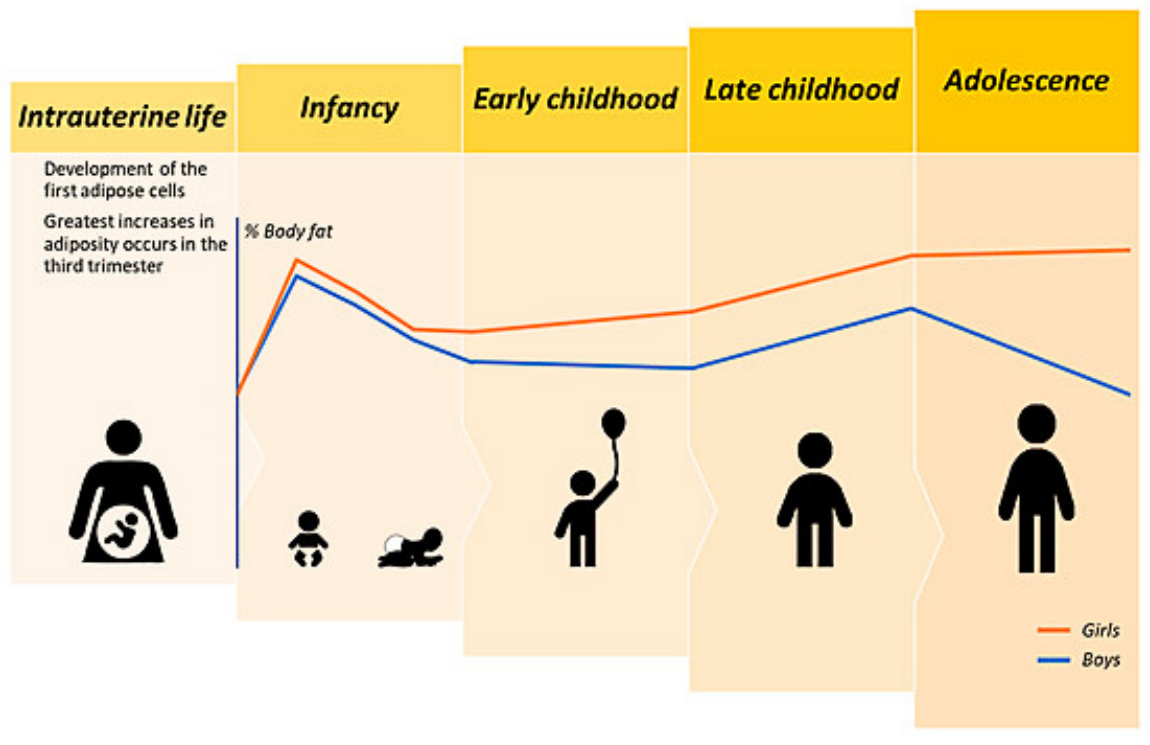
sueño se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y por enfermedades cardiovasculares (ECV).

- Los autores concluyen que en pacientes con DM 2, el sueño de más o menos de 7 horas al día se asoció con más mortalidad por todas las causas y por afecciones específicas, como el riesgo de mortalidad por ECV, cáncer, enfermedad renal, enfermedad de Alzheimer, y enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores. Esta asociación fue prominente en aquellos con un inicio y tratamiento a una edad más temprana con terapia oral para reducir la glucosa e insulina. Una intervención específica relacionada con el sueño puede mejorar los resultados en esta población.

## Tejido adiposo, desarrollo y expansión desde el útero a la adolescencia

Orsso CE, Colín-Ramírez E, Field CJ, Madsen KL, Prado CM and Haqq AM. Adipose Tissue Development and Expansion from the Womb to Adolescence: An Overview. *Nutrients* 2020, 12, 2735; doi:10.3390/nu12092735

Schema representing the developmental trajectories of body fat from intrauterine life to adolescence in healthy girls and boys.



Las tasas de prevalencia de obesidad pediátrica continúan aumentando en todo el mundo. El tejido adiposo (TA) el desarrollo y la expansión se inician en el feto y se extienden a lo largo de la vida. Este trabajo presenta una descripción general de las trayectorias de desarrollo del TA desde el período intrauterino hasta la adolescencia; También discuten los factores que determinan la expansión de la adiposidad.

Los mayores aumentos fetales del TA fueron observados en el tercer trimestre del embarazo, con evidencia creciente que sugiere que la salud materna y la nutrición, la exposición a toxinas y los defectos genéticos afectan el

desarrollo del TA. Desde el nacimiento hasta los seis meses, los recién nacidos a término sanos experimentan aumentos abruptos del TA; pero una reducción subsiguiente en el TA es observado durante la infancia.

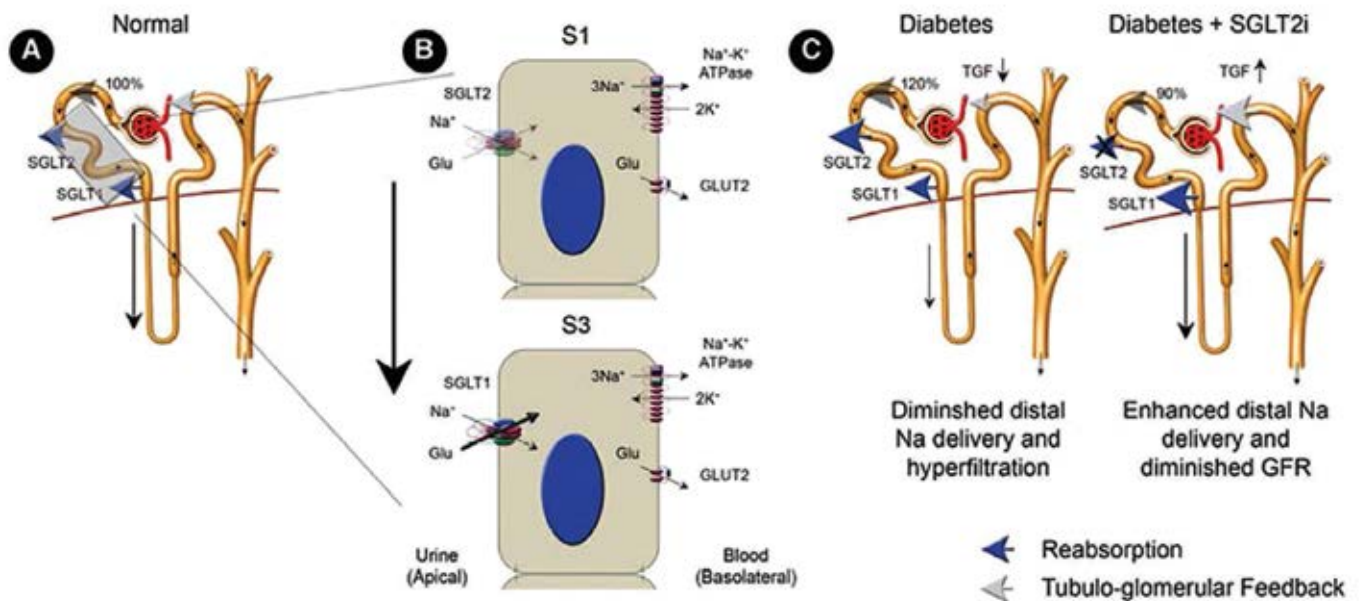
Los determinantes importantes del TA en la infancia identificados en esta revisión incluyeron prácticas de alimentación y factores que configuran el microbioma intestinal. Se mantienen bajas tasas de acumulación del TA hasta el inicio de la pubertad, momento en el que el patrón de expansión de la adiposidad se vuelve dependiente del sexo.

A medida que las niñas experimentan aumen-

tos rápidos y los niños disminuyen el TA, el dimorfismo sexual en la secreción de hormonas puede considerarse el principal contribuyente a los cambios. Patrones alimentarios/ ambientales y las interacciones entre los componentes dietéticos, el microbioma intestinal y las células inmunitarias también influyen en la expansión del TA. A pesar de la plasticidad de este tejido, hay evidencia sustancial que respalda que la adiposidad al nacer y la infancia influye mucho en sus niveles en las etapas posteriores de la vida. Así, una ventana única de oportunidad para la prevención y / o ralentización de la predisposición a la obesidad, existe desde el embarazo hasta la niñez.

# Protección cardiorenal con los agentes antidiabéticos más nuevos en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica

Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH, Staruschenko A, Sharp JA, Singh RR, et al. **Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association** *Circulation* 2020 Sep 28;[Epub Ahead of Print].



Mechanism of action of the SGLT (sodium glucose cotransporter) 2 inhibitors (SGLT2is)

La enfermedad renal crónica (ERC) con diabetes tipo 2 (DM2) es un importante problema de salud pública, que tiene como resultado importantes efectos adversos CV y renales en todo el mundo. A pesar del uso generalizado de terapias estándar para la ERC con DM2 durante las últimas décadas, las tasas de progresión a la enfermedad renal en etapa terminal siguen siendo altas sin un impacto beneficioso en la carga que la acompaña de enfermedad CV.

El advenimiento de las clases más nuevas de agentes antihiper glucémicos, incluidos los inhibidores del SGLT2 (cotransportador de glucosa sódica 2) y los agonistas del receptor GLP-1 (péptido similar al glucagón-1), ha cambiado el panorama de las opciones terapéuticas para los pacientes con ERC y DM2, con demostraciones de reducciones significativas en eventos adversos CV y progresión a enfermedad renal en etapa terminal. Existen varios mecanismos potenciales a través de los cuales se logran estos efectos beneficiosos en ambas clases de fármacos, que pueden ser independientes de sus efectos antihiper glucémicos.

Esta declaración científica resume la literatura actual sobre los efectos protectores cardiorenales con inhibidores de SGLT2 y agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con ERC y DM2. Revisa las posibles vías mecánicas que pueden impulsar estos beneficios y resume la literatura sobre los efectos adversos en pacientes con ERC y DM2 en riesgo de padecer o con enfermedad CV establecida. Por último, proporciona una guía práctica sobre un modelo de atención colaborativa propuesto que une a cardiólogos, nefrólogos, endocrinólogos y médicos de atención primaria para facilitar la integración oportuna y adecuada de estas clases terapéuticas en el manejo de pacientes con DM2 y ERC.

### MENSAJE PARA LLEVAR

- Este artículo resume la literatura actual sobre los efectos protectores cardiorenales de los inhibidores de SGLT2 y los agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con ERC y DM2. Los autores revisan las vías mecánicas que impulsan los beneficios de cada clase de fármacos y revisan los efectos adversos de estos fármacos en pacientes con ERC y DM2.
- Los autores brindan orientación práctica sobre el uso oportuno y apropiado de estas clases de medicamentos dentro de un modelo de atención colaborativa que involucra a cardiólogos, nefrólogos, endocrinólogos y médicos de atención primaria para garantizar el manejo adecuado de los pacientes con ERC y DM2.

## Depresión y enfermedad cardiovascular

Rajan S, McKee M, Rangarajan S, Bangdiwala S, Rosengren A, Gupta R, et al; **Association of Symptoms of Depression With Cardiovascular Disease and Mortality in Low-, Middle-, and High-Income Countries.** *JAMA Psychiatry.* 2020. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.1351



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

Este estudio de cohorte multicéntrico basado en la población se realizó entre enero de 2005 y junio de 2019 (seguimiento medio, 9,3 años) e incluyó a 370 comunidades urbanas y 314 comunidades rurales de 21 países económicamente diversos de los 5 continentes. Se inscribieron participantes elegibles de entre 35 y 70 años. El análisis comenzó en febrero de 2018 y finalizó en septiembre de 2019. Cuatro o más síntomas depresivos autoinformados de la Short-Form Composite International Diagnostic Interview.

Resultados principales, incidencia de ECV, mortalidad por todas las causas y una medida combinada de ECV incidente o mortalidad por todas las causas.

De 145,862 participantes, 61,235 (58%) eran hombres y la edad media (DE) fue de 50.05 (9.7) años. De ellos, 15,983 (11%) informaron 4 o más síntomas depresivos al inicio del estudio. La depresión se asoció con ECV incidente (HR instantáneos, 1.14; IC del 95%, 1.05-1.24), mortalidad por todas las causas (HR, 1.17; IC del 95%, 1.11-1.25), el resultado combinado de ECV/mortalidad (HR 1.18; IC del 95%, 1.11-1.24), infarto de miocardio (HR, 1.23; IC 95%, 1.10-1.37) y muerte no cardiovascular (HR, 1.21; IC 95%, 1.13-1.31) en modelos multivariantes. El riesgo del resultado combinado aumentó progresivamente con el número de síntomas, siendo más alto

en aquellos con 7 síntomas (HR, 1.24; IC del 95%, 1.12-1.37) y más bajo con 1 síntoma (HR, 1.05; IC del 95%, 0.92 -1.19; P para tendencia <0.001). Las asociaciones entre tener 4 o más síntomas depresivos y el resultado combinado fueron similares en 7 regiones geográficas diferentes y en países de todos los niveles económicos, pero fueron más fuertes en las zonas urbanas (HR, 1.23; IC del 95%, 1.13-1.34) en comparación con las rurales (HR 1.10; IC del 95%, 1.02-1.19) comunidades (P de interacción = 0.001) y en hombres (HR, 1.27; IC del 95%, 1.13-1.38) en comparación con las mujeres (HR, 1.14; IC del 95%, 1.06- 1.23; P para interacción <0.001).

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

### PUNTOS CLAVE

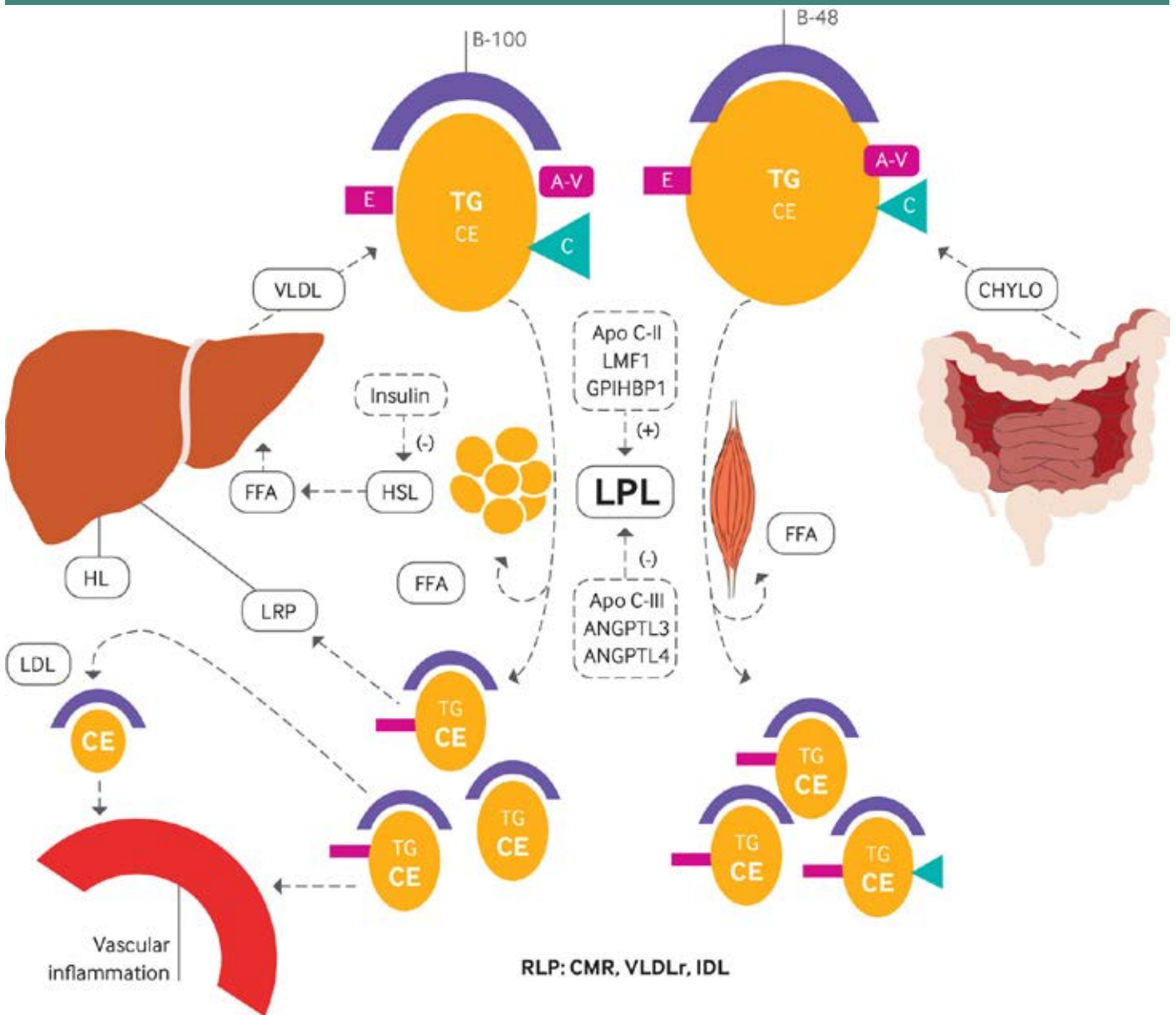
**Pregunta** ¿Varía el mayor riesgo de incidencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad en adultos de mediana edad con síntomas depresivos entre los países y dentro de ellos?

**Hallazgos** En este estudio de cohorte de 21 países y 145,862 participantes, los eventos cardiovasculares y la muerte aumentaron en un 20% en las personas con 4 o más síntomas depresivos en comparación con las personas que no los tenían. El riesgo relativo aumentó en los países en todos los niveles económicos, pero fue más del doble en las zonas urbanas que en las rurales.

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

# Manejo de la hipertrigliceridemia

Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ* 2020;371:m3109 | doi: 10.1136/bmj.m3109



Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins (TGRL).

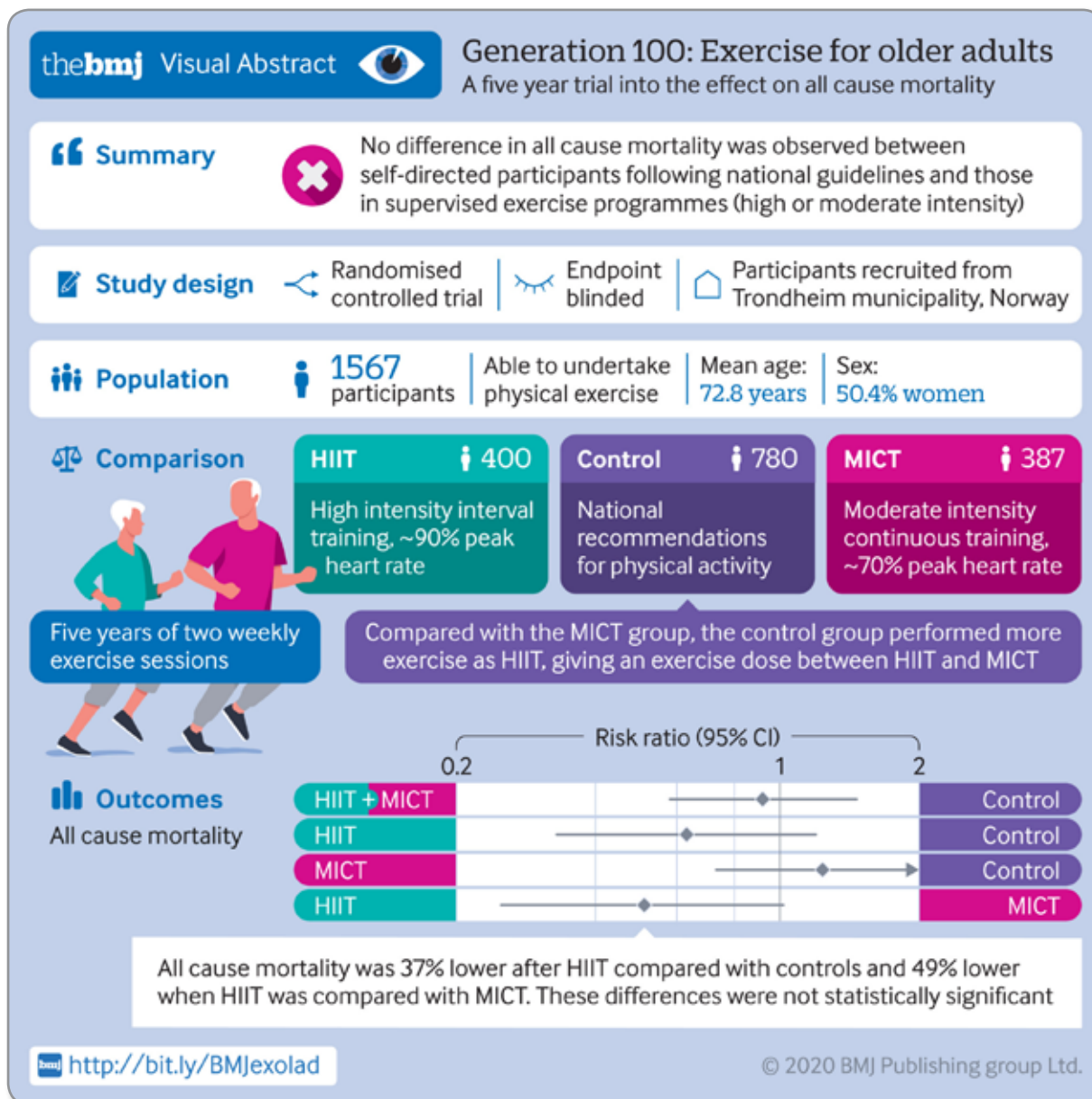
La hipertrigliceridemia es una de las anomalías lipídicas más comunes encontradas en la práctica clínica. Se han identificado muchos trastornos monogénicos que causan hipertrigliceridemia grave, pero en la mayoría de los pacientes las elevaciones de los triglicéridos son el resultado de una combinación de múltiples variaciones genéticas con pequeños efectos y factores ambientales.

