



TRABAJOS DISTINGUIDOS

VOLUMEN 23 / NUMERO 2 / MAYO 2022

CARDIOLOGIA

Auspicio exclusivo



Baliarda

Serie **Cardiología**



Volumen 23, Número 1, Mayo 2022

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 4

Artículos distinguidos

A - El estado de salud cardiovascular de las mujeres latinoamericanas y su relación con la desigualdad de género
Clara Inés Saldarriaga Giraldo, SIIC 5

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Valsartán en la Miocardiopatía Hipertrofica en Estadio Temprano: Estudio Aleatorizado en Fase II
Ho C, Day S, Braunwald E y col.
Nature Medicine 27(10):1818-1824, Oct 2021 9

2 - Comparación del Perfil de Lípidos en Pacientes con Diabetes Tipo 2 en el Ámbito Asistencial y Recomendaciones de las Guías
Keskinler M, Bozkurt I, Oguz A y col.
Acta Clínica Croatica 60(1):63-67, Mar 2021 11

3 - Efectos del Valsartán Combinado con Ácido Alfa-Lipoico sobre la Función Renal en Pacientes con Nefropatía Diabética: Revisión Sistemática y Metanálisis
Sun F, Jiang D, Cai J
BMC Endocrine Disorders 21(1):1-10, Ago 2021 13

4 - El Tratamiento Previo con Betabloqueantes Mejora los Resultados en Pacientes con Paro Cardíaco Extrahospitalario con Ritmos No Desfibrilables
Huang H, Yu P, Huang C y col.
Scientific Reports 11(1):1-10, Ago 2021 15

5 - Inhibidores del SGLT2 para el Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca en Pacientes con Diabetes Tipo 2 y sin Ella: Abordaje en la Práctica Clínica
Giaccari A, Pontremoli R, Perrone Filardi PJ
International Journal of Cardiology 351:66-70, Mar 2022 16

6 - Resultados del Estudio ORBITA para Lograr un Tratamiento Médico Óptimo
Foley M, Rajkumar C, Al-Lamee R y col.
Journal of the American Heart Association 10(3):1-20, Feb 2021 18

Novedades seleccionadas

7 - Ejercicio Aeróbico e Hipertensión Arterial
Liang J, Zhang X, Tao J y col.
Hypertension 77(4):1141-1153, Abr 2021 21

8 - Eficacia y Seguridad del Agregado de Teneligliptina al Tratamiento con Metformina

Ji P, Li L, Wang Y y col.
Endocrinology, Diabetes & Metabolism 4(2):1-10, Abr 2021 22

9 - Cumplimiento al Año de las Guías Vigentes para el Tratamiento Ambulatorio en Pacientes con Antecedente de Internación por Insuficiencia Cardíaca
Caruso N, Soricetti J, Vogelmann O y col.
Revista Argentina de Cardiología 89(4):309-314, 2021 25

10 - Seguridad y Eficacia a Largo Plazo de la Teneligliptina en Pacientes con Diabetes
Kadowaki T, Haneda M, Yamada Y y col.
Advances in Therapy 37(7):1065-1086, Mar 2020 25

Contacto directo 28

Autoevaluaciones de lectura 29

Respuestas correctas 30

Conexiones Temáticas
Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Cardiología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	A, 2, 6-9
Bioquímica	1, 2, 7, 8
Cuidados Intensivos	6, 9
Diabetología	2, 3, 5, 8, 10
Diagnóstico por Imágenes	1
Diagnóstico por Laboratorio	1, 2, 7, 8
Educación Médica	1, 2, 8, 9
Emergentología	4, 9
Endocrinología y Metabolismo	1, 2, 8-10
Epidemiología	A, 2, 4, 6, 8-10
Farmacología	A, 1-6, 8-10
Genética Humana	1
Geriatría	1, 2, 5, 6, 8, 9
Kinesiología	7
Medicina Deportiva	7
Medicina Familiar	A, 2, 8, 9
Medicina Farmacéutica	1-3, 6, 8-10
Medicina Interna	A, 1-3, 6, 8-10
Nefrología y Medio Interno	3, 5, 10
Nutrición	2, 8
Pediatría	1
Salud Pública	A, 2-4, 6, 9, 10





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elias N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Levi, Antonio Lorusso, Javier Lotterberger, Olindo Martino¹, Jorge Máspero, Marcelo Melero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
www.siicsalud.com

SIIC Brasil: Oficina Central,
Director: Dr. Nelson Bressan
Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP
Oficina Científica San Pablo,
Directora: Dra. Vera Koch
Rua das Mangabeiras 91/81, CEP 01233-010

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,
Directora: Dra. Perla David Galvéz
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)
Director: Marcos Gastón Duffau Toro
Facultad de Medicina, Universidad de Chile,
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

SIIC Cuba: Oficina Científica La Habana,
Directora: Dra. Maritza Puppo
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

SIIC EE.UU.: Oficina Científica Washington DC,
Director: Dr. Itzhak Brook
4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Víntró
Pi i Margall 19, 08024

SIIC Francia: Oficina Científica París,
Director: Dr. Juan Carlos Chachques
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital
Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.
Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. En virtud de que este material ha sido intelectualmente compuesto por sus autores exclusivamente, los editores y patrocinantes no son responsables por la exactitud, precisión y vigencia científica de la información, opiniones y conclusiones expresadas en su contenido. Trabajos Distinguidos/Trabajos Destacados y Temáticas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

Juan Gagliardi

Comité de expertos

Harry Acquatella, Carlos Akel, Ricardo Ananía, Juan Aranda, Ramón Arcas Meca, Rafael Arcos, Enrique Asín Cardiel, José Azpitarte Almagro, Héctor Balbarrey, Aristóbulo Balestrini, Michel Batlouni, Oscar Bazzini, Gustavo Berri, Daniel Bracco, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Maranhao Alain Carpentier, Rodolfo Castro, Juan Carlos Chachques, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosín Aguilar, Julio d'Oliveira, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Gilberto Estrada Espinosa, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Farre, Luis de la Fuente, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Modesto García Moll, Enrique Garcilazo, Jean-Lion Guermontprez, Armenio Guimaraes, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Iturralde, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lazzari, Eduardo Lecannelier, Rafael Leite Luna, José Luis López Sendón, Alberto Lorenzatti, Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Rodolfo Neirotti, Fernando Otero, Miguel Oscar Payaslian, Ricardo Pérez de la Hoz, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel Pileggi, Daniel Piskorz, Juan Plastino, Adolfo Poliche, Daniel Rigou, Gregorio Róbago Pardo, Alberto Rodríguez Coronel, Eduardo Alberto Sampó, Ricardo Sarmiento, Edgardo Schapachnik, Fernando de la Serna, César Serra, Kazunitsu Shinji, Jorge Soni Cassani, Bernardo Tovar Gómez, Ernesto Weinschelbaum, Ezequiel José Zaidel.

Fuentes científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review

Acta Cardiológica Sinica

Agencia Sistema de Noticias
Científicas (aSNC-SIIC)

American Heart Association (AHA)

American Heart Journal

American Journal of Cardiology

American Journal
of Cardiovascular Drugs

American Journal
of Hypertension

American Journal of Medicine

American Journal of Respiratory
and Critical Care Medicine

American Journal of the Medical
Sciences

American Society of Nuclear
Cardiology Newsletter

Annals of Internal Medicine

Annals of Pharmacotherapy

Annals of Surgery

Annals of Thoracic Surgery

Archives des Maladies du Coeur
et des Vaisseaux

Archives of Internal Medicine

Archives of Medical Research

Archivos de Cardiología
de México

Arquivos Brasileiros
de Cardiologia

Arquivos Brasileiros de
Endocrinologia e Metabologia

Arteriosclerosis, Thrombosis
and Vascular Biology

Arteriosclerosis, Thrombosis,
and Vascular Biology

Atherosclerosis

Atherosclerosis Supplements

BMC Cardiovascular Disorders

British Heart Journal

British Journal of Clinical
Pharmacology

British Journal of Hospital Medicine

British Medical Journal (BMJ)

Canadian Journal of Cardiology

Canadian Journal of Physiology
and Pharmacology

Canadian Medical Association
Journal (CMAJ)