Las causas secundarias comunes incluyen obesidad, diabetes no controlada, abuso de alcohol y varias drogas de uso común. Es importante corregir estos factores y optimizar las opciones de estilo de vida, incluida la modificación de la dieta, antes de comenzar el tratamiento farmacológico.

El objetivo del tratamiento farmacológico es reducir el riesgo de pancreatitis en pacientes con hipertrigliceridemia grave y enfermedad cardiovascular en aquellos con hipertrigliceridemia moderada. Esta revisión analiza las diversas causas genéticas y adquiridas de la hipertrigliceridemia, así como las estrategias de manejo actuales. Se examina la evidencia que respalda los diferentes enfoques farmacológicos y no farmacológicos para tratar la hipertrigliceridemia y se presenta una estrategia de manejo paso a paso fácil de adoptar.

## Efecto del ejercicio sobre la mortalidad total

Stensvold D, Viken H, Steinshamn SL, Dalen H, Støylen A, Loennechen JP, et al. **Effect of exercise training for five years on all cause mortality in older adults—the Generation 100 study: randomised controlled trial** *BMJ* 2020;371:m3485. Published 07 October 2020



El objetivo fue evaluar el efecto de cinco años de entrenamiento físico supervisado en comparación con las recomendaciones de actividad física sobre la mortalidad en adultos mayores (70-77 años).

Ensayo controlado aleatorio en población general de adultos mayores en Trondheim, Noruega, en 1,567 de 6,966 personas nacidas entre 1936 y 1942, que fueron asignados al azar a dos sesiones semanales de entrenamiento en intervalos de alta intensidad a aproximadamente el 90% de la frecuencia cardíaca máxima (HIIT, n = 400), entrenamiento continuo de intensidad moderada a aproximadamente el 70% de la frecuencia cardíaca máxima (MICT, n = 387), o seguir las directrices nacionales de actividad física (n = 780; grupo de control); todo durante cinco años.

El resultado principal fue mortalidad por todas las causas. Una hipótesis exploratoria fue que HIIT reduce la mortalidad más que MICT. La edad media de los 1,567 participantes (790 mujeres) fue de 72.8 (DE 2.1) años. En general, el 87,5% de los participantes informaron tener buena salud en general, y el 80% informaron niveles de actividad física medios o altos al inicio del estudio. La mortalidad por todas las causas no difirió entre el grupo de control y el grupo combinado de MICT y HIIT. Cuando se analizaron MICT y HIIT por separado, con el grupo de control como referencia (mortalidad observada del 4.7%), se observó una reducción del riesgo absoluto de 1.7 puntos porcentuales después del HIIT (HR 0.63, IC del 95%: 0.33 a 1.20) y un valor absoluto aumento del riesgo de 1.2 puntos porcentuales después de MICT (1.24, 0.73

a 2.10). Cuando se comparó el HIIT con el MICT como grupo de referencia, se observó una reducción del riesgo absoluto de 2.9 puntos porcentuales (0.51; 0.25 a 1.02) para la mortalidad por todas las causas. Los participantes de control eligieron realizar más actividad física como HIIT que la actividad física realizada por los participantes en el grupo MICT. Esto significó que los controles lograron una dosis de ejercicio a una intensidad entre los grupos MICT y HIIT.

En conclusión, este estudio sugiere que la combinación de MICT y HIIT no tiene ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas en comparación con los niveles de actividad física recomendados. Sin embargo, observamos una tendencia de mortalidad por todas las causas más baja después del HIIT en comparación con los controles y el MICT.

# Sal y enfermedad cardiovascular

O'Donnell M, Mente A, Alderman MH, Brady AJB, Diaz R, Gupta R, et al. **Salt and Cardiovascular Disease: Insufficient Evidence to Recommend Low Sodium Intake** *Eur Heart J* 2020 Sep 14;41(35)3363-3373



Varias guías de presión arterial recomiendan una ingesta baja de sodio (<2,3 g/día, 100 mmol, 5,8 g/día de sal) para toda la población, con la premisa de que las reducciones en la ingesta de sodio, independientemente de los niveles, reducirán la presión arterial y, a su vez, disminuyen la aparición de enfermedades cardiovasculares.

Estas guías se han desarrollado sin intervenciones efectivas para lograr una ingesta baja sostenida de sodio en individuos que viven en libertad, sin un método factible para estimar la ingesta de sodio de manera confiable en los individuos y sin evidencia de alta calidad de que la ingesta baja de sodio reduce los eventos CV (en comparación con la ingesta moderada). En esta revisión, examinan si la recomendación de una ingesta baja de sodio, alcanzada por los paneles de guías actuales, está respaldada por evidencia sólida.

Esta revisión proporciona un contrapunto a la recomendación actual para la ingesta baja de sodio y sugiere que un objetivo específico de ingesta baja de sodio (p. Ej., <2.3 g/día) para los individuos puede ser inviable, de efecto incierto sobre otros factores dietéticos y de efectividad no probada en la reducción de enfermedades CV. Sostienen que la evidencia actual, a pesar de las limitaciones metodológicas, sugiere que la mayoría de la población mundial consume un rango moderado de sodio en la dieta (2.3-4.6 g/día; 1-2 cucharaditas de sal) que no está asociado con un mayor riesgo CV, y que el riesgo de enfermedad CV aumenta cuando la ingesta de sodio supera los 5 g/día. Si bien la evidencia actual tiene limitaciones, y existen diferencias de opinión en la interpretación de la evidencia existente, es razonable, basándose en estudios observacionales,

## MENSAJE PARA LLEVAR

- Los autores revisaron la evidencia que respalda las pautas actuales de PA que recomiendan la limitación de la ingesta de sodio a <2.3 g/día. Este nivel de ingesta baja de sodio puede ser inviable y tiene una eficacia no probada para la reducción de las enfermedades CV. La mayor parte de la población mundial consume una cantidad moderada de sodio cada día (1 a 2 cucharaditas), que es menos de los 5 g/día asociados con un mayor riesgo CV.
- Un objetivo recomendado a nivel de población de ingesta de sal <5 g/día es razonable mientras se esperan los resultados de los ensayos controlados aleatorios que evalúan la asociación entre la reducción de la ingesta de sodio y la incidencia de enfermedad CV.

# Efectos de los anticonceptivos sobre parámetros metabólicos

Silva-Bermudez LS, Toloza FJK, Perez-Matos MC, de Souza RJ, Banfield L, Vargas-Villanueva A et al. **Effects of oral contraceptives on metabolic parameters in adult premenopausal women: a meta-analysis.** *Endocrine Connections* 2020

El objetivo fue estimar el efecto de los anticonceptivos orales (AO) que contienen diferentes progestágenos en los parámetros del metabolismo de lípidos y carbohidratos a través de un sistema revisión y metanálisis.

Se realizó en mujeres premenopáusicas de 18 años o más que recibieron tratamiento oral anticonceptivo que contienen clormadinona, ciproterona, drospirenona, levonorgestrel, desogestrel, dienogest, gestodeno o norgestimato, durante al menos 3 meses. Las variables fueron cambios en los lípidos plasmáticos, IMC, resistencia a la insulina y glucosa plasmática. Buscaron en MEDLINE y EMBASE ensayos aleatorios y estimaron el cambio dentro del grupo agrupado en cada variable de resultado mediante un modelo de efectos aleatorios. Realizaron análisis de subgrupos por duración del estudio (<12 meses frente a ≥12 meses) y estado de síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Ochenta y dos ensayos clínicos cumplieron con los criterios de inclusión. Todas las progestinas (excepto dienogest) aumentaron los TG plasmáticos, que van desde 12.1 mg/dL para levonorgestrel (P <0.001) a 35.1 mg/dL de clormadinona (P <0.001). La mayoría de las progestinas también aumentaron el cHDL, con el mayor efecto observado para la clormadinona (+9.6 mg/dL, P <0.001) y drospirenona (+7.4 mg/dL, P <0.001). Mientras tanto, el levonorgestrel disminuyó el cHDL en 4.4 mg/dL (P <0.001). Levonorgestrel (+6.8 mg/dL, P <0.001) y norgestimato (+11.5 mg/dL, P = 0.003) aumentó el cLDL, mientras que el dienogest lo redujo (-7,7 mg/dL, p = 0,04). Ciproterona ligeramente glucosa plasmática reducida. Ninguna de las progestinas afectó el IMC o HOMA-IR. Resultados similares se observaron en subgrupos definidos por SOP o duración del estudio.

En conclusión, la mayoría de las progestinas aumentan tanto los TG como el cHDL, su efecto sobre el cLDL varía ampliamente. Los OC tienen efectos mínimos o nulos sobre el IMC, el HOMA-IR y la glucemia. Las progestinas antiandrógeno dienogest y ciproterona mostraron el perfil metabólico más favorable, mientras que levonorgestrel mostró el menos favorable.



## PRE-D Trial: Efectos de la dapagliflozina, metformina o ejercicio en la variabilidad glicémica

Færch K, Blond MB, Bruhn L, Amadi H, Vistisen D, Clemmensen KB. **The effects of dapagliflozin, metformin or exercise on glycaemic variability in overweight or obese individuals with prediabetes (the PRE-D Trial): a multi-arm, randomised, controlled trial.** *Diabetologia* 2020, <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05306-1>

El objetivo era investigar la eficacia y seguridad a corto plazo de tres intervenciones para reducir la glucosa en pacientes con sobrepeso o individuos obesos con prediabetes definida por HbA1c.

El ensayo PRE-D fue un ensayo aleatorizado, controlado, paralelo, de varios brazos, abierto y no ciego realizado en Steno Diabetes Center Copenhagen, Gentofte, Dinamarca. Ciento veinte participantes con IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, 30-70 años de edad y prediabetes (HbA1c 39-47 mmol/mol [5.7-6.4%]) fueron aleatorizados 1: 1: 1 a dapagliflozina (10 mg una vez al día), metformina (1700 mg diarios), ejercicio a intervalos (5 días/semana, 30 min/sesión) o control (estilo de vida habitual). Participantes se examinaron al inicio del estudio y a las 6, 13 y 26 semanas después de la asignación al azar. El resultado primario fue el cambio de 13 semanas en variabilidad glucémica (calculada como la amplitud media de las excursiones glucémicas [MAGE]) determinada utilizando una glucosa continua sistema de monitorización (diferencia mínima clínicamente importante preespecificada en MAGE ~30%).

Ciento doce participantes asistieron al examen a las 13 semanas y 111 asistieron a la visita de seguimiento en 26 semanas. En comparación con el grupo de control, hubo una pequeña disminución en MAGE en el grupo de dapagliflozina (17.1% [IC 95% 0.7, 30.8],  $p = 0.042$ ) y una reducción pequeña, no significativa, en el grupo de ejercicio (15.3% [IC 95% -1.2, 29.1],  $p = 0.067$ ), mientras que MAGE no se modificó en el grupo de metformina (0.1% [IC 95% -16.1, 19.4],  $p = 0.991$ ). En comparación con el grupo de metformina, MAGE fue 17.2% (95% CI 0.8, 30.9;  $p = 0.041$ ) más bajo en el grupo de dapagliflozina y 15.4% (95% CI -1.1, 29.1;  $p = 0.065$ ) menor en el grupo de ejercicio después de 13 semanas, sin diferencias entre el ejercicio y la dapagliflozina (2.2% [IC del 95%: -14.8; 22.5],  $p = 0.815$ ). Se produjo un evento adverso grave en el grupo de control (cáncer de pulmón).

En conclusión, el tratamiento con dapagliflozina y el ejercicio en intervalos conducen a mejoras pequeñas pero similares en variabilidad glucémica en comparación con el control y la terapia con metformina. La importancia clínica de estos hallazgos en la prediabetes es incierta.

## Mayor riesgo de eventos CV y mortalidad en personas con diabetes tipo 2 y multimorbilidad

Coles B, Zaccardi F, Hvid C, Davies MJ, Khunti K. **Cardiovascular Events and Mortality in People With Type 2 Diabetes and Multimorbidity: A Real World Study of Patients Followed Up to 19 Years** *Diabetes Obes Metab* 2020 Oct 07; [Epub Ahead of Print].

El objetivo fue cuantificar el riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular (ECV), la mortalidad por todas las causas y la mortalidad CV en pacientes con diagnóstico de DM2 y multimorbilidad.

Este estudio retrospectivo utilizó datos de atención primaria y secundaria en inglés para identificar 120,409 adultos con diagnóstico reciente de DM2 durante 2000-2018 con seguimiento hasta la muerte o el 31 de diciembre de 2018. Los pacientes se clasificaron según el nivel y tipo de multimorbilidad en el momento del diagnóstico de DM2 y el riesgo ajustado. Se calcularon las proporciones (HRa) para cada resultado.

Los resultados fueron, 66,977 (55.6%) pacientes tenían DM2 solamente, 37,894 (31.5%) pacientes tenían 1 comorbilidad, 11,357 (9.4%) pacientes tenían dos, 3,186 (2.6%) pacientes tenían tres y 995 (0.8%) pacientes tenían 4 o más. Las comorbilidades se asociaron con un aumento de la aHR para todos los resultados. En comparación con los pacientes con DM2 solamente, 19 años después del diagnóstico de DM2, la HRa para 4 o más comorbilidades fue de 2.57 [IC 95% 2.45-2.69] para un evento de ECV, 1.73 [1.68-1.78] para la mortalidad por todas las causas y 2.68 [2.52-2.85] para la mortalidad CV. El 83.2% (100,183) pacientes no tenían comorbilidades de ECV, 16,874 (14.0%) pacientes tenían 1 comorbilidad de ECV y 3,352 (2.8%) pacientes tenían 2 o más. En comparación con los pacientes sin comorbilidades de ECV, 19 años después del diagnóstico de DM2, la HRa para 2 o más comorbilidades de ECV fue 2.42 [2.35-2.49] para un evento de ECV, 1.44 [1.42-1.47] para la mortalidad por todas las causas y 2.44 [2.35-2.53].

En conclusión, en las personas con DM2, el nivel de multimorbilidad y, en particular, la multimorbilidad de las ECV aumentaron el riesgo de episodios posteriores de ECV, la mortalidad y la mortalidad CV.

### MENSAJES CLAVE

- Este estudio encontró que el nivel de multimorbilidad se asoció con un mayor riesgo y una aparición más temprana de un evento de enfermedad cardiovascular (ECV), mortalidad y mortalidad CV.
- Un año después del diagnóstico de DM 2, una sola comorbilidad se asoció con una HR ajustada de 1.68 para un evento de ECV, 1.78 para la mortalidad y 2.12 para mortalidad en comparación con pacientes con DM2 solamente; los riesgos correspondientes a los 19 años eran 1.31, 1.17, y 1.40.
- Una única comorbilidad de ECV asociada con una HR ajustada de 2.28 para un evento de ECV, 1.62 para la mortalidad y 2.62 para la mortalidad CV un año después del diagnóstico de DM2 en comparación a pacientes sin comorbilidades de ECV.
- Las comorbilidades de ECV impulsaron de manera desproporcionada la asociación con todos los resultados en comparación con comorbilidades no CVD.

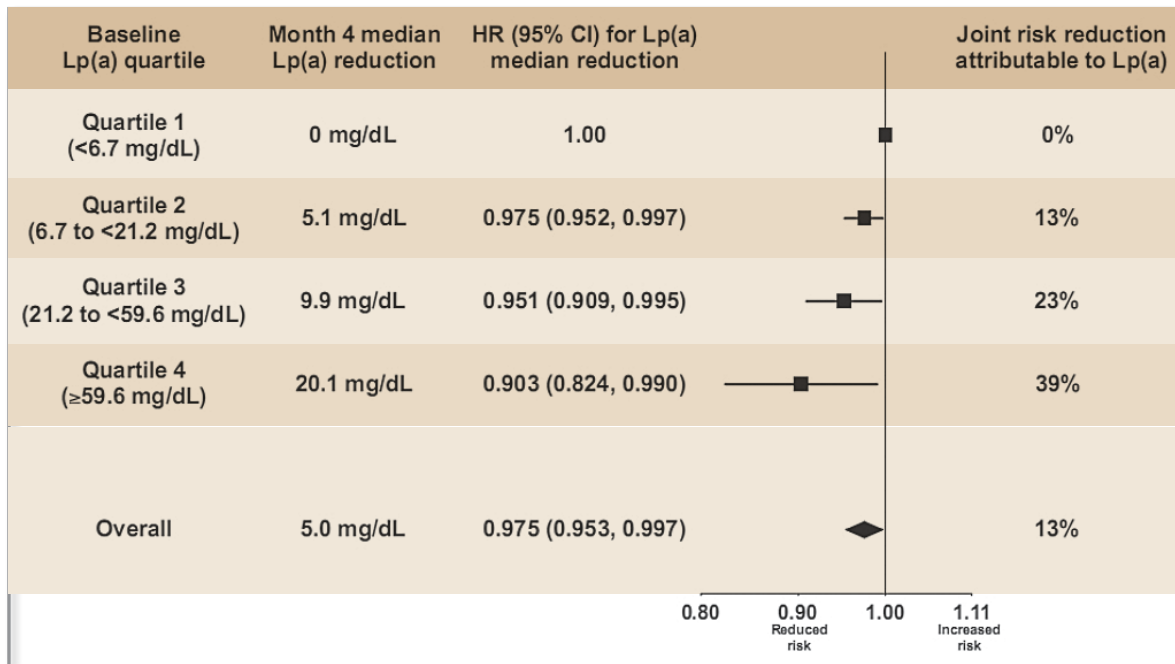
### MENSAJES PARA LLEVAR

- En este estudio retrospectivo de 120,409 adultos recién diagnosticados con DM 2 durante 2000-2018, los autores buscaron evaluar el riesgo de eventos de enfermedad CV, mortalidad CV y mortalidad por todas las causas. De estos pacientes, el 55.6% tenía DM 2 sola, el 31.5% tenía 1 comorbilidad, el 9.4% tenía 2 comorbilidades, el 2.6% tenía 3 comorbilidades y el 0.8% tenía 4 o más comorbilidades. A los 19 años después del diagnóstico de DM, la HR ajustada para 4 o más comorbilidades fue de 2.57 para un evento de enfermedad CV, 1.73 para la mortalidad por todas las causas y 2.68 para la mortalidad CV. En general, el 83.2% no tenía comorbilidades CV, el 14% tenía 1 comorbilidad CV y el 2.8% tenía 2 o más comorbilidades CV. A los 19 años después del diagnóstico de DM, la HR ajustada para 2 o más comorbilidades fue 2.42.
- Estos hallazgos demuestran el impacto de la multimorbilidad CV en un mayor riesgo de eventos posteriores de enfermedad CV, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas.



# Lipoproteína (a) Disminución por Alirocumab y eventos CV totales

Szarek M, Bittner VA, Aylward P, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Diaz R, et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *European Heart Journal* (2020) 00, 1–11



La concentración de lipoproteína (a) se asocia con los primeros eventos CV en los ensayos clínicos. Se desconoce si esta relación es válida para los eventos totales (primeros y posteriores). En el estudio ODYSSEY OUTCOMES en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) reciente, el inhibidor de proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 alirocumab redujo la lipoproteína (a), el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y los eventos CV en comparación con placebo. Este análisis post hoc determinó si los niveles basales y los cambios inducidos por alirocumab en la lipoproteína (a) y el LDL-C [corregido para el colesterol de la lipoproteína (a)] predecían de forma independiente los eventos cardiovasculares totales.

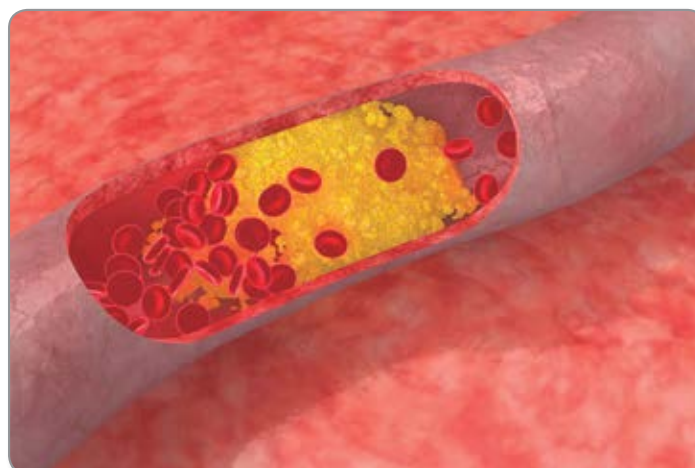
Los eventos cardiovasculares (CV) incluyeron muerte CV, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria inducida por isquemia, eventos de enfermedad arterial periférica y tromboembolismo venoso. Los modelos de riesgos proporcionales estimaron las relaciones entre la lipoproteína (a) inicial y los eventos CV totales en el grupo de placebo, los efectos del tratamiento con alirocumab sobre los eventos CV totales por lipoproteína (a) inicial y las relaciones entre la reducción de las lipoproteínas (a) con alirocumab y el riesgo subsiguiente de eventos CV. La lipoproteína (a) basal predijo eventos CV totales con placebo, mientras que los niveles más altos de lipoproteína (a) basal se asociaron con una mayor reducción en los eventos CV totales con alirocumab (HR P trend = 0,045). Las reducciones inducidas por alirocumab en la lipoproteína (a) (mediana -5.0 [-13.6, 0] mg/dL) y LDL-C corregido (mediana -51.3 [-67.1, -34.0] mg/dL) predijeron de forma independiente un menor riesgo de enfermedad CV total eventos. Cada reducción de 5 mg/dL en la lipoproteína (a) pre-

dijo una reducción relativa del 2.5% en los eventos CV.

En conclusión, la lipoproteína (a) basal predijo el riesgo de eventos CV totales y la reducción del riesgo con alirocumab. La reducción de las lipoproteínas (a) contribuyó de forma independiente a la reducción de los eventos CV, lo que respalda el concepto de lipoproteínas (a) como un objetivo de tratamiento después del SCA.

### MENSAJE PARA LLEVAR

- Estos autores evaluaron la relación entre la lipoproteína (a) y los eventos CV totales (definidos como muerte CV, infarto de miocardio no fatal, ictus, hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria inducida por isquemia, eventos de enfermedad arterial periférica y tromboembolismo venoso) en el ensayo ODYSSEY OUTCOMES de alirocumab versus placebo en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) reciente. En el grupo de placebo, la lipoproteína (a) basal predijo eventos CV totales. En pacientes con mayor nivel de lipoproteína (a) basal, el uso de alirocumab se asoció con una mayor reducción en los eventos CV totales. Las reducciones de lipoproteína (a) inducidas por alirocumab y el C-LDL corregido fueron predictivos de forma independiente de la reducción del riesgo de eventos CV totales, con una reducción relativa del 2.5% en los eventos CV por cada reducción de 5 mg/dL de lipoproteína (a).
- El riesgo de eventos CV totales se predijo mediante la lipoproteína (a) basal. La lipoproteína (a) basal también predijo la reducción del riesgo con alirocumab. La reducción de la lipoproteína (a) con alirocumab contribuyó de forma independiente a la reducción de eventos CV. El estudio apoya el concepto de lipoproteína (a) como un objetivo de tratamiento después de SCA.



# Polifarmacia en adultos mayores hospitalizados por insuficiencia cardíaca



Unlu O, Levitan EB, Reshetnyak E, Kneifati-Hayek J, Diaz I, Archambault A, et al. **Polypharmacy in Older Adults Hospitalized for Heart Failure.** *Circ Heart Fail* 2020 Oct 13; [EPub Ahead of Print].

A pesar del daño potencial que puede resultar de la polifarmacia, los datos del mundo real sobre la polifarmacia en el contexto de la insuficiencia cardíaca (IC) son limitados. Buscaron abordar esta brecha de conocimiento mediante el estudio de adultos mayores hospitalizados por IC derivado del estudio REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke).

Examinamos a 558 adultos mayores de 65 años o más con hospitalizaciones por IC adjudicadas de 380 hospitales en los Estados Unidos. Recopilaron y examinaron datos de la evaluación inicial de REGARDS, las historias clínicas de hospitalizaciones adjudicadas por HF, la base de datos de la encuesta anual de la Asociación Estadounidense de Hospitales y el sitio web de comparación de hospitales de Medicare. Contaron el número de medicamentos tomados al ingreso y al alta hospitalaria; y clasificó cada medicamento como relacionado con la IC, no relacionado con la IC CV o no relacionado con el sistema CV.

La gran mayoría de los participantes (84% al ingreso y 95% al alta) tomaron  $\geq 5$  medicamentos; y el 42% al ingreso y el 55% al alta tomaron  $\geq 10$  medicamentos. La prevalencia de tomar  $\geq 10$  medicamentos (polifarmacia) aumentó durante el período de estudio. A medida que aumentó el número total de medicamentos, el número de medicamentos no CV aumentó más rápidamente que el número de medicamentos CV relacionados o no relacionados con la IC.

En conclusión, definir polifarmacia como tomar  $\geq 10$  medicamentos podría ser más ideal en la población con insuficiencia cardíaca, ya que la mayoría de los pacientes ya toman  $\geq 5$  medicamentos. La polifarmacia es común tanto al ingreso como al alta hospitalaria y su prevalencia aumenta con el tiempo. La mayoría de los medicamentos que toman los adultos mayores con insuficiencia cardíaca son medicamentos no CV. Existe la necesidad de desarrollar estrategias que puedan mitigar los efectos negativos de la polifarmacia entre los adultos mayores con IC.

## ¿QUÉ ES NUEVO?

- Polifarmacia, definida como tomar  $\geq 10$  medicamentos aquí, es común en pacientes mayores hospitalizados por insuficiencia cardíaca.

- La prevalencia de polifarmacia aumenta después de una hospitalización por insuficiencia cardíaca, y ha aumentado entre 2003 y 2014.
- La mayoría de los medicamentos recetados a personas mayores los adultos con insuficiencia cardíaca no son medicamentos CV.

## ¿CUÁLES SON LAS IMPLICACIONES CLÍNICAS?

- Un límite de 10 medicamentos para identificar la polifarmacia puede ser óptimo para identificar adultos mayores con insuficiencia cardíaca con mayor riesgo de daños relacionados con alta carga de medicación.
- Se necesitan estrategias para mitigar los posibles efectos negativos de la polifarmacia en adultos mayores con insuficiencia cardíaca.
- La reconciliación y optimización de los medicamentos no cardiovasculares podría ayudar a reducir la medicación sobrecargan e impactan indirectamente el uso de la terapia médica dirigida por guías para la insuficiencia cardíaca.

## MENSAJE PARA LLEVAR

- Los investigadores examinaron los registros médicos de 558 adultos mayores ( $\geq 65$  años) hospitalizados por insuficiencia cardíaca (IC) de 380 hospitales en los Estados Unidos. Se evaluaron los medicamentos tomados en el momento del ingreso y el alta hospitalaria, y cada uno se clasificó como relacionado con la IC, no relacionado con la IC CV o no relacionado con el CV. La gran mayoría de los pacientes tomaba 5 o más medicamentos (84% al ingreso y 95% al alta). Un número considerable tomaba 10 o más medicamentos (42% al ingreso y 55% al alta); la prevalencia de quienes tomaban 10 o más medicamentos aumentó con el tiempo.
- Los autores abogan por definir la polifarmacia en pacientes con IC como la toma de 10 o más medicamentos, ya que la mayoría de los pacientes con IC ya toman 5 o más. El estudio encontró que la polifarmacia es común en pacientes hospitalizados por IC y que la mayoría de los medicamentos que se toman no están relacionados con el sistema CV. Los autores también abogaron por el desarrollo de estrategias para mitigar los efectos de la polifarmacia entre los adultos mayores con IC.

# Riesgo de mortalidad por todas las causas y por enfermedades cardiovasculares con la diabetes de inicio temprano

Kim SM, Lee G, Choi S, Kim K, Jeong S-M, Son JS, et al. **Association of early-onset diabetes, prediabetes and early glycaemic recovery with the risk of all-cause and cardiovascular mortality.** *Diabetologia* volume 63, pages 2305–2314(2020)

La creciente incidencia de diabetes entre los adultos jóvenes es una carga de morbilidad; sin embargo, los efectos de la diabetes de inicio temprano, la prediabetes y la recuperación glucémica sobre la ECV o la mortalidad siguen sin estar claros. El objetivo fue investigar la asociación de estos factores con la mortalidad por todas las causas a 10 años, la mortalidad por ECV y la incidencia de ECV en adultos jóvenes coreanos.

Este estudio de cohorte extenso y longitudinal incluyó datos de la base de datos de información sanitaria nacional del Servicio Nacional de Seguros de Salud de Corea; Se incluyeron 2,502.375 adultos jóvenes de 20 a 39 años sin DM y ECV al inicio del estudio. El estado glucémico se midió dos veces, primero en 2002-2003 y segundo en 2004-2005. Los cambios en los niveles de glucosa en ayunas se evaluaron de acuerdo con el estado de glucosa en ayunas: glucosa en ayunas normal (NFG; <5,5 mmol/L), glucosa en ayunas

alterada (IFG; 5,5-6,9 mmol/L) y glucosa en ayunas para diabéticos (DFG; ≥7,0 mmol/L). Los resultados primarios fueron el riesgo de mortalidad por todas las causas y por ECV. El resultado secundario fue la incidencia de ECV, incluido el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular. Todos los resultados surgieron del período de seguimiento de 10 años del 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2015.

Las personas con NFG al inicio del estudio, que posteriormente fueron diagnosticadas recientemente con DM y prediabetes (IFG), tuvieron un aumento de la mortalidad por todas las causas (HR [IC del 95%] 1.60 [1.44, 1.78] y 1.13 [1.09, 1.18], respectivamente) e incidencia de ECV (1.13 [1.05, 1.23] y 1.04 [1.01, 1.07], respectivamente). En aquellos con DFG al inicio del estudio, la recuperación temprana a NFG e IFG se asoció con una disminución de la mortalidad por todas las causas (0.57 [0.46, 0.70] y 0.65 [0.53, 0.81], respectivamente) y la incidencia de ECV (0.70 [0.60, 0.81] y 0.78 [0.66, 0.91], respectivamente). Entre los pacientes con IFG al inicio del estudio, la recuperación temprana a NFG se asoció con una disminución de la mortalidad por ECV (0.74 [0.59, 0.93]).

En conclusión, la diabetes o prediabetes de aparición temprana aumentaron los riesgos de ECV y la mortalidad por todas las causas después de los 10 años de seguimiento. Además, la recuperación de la hiperglucemia podría reducir el riesgo subsecuente de 10 años de incidencia de ECV y mortalidad por todas las causas.

### MENSAJE PARA LLEVAR

- Este estudio evaluó la asociación entre la DM de aparición temprana, la prediabetes y la recuperación glucémica en la mortalidad por todas las causas a 10 años, la mortalidad por enfermedades CV y la incidencia de ECV en adultos jóvenes de Corea. Los resultados mostraron un aumento de la mortalidad por todas las causas y la incidencia de ECV en aquellos con DM recién diagnosticada y prediabetes, respectivamente. En los pacientes que tenían glucosa en ayunas para diabéticos al inicio del estudio, hubo una disminución en la mortalidad por todas las causas con recuperación temprana a la glucosa en ayunas normal y alterada. La recuperación temprana de la glucosa en ayunas normal también se asoció con una disminución de la mortalidad por ECV entre los pacientes con alteración de la glucosa en ayunas al inicio del estudio.
- Los autores del estudio concluyen que existe un mayor riesgo de ECV y mortalidad por todas las causas después de 10 años en personas con DM o prediabetes de inicio temprano. Además, hubo una reducción en el riesgo de 10 años de incidencia de ECV y mortalidad por todas las causas con la recuperación de la hiperglucemia.



## Tiempo en rango en relación con la mortalidad por todas las causas y CV en pacientes con DM 2

Lu J, Wang C, Shen Y, Chen L, Zhang L, Cai J, Lu W, et al. **Time in Range in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study.** *Diabetes Care* 2020 Oct23, 2020; dc201862. <https://doi.org/10.2337/dc20-1862>

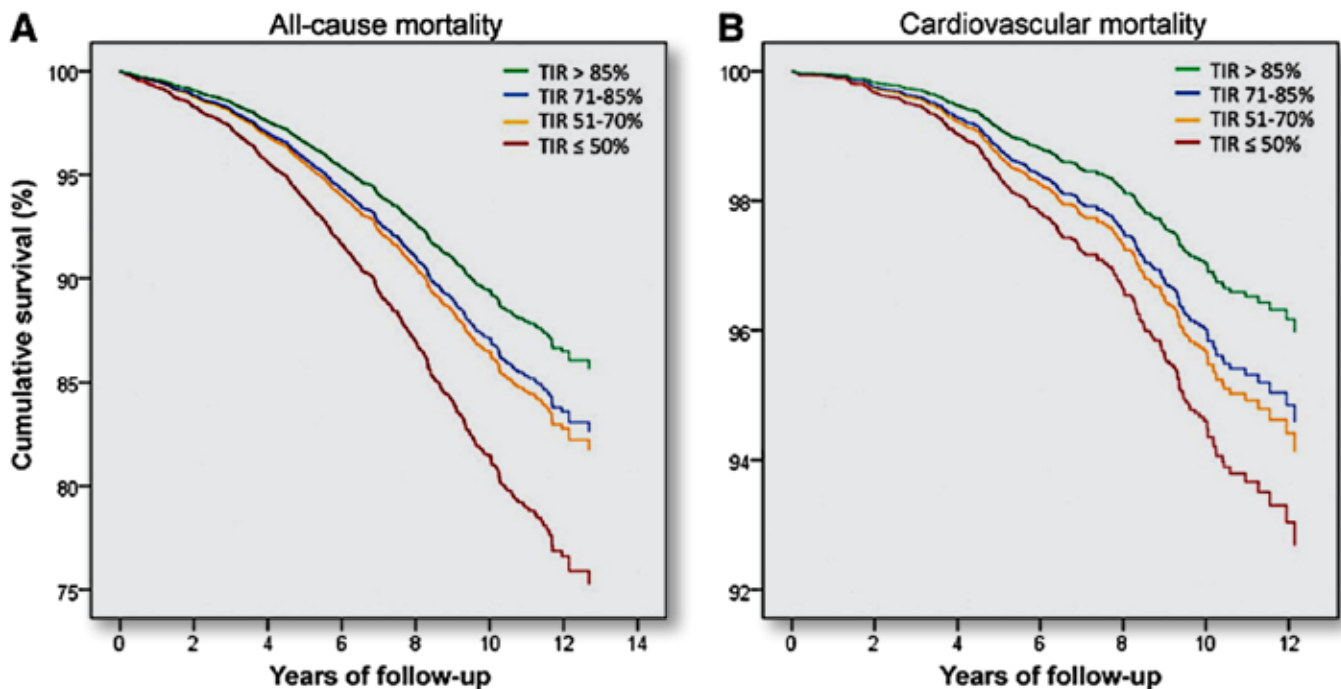


Figure 1—Multivariate-adjusted cumulative survival curves of all-cause (A) and cardiovascular (B) mortality by different levels of TIR. Adjusted for age, sex, BMI, diabetes duration, systolic blood pressure, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol, smoking status, history of cancer and CVDs, and using antihypertensive drugs, aspirin, and statins.

Existe una creciente evidencia que vincula el tiempo en rango (TIR), una métrica emergente para evaluar el control glucémico, con los resultados relacionados con la DM. El objetivo fue investigar la asociación entre TIR y mortalidad en pacientes con DM 2.

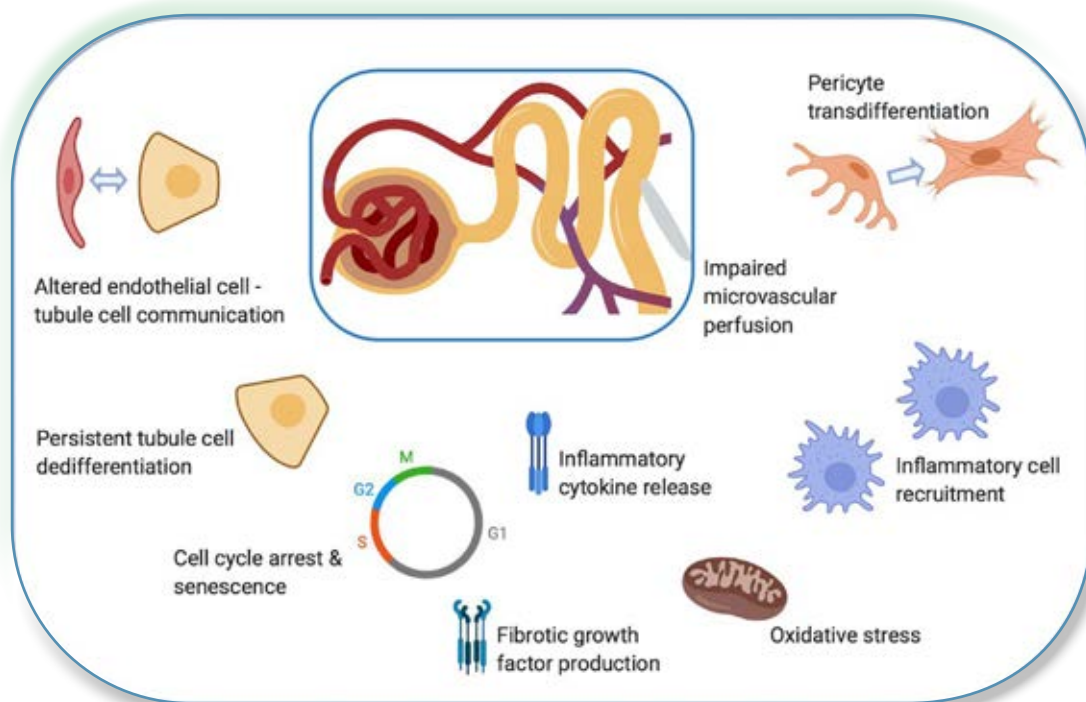
Se incluyó un total de 6,225 pacientes adultos con DM 2 desde enero de 2005 hasta diciembre de 2015 de un solo centro en Shanghai, China. La TIR se midió con monitorización continua de la glucosa al inicio del estudio, y los participantes se estratificaron en cuatro grupos por TIR: > 85%, 71-85%, 51-70% y ≤50%. Se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para estimar la asociación entre diferentes niveles de TIR y los riesgos de mortalidad por todas las causas y por enfermedades cardiovasculares (ECV).

La edad media de los participantes fue de 61.7 años al inicio del estudio. Durante una media de seguimiento de 6.9 años, se identificaron 838 muertes, 287 de las cuales se debieron a ECV. Los HR multivariable ajustados asociados con diferentes niveles de TIR (> 85% [grupo de referencia], 71-85%, 51-70% y ≤50%) fueron 1.00, 1.23 (IC del 95%: 0.98-1.55), 1.30 (IC del 95% 1.04-1.63) y 1.83 (IC del 95% 1.48-2.28) para la mortalidad por todas las causas ( P para la tendencia <0,001) y 1,00, 1,35 (IC del 95% 0,90-2,04), 1.47 (IC del 95% 0.99 –2.19) y 1.85 (IC del 95%: 1.25–2.72) para la mortalidad por ECV ( P para la tendencia = 0.015), respectivamente.

En conclusión, el estudio actual indicó una asociación de TIR más baja con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y por ECV entre los pacientes con DM 2, lo que respalda la validez de TIR como un marcador sustituto de resultados clínicos adversos a largo plazo.

# Lesión renal aguda: una auténtica complicación de la diabetes

Advani A. Acute Kidney Injury: A Bona Fide Complication of Diabetes *Diabetes* 2020; 69:2229–2237 | <https://doi.org/10.2337/db20-0604>



Mechanisms by which AKI can lead to CKD. Cellular and molecular mechanisms that promote transition from AKI to CKD include the following: inflammatory cell recruitment and retention, release of proinflammatory cytokines and profibrotic growth factors by tubule epithelial cells with resultant extracellular matrix deposition, persistent oxidative stress, cell-cycle arrest in tubule epithelial cells and stress-induced premature senescence, persistent tubule epithelial cell dedifferentiation, altered communication between endothelial cells of the peritubular capillaries and tubule epithelial cells, pericyte transdifferentiation, and impaired microvascular perfusion.

El panorama de la enfermedad renal en la diabetes ha cambiado. El dogma clásico de la “nefropatía diabética” que progresa a través de las etapas de la albuminuria, lo que lleva a una disminución en la tasa de filtración glomerular y a la enfermedad renal en etapa terminal (ERT), ha sido reemplazada por una comprensión más matizada de la naturaleza compleja y heterogénea de la enfermedad renal en la diabetes.

Paralelamente a esta evolución, las definiciones estandarizadas han dado como resultado una creciente apreciación de que la lesión renal aguda (LRA) está aumentando rápidamente en su incidencia y que las personas con diabetes tienen muchas más probabilidades de desarrollar LRA que las personas sin diabetes. Aquí, se propone que la LRA debe considerarse una complicación de la diabetes junto con otras complicaciones que, de manera similar,

no encajan perfectamente en el paradigma histórico microvascular / macrovascular.