Cardiology in Review

Cardiovascular Drug Reviews

Chest

Circulation

Circulation Research

Clinical Cardiology

Clinical Drug Investigation

Coronary Artery Disease

Critical Care Medicine

Current Journal Review

Current Opinion in Cardiology

Diabetes Research and Clinical
Practice

Drugs

European Heart Journal

European Journal
of Cardio-Thoracic Surgery

European Journal of Heart Failure

European Journal of Vascular
and Endovascular Surgery

Gaceta Médica de México

Heart

Heart and Lung

Hypertension

Hypertension Research

Indian Heart Journal

Interactive Cardiovascular
and Thoracic Surgery

International Journal of Cardiology

International Journal of Clinical
Practice

Italian Heart Journal

Japanese Heart Journal

Jornal Vasculiar Brasileiro

Journal of Cardiac Surgery

Journal of Cardiovascular Magnetic
Resonance

Journal of Cardiovascular
Pharmacology and Therapeutics

Journal of Clinical Hypertension

Journal of Clinical Investigation

Journal of Endovascular Therapy

Journal of Human Hypertension

Journal of Hypertension

Journal of Internal Medicine

Journal of Invasive Cardiology

Journal of Nuclear Cardiology

Journal of Thoracic
and Cardiovascular Surgery

Journal of Vascular Surgery

Journal of the American College
of Cardiology (JACC)

Journal of the American Medical
Association (JAMA)

Journal of the American Society
of Echocardiography

Journal of the Hong Kong College
of Cardiology

Journal of the Royal Society
of Medicine (JRSM)

Lipids

Mayo Clinical Proceedings

Medicina (Buenos Aires)

Medicina Clínica

Mediterranean Journal of Pacing
and Electrophysiology

New England Journal of Medicine
(NEJM)

Polish Heart Journal

Postgraduate Medical Journal

Progress in Cardiovascular
Diseases

QJM: An International Journal
of Medicine

Revista Argentina de Cardiología

Revista Chilena de Cardiología

Revista de la Federación Argentina
de Cardiología

Revista Española de Cardiología

Salud(i)Ciencia

Stroke

The Lancet

Thorax

Thrombosis Journal

Thrombosis Research

Tohoku Journal of Experimental
Medicine

Trabajos Distinguidos Cirugía

Trabajos Distinguidos Clínica Médica

Trabajos Distinguidos Factores
de Riesgo

Trabajos Distinguidos Pediatría

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - El estado de salud cardiovascular de las mujeres latinoamericanas y su relación con la desigualdad de género

The health status of Latin American women and its relation with gender inequality

Clara Inés Saldarriaga Giraldo

Médica, jefa del programa de cardiología, Clínica Cardiovascular Santa María y Universidad Pontificia Bolivariana; presidente del capítulo Antioquia, Sociedad Colombiana de Cardiología, Clínica Cardiovascular Santa María, Universidad de Antioquia, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Alejandra Ávila, Médica, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Nathalia González, Epidemióloga clínica, Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín, Colombia

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php128674

Enviar correspondencia a: Clara Inés Saldarriaga Giraldo. Clínica Cardiovascular Santa María, Universidad de Antioquia, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
clarais@une.net.co

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de las autoras.

Abstract

There are differences in the clinical manifestations of heart failure between the genders. Women show a greater proportion of heart failure caused by high blood pressure while the frequency of ischemic heart disease is lower. Also, diabetes is a risk factor for heart failure in postmenopausal women. These differences can be explained by hormonal factors; with advancing age, the mass of the left ventricle increases in women, who present concentric hypertrophy, whereas it decreases in men generating eccentric hypertrophy. Such difference favors a later occurrence of the disease in women, explained by menopause, since estrogen reduces the left ventricular mass, reduces fibrosis and renin levels and enhances vasodilation. Heart failure with preserved left ventricular function is the most frequent clinical presentation; however, the manifestations of the disease are discovered usually late and studied less frequently. In addition, it has been demonstrated that women have a poorer quality of life, a worse functional status and more psychological symptoms than men. So far there are no known studies in Latin America evaluating the prevalence, clinical presentation, etiology or the prognosis in women with heart failure. Such is the reason why it is of the utmost importance to start a register that would allow us to know the current status of the cardiovascular health in Latin American women and to advance towards the reduction of inequities.

Keywords: heart failure, women's health, population characteristics, cardiovascular agents, health inequalities, epidemiology

Resumen

Existen diferencias en las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca entre los géneros, hay mayor proporción de mujeres con insuficiencia cardíaca de etiología hipertensiva y menor frecuencia de cardiopatía isquémica; la diabetes es un factor de riesgo de insuficiencia cardíaca en las mujeres posmenopáusicas. Estas diferencias se explican por factores hormonales, de esta manera, con la edad, la masa del ventrículo izquierdo se incrementa en las mujeres, quienes presentan hipertrofia concéntrica, en tanto que disminuye en los hombres generando hipertrofia excéntrica. Esta diferencia favorece que la presentación de la enfermedad tenga lugar tardíamente en las mujeres, explicada por la menopausia, ya que los estrógenos reducen la masa ventricular izquierda, disminuyen la fibrosis y los niveles de renina y mejoran la vasodilatación. La insuficiencia cardíaca con función ventricular izquierda conservada es la presentación clínica más frecuente, sin embargo, las manifestaciones de la enfermedad se descubren tardíamente, y se estudian con menor frecuencia; además, se ha demostrado que las mujeres tienen peor calidad de vida, peor estado funcional y más síntomas psicológicos que los hombres. Hasta la fecha, no se conocen estudios en Latinoamérica que hayan evaluado la prevalencia, la presentación clínica, la etiología ni el pronóstico de las mujeres con insuficiencia cardíaca y, por esta razón, es primordial iniciar un registro que permita conocer el estado de la salud cardiovascular de las mujeres latinoamericanas y avanzar en la reducción de inequidades.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, salud de la mujer, características de la población, fármacos cardiovasculares, desigualdades en la salud, epidemiología

Introducción

Aunque en ocasiones sexo y género se utilizan como conceptos intercambiables, la distinción entre ambos términos es crucial, porque mientras el sexo se reserva para

referirse a las características biológicas de los seres humanos, el género es una construcción cultural alrededor de dichas diferencias biológicas, que puede tener efectos en el acceso inequitativo a recursos y oportunidades. Así, si

se considera que alcanzar la equidad en todas las esferas es un principio indiscutible para el alcance de la salud de las comunidades y que las inequidades en salud son, por definición, las diferencias que no solo son innecesarias y evitables sino que se consideran, además, incorrectas e injustas,¹ se hace necesario estudiar en cada campo del conocimiento médico si existen o no diferencias atribuibles al género en el acceso a los recursos de salud.

Teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares se constituyen en la primera causa de mortalidad en todo el mundo, tanto para hombres como para mujeres, y que originan una muerte por minuto en los países desarrollados, se llevó a cabo en los Estados Unidos un estudio retrospectivo con el fin de determinar si existían diferencias de género en el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios agudos (SCA) y, luego de ajustar por diferentes variables de interés, se encontró que las mujeres hospitalizadas recibían muchos menos procedimientos diagnósticos y terapéuticos que los hombres.² Este estudio se replicó posteriormente en España, donde se detectó que las mujeres que sufrían un infarto agudo de miocardio tenían, al compararlas con los hombres, menos acceso a los recursos sanitarios, así como mayor mortalidad a los seis meses (68% vs. 33%).³

A pesar de que estas diferencias por sexo ya han sido mencionadas en la literatura, las recomendaciones médicas y la conducta terapéutica son las mismas tanto en hombres como en mujeres. Este hecho probablemente se deba a la presencia poco representativa de las mujeres en los ensayos clínicos, y a la ausencia de evidencia que soporte la aplicación de medidas particulares en el sexo femenino.⁴

Dicha situación puede comprobarse al analizar las cifras de la población femenina en diversos estudios. Por ejemplo, el estudio DIG –uno de los más grandes ensayos clínicos que analizó el uso de digoxina en la insuficiencia cardíaca (IC) con disfunción sistólica, en el que se demostró que el uso de los digitálicos mejora la calidad de vida de los pacientes, pero no tiene influencia sobre la mortalidad– solo contaba con un 22% de población femenina.⁵

Todo esto deja muchos interrogantes en cuanto a la validez de la fundamentación de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que se aplican en la actualidad a la población femenina con enfermedad cardíaca.

Por otra parte, los avances en el manejo de los SCA se han traducido en una disminución de su mortalidad, con un aumento de la prevalencia de IC. Por lo tanto, debido a que los datos epidemiológicos emergentes revelan una creciente prevalencia y mayor carga de IC entre las mujeres, es de suma importancia reconocer las diferencias que se presentan en cuanto a factores de riesgo, etiología, fisiopatología, respuesta al tratamiento y desenlaces en ambos sexos,³ de lo cual se ocupará la siguiente revisión.

Factores de riesgo

La IC es una enfermedad multifactorial. Se reconoce que los principales factores de riesgo asociados en ambos sexos son la hipertensión arterial, la miocardiopatía dilatada idiopática y la enfermedad valvular. Sin embargo, la importancia relativa de dichos factores varía entre hombres y mujeres.⁶ Así, se ha encontrado que aunque la hipertensión arterial es más común entre los hombres, existe mayor proporción de mujeres con IC e hipertensión que de hombres con la misma afección.⁷

En los datos del estudio Framingham se mostró que el riesgo de presentar IC a los 40 años es del 28% para los hombres hipertensos y del 29% para las mujeres con dicha alteración; sin embargo, también se demostró que si se analizaban solo pacientes sin antecedentes de infarto de miocardio, el riesgo de IC a los 40 años era del 11% para los hombres y del 15% para las mujeres. Estos datos resaltan la importancia de la hipertensión en la aparición de la IC en el sexo femenino. Sumado a esto, se encontró que el control de la presión arterial es más riguroso en los hombres que en las mujeres, en quienes también es evidente una subutilización significativa de las modernas estrategias de tratamiento.^{8,9}

En cuanto a la diabetes mellitus, se ha comprobado que es un factor de riesgo de IC en las mujeres y, en especial, en las mujeres jóvenes.⁴ En la cohorte Framingham, la incidencia de IC entre las mujeres jóvenes diabéticas (edad 35-64 años) fue dos veces mayor que en hombres diabéticos de esa misma edad, lo que amplía un poco el panorama de la IC y da un acercamiento a las características de la enfermedad en el sexo femenino.¹⁰

La diabetes es también uno de los más fuertes predictores de IC en las mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria.¹¹ Aunque el mecanismo aún no está bien establecido, es interesante notar que la diabetes mellitus puede considerarse como un predictor independiente de aumento de la masa del ventrículo izquierdo y del grosor de la pared. Dicha apreciación se comprobó en un estudio que evaluó, mediante ecocardiografía, la masa y el espesor de la pared ventricular izquierda de pacientes con intolerancia a la glucosa, sin antecedentes cardiovasculares, y dio como resultado que la masa ventricular y el espesor de la pared estaban aumentados cuando la intolerancia a la glucosa era mayor, y que este efecto era estadísticamente significativo en las mujeres, pero no en los hombres.¹²

Fisiopatología

En la IC se han identificado algunas diferencias fisiopatológicas de acuerdo con el sexo, que aunque todavía no están del todo definidas, pueden sustentar el inicio tardío de la enfermedad en las mujeres, el tipo de respuesta ventricular, el progreso y muchos de los desenlaces.⁷

En personas saludables, la masa y el tamaño del ventrículo izquierdo son menores en las mujeres respecto de los hombres. Con la edad, la masa del ventrículo se incrementa en las mujeres y disminuye en los hombres, y la respuesta al daño o a la sobrecarga varía; así, las mujeres presentan hipertrofia de tipo concéntrica, y los hombres de tipo excéntrica. Se cree que esta diferencia propicia que la presentación de la IC se produzca de forma tardía en las mujeres.¹³

La repuesta del ventrículo izquierdo a la sobrecarga de presión guarda relación con los diferentes estímulos de las hormonas sexuales y su efecto sobre la hipertrofia miocárdica.¹⁴ Los estrógenos reducen la masa ventricular izquierda, disminuyen la fibrosis y los niveles de renina, pero mejoran la vasodilatación, mientras que los andrógenos tienen los efectos contrarios.¹⁵ El 17-beta estradiol atenúa la aparición de la hipertrofia por sobrecarga de presión cardíaca, y este efecto puede ser mediado por los receptores de beta estrógeno.¹⁶

En modelos con animales se encontró que el estrógeno retrasa la aparición de la hipertrofia y la IC. De hecho, se ha demostrado que puede reducir el tamaño del infarto y los procesos de apoptosis.¹⁷

El estrógeno es responsable de atenuar la hipertrofia por sobrecarga de presión *in vivo* y antagonizar la hipertrofia de los miocardiocitos *in vitro* por mecanismos mediados por el receptor de estrógeno.^{18,19}

Pocos estudios han evaluado el papel de la terapia hormonal en la aparición de IC. Sin embargo, en un análisis retrospectivo del estudio *Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial* (BEST), se encontró que en las mujeres posmenopáusicas con IC y con terapia de reemplazo hormonal, la supervivencia era mayor que en las que no tenían terapia de reemplazo hormonal asociada; la mejoría entre las que recibían la terapia fue más significativa para aquellas mujeres cuya IC no tenía una etiología isquémica.²⁰

Para caracterizar las diferencias de la relación volumen/presión del ventrículo izquierdo entre los géneros, se realizó un trabajo en el que se estudiaron las características clínicas, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la presión arterial y el volumen de fin de diástole en pacientes que habían sido sometidos a cateterismo cardíaco. Dicho estudio mostró que las mujeres tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo más alta (61% vs. 56% para los hombres) y menor prevalencia de enfermedad de tres vasos coronarios. El índice de volumen de fin de diástole fue menor en las mujeres, a pesar de tener una presión de fin de diástole similar. Estos hallazgos son coherentes con que la IC con función ventricular izquierda conservada es más frecuente entre las mujeres.²¹

Diagnóstico y pronóstico

El diagnóstico de la IC está generalmente basado en las características clínicas; los criterios más frecuentemente usados son los de Framingham. Las mujeres con IC presentan un cuadro clínico más florido, con mayor evidencia de signos como edema e ingurgitación yugular,^{14,22} aunque dichas manifestaciones son descubiertas tardíamente porque las mujeres son remitidas a médicos especialistas con menos frecuencia y son menos estudiadas.¹⁴

Muchos estudios sugieren que las mujeres con IC tienen peor calidad de vida, presentan más frecuentemente disnea, peor estado funcional y más síntomas psicológicos que los hombres. Aún no está aclarado por qué si la presentación clínica en las mujeres es más ominosa, ellas tienen índices de supervivencia más altos que los hombres.

En un estudio observacional prospectivo con 415 pacientes dados de alta con diagnóstico de IC se encontró que las mujeres presentaron con mayor frecuencia hipertensión, ingresos previos por IC y función renal com-

prometida.²³ A pesar de que las mujeres tuvieron más comorbilidades asociadas, no se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres con respecto a la mortalidad por IC (50% en las mujeres frente al 49% en los hombres), los porcentajes por muerte súbita y mortalidad por otras causas, cardiovasculares o no, fueron similares en ambos sexos. La información, sin embargo, no es coincidente, y se encuentran datos contradictorios, como los del estudio NHANES I, el cual comunicó una mortalidad a los 10 años del 70% en los hombres frente al 50% en las mujeres, y los del estudio SOLVD, que pusieron de manifiesto mayor morbilidad y mortalidad en las mujeres.

Respuesta al tratamiento

A través de ensayos clínicos controlados se ha demostrado que tres betabloqueantes: carvedilol, bisoprolol y metoprolol, han logrado una reducción de las tasas de morbilidad y mortalidad en pacientes con IC y deterioro de la función sistólica cuando se administran en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

El carvedilol ha mostrado aumentar la supervivencia de las mujeres con IC moderada y disfunción sistólica, reducir la tasa de hospitalización de las mujeres con IC grave y función sistólica disminuida.²⁴ El metoprolol no ha demostrado tener un efecto en la supervivencia de las mujeres con IC, pero puede reducir las hospitalizaciones en un 42%.²⁵

En cuanto a los IECA, el porcentaje de participación de las mujeres en los estudios es bajo y el beneficio de esta clase de fármacos no está claro, aun cuando los datos se agrupan de numerosos estudios. Un metanálisis de 30 estudios con IECA y con una participación de 1587 mujeres con IC, encontró una tendencia hacia una menor tasa de mortalidad en las mujeres que reciben IECA (13.4% vs. 20.1%).²⁶

Discusión

Pese al reconocimiento creciente de la necesidad de información aplicable a la población femenina en cuanto a la salud cardiovascular, no se conocen estudios en Latinoamérica que hayan evaluado la prevalencia, la presentación clínica, la etiología ni el pronóstico de las mujeres con IC. Es imprescindible identificar preguntas relativas a las condiciones de vida, la fecundidad y el trabajo de las mujeres, así como comenzar en cada país un registro que permita conocer el estado de la salud cardiovascular de las mujeres latinoamericanas y avanzar en la reducción de inequidades.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicalud.com

Las autoras no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

BEST, *Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial*; IC, insuficiencia cardíaca; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; SCA, síndromes coronarios agudos.

Cómo citar este artículo

Saldarriaga Giraldo CI, Ávila A. El estado de salud cardiovascular de las mujeres latinoamericanas y su relación con la desigualdad de género. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 23(1):5-8, May 2022.