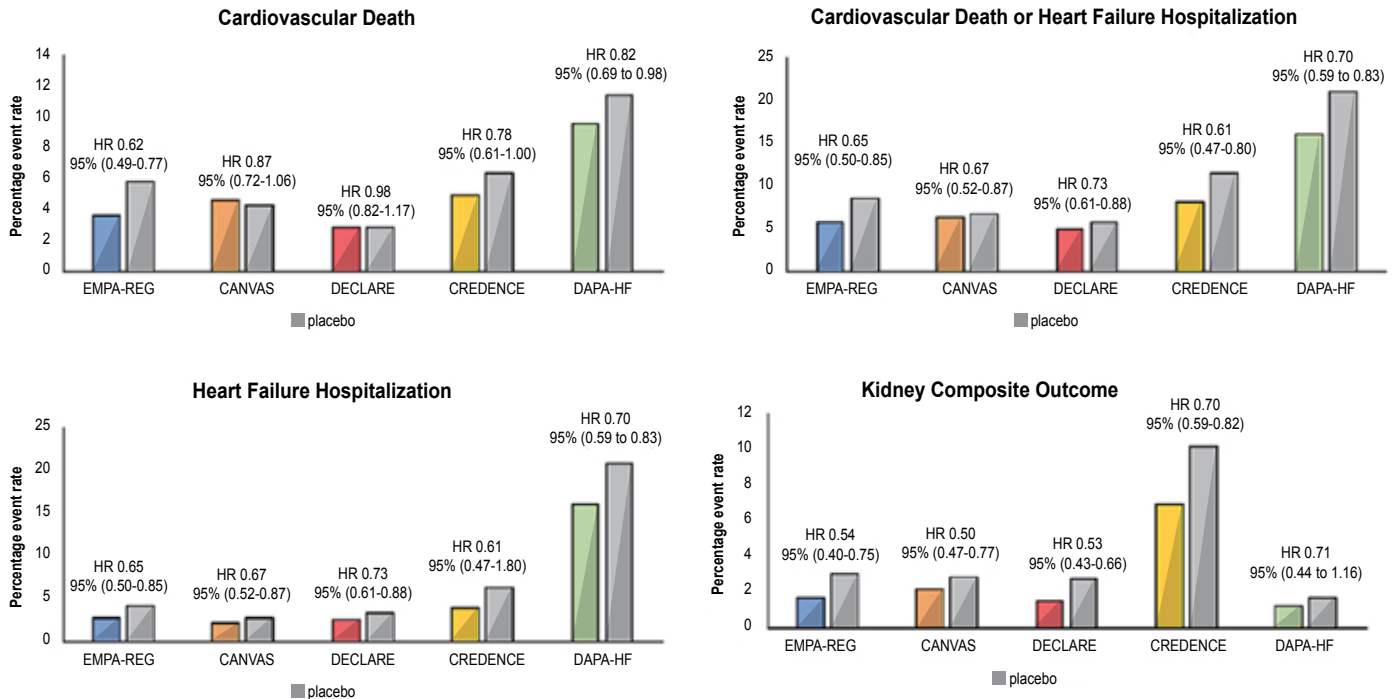
En este artículo, se da un vistazo a la evidencia que indica que la diabetes es un factor de riesgo importante para la LRA y revisamos las causas de este mayor riesgo. Consideramos las implicaciones a largo plazo de la LRA en la diabetes y su posible contribución al desarrollo futuro de la enfermedad renal crónica, la ERT y la mortalidad.

Finalmente, miran hacia el futuro en estrategias para identificar mejor a las personas en riesgo de LRA y para desarrollar nuevos enfoques para mejorar los resultados de la LRA. El reconocimiento de la LRA como una complicación auténtica de la diabetes debería abrir nuevas vías de investigación que, en última instancia, pueden mejorar las perspectivas de las personas que viven con diabetes y están en riesgo de enfermedad renal.



## Protección cardiorenal con los nuevos agentes antidiabéticos: AHA

Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH, Staruschenko A, Sharp JA, Singh RR, et al. **Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease A Scientific Statement From the American Heart Association.** *Circulation.* 2020; 142:00–00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000920



La enfermedad renal crónica (ERC) con diabetes tipo 2 (DM2) es un importante problema de salud pública, lo que resulta en importantes y resultados adversos renales en todo el mundo. A pesar del uso generalizado de las terapias estándar para la ERC con DM2 durante las últimas décadas, las tasas de progresión a la enfermedad renal en etapa terminal siguen siendo altas sin impacto beneficioso en la carga que la acompaña de enfermedad cardiovascular.

El advenimiento de las clases más nuevas de agentes antihiper glucémicos, incluidos los inhibidores de SGLT2 (cotransportador de glucosa y sodio 2) y GLP-1 agonistas del receptor (péptido 1 similar al glucagón), han cambiado el panorama de opciones terapéuticas para pacientes con ERC con DM2, con demostración de reducciones significativas en los eventos adversos cardiovasculares y la progresión a la enfermedad renal en etapa terminal.

Existen varios mecanismos potenciales a través de que estos efectos beneficiosos se logran en ambas clases de fármacos, que pueden ser independientes de sus efectos antihiper glucémicos. Esta declaración científica resume la literatura actual sobre la protección cardiorenal efectos con inhibidores de SGLT2 y agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con ERC y DM2.

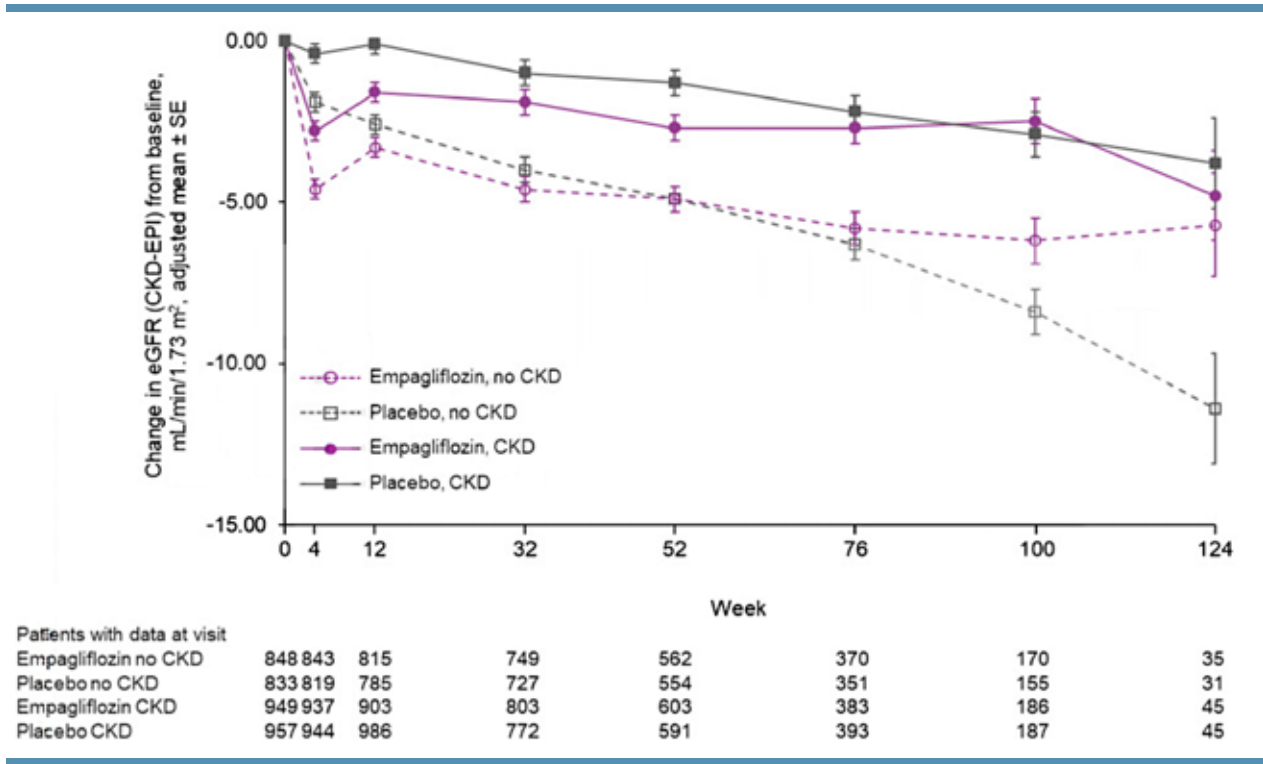
Revisa las posibles vías mecánicas que pueden conducir estos beneficios y resume la literatura sobre efectos adversos en pacientes con ERC y DM2 en riesgo de enfermedad CV establecida o con ella. Por último, proporciona una guía práctica sobre un modelo de atención colaborativa propuesto. puente entre cardiólogos, nefrólogos, endocrinólogos y atención primaria médicos para facilitar la integración rápida y adecuada de estas clases terapéuticas en el manejo de pacientes con DM2 y ERC.

### MENSAJE PARA LLEVAR

- Este artículo resume la literatura actual sobre los efectos protectores cardiorenales de los inhibidores de SGLT2 y los agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y DM2. Los autores revisan las vías mecánicas que impulsan los beneficios de cada clase de fármacos y revisan los efectos adversos de estos fármacos en pacientes con ERC y DM2.
- Los autores brindan orientación práctica sobre el uso oportuno y apropiado de estas clases de medicamentos dentro de un modelo de atención colaborativa que involucra a cardiólogos, nefrólogos, endocrinólogos y médicos de atención primaria para garantizar el manejo adecuado de los pacientes con ERC y DM2.

# Beneficios cardíacos y renales de la empagliflozina en la insuficiencia cardíaca en todo el espectro de la función renal

Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, et al. **Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights from the EMPEROR-Reduced Trial.** *Circulation* 2020, published online October 29.



**E**n el EMPEROR-Reduced, la empagliflozina redujo la muerte CV u hospitalización por IC, el total de hospitalizaciones por IC y ralentizó el deterioro progresivo de la función renal en pacientes con IC y fracción de eyección reducida (HFREF), con y sin diabetes. Nuestro objetivo es estudiar el efecto de la empagliflozina en los resultados CV y renales en todo el espectro de la función renal.

En este análisis preespecificado, los pacientes se clasificaron según la presencia o ausencia de ERC al inicio del estudio (TFGe <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o UACR > 300 mg/g). Los resultados primarios y secundarios clave fueron (1) una combinación de muerte CV u hospitalización por IC (resultado primario); (2) total de hospitalizaciones por IC y (3) pendiente de TFGe. El impacto directo sobre los eventos renales se investigó mediante un resultado renal compuesto preespecificado (definido como una disminución profunda sostenida de la TFGe, diálisis crónica o trasplante). La media de seguimiento fue de 16 meses.

Se asignaron al azar 3,730 pacientes a empagliflozina o placebo, de los cuales 1,978 (53%) tenían ERC. La empagliflozina redujo el resultado primario y las hospitalizaciones totales por IC en pacientes con y sin ERC: resultado primario HR = 0.80 (IC 95% = 0.65-0.93) y HR = 0.72 (IC 95% = 0.58-0.90), respectivamente; interacción P = 0.63. La empagliflozina redujo la pendiente del descenso de la TFGe en 1.11 (0.23-1.98) mL/min /1.73 m<sup>2</sup> / año en pacientes con ERC y en 2.41 (1.49-3.32) mL/min/1.73 m<sup>2</sup> / año en pacientes sin ERC. El riesgo del resultado renal combinado se redujo de manera similar en pacientes con y sin ERC: HR = 0.53 (IC del 95% = 0.31-0.91) y HR = 0.46 (IC del 95% = 0.22-0.99), respectivamente. El efecto de la empagliflozina sobre el resultado compuesto primario y los resultados secundarios clave fue consistente en una amplia gama de función renal basal, medida por subgrupos de eGFR clínicamente relevantes o por albuminuria, incluidos pacientes con eGFR tan bajo como 20 mL / min/1.73 m<sup>2</sup>. La empagliflozina fue bien tolerada en pacientes con ERC.

En conclusión, en el estudio EMPEROR-reduced, la empagliflozina tuvo un efecto beneficioso sobre los resultados clave de eficacia y redujo la tasa de deterioro de la función renal en pacientes con y sin ERC e independientemente de la gravedad de la insuficiencia renal al inicio del estudio.

## PERSPECTIVA CLÍNICA

### ¿Qué hay de nuevo?

- No se ha informado previamente del efecto de la empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida con o sin enfermedad renal crónica.
- Estudiaron el efecto de la empagliflozina sobre los resultados cardiovasculares y renales en todo el espectro de la función renal.

### ¿Cuáles son las implicaciones clínicas?

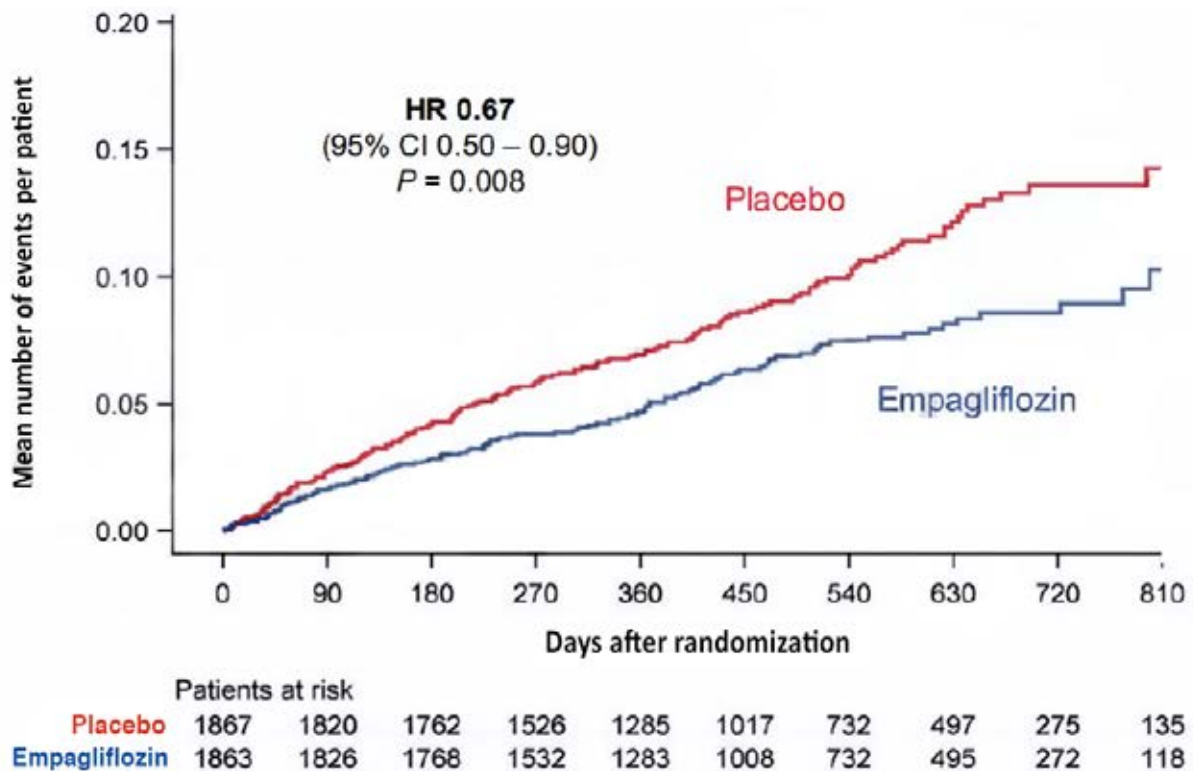
- Empagliflozina redujo el resultado primario de muerte por causas CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca, primera y repetidas hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y resultados renales graves en pacientes con y sin enfermedad renal crónica.
- Este estudio respalda el uso de empagliflozina para mejorar los resultados de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y enfermedad renal crónica, incluso en aquellos con una tasa de filtración glomerular estimada tan baja como 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

## MENSAJE PARA LLEVAR

- En este análisis preespecificado del ensayo EMPEROR-Reduced de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida con o sin diabetes, la empagliflozina se asoció con un riesgo reducido de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca y una disminución lenta de la TFGe en pacientes con y sin enfermedad renal crónica al inicio del estudio, incluidos los pacientes con una TFGe de 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- La gravedad de la insuficiencia renal al inicio del estudio no afectó los efectos beneficiosos de la empagliflozina en esta población.

## Efecto de la empagliflozina sobre la estabilidad clínica en la IC-FEr

Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. **Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial.** *Circulation* 2020, published online October 29.



La empagliflozina reduce el riesgo de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, con o sin diabetes, pero se necesitan datos adicionales sobre el efecto del fármaco en los eventos hospitalarios y ambulatorios que reflejan un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Asignaron aleatoriamente a 3,730 pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV con una fracción de eyección  $\leq$  40% a un tratamiento doble ciego con placebo o empagliflozina (10 mg una vez al día), además de los tratamientos recomendados para la insuficiencia cardíaca, para una media de 16 meses. Recopilaron información prospectivamente sobre eventos de pacientes hospitalizados y ambulatorios que reflejan un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y preespecificamos su análisis en criterios de valoración individuales y compuestos.

La empagliflozina redujo el riesgo combinado de muerte, hospitalización por insuficiencia cardíaca o una visita de emergencia / urgente por insuficiencia cardíaca que requirió tratamiento intravenoso (415 frente a 519 pacientes; empagliflozina frente a placebo, respectivamente; HR 0.76; IC del 95%: 0.67 a 0.87),  $P < 0.0001$ . Este beneficio alcanzó significación estadística a los 12 días después de la aleatorización. La empagliflozina redujo el número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca que requirieron cuidados intensivos (HR 0.67; IC del 95%: 0.50 a 0.90;  $p = 0.008$ ) y que requirieron un vasopresor o un fármaco inotrópico positivo o una intervención mecánica o quirúrgica (HR 0.64, 95% IC: 0.47-0.87,  $P = 0.005$ ). En comparación con placebo, menos pacientes en el grupo de empagliflozina informaron intensificación de los diuréticos (297 frente a 414), HR 0.67, IC del 95%: 0.56-0.78,  $P < 0.0001$ .

Adicionalmente, Los pacientes asignados a empagliflozina tenían un 20-40% más de probabilidades de experimentar una mejoría en la clase funcional de la NYHA y un 20-40% menos de probabilidades de experimentar un empeoramiento de la clase funcional de la NYHA, con efectos estadísticamente significativos que fueron evidentes 28 días después de la aleatorización y se mantuvieron durante mucho tiempo. -seguimiento del plazo. El riesgo de cualquier episodio de insuficiencia cardíaca en pacientes hospitalizados o ambulatorios en el grupo de placebo fue alto (48.1 por 100 pacientes-año de seguimiento) y se redujo con empagliflozina (HR 0.70, IC del 95%: 0.63-0.78),  $P < 0.0001$ .

En conclusión, en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, la empagliflozina redujo el riesgo y el número total de episodios de insuficiencia cardíaca que empeoraron en pacientes hospitalizados y ambulatorios, y los beneficios se observaron poco después del inicio del tratamiento y se mantuvieron durante la duración del tratamiento doble ciego.

### PERSPECTIVA CLÍNICA

#### ¿Qué hay de nuevo?

- Empagliflozina redujo el número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, incluidas las que requirieron cuidados intensivos y las que requirieron vasopresor o fármaco inotrópico positivo o intervención mecánica o quirúrgica.
- Los pacientes tratados con empagliflozina tenían menos probabilidades de requerir la intensificación de los diuréticos y tenían más probabilidades de experimentar una mejoría (y menos probabilidades de mostrar un deterioro) en la clase funcional de la New York Heart Association en el ámbito ambulatorio.
- El efecto de la empagliflozina para reducir el riesgo combinado



de muerte, hospitalización por insuficiencia cardíaca o una visita de emergencia o urgente por insuficiencia cardíaca fue estadísticamente significativo 12 días después de la aleatorización.

**¿Cuáles son las implicaciones clínicas?**

- El efecto de la empagliflozina para reducir el empeoramiento de los episodios de insuficiencia cardíaca tanto en el ámbito ambulatorio como en el hospitalario refuerza sus beneficios informados anteriormente para reducir el riesgo combinado de muerte CV y hospitalización por insuficiencia cardíaca y disminuir el riesgo de eventos renales adversos graves.
- Los resultados combinados de los ensayos EMPEROR-Reduced y DAPA-HF respaldan el uso de inhibidores de iSGLT2 como parte del estándar de atención para pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, con o sin diabetes.

**MENSAJE PARA LLEVAR**

- Para examinar los efectos de la empagliflozina sobre los eventos asociados con el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (HFrEF), este estudio doble ciego de grupos paralelos comparó los resultados en 3,730 pacientes con HFrEF aleatorizados al tratamiento con empagliflozina (10 mg) una vez al día o placebo. La mediana del período de tratamiento fue de 16 meses. En comparación con el grupo de placebo, los pacientes del grupo de empagliflozina tuvieron un riesgo combinado más bajo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte y una visita de emergencia / urgente por insuficiencia cardíaca que requirió tratamiento intravenoso, que fue significativamente menor a partir de los 12 días posteriores a la aleatorización. La intensificación de los diuréticos se informó en un número significativamente menor de pacientes en el grupo de empagliflozina en comparación con el grupo de placebo. La mejoría en la clase funcional de la NYHA fue más probable en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo, y el grupo de empagliflozina también tuvo menos probabilidades de experimentar un empeoramiento de la clase funcional de la NYHA a partir de los 28 días después de la aleatorización y persistiendo durante el seguimiento. En comparación con el grupo de placebo, el grupo de empagliflozina tuvo menos probabilidades de experimentar un empeoramiento de los episodios de insuficiencia cardíaca en pacientes hospitalizados o ambulatorios.
- Estos hallazgos sugieren que la empagliflozina produce mejoras a largo plazo en los resultados en pacientes con HFrEF en comparación con placebo, además de las ya informadas en estudios anteriores.