How to cite this article

Saldarriaga Giraldo CI, Ávila A. The health status of Latin American women and its relation with gender inequality. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 23(1):5-8, May 2022.

Autoevaluación del artículo

Se ha señalado que las mujeres con cardiopatías tienen menos acceso a los recursos sanitarios, en comparación con los varones.

¿Cuál de estas afirmaciones relacionadas con la insuficiencia cardíaca en la mujer es correcta?

A, Está relacionada con la deficiencia estrogénica de la menopausia; B, Con mayor frecuencia se manifiesta con función sistólica preservada; C, Con menor frecuencia las mujeres reciben atención médica para los síntomas de la enfermedad; D, Todas las anteriores son correctas; E, Ninguna es correcta.

Corrobore su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/128674

Conexiones temáticas

Los informes de Trabajos Distinguidos se conectan de manera estricta (🔒) o amplia (🔓) con diversas especialidades.

**Bibliografía**

- Whitehead M. The concept and principles of equity and health. Organización Mundial de la Salud, Copenhague; 1990.
- Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Eng J Med* 325:221-225, 1991.
- Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la mujer. *Rev Esp Cardiol* 59:264-274, 2006.
- Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics— 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 113:e85–e151, 2006.
- Silber DH. Heart failure in women. *Curr Womens Health Rep* 3(2):104-109, 2003.
- Hsieh EM, Piña IL. Heart failure in women: a need for prospective data. *J Am Coll Cardiol* 54(6):491-498, 2009.
- Crespo Leiro MG, Paniagua Martín MJ. Heart failure. Are women different? *Rev Esp Cardiol* 59(7):725-735, 2006.
- He J, Ogden L, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women. *Arch Intern Med* 161:996–1002, 2001.
- Gasse C, Stieber J, Doring A, et al. Population trends in antihypertensive drug use: results from the MONICA Augsburg Project 1984 to 1995. *J Clin Epidemiol* 52:695-703, 1999.
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22(suppl A):6A-13A, 1993.
- Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, et al. Predictors of heart failure among women with coronary disease. *Circulation* 110:1424-1430, 2004.
- Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 101:2271-2276, 2000.
- Mendes LA, Davidoff R, Cupples LA, Ryan TJ, Jacobs AK. Congestive heart failure in patients with coronary artery disease: the gender paradox. *Am Heart J* 134:207-212, 1997.
- Lund L, Mancini D. Heart failure in women. *Med Clin N Am* 88:1321-1345, 2004.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 340:1801-1811, 1999.
- Skavdahl M, Steenbergen C, Clark J, et al. Estrogen receptor-beta mediates male-female differences in the development of pressure overload hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H469-H476, 2005.
- Patten RD, Pourati I, Aronovitz MJ, et al. 17beta-estradiol reduces cardiomyocyte apoptosis in vivo and in vitro via activation of phospho-inositide-3 kinase/Akt signaling. *Circ Res* 95:692-699, 2004.
- Van Eickels M, Grohe C, Cleutjens JP, et al. 17beta-estradiol attenuates the development of pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 104:1419-1423, 2001.
- Babiker FA, De Windt LJ, Van Eickels M, et al. 17beta-estradiol antagonizes cardiomyocyte hypertrophy by autocrine/ paracrine stimulation of a guanylyl cyclase A receptor-cyclic guanosine monophosphate-dependent protein kinase pathway. *Circulation* 109:269-276, 2004.
- Lindenfeld J, Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, et al. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 42:1238-1245, 2003.
- Jessup M, Piña I. Is it important to examine gender differences in the epidemiology and outcome of severe heart failure? *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:1247-1252, 2004.
- Johnstone D, Limacher M, Rousseau M, et al. Clinical characteristics of patients in studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am J Cardiol* 70:894-900, 1992.
- Redondo-Bermejo B, Hurtado-Martínez JA et al. Characteristics of women in hospitalized heart failure. *Rev Esp Cardiol* 60(11):1135-1143, 2007.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344:1651-1658, 2001.
- Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, Deedwania PC, Wikstrand JC; MERIT-HF Study Group. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 105:1585-1591, 2002.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 273:1450-1456, 1995.

Trabajos Distinguidos Cardiología 23 (2022) 9-20

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Valsartán en la Miocardiopatía Hipertrófica en Estadio Temprano: Estudio Aleatorizado en Fase II

Ho C, Day S, Braunwald E y colaboradores

Harvard Medical School, Boston; University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, EE.UU.

[Valsartan in Early-stage Hypertrophic Cardiomyopathy: a Randomized Phase 2 Trial]

Nature Medicine 27(10):1818-1824, Oct 2021

La administración de valsartán se asoció con mejoras de la estructura y la función cardíaca; específicamente, el tratamiento con valsartán indujo efectos beneficiosos sobre las dimensiones cardíacas, la velocidad diastólica en el Doppler tisular y los niveles de NT-proBNP, respecto de placebo.

La principal característica de la miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) no atribuible a factores extrínsecos, como la sobrecarga de presión. Por lo general, la MCH es un trastorno familiar y fue la primera enfermedad cardiovascular hereditaria para la cual se determinó la etiología genética. Los primeros estudios mostraron que la MCH es una enfermedad del sarcómero, habitualmente asociada con variantes genéticas que codifican para proteínas del aparato contráctil. Los pacientes con MCH tienen riesgo aumentado de presentar fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.

La MCH es una enfermedad progresiva, asociada con importante morbilidad, sobre todo en los pacientes con patología sarcomérica. En este contexto, la disponibilidad de agentes que retrasen la progresión o eviten la aparición de la enfermedad es decisiva. Estudios con modelos murinos genéticamente modificados de MCH sarcomérica mostraron que la activación del factor transformante de crecimiento (*transforming growth factor* [TGF]) beta constituye un paso esencial para desencadenar hipertrofia del miocardio y fibrosis.

Los bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) inhiben la activación de TGF-beta; la administración temprana de losartán en ratones con MCH, cuando la morfología del corazón es normal, anula la aparición de HVI y de fibrosis. Sin embargo, el tratamiento con BRA no sería eficaz cuando se lo administra después de la aparición de la HVI. En estudios realizados con seres humanos, los BRA tampoco fueron eficaces en adultos con MCH bien establecida.

El estudio *Valsartan for Attenuating Disease Evolution in Early Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy*

(VANISH) se diseñó con la finalidad de analizar la eficacia de una nueva estrategia de modificación de la enfermedad, es decir el tratamiento con valsartán, en pacientes con MCH en estadio temprano, o sea en sujetos jóvenes y sin HVI grave o síntomas incapacitantes.

Métodos

El estudio tuvo un diseño multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo y en fase II; tuvo por objetivo determinar la eficacia y la seguridad de valsartán para retrasar la evolución de la MCH temprana. Fueron evaluados 178 pacientes con MCH sarcomérica en estadio temprano, asignados de manera aleatoria al tratamiento con valsartán (320 mg por día en adultos; 80 a 160 mg por día en niños) o placebo durante dos años. El criterio principal de valoración fue un índice Z combinado de cambios estandarizados en el espesor de la pared, la masa y los volúmenes del ventrículo izquierdo (VI), el volumen de la aurícula izquierda, las velocidades diastólicas y sistólicas en el Doppler tisular y los niveles séricos de troponina T ultrasensible (TnT) y fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP, por su sigla en inglés). Todos los pacientes tenían una variante sarcomérica de MCH, cuya patogenicidad se determinó con criterios estándar. Se incluyeron pacientes de entre 8 y 45 años, con espesor de la pared del VI de entre 12 y 25 mm (o puntaje Z por superficie corporal de entre 3 y 18 para los pacientes pediátricos), clase I o II de la *New York Heart Association* (NYHA), ausencia de gradiente de flujo de salida del VI > 30 mm Hg, y fracción de eyección del VI > 55%, entre otros criterios de inclusión.

El principal objetivo del estudio VANISH fue determinar si el tratamiento con valsartán atenúa la progresión de la MCH sarcomérica en estadio temprano. El criterio principal de valoración se analizó en la población con intención de tratamiento.

Se aplicaron regresiones lineales mixtas, con efectos aleatorios para la agrupación por centros y familias, con ajuste según diversas variables, entre ellas la evolución clínica, la clase NYHA, el espesor máximo de la pared del VI, la edad, el sexo, el estadio puberal, el índice de masa corporal, la raza, el genotipo, la fracción de eyección del VI, la presión arterial sistólica y el uso de betabloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio.



+ Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Resultados

Entre abril de 2014 y mayo de 2017 fueron reclutados 219 participantes en 17 centros de cuatro países; 178 de ellos fueron asignados a uno de los dos grupos de estudio (88 fueron tratados con valsartán y 90 recibieron placebo). La edad promedio de los enfermos fue de 23.3 años y el 39% eran mujeres. Las características clínicas basales fueron similares en los dos grupos. Los pacientes asignados a valsartán presentaron espesor máximo de la pared del VI ligeramente mayor y niveles más altos de NT-proBNP. En los análisis se tuvieron en cuenta los valores basales de estas variables.

Uno de los pacientes asignados a tratamiento con valsartán falleció en un accidente, y otros tres enfermos abandonaron el protocolo de manera prematura. En el grupo placebo, ningún paciente falleció, seis abandonaron el estudio y un paciente interrumpió el tratamiento por intolerancia. Para estos 11 participantes, los datos a los dos años fueron imputados.

En total, 152 pacientes completaron el estudio con un nivel de adhesión a la dosis deseada de alrededor de 86% y 87% en los grupos activo y placebo, respectivamente.

Las alteraciones complejas de la estructura y la función cardíaca que aparecieron como consecuencia de la progresión de la enfermedad se integraron en un índice estandarizado de nueve parámetros individuales: masa del VI por superficie de área corporal, volumen de aurícula izquierda por superficie corporal, volumen de fin de sístole y de fin de diástole del VI por superficie corporal en la resonancia magnética cardíaca (RMC) o, en su defecto, en la ecocardiografía, espesor máximo de la pared del VI por superficie corporal, velocidad diastólica ajustada (E') ajustada por edad y velocidad sistólica (S') ajustada por edad en el estudio Doppler y niveles de TnT y NT-proBNP (como logaritmos).

Para cada paciente, los cambios de los nueve puntajes Z individuales de cada una de las variables desde el inicio hasta los dos años se promediaron de modo de generar el puntaje Z integrado, el criterio de valoración principal especificado de antemano. El incremento del puntaje (cambio positivo) Z integrado indicó mejoría superior al promedio al final del estudio.

Los pacientes asignados a tratamiento con valsartán presentaron mejoras significativas del puntaje Z compuesto.

El cambio en este puntaje a los dos años, respecto de los valores basales, fue de +0.136 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: +0.049 a +0.223), en comparación con -0.095 (IC 95%: -0.192 a +0.002) en el grupo placebo, con una diferencia entre los grupos de +0.231 (IC 95%: +0.098 a +0.364, $p = 0.001$).

Los resultados de los análisis secundarios exploratorios, establecidos de antemano, para los componentes individuales del puntaje combinado indicaron que la superioridad del valsartán, respecto de placebo, fue esencialmente atribuible a los cambios favorables en la velocidad E' , el volumen de fin de diástole del VI, y los niveles de NT-proBNP. En el análisis

de sensibilidad con la exclusión de los 11 participantes que interrumpieron el protocolo de manera prematura mostró resultados similares.

En las primeras etapas del período de reclutamiento se modificó el límite superior de edad de 30 a 45 años, y el espesor máximo de la pared del VI de 20 a 25 mm. El análisis de sensibilidad con los pacientes que reunieron los criterios originales ($n = 104$) mostró mayor respuesta en el grupo de pacientes más jóvenes, con HVI moderada.

En otro análisis de sensibilidad se excluyeron los pacientes con espesor máximo de la pared del VI > 20 mm; los resultados también coincidieron con los de los modelos principales. En otro análisis de sensibilidad se omitieron los volúmenes del VI del puntaje integrado; los resultados fueron esencialmente los mismos.

En un análisis exploratorio por subgrupos, el beneficio del tratamiento con valsartán fue más pronunciado en los pacientes con menos remodelado hipertrófico del VI. Para los pacientes con espesor máximo de la pared del VI igual o inferior a la mediana del valor en la cohorte (puntaje Z ajustado por superficie corporal de 7.3) se observó una diferencia entre los grupos en el puntaje Z integrado de +0.368 (IC 95%: +0.169 a +0.567). En cambio, en los pacientes con espesor basal de la pared del VI superior a la mediana, la diferencia entre los grupos fue de +0.069 (IC 95%: -0.115 a +0.249; p para la interacción = 0.04). Sin embargo, los efectos del valsartán fueron concordantes en los restantes subgrupos de pacientes.

Se observaron mejoras relativas en el criterio integrado principal de valoración en respuesta al valsartán en hombres y en mujeres, en los pacientes de menos de 18 años y de más edad y en los enfermos con enfermedad atribuible a variantes en los genes MYH7 o MYBPC3.

El espesor máximo de la pared del VI, la velocidad E' y los niveles de NT-proBNP se mantuvieron estables o mejoraron en los enfermos que recibieron valsartán, pero se agravaron progresivamente en los sujetos del grupo placebo. El volumen de fin de diástole del VI mejoró en el grupo de valsartán y se mantuvo estable en el grupo placebo.

El perfil de seguridad y tolerabilidad del valsartán fue similar al del placebo. En comparación con placebo, el uso de valsartán se asoció con una reducción promedio de la presión arterial sistólica de 3 mm Hg ($p = 0.07$) y de la presión arterial diastólica de 4 mm Hg ($p = 0.004$). Los niveles séricos de potasio y de creatinina se mantuvieron estables y similares en los dos grupos, en el transcurso del tiempo.

Un paciente debió interrumpir de manera permanente el tratamiento por intolerancia al placebo; este fenómeno no se observó en ningún sujeto asignado a valsartán. No se registraron casos de hiperpotasemia (niveles séricos de potasio > 5.2 mmol/l), ni de insuficiencia renal (índice de filtrado glomerular < 75 ml/min/1.73 m²); tampoco se registraron casos de MCH obstructiva.

La incidencia y la gravedad de los efectos adversos fueron similares en los dos grupos. Se registraron ocho eventos adversos graves en ocho pacientes tratados con valsartán (uno de ellos que se consideró posiblemente relacionado con el fármaco), y 14 en diez pacientes del grupo placebo.

Conclusión

La MCH a menudo es atribuible a variantes anormales de genes sarcoméricos; la enfermedad se caracteriza por la hipertrofia del VI, la fibrosis del miocardio y el riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca y arritmias. Hasta la fecha no se dispone de terapias eficaces para modificar la progresión de la enfermedad.

En el presente estudio multicéntrico, a doble ciego y controlado con placebo, en fase II, se determinaron la eficacia y la seguridad del tratamiento con valsartán, un BRA, sobre la evolución de la enfermedad.

La administración de valsartán se asoció con mejoras de la estructura y la función cardíaca, a juzgar por el aumento del puntaje Z compuesto, con diferencia entre el grupo activo y el grupo placebo de +0.231 ($p = 0.001$). Específicamente, el tratamiento con valsartán se acompañó de efectos beneficiosos sobre las dimensiones cardíacas, la velocidad diastólica en el Doppler tisular y los niveles de NT-proBNP, respecto de placebo.

El tratamiento se toleró bien. Los hallazgos son sumamente alentadores, por cuanto el valsartán podría representar una alternativa eficaz y segura para atenuar la progresión de la MCH en estadio temprano.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169672

2 - Comparación del Perfil de Lípidos en Pacientes con Diabetes Tipo 2 en el Ámbito Asistencial y Recomendaciones de las Guías

Keskinler M, Bozkurt I, Oguz A y colaboradores

Istanbul University Faculty of Medicine, Estambul, Turquía

[Comparison of Real World Lipid Profile of Profile of Patients Type 2 Diabetes and Guideline Recommendations]

Acta Clinica Croatica 60(1):63-67, Mar 2021

La diabetes es el principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y un porcentaje considerable de pacientes diabéticos no alcanza los valores deseados de lípidos en sangre. En los resultados de este estudio solo el 19% de los enfermos recibía el tratamiento recomendado y, globalmente, el 82% no alcanzó los objetivos terapéuticos.

Los pacientes con aterosclerosis tienen riesgo más alto de eventos cardiovasculares, respecto de la población general; la enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en todo el mundo. La corrección de las dislipidemias constituye, por lo tanto, un objetivo terapéutico esencial en estos pacientes.

La diabetes es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, ya que acelera el

proceso de aterosclerosis e induce enfermedad cardíaca isquémica. La *American Diabetes Association* (ADA) y la *European Society of Cardiology* recomiendan niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) de menos de 100 mg/dl (2.5 mmol/l) en pacientes con diabetes; las estatinas son fármacos eficaces y seguros para lograr el objetivo en estos pacientes.