# Efectos de la canagliflozina sobre la anemia en pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica

Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, Bakris G, Edwards R, Levin A, et al. **Effects of Canagliflozin on Anaemia in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Post-hoc Analysis From the CREDENCE Trial.** *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 Nov 01;8(11):903-914.

Los iSGLT2 podrían potenciar la eritropoyesis y aumentar la masa de glóbulos rojos. Se evaluaron los efectos a largo plazo de la canagliflozina sobre los resultados relacionados con la anemia.

En un análisis post-hoc del ensayo de Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Printed Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE), incluyeron pacientes con DM 2 y ERC que fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con canagliflozina o placebo en 690 sitios en 34 países. Se evaluaron los efectos de la canagliflozina versus placebo emparejado sobre la hemoglobina y el hematocrito mediante modelos lineales de efectos mixtos. El resultado principal de este análisis post-hoc fue un resultado compuesto de anemia informada por el investigador o tratamiento para la anemia, que se evaluó mediante el análisis de Kaplan-Meier y los modelos de regresión de Cox. Todos los análisis se realizaron por intención de tratar.

Entre el 24 de marzo de 2014 y el 5 de mayo de 2017, 4,401 participantes fueron asignados al azar para recibir canagliflozina (100 mg; n = 2,202) o placebo (n = 2,199). Al inicio del estudio, la concentración media de hemoglobina era 132.0 g/L (DE 17.7), 1,599 (36%) de 4,401 participantes tenían anemia (definida como hemoglobina <130 g/L en hombres o <120 g/L en mujeres) y 33 (<1%) de 4,401 participantes utilizaron agentes estimulantes de la eritropoyesis. Durante un período de seguimiento medio de 2.6 años (IQR 2.1-3.1), la concentración media de hemoglobina fue 7.1 g/L (95% CI 6.4-7.8) más alta y el hematocrito fue 2.4% (2.2-2.6) más alto en el grupo de canagliflozina que en el grupo de placebo. En general, 573 de 4,401 participantes tuvieron un evento de anemia informado por el investigador o el inicio del tratamiento para la anemia: 358 (8%) de 4,401 participantes informaron eventos de anemia, 343 (8%) iniciaron preparaciones de hierro, 141 (3%) iniciaron agentes estimulantes de la eritropoyesis y 114 (2%) recibieron transfusión de sangre. El riesgo del resultado combinado de eventos de anemia o el inicio del tratamiento para la anemia fue menor en el grupo de canagliflozina que en el grupo de placebo (HR 0.65, IC del 95% 0.55-0.77; p <0.0001). En comparación con el grupo de placebo, los participantes del grupo de canagliflozina también tuvieron un menor riesgo de eventos de anemia sola (0.58, 0.47-0.72; p <0.0001), inicio de preparaciones de hierro (0.64, 0.52-0.80; p <0.0001), y necesidad de agentes estimulantes de la eritropoyesis (0.65, 0.46-0.91; p = 0.012). 0.0001). En comparación con el grupo de placebo, los participantes del grupo de canagliflozina también tuvieron un menor riesgo de eventos de anemia sola (0.58, 0.47-0.72; p <0.0001), inicio de preparaciones de hierro (0.64, 0.52-0.80; p <0.0001), y necesidad de agentes estimulantes de la eritropoyesis (0.65, 0.46-0.91; p = 0.012).

En conclusion, estos datos sugieren que la canagliflozina reduce el riesgo de resultados asociados con la anemia, incluida la necesidad de agentes estimulantes de la eritropoyesis, entre pacientes con DM tipo 2 y enfermedad renal crónica.

**MENSAJE PARA LLEVAR**

- Este análisis post hoc del ensayo CREDENCE de pacientes con DM 2 y ERC investigó si el uso de canagliflozina mejoraba la eritropoyesis y aumentaba el volumen de glóbulos rojos. Los pacientes recibieron canagliflozina (n = 2,202) o placebo (n = 2,199), y los investigadores determinaron si los pacientes desarrollaron anemia o la necesidad de tratamiento para la anemia durante el curso del estudio.
- El grupo que recibió canagliflozina tuvo un menor riesgo de anemia o la necesidad de tratamiento de la anemia y de agentes estimulantes de la eritropoyesis.



# Finerenona en la enfermedad renal crónica en la diabetes tipo 2

Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al for the FIDELIO-DKD Investigators. **Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes.** *NEJM* 2020



La finerenona, un antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides no esteroideo, redujo la albuminuria en ensayos a corto plazo en los que participaron pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y DM 2. Sin embargo, se desconocen sus efectos a largo plazo sobre los resultados renales y CV.

En este ensayo doble ciego, asignaron aleatoriamente a 5,734 pacientes con ERC y DM 2 en una proporción de 1:1 para recibir finerenona o placebo. Los pacientes elegibles tenían una proporción de albúmina/creatinina en orina (con albúmina medida en miligramos y creatinina medida en gramos) de 30 a menos de 300, una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de 25 a menos de 60 mL por minuto por 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal y retinopatía diabética, o tenían una relación de albúmina/creatinina en orina de 300 a 5000 y una TFGe de 25 a menos de 75 mL por minuto por 1.73 m<sup>2</sup>. Todos los pacientes fueron tratados con bloqueo del sistema renina-angiotensina que se había ajustado antes de la aleatorización a la dosis máxima indicada en la etiqueta del fabricante que no causó efectos secundarios inaceptables. El

resultado compuesto primario, evaluado en un análisis del tiempo transcurrido hasta el evento, fue la insuficiencia renal, una disminución sostenida de al menos un 40% en la TFGe desde el inicio o la muerte por causas rena-

les. El resultado compuesto secundario clave, también evaluado en un análisis del tiempo transcurrido hasta el

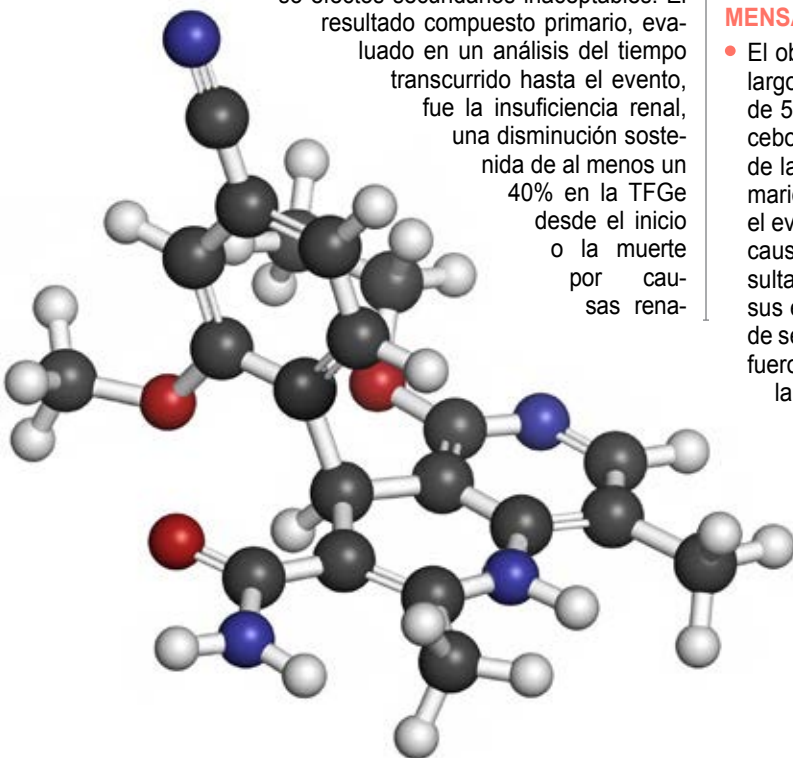
evento, fue la muerte por causas CV, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Durante una media de seguimiento de 2.6 años, se produjo un evento de resultado primario en 504 de 2,833 pacientes (17.8%) en el grupo de finerenona y 600 de 2,841 pacientes (21.1%) en el grupo de placebo (HR, 0.82; 95% IC, 0.73 a 0.93; P = 0.001). Un evento de resultado secundario clave ocurrió en 367 pacientes (13.0%) y 420 pacientes (14.8%) en los grupos respectivos (HR, 0.86; IC del 95%, 0.75 a 0.99; P = 0.03). En general, la frecuencia de eventos adversos fue similar en los dos grupos. La incidencia de interrupción del régimen del ensayo relacionada con la hiperpotasemia fue mayor con finerenona que con placebo (2.3% y 0.9%, respectivamente).

En conclusión, en pacientes con ERC y DM 2, el tratamiento con finerenona resultó en menores riesgos de progresión de la ERC y eventos CV que el placebo.

## MENSAJE PARA LLEVAR

- El objetivo de este ensayo doble ciego fue evaluar los efectos a largo plazo de finerenona en pacientes con DM 2 y ERC. Un total de 5,734 pacientes fueron asignados al azar a finerenona o placebo; El bloqueo del sistema renina-angiotensina se ajustó antes de la aleatorización a la dosis máxima tolerada. El resultado primario, que se evaluó en un análisis del tiempo transcurrido hasta el evento, fue una combinación de insuficiencia renal, muerte por causas renales y disminución sostenida  $\geq 40\%$  en la TFGe. El resultado primario ocurrió en el 17.8% del grupo de finerenona versus el 21.1% del grupo de placebo durante la media del período de seguimiento de 2.6 años. Los resultados CV adversos también fueron menos comunes en el grupo de finerenona. Sin embargo, la incidencia de interrupción del tratamiento relacionada con la hiperpotasemia fue mayor con finerenona en un 2.3% frente a un 0.9% con placebo.
- El tratamiento con finerenona se asoció con una disminución del riesgo de progresión de la ERC y una disminución de los eventos CV en pacientes con DM 2 y ERC en comparación con el placebo.



# Asociación entre el índice maléolo-braquial y la función cognitiva

Lopez M, Rios A, Romaguera D, Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Aranda F, Salas-Salvado J. et al. **Association between ankle-brachial index and cognitive function in participants in the PREDIMED-Plus study: cross-sectional assessment** *Rev Esp Cardiol.* 2020; xx(x): xxx-xxx

**E**l índice tobillo-braza (ITB) es un indicador de enfermedad arterial periférica (EAP). El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre la EAP medida con el ITB y el rendimiento cognitivo de individuos con sobrepeso u obesidad y síndrome metabólico.

Se trata de un estudio transversal realizado con los datos basales del estudio PREDIMED-Plus, en el que se incluyó a un total de 4,898 participantes (tras excluir a aquellos sin medición de ITB) de entre 55 y 75 años, con sobrepeso u obesidad y síndrome metabólico. En la visita basal se midió el ITB según un protocolo estandarizado, así como otros factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, dislipemia e hipertensión arterial, entre otros). Para la evaluación del rendimiento cognitivo, se aplicaron diferentes pruebas validadas en población española (Mini-mental Test, test de fluencia verbal se-

mantica y fonológica, test de valoración de memoria de trabajo, test del trazo y test del reloj). Para evaluar la asociación entre el ITB y el rendimiento cognitivo, se utilizaron modelos lineales generalizados.

El 3,4% de los participantes tenían EAP, definida por un ITB  $\leq 0,9$ , y un 3,3%, calcificación arterial definida por un ITB  $> 1,4$ . La EAP se asoció con la edad, la presión arterial sistólica y los indicadores de obesidad, mientras que la calcificación arterial se asoció también con obesidad y diabetes. Entre el rendimiento cognitivo y el ITB o la EAP, no se observaron asociaciones significativas.

En conclusión, en esta muestra la EAP aumenta con la edad, la presión arterial y los indicadores de obesidad. No se observa una asociación significativa entre el ITB, la EAP y el rendimiento cognitivo. © 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



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



**Certificación ISO 9001:2015**



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

**CONSULTA LOS RESULTADOS**

**LABORATORIO CENTRAL:**  
Calle Manuel Campos Nro. 334  
esq. 6 de Agosto Edif. Iturri Telf. 2430846

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

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

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

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

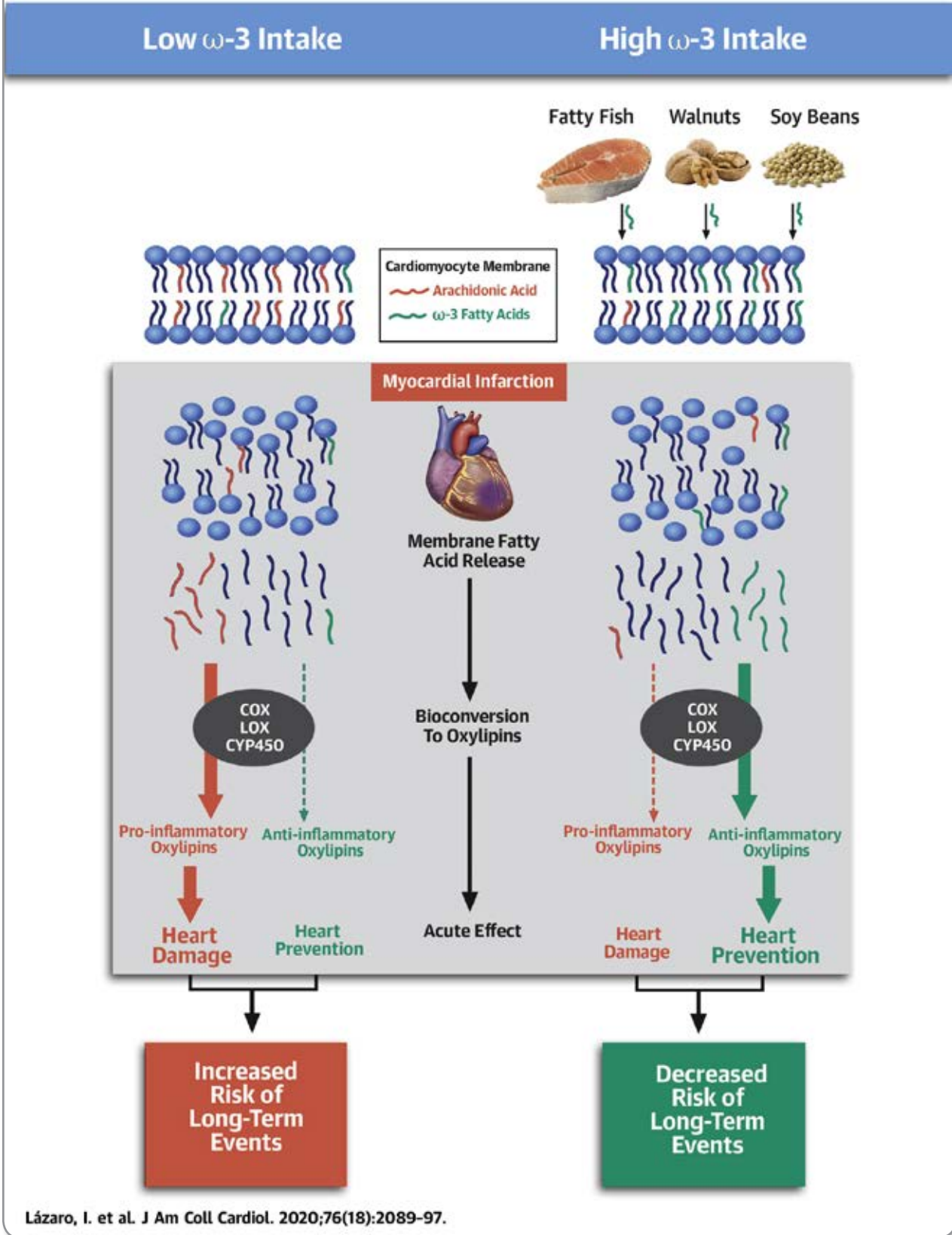
**SUCURSAL 5:** Los Pinos Av. Jose Aguirre Achá  
Nro. 200 - Clínica Los Andes - Telf. 2795701

**ATENCIÓN LAS 24 HORAS  
LOS 365 DÍAS DEL AÑO**  
La Paz - Bolivia

# Ácidos grasos omega-3 y eventos adversos incidentes en pacientes con infarto agudo de miocardio

Lázaro I, Rueda F, Cediell G, Ortega E, García-García C, Sala-Vila A, et al *Circulating Omega-3 Fatty Acids and Incident Adverse Events in Patients With Acute Myocardial Infarction* *J Am Coll Cardiol.* 2020 Oct, 76 (18) 2089–2097

## CENTRAL ILLUSTRATION Suggested Cardioprotective Mechanism of Omega-3 Fatty Acids



**E**l ácido eicosapentaenoico omega-3 de la dieta (EPA) tiene múltiples propiedades cardioprotectoras. La proporción de EPA en la fosfatidilcolina (PC) sérica refleja la ingesta dietética de EPA durante las semanas anteriores. La EPA circulante en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) se relaciona con un tamaño más pequeño del infarto y una función ventricular conservada a largo plazo.

Los autores investigaron si los niveles séricos de PC EPA (proxy del consumo de omega 3 marinos) en el momento del IAMCEST estaban asociados con una menor incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), mortalidad por todas las causas y reingreso por enfermedades CV a los 3 años de seguimiento. También exploraron la asociación del ácido alfa-linolénico (ALA, proxy de la ingesta de omega-3 vegetal) con la mortalidad por todas las causas y MACE.

Los autores incluyeron prospectivamente a

944 pacientes consecutivos con IAMCEST (edad media 61 años, 209 mujeres) sometidos a intervención coronaria percutánea primaria. Determinaron los ácidos grasos del suero-PC con cromatografía de gases.

Durante el seguimiento, 211 pacientes tuvieron MACE, 108 fallecieron y 130 fueron readmitidos por causas CV. Un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado para predictores clínicos conocidos mostró que el EPA de PC en suero en el momento del IAMCEST se asoció inversamente con el MACE incidente y la readmisión CV (índice de riesgo [HR]: 0.76; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.62 a 0.94 y HR: 0.74; IC del 95%: 0.58 a 0.95, respectivamente, para un aumento de 1 desviación estándar [DE]). El ALA de PC en suero se relacionó inversamente con la mortalidad por todas las causas (HR: 0.65; IC del 95%: 0.44 a 0.96, para un aumento de 1 DE).

En conclusión, los niveles séricos elevados de EPA y ALA de PC en el momento del

IAMCEST se asociaron con un menor riesgo de eventos clínicos adversos. El consumo de alimentos ricos en estos ácidos grasos podría mejorar el pronóstico de STEMI.

**MENSAJE PARA LLEVAR**

- Los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) sometidos a intervención coronaria percutánea primaria fueron seguidos durante 3 años. Los niveles séricos de ácido fosfatidilcolina (PC) eicosapentaenoico en el momento del IAMCEST se utilizaron como una medida del consumo de omega-3 marino y se asociaron inversamente con el riesgo de eventos CV adversos importantes y reingreso CV. Los niveles séricos de ácido alfa-linolénico PC se utilizaron como un sustituto de la ingesta de omega-3 vegetal y se asociaron inversamente con el riesgo de mortalidad por todas las causas.
- El mayor consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 puede mejorar el pronóstico asociado con STEMI.

## Potencial inflamatorio de la dieta y riesgo de enfermedad CV.

Li J, Lee DH, Hu J, Tabung FK, Li Y, Bhupathiraju SN, et al. **Dietary Inflammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S** *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov, 76 (19) 2181-2193



**L**a inflamación juega un papel importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV). La dieta modula la inflamación; sin embargo, se desconoce si los patrones dietéticos con mayor potencial inflamatorio están asociados con el riesgo de ECV a largo plazo. Este estudio buscó examinar si las dietas proinflamatorias están asociadas con un mayor riesgo de ECV.

Realizaron un seguimiento prospectivo de 74,578 mujeres del Nurses 'Health Study (NHS) (1984-2016), 91,656 mujeres del NHSII (1991-2015) y 43,911 hombres del Health Professionals Follow-up Study (1986-2016) que estaban libres de ECV y cáncer al inicio del estudio. La dieta se evaluó mediante cuestionarios de frecuencia alimentaria cada 4 años. El potencial inflamatorio de la dieta se evaluó utilizando una puntuación de patrón inflamatorio

dietético empírico basado en alimentos (EDIP) que estaba predefinida en función de los niveles de 3 biomarcadores inflamatorios sistémicos.