Sin embargo, y a pesar de las recomendaciones vigentes y las diversas opciones terapéuticas disponibles, los pacientes con enfermedad cardíaca aterosclerótica no siempre logran niveles bajos de lípidos. En el estudio EUROASPIRE, casi la mitad de los pacientes con enfermedad cardiovascular tuvieron niveles de LDLc más altos que los recomendados. El objetivo del presente estudio fue comparar el perfil de lípidos de pacientes con diabetes tipo 2 en el ámbito asistencial, respecto de las directrices vigentes para el abordaje de la hiperlipidemia.

Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en la *Outpatient Diabetes Clinic* de la *Istanbul Medeniyet University*. Se analizaron 468 pacientes consecutivos, para quienes se tuvieron en cuenta las características antropométricas (peso, talla y circunferencia de la cintura), los resultados de los estudios de laboratorio (LDLc, triglicéridos, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad [HDLc] y hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]) y las modalidades de tratamiento.

Los pacientes se clasificaron según las categorías de riesgo cardiovascular, en función de los factores de riesgo; la dosis de los tratamientos se comparó con las dosis recomendadas. En muestras de sangre también se efectuaron determinaciones de los niveles de glucosa, transaminasas, colesterol total y triglicéridos. La distribución normal de los datos se estableció con pruebas de Shapiro-Wilk y de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones de los datos se realizaron con pruebas de la *t* o de Wilcoxon, en tanto que las correlaciones entre las variables se determinaron con coeficientes de correlación de Pearson o de Spearman (ρ). Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Fueron analizados 468 pacientes (271 mujeres y 197 hombres) de 58.1 años en promedio.

La concentración promedio de LDLc fue de 129 mg/dl (3.3 mmol/l); los niveles promedio de LDLc en pacientes que no recibían tratamiento con estatinas fue de 134.7 mg/dl (3.4 mmol/l). Un total de 20 pacientes (4%) tenían niveles de LDLc < 70 mg/dl, y 105 (22%) tuvieron concentración de LDLc < 100 mg/dl.

Cincuenta y seis pacientes (12%) presentaban enfermedad coronaria (EC); el 34% de estos enfermos

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

(n = 19) no recibía tratamiento con estatinas y tenían niveles promedio de LDLc de 114 mg/dl.

El 19% de estos pacientes recibía tratamiento con estatinas de alta intensidad, es decir atorvastatina en dosis de 40 a 80 mg, o rosuvastatina en dosis de 20 mg. Solo 4 pacientes con EC presentaron niveles de LDLc < 70 mg/dl, el objetivo terapéutico deseado en esta población de enfermos.

Un total de 412 pacientes no tenían EC; los niveles promedio de LDLc fueron de 132 mg/dl. Un total de 67 pacientes recibían estatinas y el 44% (n = 30) alcanzó el objetivo terapéutico. En presencia o ausencia de tratamiento, 80 pacientes (19%) tuvieron niveles de LDLc por debajo de 100 mg/dl.

Globalmente, el 82% de los pacientes (n = 384) analizados no alcanzó los objetivos terapéuticos, en términos de los niveles de LDLc.

Ciento cuatro pacientes (22%) recibían tratamiento con estatinas; 8 (7%) y 48 (44.4%) de los enfermos tenían niveles de LDLc < 70 mg/dl y < 100 mg/dl, con concentración promedio de LDLc de 65 mg/dl y de 80 mg/dl, respectivamente. Globalmente, el 65% de los individuos tratados con estatinas no alcanzó el objetivo terapéutico.

El 8% de los enfermos tratados con estatinas (n = 9) utilizaba tratamiento de alta intensidad, mientras que el 92% (n = 99) recibía tratamiento de intensidad moderada. El 49% de los pacientes (n = 53) estaba tratado con 10 mg de atorvastatina, el 27% (n = 29) utilizaba 20 mg de atorvastatina y el 5.5% (n = 6) recibía 40 mg de atorvastatina; el 14.8% (n = 16), el 0.9% (n = 1), el 0.9% (n = 1) y el 1.9% (n = 2) estaban tratados con 10 mg de rosuvastatina, 20 mg de rosuvastatina, 40 mg de rosuvastatina y tratamiento combinado con fibratos y estatinas (atorvastatina en dosis de 40 mg y rosuvastatina en dosis de 10 mg), respectivamente. Los niveles séricos promedio de triglicéridos fueron de 179 mg/dl. Catorce pacientes solo utilizaban fibratos, y en ellos la concentración promedio de triglicéridos fue de 206 mg/dl.

Según las guías de la ADA, el 80% de los pacientes de 40 a 75 años (n = 375) debería haber recibido tratamiento con estatinas de intensidad moderada; sin embargo, el 82.4% (n = 309) de esta población, analizada en la presente ocasión, no recibía tratamiento. La ADA también recomienda terapia con estatinas de intensidad moderada en los pacientes de más de 75 años (n = 20), pero el 95% de los individuos de la presente cohorte (n = 19) no recibía tratamiento y solo el 5% (n = 1) lo utilizaba.

La concentración promedio de la HbA_{1c} en los pacientes que recibían estatinas y en enfermos no tratados con estos agentes fue de 8.2% y de 8.8%, respectivamente (p = 0.01). No se registraron diferencias entre los grupos de enfermos tratados o no con estatinas en la circunferencia de la cintura, los niveles

de LDLc, el índice de masa corporal, la concentración de colesterol total, la glucemia en ayunas y la edad.

Discusión

Los resultados del presente estudio demuestran que en un porcentaje muy alto de pacientes con diabetes no se logran los objetivos terapéuticos en relación con los niveles de LDLc. Los pacientes con diabetes no utilizaron estatinas en la forma indicada, y comúnmente aquellos con EC no estuvieron tratados con estatinas para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, por motivos que deberán identificarse con precisión. De manera llamativa, los pacientes con EC y diabetes no recibieron el tratamiento recomendado, el 90% de aquellos con EC no alcanzó los niveles de LDLc y el 34% no utilizaban estatinas. En un estudio previo, solo el 16.7% de los enfermos recibía estatinas para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares. La brecha es particularmente pronunciada entre los países con recursos económicos altos e intermedios. Si bien los aspectos económicos son algunos de los factores más importantes para explicar la falta de adhesión a la terapia, en Turquía, el costo de la medicación es cubierto por el gobierno, de modo que no sería un factor de relevancia en este sentido.

Con frecuencia, los enfermos interrumpen el tratamiento con estatinas por efectos adversos, entre ellos mialgias y, menos frecuentemente, miopatías o rabdomiólisis. No obstante, en un metanálisis con 46 262 pacientes, los efectos adversos atribuibles al tratamiento con estatinas fueron menores y, en la mayoría de los casos, similares a los observados en el grupo placebo. Las guías no recomiendan valoraciones de creatinina quinasa, en pacientes que inician el tratamiento con estatinas; sin embargo, esta determinación debe solicitarse en sujetos que presentan síntomas. La necesidad de utilización de múltiples fármacos es otro factor que complica la adhesión al tratamiento en pacientes con diabetes. No obstante, en el presente estudio se observó mejor control de la glucemia en pacientes tratados con estatinas, de modo que los hallazgos reflejarían el patrón de conducta relacionado con el cuidado de la salud.

En el estudio AUDIT se puso de manifiesto que muchos profesionales no reconocen la importancia de la diabetes como factor de riesgo cardiovascular; otro aspecto de consideración es la indicación frecuente de dosis por debajo de las recomendadas. La pravastatina y la simvastatina se asocian con reducciones menos importantes de los lípidos, en comparación con la atorvastatina y la rosuvastatina. Las guías de la ADA establecen que los pacientes diabéticos y con enfermedad cardiovascular de cualquier edad deben utilizar terapia con estatinas de alta intensidad, en combinación con los hábitos saludables de estilo de vida. En el presente estudio, solo el 19% de los enfermos recibía el tratamiento recomendado.

Conclusión

La diabetes es el principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, pero, incluso así, un

porcentaje considerable de pacientes diabéticos no alcanza los valores deseados de lípidos en sangre. En el presente estudio se comparó el perfil de lípidos de pacientes con diabetes tipo 2, asistidos en el ámbito asistencial, con las directrices vigentes para el tratamiento de las dislipidemias. Se comprobó que, globalmente, el 82% de los enfermos (n = 384) no alcanzó los objetivos terapéuticos, en términos de los niveles de LDLc, de modo que se deben intensificar los esfuerzos para la indicación apropiada del tratamiento con estatinas en pacientes con diabetes, en el contexto de la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/169184

3 - Efectos del Valsartán Combinado con Ácido Alfa-Lipoico sobre la Función Renal en Pacientes con Nefropatía Diabética: Revisión Sistemática y Metanálisis

Sun F, Jiang D, Cai J

Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou; Yulin Normal University, Yulin; Zhejiang Province People's Hospital, Hangzhou, China

[Effects of Valsartan Combined with A-lipoic Acid on Renal Function in Patients with Diabetic Nephropathy: a Systematic Review and Meta-analysis]

BMC Endocrine Disorders 21(1):1-10, Ago 2021

El ácido alfa-lipoico combinado con valsartán podría reducir significativamente el nivel de albúmina urinaria y el estrés oxidativo, mejorar la capacidad antioxidante y mitigar los daños en la función renal en pacientes con nefropatía diabética.