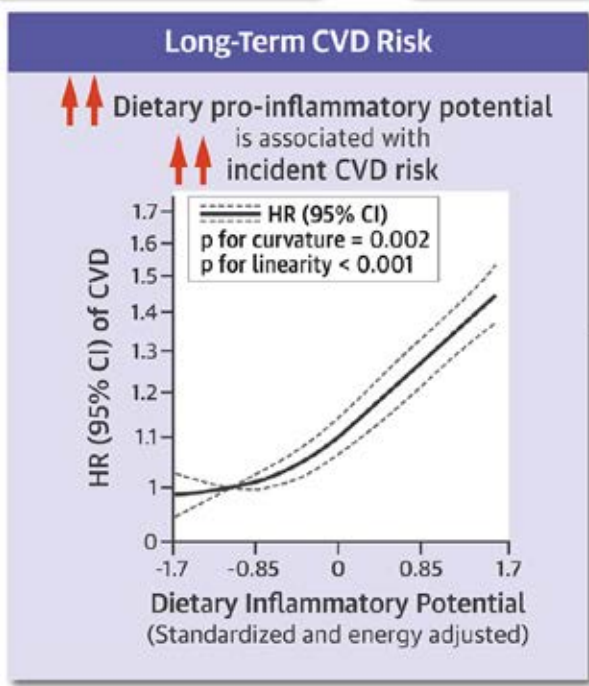
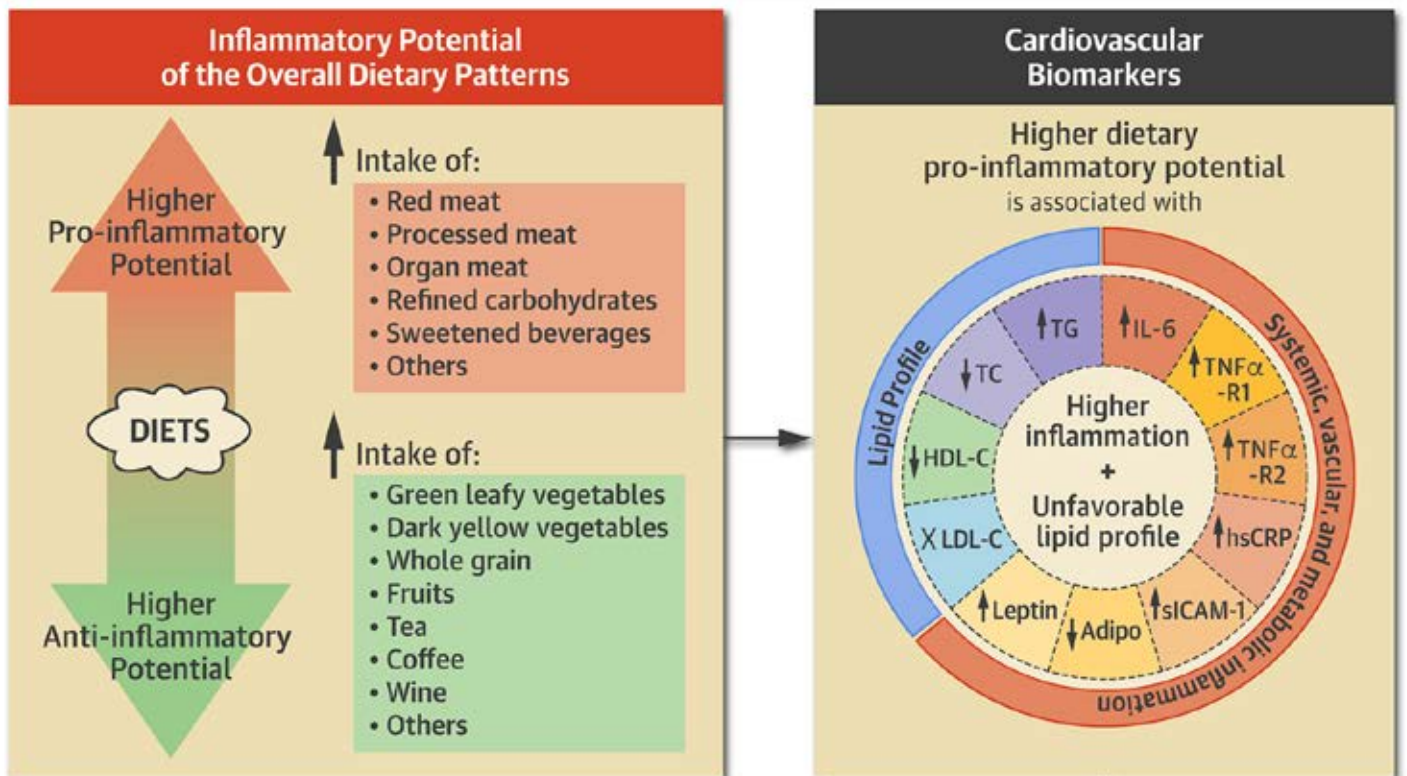
Durante 5,291.518 personas-año de seguimiento, documentaron 15,837 casos incidentes de ECV, incluidos 9,794 casos de enfermedad coronaria (EC) y 6,174 accidentes cerebrovasculares. En análisis agrupados de las 3 cohortes, después del ajuste para el uso de medicamentos antiinflamatorios y factores de riesgo de ECV, incluido el IMC, un mayor potencial inflamatorio de la dieta, según lo indicado por pun-

tuaciones más altas del EDIP, se asoció con un mayor riesgo de ECV (razón de riesgo [HR] comparando los quintiles más altos con los más bajos: 1.38; IC del 95%: 1,31 a 1,46; p para la tendencia <0.001), CHD (HR: 1.46; IC del 95%: 1.36 a 1.56; p para la tendencia <0.001) y accidente cerebrovascular (HR: 1.28; IC del 95%: 1.17 a 1.39; p para la tendencia <0.001). Estas asociaciones fueron consistentes en todas las cohortes y entre sexos, y siguieron siendo significativas después de un mayor ajuste de otros índices de calidad dietética.

En conclusión, los patrones dietéticos con un mayor potencial proinflamatorio se asociaron con un mayor riesgo de ECV. La reducción del potencial inflamatorio de la dieta puede proporcionar potencialmente una estrategia eficaz para la prevención de las ECV.

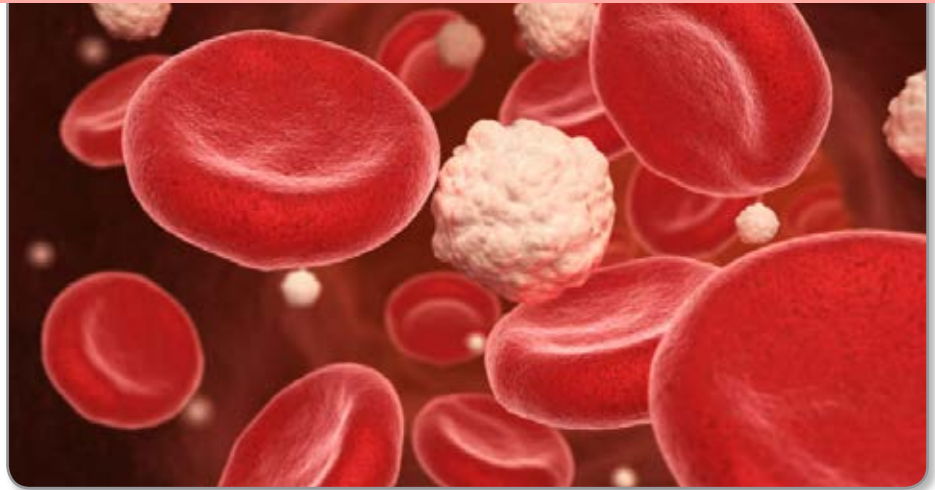


**CENTRAL ILLUSTRATION** Adherence to Proinflammatory Dietary Patterns and Cardiovascular Disease Incidence



# Hiperlipidemia en pacientes con COVID-19

Iqbal Z, Ho JH, Adam S, France M, Syed A, Neely D, et al. **Managing hyperlipidemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK** *Atherosclerosis* 2020; 126–136



La aparición del nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que causa la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) ha dado lugar a una pandemia. El SARS-CoV-2 es muy contagioso y su gravedad muy variable. La tasa de letalidad es impredecible, pero se ve amplificada por varios factores, incluida la edad avanzada, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la diabetes mellitus, la hipertensión y la obesidad.

Una gran proporción de pacientes con estas afecciones son tratados con medicamentos para reducir los lípidos y han surgido preguntas con respecto a la seguridad de continuar con los medicamentos para reducir los lípidos en pacientes infectados con COVID-19. Algunos han sugerido que pue-

den exacerbar su condición. Es importante considerar las interacciones conocidas con agentes reductores de lípidos y con terapias específicas para COVID-19. Esta declaración tiene como objetivo recopilar la evidencia actual sobre la seguridad de los medicamentos para reducir los lípidos en pacientes que tienen COVID-19.

Ofrecen una opinión de consenso basada en el conocimiento actual y califican la solidez y el nivel de evidencia para estas recomendaciones. Se realizaron búsquedas extensivas en Pubmed, Google Scholar y Web of Science para encontrar artículos usando términos de búsqueda: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, Lipids, Statin, Fibrates, Ezetimibe, PCSK9 monoclonal anticuerpos, nicotinic acid, biliares secters-

trants, nutracéuticos, arroz de levadura roja, ácidos grasos omega-3, lomitapida, dyslipidemia, hipercolesterolemia, y volanesorsen. Actualmente, no hay evidencia de que la terapia hipolipemiente no sea segura en pacientes con infección por COVID-19.

La terapia de reducción de lípidos no debe interrumpirse debido a la pandemia o en pacientes con mayor riesgo de infección por COVID-19. En pacientes con COVID-19 confirmado, se debe tener cuidado para evitar interacciones medicamentosas, entre medicamentos para reducir los lípidos y medicamentos que pueden usarse para tratar COVID-19, especialmente en pacientes con anomalías en las pruebas de función hepática.



## Calculando el riesgo residual en pacientes tratados con estatinas en prevención secundaria

Zhao Y, Xiang P, Coll B, López JAG, Wong ND. **Diabetes associated residual atherosclerotic cardiovascular risk in statin-treated patients with prior atherosclerotic cardiovascular disease.** *Journal of Diabetes and Its Complications* 2020, October, xxx (xxxx) xxx

En personas tratadas con estatinas con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), el riesgo adicional de ASCVD que agrega la DM no está bien cuantificado. Examinaron este riesgo residual para eventos ASCVD recurrentes iniciales y totales.

Estudiaron 3,271 pacientes con ASCVD en tratamiento con estatinas en la cohorte del ensayo clínico AIM-HIGH. La regresión de Cox y el modelo de Prentice, Williams y Peterson examinaron el riesgo excesivo de eventos ASCVD recurrentes iniciales y totales asociados con DM durante un seguimiento medio de 3 años. También examinaron los predictores de eventos ASCVD primero y total en aquellos con y sin DM.

De la cohorte con ASCVD en tratamiento con estatinas, el 40%

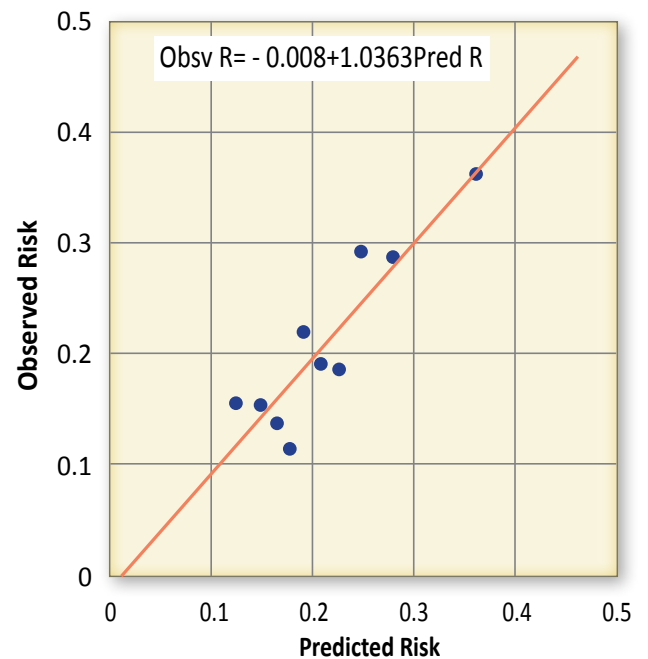
también tenía DM. Aquellos con o sin DM eran mayores, tenían menos probabilidades de ser hombres o blancos. Tenían PA sistólica más alta, C-HDL, C-LDL, lipoproteína (a) más bajos, pero triglicéridos e IMC más altos (todos  $p < 0.01$ ). Los HR ajustados fueron 1.21 (IC del 95%; 1.01–1.46,  $p = 0.038$ ) y 1.23 (IC del 95%; 1.05–1.44,  $p = 0.012$ ) para el primer y el total de eventos ASCVD recurrentes, respectivamente. La homocisteína y la lipoproteína (a) pronosticaron con más fuerza los eventos en aquellos con y sin DM, respectivamente.

En conclusión, en los pacientes con ASCVD tratados con estatinas, la DM se asoció con un riesgo residual significativamente mayor que la ASCVD sola para los eventos de ASCVD recurrentes tanto primero como totales.

# Predicción de riesgo CV aterosclerótico

Wong ND, Zhao Y, Xiang P, Coll B, and López JAG, et al. **Five-Year Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Prediction Model for Statin Treated Patients With Known Cardiovascular Disease.** *Am J Cardiol* 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32991855>

Figure Legend. AIM-HIGH Risk Score Predicted versus Observed Risk of Subsequent ASCVD Events



A pesar de la terapia con estatinas, muchos pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) todavía sufren eventos de ASCVD. Los predictores del riesgo residual de ASCVD no están bien delineados. El objetivo era desarrollar un modelo de predicción de riesgo de ASCVD para pacientes con ASCVD previa que usaban estatinas.

Analizaron pacientes tratados con estatinas con ASCVD de la cohorte del ensayo AIM-HIGH. Se desarrolló una puntuación de riesgo a 5 años para eventos posteriores de ASCVD con ASCVD conocida mediante la regresión de Cox, incluidos los posibles factores de riesgo con edad, sexo y raza forzados en el modelo. Se evaluaron la discriminación y la calibración internas.

Se incluyeron 3,271 pacientes con ASCVD (85.4% varones, edad media 63.6 años, 65% con estatinas moderada y 24% con alta intensidad) con datos completos de factores de riesgo y seguimiento medio de 4.18 años. En general, el riesgo de ASCVD estimado a 5 años fue del 21.1%: el 10.2% de los pacientes tenía un riesgo a 5 años de > 30% y el 38.8% tenía un riesgo de entre el 20 y el

30%. En el modelo, sexo masculino, hemoglobina A1c, consumo de alcohol (a la inversa), antecedentes familiares de enfermedad CV, IMC, creatinina sérica, homocisteína, antecedentes de insuficiencia cardíaca, antecedentes de enfermedad de las arterias carótidas y lipoproteína (a) predijo el riesgo residual de ASCVD. El estado del tratamiento con niacina no entró en el modelo. Se obtuvo una estadística C de 0.59, y la prueba Greenwood-Nam-D'Agostino mostró una excelente calibración.

En conclusión, desarrollaron un modelo para predecir el riesgo de ASCVD residual a 5 años en pacientes tratados con estatinas con ASCVD conocida que puede ayudar a identificar a las personas con mayor riesgo de eventos recurrentes. Es necesaria la validación en muestras más grandes con pacientes que toman estatinas de alta intensidad.

## Eficacia y seguridad de la reducción del colesterol LDL en pacientes mayores

Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, et al. **Efficacy and Safety of Lowering LDL Cholesterol in Older Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials** *Lancet* 2020 Nov 09; [Epub Ahead of Print],

	Events (n)			RR (95% CI) per 1 mmol/L reduction in LDL cholesterol
	Experimental group	Control group		
Major vascular events	1610	1909		0.74 (0.61–0.89)
Cardiovascular death	723	799		0.85 (0.74–0.98)
Myocardial infarction	813	971		0.80 (0.71–0.90)
Any stroke	401	486		0.73 (0.61–0.87)
Coronary revascularisation	428	513		0.80 (0.66–0.96)

El beneficio clínico del tratamiento para reducir el c-LDL en pacientes mayores sigue siendo objeto de debate. El objetivo fue resumir la evidencia de las terapias para reducir el c-LDL en pacientes mayores.

En esta revisión sistemática y metanálisis, se realizaron búsquedas en MEDLINE y Embase de artículos publicados entre el 1 de marzo de 2015 y el 14 de agosto de 2020, sin restricciones de idioma. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios de resultados CV de un

fármaco para reducir el c-LDL recomendado por las directrices del American College of Cardiology y la American Heart Association de 2018, con una media de seguimiento de al menos 2 años y datos sobre pacientes mayores ( $\geq 75$  años). Se excluyeron los ensayos que reclutaron exclusivamente a participantes con insuficiencia cardíaca o en diálisis porque las guías no recomiendan el tratamiento hipolipemiante en pacientes que no tienen otra indicación.

Los datos de seis artículos se incluyeron en la revisión sistemática



y el metanálisis, que incluyó 24 ensayos del metanálisis de Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration más cinco ensayos individuales. Entre 244,090 pacientes de 29 ensayos, 21,492 (8.8%) tenían al menos 75 años de edad, de los cuales 11,750 (54.7%) eran de ensayos con estatinas, 6,209 (28.9%) de ensayos de ezetimiba, y 3,533 (16.4%) de los ensayos con inhibidores de PCSK9. La media de seguimiento varió de 2.2 años a 6.0 años. La reducción del c-LDL redujo significativamente el riesgo de eventos vasculares mayores (n = 3,519) en pacientes mayores en un 26% por reducción de 1 mmol/L en el c-LDL (RR 0.74 [95% CI 0.61-0.89]; p = 0.0019), sin diferencia estadísticamente significativa con la reducción del riesgo en pacientes menores de 75 años (0.85 [0.78-0.92]; pinteracción = 0.37). Entre los pacientes mayores, los RR no fueron estadísticamente diferentes para el tratamiento con estatinas (0.82 [0.73-0.91]) y el tratamiento sin estatinas (0.67 [0.47-0.95]; pinteracción = 0.64). Se observó el beneficio de la reducción del c-LDL en pacientes mayores para cada componente del compuesto, incluida la muerte CV (0.85 [0.74-0.98]), infarto de miocardio (0.80 [0.71-0.90]), accidente cerebrovascular (0.73 [0.61-0.87]) y revascularización coronaria (0.80 [0.66-0.96]).

En conclusión, en pacientes de 75 años o más, la reducción de lípidos fue tan eficaz para reducir los eventos CV como en los pacientes menores de 75 años. Estos resultados deberían fortalecer las recomendaciones de las guías para el uso de terapias hipolipemiantes, incluido el tratamiento sin estatinas, en pacientes mayores.

**INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO**

**EVIDENCIA ANTES DE ESTE ESTUDIO**

- Los ensayos clínicos de tratamientos que reducen el c-LDL han mostrado consistentemente una reducción en el riesgo de eventos CV. Sin embargo, el beneficio clínico de bajar el c-LDL en pacientes mayores sigue siendo objeto de debate porque los participantes de 75 años o más no estaban bien representados en ensayos individuales. En el metanálisis Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, los principales eventos vasculares fueron reducidos en un 21% por reducción de 1 mmol/L en el c-LDL con terapia con estatinas, pero con alguna posible atenuación en pacientes mayores. Las guías de práctica han señalado que el nivel de evidencia en pacientes mayores es bajo y algunos tienen menor fuerza de recomendación para pacientes mayores que para pacientes más jóvenes. Buscaron en MEDLINE y Embase artículos publicados entre el 1 de marzo de 2015 y el 14 de agosto de 2020, sin restricciones de idioma, incluidos los ensayos aleatorios

controlados de resultados CV de un fármaco para reducir el colesterol recomendado por las guías 2018 ACC/AHA con una media de seguimiento de al menos 2 años y datos sobre pacientes mayores (≥75 años).

**VALOR AGREGADO DE ESTE ESTUDIO**

- Este metanálisis es el que participaron 21,492 pacientes mayores de ensayos con estatinas y sin estatinas de tratamientos para reducir los lípidos agregan nueva evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de reducir el c-LDL en pacientes mayores. Encontraron una reducción inequívoca en el riesgo de eventos vasculares mayores con ambos tratamientos estatinas-no estatinas para reducir el c-LDL, que fue similar a la observada en pacientes más jóvenes. Además, se observaron reducciones significativas para todos los componentes individuales del punto final compuesto, incluida la muerte CV, infarto de miocardio, ictus y revascularización coronaria.

**IMPLICACIONES DE TODA LA EVIDENCIA DISPONIBLE**

- Esperanza de vida para pacientes de 75 años de edad en los países de altos ingresos es de al menos 10 años. Personas mayores tienen altas tasas de eventos vasculares importantes y, dado que son comparables reducciones de riesgo relativo con tratamientos para reducir los lípidos, por lo tanto, tienen altas reducciones de riesgo absoluto. Estos resultados deben fortalecer las recomendaciones de las guías para el uso de tratamientos para reducir los lípidos, incluida la terapia sin estatinas, en pacientes mayores.

**MENSAJE PARA LLEVAR**

- Esta revisión sistemática y metanálisis incluyó datos de seis artículos que detallan 29 ensayos y 21492 pacientes de 75 años o más para determinar el beneficio clínico de la reducción del colesterol LDL. La reducción del colesterol LDL condujo a una reducción significativa del riesgo de eventos vasculares mayores en pacientes mayores, pero no hubo diferencias significativas en pacientes menores de 75 años. Además, no se encontraron diferencias en la reducción del riesgo para el tratamiento con estatinas o sin estatinas entre los pacientes mayores. Se informaron los beneficios de la reducción del colesterol LDL en casos de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria.
- Estos datos demuestran que la reducción de lípidos es eficaz para reducir los eventos cardiovasculares en pacientes de 75 años o más.