La nefropatía diabética es una complicación microvascular frecuente de la diabetes y está asociada con insuficiencia renal crónica y muerte. La hemodinámica anormal, la respuesta al estrés oxidativo y los factores genéticos, entre otros, están involucrados en la fisiopatología de la nefropatía diabética. Se cree que la hiperglucemia provoca alteraciones que conducen a la aparición y progresión de esta complicación. Los agentes bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, como el valsartán, y los antioxidantes, como el ácido alfa-lipoico, solos o combinados, se suelen indicar en pacientes con nefropatía diabética. Se ha informado que estos medicamentos mitigan los daños y mejoran la función renal. Sin embargo, los estudios que analizaron los efectos del tratamiento combinado de ácido alfa-lipoico y valsartán no son concluyentes.

El propósito del presente metanálisis fue evaluar la eficacia del valsartán combinado con ácido alfa-lipoico sobre la función renal en pacientes con nefropatía diabética.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática de acuerdo con las pautas *Preferred Reporting Items*

for Systematic Reviews and Meta-Analyses en diversas bases de datos electrónicas hasta enero de 2020. Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados que evaluaron los efectos del valsartán combinado con ácido alfa-lipoico (mínimo de 14 días de tratamiento) sobre las funciones renales en pacientes diagnosticados con nefropatía diabética. Los datos fueron extraídos de manera independiente.

Los resultados clínicos analizados fueron la tasa de excreción de albúmina en orina (UAER, por su sigla en inglés), la albúmina en orina, la microglobulina beta 2 (MGB2), la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCR-as), la superóxido dismutasa (SOD), el malondialdehído (MDA) y la capacidad antioxidante total (CAT).

Se utilizó la escala de Jadad para evaluar la calidad de cada investigación. El sesgo de publicación se estimó mediante gráfico en embudo. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante el estadístico I^2 . Las estimaciones agrupadas se realizaron mediante un modelo de efectos fijos o aleatorios. Las diferencias de medias estándar (DME) se calcularon con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis de datos se realizó con la versión 5.3 del *software* RevMan.

Resultados

Se incluyeron 11 estudios con 1294 pacientes con nefropatía diabética, de los cuales 549 recibieron terapia de combinación de ácido alfa-lipoico más valsartán, 554 fueron tratados con valsartán y los 146 restantes recibieron ácido alfa-lipoico solo. Las edades de los participantes oscilaron entre 44.4 y 71.93 años. Las dosis diarias de ácido alfa-lipoico fueron de 600 mg, 450 mg o 300 mg, la dosis de valsartán fue de 80 mg y la duración del tratamiento fue de 14 días. Cinco estudios fueron de alta calidad y el resto fueron de baja calidad.

Diez estudios evaluaron los efectos del ácido alfa-lipoico más valsartán y de la monoterapia con valsartán sobre la UAER. En comparación con la monoterapia con valsartán, el tratamiento con ácido alfa-lipoico más valsartán redujo significativamente la UAER en pacientes con nefropatía diabética (DME: -1.95, IC 95%: -2.55 a -1.20; $p < 0.00001$), con heterogeneidad significativa entre los estudios (I^2 : 95%). Tres estudios compararon los efectos del ácido alfa-lipoico más valsartán con los de la monoterapia con ácido lipoico en la UAER. El tratamiento con ácido alfa-lipoico más valsartán también fue superior a la monoterapia con ácido lipoico en la reducción de la UAER (DME: -0.85, IC 95%: -1.59 a -0.1; $p = 0.03$), con heterogeneidad marcada entre los estudios (I^2 : 86%).

Cuatro ensayos con 353 pacientes compararon los efectos del ácido alfa-lipoico combinado con valsartán con los de la monoterapia con valsartán o ácido alfa-lipoico en el nivel de albúmina en orina. En comparación con la monoterapia con valsartán o ácido alfa-lipoico, el ácido alfa-lipoico combinado con valsartán disminuyó notablemente el nivel de albúmina en orina (DME: -1.48, IC 95%: -2.38 a -0.58, $p = 0.001$;

y DME: -1.67, IC 95%: -3.00 a -0.33, $p = 0.01$), con heterogeneidad significativa entre los estudios (I^2 : 91%).

Seis estudios evaluaron los efectos del ácido alfa-lipoico combinado con valsartán y de la monoterapia sobre el nivel de MGB2. El análisis agrupado indicó una notable disminución en el nivel de MGB2 en pacientes tratados con ácido alfa-lipoico más valsartán en comparación con la monoterapia con valsartán o ácido alfa-lipoico (DME: -2.59, IC 95%: -3.78 a -1.40, $p < 0.001$; y DME: -0.48, IC 95%: -0.93 a -0.04, $p = 0.03$), con heterogeneidad significativa entre los ensayos (I^2 : 96%).

El análisis agrupado de los cuatro estudios con 548 participantes que evaluaron los efectos del tratamiento combinado y la monoterapia en el nivel de PCR-as indicó que no hubo diferencias significativas en el nivel de PCR-as en pacientes que recibieron ácido lipoico más valsartán en comparación con los tratados con monoterapia con valsartán o ácido alfa-lipoico (DME: -2.80, IC 95%: -5.67 a 0.07, $p = 0.06$; y DME: -0.42, IC 95%: -0.92 a 0.08, $p = 0.10$).

Cinco ensayos evaluaron los efectos del ácido lipoico combinado con valsartán sobre el nivel de SOD. Los resultados agrupados demostraron que el ácido alfa-lipoico combinado con valsartán fue más eficaz para aumentar el nivel de SOD que la monoterapia con valsartán o ácido lipoico (DME: 1.24, IC 95%: 0.32 a 1.03, $p = 0.03$, y DME: 0.68, IC 95%: 0.32 a 1.03, $p = 0.0002$). Los efectos del ácido alfa-lipoico combinado con valsartán sobre el nivel de MDA se determinaron en cuatro ensayos. Se observó una reducción notable del MDA en pacientes que recibieron ácido alfa-lipoico más valsartán (DME: -1.99, IC 95%: -3.02 a -0.96, $p = 0.0002$; y DME: -0.69, IC 95%: -1.04 a -0.34, $p = 0.0001$), con heterogeneidad significativa entre los ensayos (I^2 : 92%). Tres estudios con 268 pacientes evaluaron los efectos de la combinación de ácido alfa-lipoico y valsartán en la CAT. En comparación con la monoterapia con valsartán o ácido alfa-lipoico, el ácido alfa-lipoico más valsartán aumenta notablemente los niveles de CAT (DME: 0.89, IC 95%: 0.62 a 1.16, $p < 0.00001$, y DME: 0.58, IC 95%: 0.10 a 1.07, $p = 0.02$), sin heterogeneidad significativa entre los ensayos (I^2 : 0%).

El análisis de sensibilidad arrojó resultados similares al análisis principal. El resultado del gráfico en embudo indicó la existencia de un posible sesgo de publicación.

Discusión

La nefropatía diabética es una complicación grave de la diabetes y una de las principales causas de insuficiencia renal terminal. Esta se caracteriza por una disminución de la tasa de filtración glomerular que conduce a la proteinuria. Los resultados del presente estudio proporcionan pruebas de la eficacia del tratamiento con ácido lipoico combinado con valsartán en pacientes con nefropatía diabética.

La microalbuminuria se considera un marcador importante para el diagnóstico y la evaluación de la progresión de la nefropatía diabética. El valsartán tiene efectos protectores sobre los glomérulos al inhibir la angiotensina. Distintos estudios sugieren que este agente reduce notablemente la tasa de filtración glomerular y la producción de proteinuria, y de esta manera protege la función renal en pacientes con diabetes. Se sabe que el ácido alfa-lipoico inhibe la aparición y la progresión de la nefropatía diabética. Al igual que en otras investigaciones, en el presente estudio se observó que la combinación de estos medicamentos es superior a la monoterapia en la reducción de la UAER, el nivel de albúmina urinaria y MGB2 en sujetos con nefropatía diabética.