## La semaglutida oral disminuye la ingesta de energía y el peso corporal en sujetos con diabetes tipo 2

Gibbons C, Blundell J, Hoff ST, Dahl K, Bauer R, Baekdal T. **Effects of Oral Semaglutide on Energy Intake, Food Preference, Appetite, Control of Eating and Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes** *Diabetes Obes Metab* 2020 Nov 12; [EPub Ahead of Print].

**E**l objetivo fue evaluar el efecto de la semaglutida oral sobre la ingesta energética y el apetito en sujetos con DM 2.

En este ensayo cruzado de dos períodos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 15 sujetos con DM2 recibieron 12 semanas de tratamiento con semaglutida oral una vez al día (aumento de la dosis de 4 semanas de 3 a 7 a 14 mg) seguido de placebo o viceversa. La ingesta de energía se midió durante un almuerzo ad libitum, una cena y un bocadillo después de un desayuno estándar. Los índices de apetito se midieron mediante una escala analógica visual después de los desayunos estándar y ricos en grasas. Otras evaluaciones incluyeron el control de la alimentación y los antojos (utilizando el Cuestionario de control de la alimentación) y cambios en el peso y la composición corporal.

Después de un desayuno estándar, la ingesta total diaria de energía ad libitum fue significativamente menor (38.9%) con semaglutida oral frente a placebo en 13 sujetos evaluables (diferencia de tratamiento estimada, -5096,0 kJ; IC del 95% -7000,0, -3192,1; P = 0,0001). Después de un desayuno rico en grasas, hubo diferencias significativas a favor de la semaglutida oral versus placebo para las medidas de saciedad, hambre y para la puntuación general del apetito, sin diferencias significativas después de un desayuno estándar. Se observaron menos antojos de alimentos y un mejor control de la alimentación con semaglutida oral frente a placebo. En general, el peso corporal medio disminuyó 2.7 kg con semaglutida

oral y 0.1 kg con placebo, principalmente atribuible a la pérdida de masa grasa corporal.

En conclusión, después de 12 semanas de tratamiento, la ingesta de energía ad libitum fue menor con semaglutida oral que con placebo, lo que resultó en una reducción de la masa de grasa corporal y se asoció con una mayor saciedad y plenitud después de un desayuno rico en grasas y un mejor control de la alimentación.

### MENSAJE PARA LLEVAR

- En este ensayo cruzado aleatorio de dos períodos, 15 pacientes con DM 2 recibieron 12 semanas de semaglutida oral una vez al día seguida de placebo o viceversa. Entre los 13 sujetos evaluables, la ingesta energética diaria total después de un desayuno estándar fue significativamente menor en los pacientes que recibieron semaglutida oral frente a placebo. Después de un desayuno rico en grasas, los pacientes que recibieron semaglutida oral mejoraron significativamente las medidas de saciedad, hambre y puntuación general del apetito en comparación con los que recibieron placebo. El peso corporal promedio disminuyó con semaglutida oral (2.7 kg frente a 1 kg), lo que se atribuyó principalmente a la pérdida de masa grasa corporal.
- Estos resultados demuestran una menor ingesta de energía y una reducción de la masa grasa corporal resultante con semaglutida oral frente a placebo



# C-LDL elevado y riesgo de IM en personas entre 70 y 100 años de edad

Mortensen MB, Nordestgaard BG. **Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70–100 years: a contemporary primary prevention cohort.** *Lancet* 2020. Published Online November 10, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32233-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32233-9)



Los hallazgos de estudios históricos sugieren que el c-LDL elevado no se asocia con un mayor riesgo de infarto de miocardio y enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes mayores de 70 años. El objetivo fue probar esta hipótesis en una población contemporánea de personas de 70 a 100 años.

Incluyeron en el análisis a individuos (de 20 a 100 años) del Copenhague General Population Study (CGPS) que no tenían enfermedad cardiovascular aterosclerótica o DM al inicio del estudio y que no tomaban estatinas. Se utilizaron ensayos hospitalarios estándar para medir el c-LDL. Calcularon las razones de riesgo (HR) y las tasas

absolutas de eventos para el infarto de miocardio y la enfermedad CV aterosclerótica, y estimaron el número necesario a tratar (NNT) en 5 años para prevenir un evento.

Entre el 25 de noviembre de 2003 y el 17 de febrero de 2015, 91,131 personas se inscribieron en CGPS. Durante una media de 7.7 (DE 3.2) años de seguimiento (hasta el 7 de diciembre de 2018), 1,515 personas sufrieron un primer infarto de miocardio y 3,389 padecieron enfermedad CV aterosclerótica. El riesgo de infarto de miocardio por 1.0 mmol/L de aumento del c-LDL aumentó para la población en general (HR 1.34, IC 95% 1.27-1.41) y se amplificó para todos los grupos de edad, en particular los de 70 -100 años. El riesgo de enfermedad CV aterosclerótica también aumentó por cada aumento de 1.0 mmol/L en el c-LDL en general (HR 1.16, IC 95% 1.12–1.21) y en todos los grupos de edad, particularmente aquellos de 70 a 100 años. El riesgo de infarto de miocardio también aumentó con un c-LDL de 5.0 mmol/L o más alto (ej, posible hipercolesterolemia familiar) versus menos de 3.0 mmol/L en individuos de 80 a 100 años (HR 2.99, 95% CI 1.71–5.23) y en las personas de 70 a 79 años (1.82, 1.20–2.77). Los eventos de infarto de miocardio y enfermedad CV aterosclerótica por 1000 personas-año por cada aumento de 1.0 mmol/L en el c-LDL fueron más altos en individuos de 70 a 100 años, con un número de eventos menor con la edad más joven. El NNT en 5 años para prevenir un infarto de miocardio o un evento de enfermedad CV aterosclerótica si todas las personas recibieran una estatina de intensidad moderada fue más bajo para las personas de 70 a 100 años, y el NNT aumentaba con la edad más joven.

En conclusión, en una cohorte contemporánea de prevención primaria, las personas de 70 a 100 años con c-LDL elevado tenían el riesgo absoluto más alto de infarto de miocardio y enfermedad cardiovascular aterosclerótica y el NNT estimado más bajo en 5 años para prevenir un evento. Estos datos son importantes para las estrategias preventivas destinadas a reducir la carga de infarto de miocardio y enfermedad CV aterosclerótica en la población en crecimiento de 70 a 100 años.

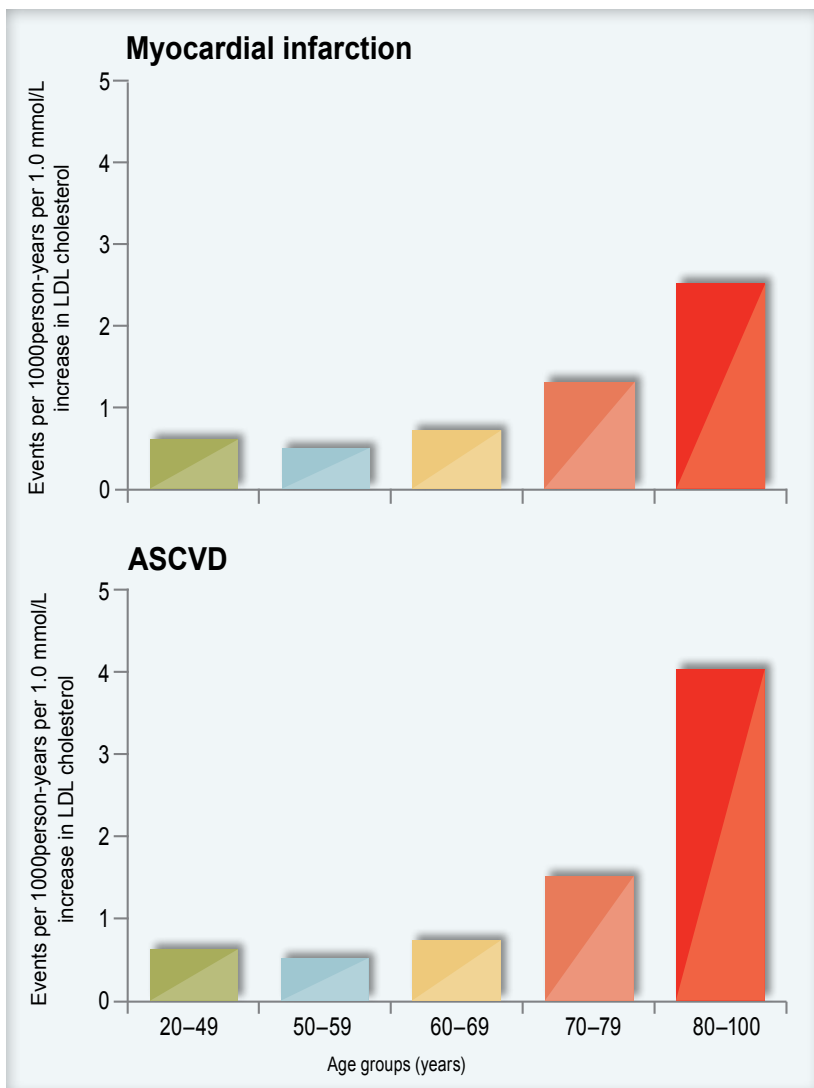


Figure 3: Myocardial infarction and ASCVD event rates per 1.0 mmol/L increase in LDL cholesterol levels, by age groups in the Copenhagen General Population Study

## RESÚMENES

Scientific  
Sessions

One World.  
Together for Science.



A Virtual Experience Nov. 13-17, 2020 | ReSS Nov. 14-16, 2020

## Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients with Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF)

Matthew M. Y. Lee, et al 10.1161 / CIRCULACIÓN AHA.120.052186

Los iSGLT2 reducen el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte CV en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (HFrEF). Sin embargo, sus efectos sobre la estructura y función cardíacas en la HFrEF son inciertos.

Diseñaron un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para investigar los efectos cardíacos de la empagliflozina en pacientes de clase funcional II a IV de la NYHA con FE de VI  $\leq$  40% y DM2 o prediabetes. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1: 1 a empagliflozina 10 miligramos una vez al día o placebo, estratificados por edad ( $<65$  y  $\geq 65$  años) y estado glicémico (DM o prediabetes)

Los resultados coprimarios fueron el cambio desde el inicio a 36 semanas en el volumen telesistólico del VI indexado al área de superficie corporal (LVESVi) y la deformación longitudinal global del VI (LV GLS) medido mediante resonancia magnética CV (RMC). Los resultados secundarios de eficacia incluyeron otras medidas de RMC (LVEDVi, LVEF), intensificación de diuréticos, síntomas

(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score (KCCQ-TSS)), distancia de caminata de 6 minutos (6MWD), líneas B en ultrasonido pulmonar y biomarcadores (incluido NT-proBNP).

De abril de 2018 a agosto de 2019, se aleatorizaron 105 pacientes: 77 (73.3%) hombres, edad media 68.7 [DE 11.1] años, 82 (78.1%) diabetes y 23 (21.9%) prediabetes, FEVI media 32.5% [9.8 %], 81 (77.1%) NYHA II y 24 (22.9%) NYHA III. Los pacientes recibieron tratamiento estándar para HFrEF. En comparación con placebo, la empagliflozina redujo LVESVi en 6,0 (-10,8 a 1,2) mL/m<sup>2</sup> ( $p = 0,015$ ). No hubo diferencia en LV GLS. Empagliflozina redujo LVEDVi en 8.2 (-13.7 a -2.6) ml / m<sup>2</sup> ( $p = 0,0042$ ) y redujo el NT-proBNP en un 28 (2 a 47) %,  $p = 0.038$ . No hubo diferencias entre los grupos en otras medidas de CMR, KCCQ-TSS, 6MWD o líneas B.

En conclusión, el inhibidor de SGLT2 empagliflozina redujo los volúmenes del VI en pacientes con HFrEF y DM 2 o prediabetes. La remodelación inversa del VI favorable puede ser un mecanismo por el cual los iSGLT2 reducen la hospitalización por IC y la mortalidad en la ICER.



# Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease

Running Title: **McMurray et al.**; *Dapagliflozin and Outcomes in Chronic Kidney Disease* 10.1161 / CIRCULATION.AHA.120.051675



La dapagliflozina reduce el riesgo de enfermedad renal en etapa terminal en pacientes con enfermedad renal crónica. Examinaron el riesgo relativo de eventos CV y renales en estos pacientes y el efecto de dapagliflozina en cualquier tipo de evento, teniendo en cuenta los antecedentes de enfermedad CV

En el ensayo DAPA-CKD (Dapagliflozin And Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease), 4,304 participantes con enfermedad renal crónica fueron asignados al azar a dapagliflozina 10 mg una vez al día o placebo. El criterio de valoración principal fue un compuesto de una sostenida declinación en la eGFR  $\geq$  50%, enfermedad renal en etapa terminal o muerte renal o CV. Los criterios de

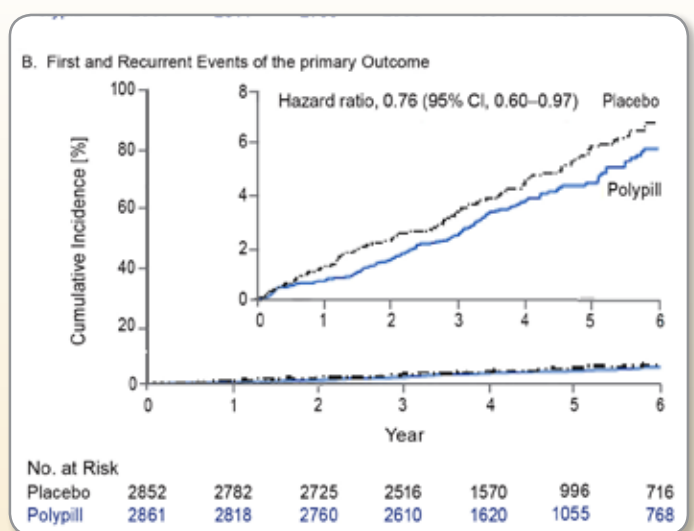
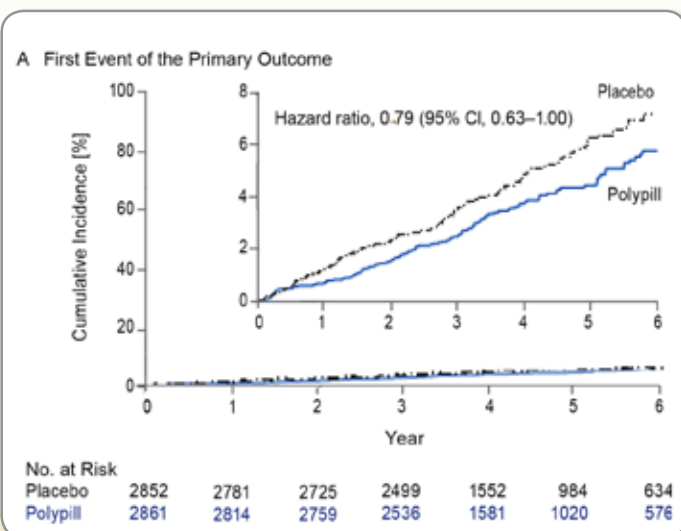
valoración secundarios fueron un resultado combinado de riñón (punto final primario, menos muerte CV), la combinación de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte CV y muerte por cualquier causa. En un análisis de subgrupos preespecificado, dividieron a los pacientes en subgrupos de prevención primaria y secundaria según los antecedentes de enfermedad CV.

Los pacientes de prevención secundaria (n = 1,610; 37.4%) eran mayores, más a menudo hombres, tenían una presión arterial y un IMC más altos y tenían más probabilidades de tener DM. La tasa de filtración glomerular estimada media y la relación mediana de albúmina / creatinina en orina fue similar en los grupos de prevención primaria y secundaria. Las tasas de resultados CV adversos fueron más altas en el grupo de prevención secundaria, pero la insuficiencia renal ocurrió con la misma tasa en los grupos de prevención primaria y secundaria. La dapagliflozina redujo el riesgo del resultado compuesto primario en un grado similar en los grupos de prevención primaria (HR, 0.61 [IC del 95%, 0.48–0.78]) y secundaria (0.61, 0.47–0.79) (interacción P = 0.90). Esto también fue válido para la combinación de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte CV (0.67, 0.40-1.13 frente a 0.70, 0.52-0.94, respectivamente, interacción P = 0.88) y todas las causas (0.63, 0.41-0.98 frente a 0.70, 0.51 – 0.95, respectivamente, interacción P = 0.71). Las tasas de eventos adversos fueron bajas en general y no difirieron entre pacientes con y sin enfermedad CV.

En conclusión, la dapagliflozina redujo el riesgo de insuficiencia renal, muerte por causas CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca, y prolongó la supervivencia, en personas con enfermedad renal crónica, con o sin DM 2, independientemente de la presencia de enfermedad CV concomitante.

## Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease

S. Yusuf, P. et al, for the International Polycap Study 3 Investigators. This article was published on November 13, 2020, at NEJM.org.



Se ha propuesto una policomprimido que comprende estatinas, múltiples fármacos para reducir la presión arterial y aspirina para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Utilizando un diseño factorial de 2 por 2 por 2, asignaron al azar a los participantes sin enfermedad CV que tenían una puntuación de riesgo INTERHEART elevada a recibir una policomprimido (que contenía 40 mg de simvastatina, 100 mg de atenolol, 25 mg de hidroclorotiazida y 10 mg de ramipril) o placebo al día, aspirina (75 mg) o placebo al día y vitamina D o placebo al mes.

Presentaron aquí los resultados del policomprimido solo en comparación con el placebo correspondiente, de la aspirina sola en comparación con el placebo correspondiente y del policomprimido más aspi-

rina en comparación con el placebo doble. Para las comparaciones de policomprimido solo y policomprimido más aspirina, el resultado primario fue la muerte por causas CV, infarto de miocardio, ictus, paro cardíaco reanimado, insuficiencia cardíaca o revascularización. Para la comparación de la aspirina, el resultado primario fue la muerte por causas CV, infarto de miocardio o ictus. También se evaluó la seguridad.

Un total de 5,713 participantes fueron aleatorizados y el seguimiento medio fue de 4.6 años. El nivel de c-LDL fue más bajo en aproximadamente 19 mg/dL y la PA sistólica fue más baja en aproximadamente 5,8 mm Hg con el policomprimido y con la terapia de combinación que con el placebo. El resultado primario para la comparación de policomprimidos ocurrió en 126 participantes (4.4%) en el grupo de policomprimidos y en 157 (5.5%) en el grupo de placebo (HR, 0.79; IC del 95%, 0.63 a 1.00). El resulta-

do primario para la comparación de aspirina ocurrió en 116 participantes (4.1%) en el grupo de aspirina y en 134 (4.7%) en el grupo de placebo (HR instantáneos, 0.86; IC del 95%, 0.67 a 1.10). El resultado primario para la comparación de policomprimido más aspirina ocurrió en 59 participantes (4.1%) en el grupo de tratamiento combinado y en 83 (5.8%) en el grupo de doble placebo (HR instantáneos, 0.69; IC, 0.50 a 0.97). La incidencia de hipotensión o mareos fue mayor en los grupos que recibieron el policomprimido que en sus respectivos grupos de placebo.

En conclusión, el tratamiento combinado con un policomprimido más aspirina condujo a una menor incidencia de eventos CV que el placebo entre los participantes sin enfermedad CV que tenían un riesgo CV intermedio.

## Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients after Myocardial Infarction: A Randomized Controlled Trial

Running Title: *Kalstad & Myhre, et al.; Omega-3 in Elderly with Recent AMI* 10.1161 / CIRCULATION.AHA.120.052209

La ingesta alta de ácidos grasos poliinsaturados n-3 marinos (PUFA) se ha asociado con un riesgo reducido de eventos CV; sin embargo, esto no se ha confirmado en pacientes con un infarto agudo de miocardio (IAM) reciente. Los pacientes de edad avanzada tienen un riesgo CV particularmente mayor después de un infarto de miocardio, pero pocos ensayos abordan este grupo específicamente. Los ácidos grasos omega-3 tienen el potencial de reducir los eventos CV con efectos adversos limitados en este grupo vulnerable. La hipótesis era que la adición diaria de 1.8 g de PUFA n-3 a la profilaxis secundaria estándar de atención en pacientes ancianos que han sobrevivido a un IAM reduciría el riesgo de eventos CV posteriores durante un seguimiento de 2 años.

El ensayo de ácidos grasos OMega-3 en ancianos con infarto de miocardio (OMEMI) es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico e iniciado por un investigador que agrega 1.8 g de PUFA n-3 (930 mg de EPA y 660 mg de DHA) versus placebo (maíz aceite) diariamente al estándar de atención en pacientes de 70-82 años con IAM reciente (2-8 semanas). El criterio de valoración principal fue una combinación de IAM no fatal, revascularización no programada, ictus, muerte por cualquier causa, hospitalización por insuficiencia cardíaca después

de dos años. El resultado secundario fue una nueva fibrilación auricular. El resultado de seguridad fue una hemorragia mayor. Los ácidos grasos séricos se midieron como biomarcadores de adherencia.

En total se aleatorizaron 1,027 pacientes. Se dispuso de datos de seguimiento de 1,014 pacientes que se incluyeron en el análisis por intención de tratar. La edad media  $\pm$  DE fue de  $75 \pm 3.6$  años, 294 (29%) eran mujeres y la media de triglicéridos fue de  $111.4 \pm 61.9$  mg/dL. El criterio de valoración principal se produjo en 108 (21.4%) pacientes con n-3 PUFA frente a 102 (20.0%) con placebo (HR 1.08 [IC 95% 0.82-1.41],  $p = 0.60$ ). El criterio de valoración secundario se produjo en 28 (7.2%) pacientes con n-3 PUFA frente a 15 (4.0%) con placebo (1.84 [0.98 -3.45],  $p = 0.06$ ). Los cambios medios en EPA y DHA fueron + 87% y + 16% para n-3 PUFA frente a -13% y -8% para placebo. Se produjo una hemorragia mayor en 54 (10.7%) y 56 (11.0%) en los grupos de AGPI n-3 y placebo, respectivamente ( $p = 0.87$ ). Se encontraron resultados similares en el análisis por protocolo ( $n = 893$ ).

En conclusión, no se pudo detectar reducción de eventos clínicos en nuestros pacientes ancianos con un IAM reciente, tratados con 1.8 g de PUFA n-3 diarios durante 2 años.



## Examining the Nocebo Effect of Statins Through Statin Adverse Events Reported in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

Running title: Moon et al; Statin Nocebo Effects 10.1161 / CIRCUITCOMES.120.007480

Este estudio tuvo como objetivo evaluar si la alta frecuencia de efectos adversos (EA) de las estatinas informados puede estar asociada con el efecto nocebo. Comparamos EA subjetivos relacionados con el nocebo con EA objetivos e investigamos los factores potencialmente asociados con el efecto nocebo.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo utilizando el Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS) entre enero de 2010 y diciembre de 2019 para estatinas, incluidas atorvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina. Los EA subjetivos incluyeron fatiga, EA subjetivos musculares y del sistema nervioso. Los EA objetivos se definieron como EA hepáticos y musculares objetivos. Compararon el número de EA subjetivos y objetivos utilizando la prueba U de Mann-Whitney y examinaron las tendencias en la frecuencia de informes subjetivos versus objetivos a lo largo del tiempo utilizando regresión lineal con términos de interacción. Evaluaron la asociación entre EA y género y país mediante regresión lineal. La detección cuantitativa de señales se calculó utilizando la

razón de notificación proporcional (PRR) y la razón de probabilidades de notificación (ROR) para simvastatina.

De 2,994.487 informes de EA generales, se informaron EA más subjetivos que objetivos por trimestre (media  $\pm$  DE: 4,777  $\pm$  1,375.45 frente a 999  $\pm$  276.95;  $p < 0.0001$ ) y a lo largo del tiempo durante el período de estudio ( $p < 0.001$ ). Las mujeres informaron más EA subjetivos que los hombres por trimestre (fatiga: 86.98 más por trimestre,  $p = 0.035$ ; EA muscular subjetivo: 417.95,  $p < 0.0001$ ; EA del sistema nervioso: 273.60,  $p < 0.0001$ ), pero menos EA musculares objetivos (-125.23 por trimestre,  $p < 0.0001$ ). Se informaron EA más subjetivos y menos EA objetivos por trimestre en los EE. UU. En comparación con otros países. Los informes asociados a la simvastatina mostraron señales de EA musculares objetivos más altos en relación con todas las demás estatinas (ROR 1,53, IC del 95%: 1,49-1,58).

En conclusión, este estudio encontró que se informan EA significativamente más subjetivos que objetivos para las estatinas. Los EA subjetivos de las estatinas, potencialmente relacionados con el efecto nocebo, son in-

formados con más frecuencia por mujeres que por hombres, y en los EE. UU. que en otros países.

### LO QUE SE SABE

- La razón más frecuente para rechazar la terapia con estatinas son los síntomas musculares inducidos por estatinas.
- La comparación de ensayos de estatinas ciegos y no ciegos ha demostrado que la intolerancia muscular a las estatinas se asocia con un efecto nocebo.

### LO QUE AGREGA EL ESTUDIO

- Los EA subjetivos específicos de las estatinas, que a menudo se asocian con un efecto nocebo, han aumentado, mientras que los EA objetivos de estatinas han mostrado patrones consistentemente bajos la última década.
- Las mujeres informan un mayor número de EA subjetivos con estatinas que los hombres, y en la población estadounidense que en otros países.
- Simvastatina exhibe señales más altas para EA musculares objetivos que el de todas las demás estatinas.

## Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk The STRENGTH Randomized Clinical Trial

Stephen J. Nicholls, et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.22258 Published online November 15, 2020.

Sigue siendo incierto si el ácido graso omega-3 eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) reducen el riesgo CV. El objetivo fue determinar los efectos sobre los resultados CV de una formulación de ácido carboxílico de EPA y DHA (omega-3CA) con efectos favorables documentados sobre marcadores de lípidos e inflamatorios en pacientes con dislipidemia hereditaria y alto riesgo CV.

Se trata de un ensayo doble ciego, aleatorizado, multicéntrico (inscripción el 30 de octubre de 2014 al 14 de junio de 2017; finalización del estudio el 8 de enero de 2020; última visita del paciente el 14 de mayo de 2020) comparando participantes tratados con omega-3 CA vs aceite de maíz en personas tratadas con estatinas con alto riesgo CV, hipertrigliceridemia y niveles bajos de c-HDL. Un total de 13,078 pacientes fueron aleatorizados en 675 hospitales académicos y comunitarios en 22 países de América

del Norte, Europa, América del Sur, Asia, Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica.

Los participantes fueron aleatorizados para recibir 4 g/día de omega-3CA ( $n = 6,539$ ) o aceite de maíz, que fue destinado a servir como un comparador inerte ( $n = 6,539$ ), además de las terapias de base habituales, incluidas las estatinas. La principal medida de eficacia fue una combinación de muerte CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, revascularización coronaria o angina inestable que requirió hospitalización.

Cuando 1,384 pacientes experimentaron un evento importante y puntual (de 1,600 eventos planificados), el ensayo se detuvo prematuramente en función de un análisis intermaneral que indicaba una baja probabilidad de beneficio clínico de omega-3CA frente al comparador de aceite de maíz, 240 mg/dL; media de nivel de c-HDL, 36 mg/dL; y nivel medio de proteína C reactiva de

alta sensibilidad, 2.1 mg/L), 12,633 (96.6%) completaron la prueba con la obtención de un estado de punto final primordially. El punto final primario ocurrió en 785 pacientes (12.0%) tratados con omega-3CA frente a 795 (12.2%) tratados con aceite de maíz (HR, 0.99 [IC del 95%, 0.90-1.09];  $p = 0.84$ ), con pacientes tratados con aceite de maíz (14.7%).

En conclusión, entre los pacientes con alto riesgo CV tratados con estatina, la adición de omega-3CA, en comparación con el aceite de maíz, a las terapias de fondo usuales dio como resultado una diferencia no significativa en el resultado combinado de los principales eventos cardiovasculares adversos mayores. Estos hallazgos no apoyan el uso de esta formulación de ácido omega-3 estos pacientes con un alto riesgo CV que induce el aumento del riesgo cardiovascular.

## Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT)

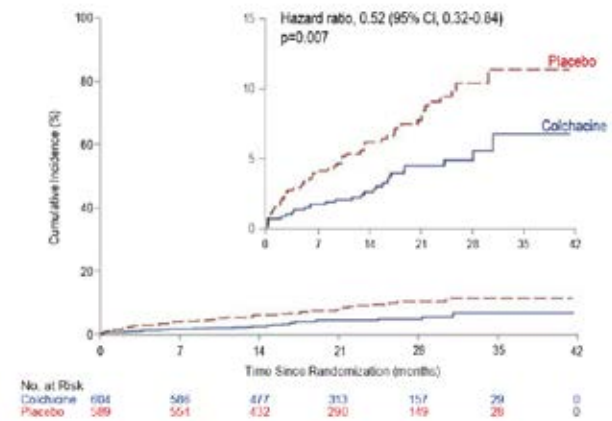
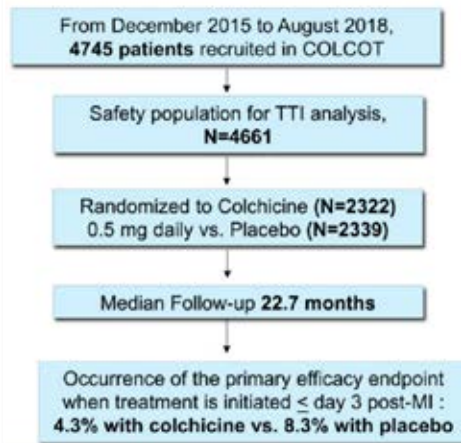
Nadia Bouabdallaoui et al. European Heart Journal (2020) 00, 1–8

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

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

En el COLCOT, los pacientes fueron asignados al azar para recibir colchicina o placebo dentro de los 30 días posteriores al IM. Tiempo de tratamiento el inicio se definió como el tiempo transcurrido entre el IM índice y el inicio de la medicación del estudio.

El criterio de valoración principal de eficacia fue una combinación de muerte cardiovascular, paro cardíaco reanimado, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u hospitalización urgente por angina que requirió revascularización coronaria. La relación entre los puntos finales y varios TTI (<3, 4–7 y > 8 días) se examinó utilizando modelos de



regresión de Cox multivariantes. Entre los 4,661 pacientes incluidos en este análisis, hubo 1,193, 720 y 2,748 pacientes, respectivamente, en los tres estratos de TTI.

Después de una media de seguimiento de 22.7 meses, hubo una reducción significativa en la incidencia de la variable principal para los pacientes en los que se inició colchicina <días 3 en comparación con placebo [HR = 0.52, 95% de IC 0.32-0.84], en contraste con los pacientes en los que se inició la colchicina entre los días 4 y 7 (HR = 0.96, IC del 95%: 0.53 a 1.75) o > día 8 (HR = 0.82, IC del

95%: 0.61 a 1.11). Los efectos beneficiosos del inicio temprano de colchicina también se demostró para la hospitalización urgente por angina que requirió revascularización (HR = 0.35), toda la revascularización coronaria (HR = 0.63) y el compuesto de muerte CV, paro cardíaco reanimado, IM o ictus (HR = 0.55, todos P <0.05).

En conclusión, los pacientes se benefician del inicio temprano de la colchicina en el hospital después de un IM.

## Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes

Gerassimos Filippatos et al. Originally published 16 Nov 2020 *Circulation*. ;0

El ensayo FIDELIO-DKD evaluó el efecto del antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides no esteroideo finerenona sobre los resultados renales y cardiovasculares (CV) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y DM2 con bloqueo optimizado del sistema renina-angiotensina. En comparación con el placebo, la finerenona redujo los resultados combinados de riñón y CV. Divulgaron el efecto de finerenone en los resultados CV individuales y en pacientes con y sin antecedentes de enfermedad CV aterosclerótica (ECV).

Este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo incluyó a pacientes con DM2 y una proporción de albúmina/creatinina en orina de 30 a 5000 mg /g y una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) ≥25 a <75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, tratado con bloqueo optimizado del sistema renina-angiotensina.

Se excluyeron los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir finerenona o placebo. El resultado CV combinado incluyó el tiempo hasta la muerte CV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los análisis CV preespecificados incluyeron análisis de los componentes de este compuesto y resultados de acuerdo con el historial de CVD al inicio del estudio.

Entre septiembre de 2015 y junio de 2018, 13,911 pacientes fueron evaluados y 5,674 fueron aleatorizados; El 45.9% de los pacientes tenían ECV al inicio del estudio. Durante una media de seguimiento de 2.6 años (rango intercuartílico, 2.0-3.4 años), finerenona redujo el riesgo del resultado CV compuesto en comparación con placebo ([HR,

0.86; IC del 95%, 0.75- 0.99; P = 0.034), sin interacción significativa entre pacientes con y sin ECV (HR, 0.85; IC del 95%, 0.71-1.01 en pacientes con antecedentes de ECV; HR, 0.86; IC del 95%, 0.68-1.08 en pacientes sin antecedentes de ECV; valor de p para interacción, 0.85). La incidencia de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento fue similar entre los grupos de tratamiento, con una baja incidencia de interrupción permanente del tratamiento relacionada con la hiperpotasemia (2.3% con finerenona frente a 0.8% con placebo en pacientes con ECV y 2.2% con finerenona frente a 1.0% con placebo en pacientes sin ECV).

En conclusión, entre los pacientes con ERC y DM2, finerenona redujo la incidencia del resultado CV compuesto, sin evidencia de diferencias en el efecto del tratamiento según el estado de ECV preexistente.



## Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin

Pierre Amarencu et al. Originally published 16 Nov 2020 *Stroke*. ;0

Entre los pacientes con un accidente isquémico transitorio o accidentes cerebrovasculares isquémicos menores, aquellos con estenosis aterosclerótica ipsilateral de la vasculatura cervicocraneal tienen el mayor riesgo de eventos vasculares recurrentes.

En el ensayo doble ciego THALES (El accidente cerebrovascular agudo o ataque isquémico transitorio tratado con ticagrelor y ASA para la prevención del accidente cerebrovascular y la muerte), aleatorizaron pacientes con un accidente cerebrovascular isquémico no grave no cardioembólico o un ataque isquémico transitorio de alto riesgo a ticagrelor (180 mg de dosis de carga el día 1 seguido de 90 mg dos veces al día durante los días 2 a 30) o placebo agregado a la aspirina (300 a 325 mg el día 1 seguido de 75 a 100 mg al día durante los días 2 a 30) dentro de las 24 horas posteriores al inicio de los síntomas. El presente artículo informa un análisis preespecificado en pacientes con y sin estenosis aterosclerótica ipsilateral, potencialmente causal  $\geq 30\%$  de la vasculatura cervicocraneal. El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de un accidente cerebrovascular o la muerte dentro de los 30 días.

De 11,016 pacientes aleatorizados, 2,351 (21.3%) pacientes tenían una estenosis aterosclerótica ipsilateral. Después de 30 días,

se presentó un criterio de valoración primario en 92/1136 (8.1%) pacientes con estenosis ipsilateral aleatorizados a ticagrelor y en 132/1215 (10.9%) aleatorizados a placebo (HR 0.73 [IC del 95%, 0.56-0.96],  $P = 0.023$ ) resultando en un número necesario a tratar de 34 (IC del 95%, 19-171). En pacientes sin estenosis ipsilateral, la tasa de eventos correspondiente fue 211/4387 (4.8%) y 230/4278 (5.4%), respectivamente (HR, 0.89 [IC del 95%, 0.74-1.08];  $P = 0.23$ ,  $P$  interacción = 0.245). Se produjeron hemorragias graves en 4 (0.4%) y 3 (0.2%) pacientes con estenosis aterosclerótica ipsilateral con ticagrelor y con placebo, respectivamente ( $P = \text{NS}$ ), y en 24 (0.5%) y 4 (0.1%), respectivamente, en 8665 pacientes sin estenosis ipsilateral (índice de riesgo = 5,87 [IC del 95%, 2.04-16.9],  $p = 0.001$ ).

En conclusión, en este análisis exploratorio que compara el ticagrelor agregado a la aspirina con la aspirina sola, no encontraron ningún tratamiento mediante la interacción del subgrupo de estenosis aterosclerótica ipsilateral, pero sí identificaron un riesgo absoluto más alto y una reducción del riesgo absoluto mayor de accidente cerebrovascular o muerte a los 30 días en pacientes con estenosis aterosclerótica ipsilateral que en los que no tienen. En esta población fácilmente identificable, el ticagrelor agregado a la aspirina proporcionó un beneficio clínicamente significativo con un número necesario a tratar de 34 (IC del 95%, 19-171)

## Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk - SCORED

Deepak L. Bhatt, MD, MPH, FACC et al. This article was published on November 16, 2020, at NEJM.org.

La eficacia y seguridad de los iSGLT2 como la sotagliflozina para prevenir eventos cardiovasculares en pacientes con DM con enfermedad renal crónica con o sin albuminuria no ha sido bien estudiada.

Realizaron un ensayo multicéntrico, doble ciego en el que pacientes con DM 2 (nivel de hemoglobina glucosilada,  $\geq 7\%$ ), enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular estimada, 25 a 60 mL por minuto por 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal), y los riesgos de enfermedad CV se asignaron al azar en una proporción de 1: 1 para recibir sotagliflozina o placebo. El criterio de valoración principal se cambió durante el ensayo a la combinación del número total de muertes por causas CV, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y visitas urgentes por insuficiencia cardíaca.

De 19,188 pacientes evaluados, se inscribieron 10,584, con 5,292 asignados al grupo de sotagliflozina y 5,292 asignados al grupo de placebo, y se les dio seguimiento durante una media de 16 meses. La tasa de eventos de punto final primario fue de 5.6 eventos por 100 pacientes-año en el grupo de sotagliflozina y de 7.5 eventos por 100

pacientes-año en el grupo de placebo (HR, 0.74; IC del 95%, 0.63 a 0.88;  $P < 0.001$ ). La tasa de muertes por causas CV por 100 pacientes-año fue de 2.2 con sotagliflozina y 2.4 con placebo (HR, 0.90; IC del 95%, 0.73 a 1.12;  $p = 0.35$ ). Para el criterio de valoración coprimario original de la primera aparición de muerte por causas CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal, la HR fue 0.84 (IC del 95%, 0.72 a 0.99); para el criterio de valoración coprimario original de la primera ocurrencia de muerte por causas CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca, la HR fue 0.77 (IC del 95%, 0.66 a 0.91). La diarrea, las infecciones micóticas genitales, la depleción de volumen y la cetoacidosis diabética fueron más frecuentes con sotagliflozina que con placebo.

En conclusión, en pacientes con DM y enfermedad renal crónica, con o sin albuminuria, la sotagliflozina resultó en un riesgo menor de la combinación de muertes por causas CV, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y visitas urgentes por insuficiencia cardíaca que el placebo, pero se asoció con eventos adversos.

En conclusión, en pacientes con DM y enfermedad renal crónica, con o sin albuminuria, la sotagliflozina resultó en un riesgo menor de la combinación de muertes por causas CV, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y visitas urgentes por insuficiencia cardíaca que el placebo, pero se asoció con eventos adversos.



# Nuestra Actividad

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

Las últimas sesiones fueron:

22/10/20	<b>Obesidad...mucho que comentar</b>	<i>Dr. Samuel Córdova Roca</i>
18/11/20	<b>Fisiopatología del síndrome cardiorenal</b>	<i>Dr. Javier Córdova Lopez</i>
16/12/20	<b>Aplicación diagnóstica de la genética en el manejo de la diabetes y la arterioesclerosis</b>	<i>Dr. German Melean</i>

## 2020

## Eventos para Recordar

2 a 5 de diciembre	<b>1er Global Summit of Internal Medicine y XLIII Congreso Nacional de Medicina Interna (virtual), Mexico, DF</b>
7 a 11 de diciembre	<b>XXVIII Congreso Nacional de Medicina. Virtual. Buenos Aires, Argentina</b>
21 de diciembre	<b>Simposio SAC-SMIBA-SOLAT. Virtual. Buenos Aires, Argentina</b>

## 2021

29 a 31 de enero	<b>1er Congreso Virtual de la Sociedad Hondureña de Medicina Interna, "Medicina con propósito", Tegucigalpa, Honduras</b>
26 a 28 de febrero	<b>XV Congreso Paraguayo de Medicina Interna. IV Congreso del FIMI. Virtual. Asunción, Paraguay</b>
15 a 17 de mayo	<b>70th Annual Scientific Session ACC21. Atlanta, USA</b>
26 a 29 de mayo	<b>AACE Annual Congress 2021 Las Vegas, Nevada, USA.</b>
25 a 29 de junio	<b>81st Scientific Sessions, ADA 21. Washington, USA</b>
28 a 31 de agosto	<b>ESC Congress 2021 - European Society of Cardiology. United Kingdom</b>



Que cada nuevo día de vida.  
Signifique una razón  
para celebrar en grande.

*Feliz Navidad  
y Venturoso 2021*





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

**LABORATORIO CENTRAL:**

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

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

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

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

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

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

**ATENCION LAS 24 HORAS  
LOS 365 DIAS DEL AÑO**

La Paz - Bolivia



**Certificación ISO 9001:2015**



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



**CONSULTA LOS RESULTADOS**

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

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

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

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

### DIRECTIVA Sociedad Paraguaya de Aterosclerosis – SPA 2019 - 2020

<b>Presidente:</b>	Dr. César Elizache
<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 Díaz
<b>Paspresidente:</b>	Dr. Fábian Ruschel

### DIRECTIVA Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis (SUDEAT)

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

### 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

## Autoridades de la SOLAT 2019-2021

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

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

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

Para mayor información sobre SOLAT y revisar los números publicados de nuestro boletín ATEROMA, visite:

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

[se-arterioesclerosis.org/enlaces-de-interes](http://se-arterioesclerosis.org/enlaces-de-interes)

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

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