El estrés oxidativo causa daño y se asocia con la fisiopatología de la nefropatía diabética. Varias investigaciones indican que el ácido alfa-lipoico reduce el estrés oxidativo y, por lo tanto, el daño renal asociado. En el presente estudio se observó que el ácido alfa-lipoico combinado con valsartán aumenta de manera significativa los niveles de SOD y CAT y reduce el nivel de MDA, en comparación con la monoterapia con valsartán o ácido lipoico. Esto permite pensar que la terapia combinada de ácido alfa-lipoico y valsartán inhibe el estrés oxidativo y mejora la capacidad antioxidante y, por lo tanto, es eficaz en el tratamiento de la nefropatía diabética.

Entre las limitaciones del presente estudio se encuentran el tamaño muestral relativamente reducido de la mayoría de estos ensayos incluidos, la heterogeneidad significativa entre estos y la existencia de un posible sesgo de publicación. Por lo tanto, se necesitan investigaciones adicionales con un tamaño de muestra grande y alta calidad para confirmar los resultados del presente análisis.

Conclusiones

Los hallazgos del presente análisis indican que el ácido alfa-lipoico combinado con valsartán podría reducir significativamente el nivel de albúmina urinaria y el estrés oxidativo, mejorar la capacidad antioxidante y mitigar los daños en la función renal en pacientes con nefropatía diabética.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169667

4 - El Tratamiento Previo con Betabloqueantes Mejora los Resultados en Pacientes con Paro Cardíaco Extrahospitalario con Ritmos No Desfibrilables

Huang H, Yu P, Huang C y colaboradores

National Taiwan University College of Medicine; Ministry of Health and Welfare; National Taiwan University, Taipei, Taiwán (Republica Nacionalista China)

[Prior Beta-blocker Treatment Improves Outcomes in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients with Non-shockable rhythms]

Scientific Reports 11(1):1-10, Ago 2021

El uso previo de betabloqueantes en dosis altas está asociado con una mayor probabilidad de supervivencia a un año y una tasa de destete de la ventilación mecánica más alta entre pacientes con paro cardíaco extrahospitalario con ritmo no desfibrilable.

La mayoría de los casos de paro cardíaco extrahospitalario (PCEH) se consideran fatales. Si bien la atención rápida y oportuna puede conducir a mejores resultados, la supervivencia a largo plazo de los pacientes que sufren PCEH sigue siendo mala. El paro cardíaco con ritmo no desfibrilable es más frecuente y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad que el ritmo desfibrilable. Además, se ha observado que las personas que sufren un paro cardíaco con ritmo no desfibrilable suelen presentar menos enfermedades cardíacas predisponentes. Los agentes betabloqueantes (BB) están indicados para tratar diversas afecciones cardíacas y su uso se asocia con mejor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio, entre otras. Aún no está claro si el uso previo de BB mejora la supervivencia en individuos con paro cardíaco y ritmo no desfibrilable.

El objetivo del presente estudio fue determinar si el uso previo de BB se asocia con mejor supervivencia y mejores resultados clínicos y funcionales en pacientes con PCEH con ritmo no desfibrilable.

Métodos

El presente estudio retrospectivo de cohorte fue realizado en Taiwán. Los datos se extrajeron de la base de datos del programa del Seguro Nacional de Salud que cubre a más del 99% de la población taiwanesa. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años que recibieron reanimación cardiopulmonar (RCP) en la sala de emergencias debido a paro cardíaco no traumático y con ritmo no desfibrilable entre 2005 y 2011. Todos los participantes fueron seguidos desde la fecha índice del paro cardíaco hasta la supervivencia a un año o la muerte. Sobre la base del uso previo de BB, los participantes fueron categorizados en dos grupos: uso previo de BB (pacientes que usaban BB continuamente durante al menos 30 días antes del paro cardíaco) y grupo control (enfermos que no usaban BB los 30 días anteriores al paro cardíaco).

Se consideró que el paciente recibía dosis altas de BB si la media de la dosis diaria era mayor o igual a 12.5 mg de carvedilol o su dosis equivalente. El criterio de valoración primario fue la supervivencia a un año.

Además, se valoró la supervivencia hasta el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), la supervivencia hasta el alta hospitalaria y la tasa de eficacia del destete del ventilador al mes. Los pacientes en los grupos de uso previo de BB y control fueron emparejados por puntaje de propensión multivariada en un muestreo de proporción 1:1. Los efectos independientes del uso previo de BB en la supervivencia a un año se evaluaron mediante un análisis de regresión logística multivariado basado en el puntaje de propensión. El modelo se ajustó por posibles factores de confusión. La curva de Kaplan-Meier se utilizó para calcular la supervivencia a un año. Los *odds ratio* (OR) fueron calculados con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Se realizaron análisis de sensibilidad para validar los resultados del modelo de regresión. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con la versión 9.4 del software SAS.

Resultados

Se incluyeron en total 104 568 pacientes, de los cuales 13 880 (13.3%) eran usuarios de BB. Los participantes en el grupo de uso previo de BB tenían más comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad renal crónica que los del grupo control. Por el contrario, en el grupo control había mayor cantidad de pacientes con antecedentes de neoplasias malignas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma. El puntaje del Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) fue mayor y los procedimientos de angiografía coronaria se realizaron con más frecuencia en el grupo de usuarios previos de BB que en el grupo control. Después del emparejamiento por puntaje de propensión, no se observaron diferencias significativas en la mayoría de las comorbilidades, el sexo o el año de reanimación entre ambos grupos.

La supervivencia hasta el ingreso en la UCI (25.7% frente a 23.1%; $p < 0.0001$), la supervivencia hasta el alta hospitalaria (15.5% frente a 13.7%; $p < 0.0001$) y la supervivencia a un año (4.2% frente a 3.7%; $p = 0.02$) fueron mejores en el grupo de uso previo de BB que en el grupo control después del emparejamiento por puntaje de propensión. La curva de supervivencia de Kaplan-Meier demostró una mayor supervivencia a un año en el grupo de uso previo de BB ($p < 0.0001$) que en el grupo control.

El uso previo de BB se asoció con mayor supervivencia a un año (OR ajustado: 1.15, IC 95%: 1.01 a 1.30; $p = 0.031$). Se observó un resultado beneficioso de supervivencia a un año para los pacientes que eran más jóvenes, mujeres, con antecedentes de EPOC y puntajes de ICC más altos. La reanimación cardíaca que se realizó en el centro médico y requirió una menor cantidad de adrenalina (epinefrina) se asoció con mejores posibilidades de supervivencia a un año. En comparación con los sujetos que no se sometieron a angiografía coronaria, aquellos que sí lo hicieron durante la hospitalización también tuvieron mejores posibilidades de supervivencia a un año.

Tanto los pacientes que tomaban BB en dosis altas ($n = 7021$) como en dosis bajas ($n = 6859$) tuvieron mayores probabilidades de supervivencia hasta el ingreso hospitalario (OR ajustado: 1.16, IC 95%: 1.09 a 1.25, $p < 0.0001$, y OR ajustado: 1.08, IC 95%: 1.01 a 1.16, $p = 0.0216$, respectivamente) y supervivencia hasta el alta hospitalaria (OR ajustado: 1.18, IC 95%: 1.09 a 1.28, $p < 0.0001$, y OR ajustado: 1.04, IC 95%: 0.95 a 1.13; $p = 0.41$, respectivamente) que los del grupo control. Además, el grupo de uso previo de BB en dosis altas tuvo mayor probabilidad de supervivencia a un año (OR ajustado: 1.27, IC 95%: 1.09 a 1.47, $p = 0.0021$) y mayor tasa de destete del ventilador (OR ajustado: 1.19, IC 95%: 1.01 a 1.411, $p = 0.0423$) que el grupo control después del análisis de regresión logística multivariado basado en el puntaje de propensión.

En el análisis de subgrupos en pacientes con uso previo de BB se encontró que en comparación con los sujetos menores de 70 años, los individuos mayores de 70 años tenían mejor supervivencia a un año (OR ajustado: 1.12 frente a 1.62, $p = 0.013$). Se encontró un hallazgo similar en los pacientes con antecedentes de diabetes (OR ajustado: 1.16 frente a 1.68, $p = 0.003$), hipertensión (OR ajustado: 1.08 frente a 1.43, $p = 0.005$) y EPOC (OR ajustado: 1.16 frente a 1.86, $p = 0.008$), y con un puntaje de ICC > 3 (OR: 1.18 frente a 1.74, $p = 0.002$). Los mejores resultados asociados con el uso previo de BB no cambiaron después del análisis de sensibilidad.

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que el uso previo de BB mejora el resultado clínico a largo plazo, al aumentar la probabilidad de supervivencia a un año, y los resultados funcionales inmediatos, al incrementar la tasa de destete del ventilador, después de un PCEH con ritmo no desfibrilable. El puntaje más alto del ICC se asoció con mayor riesgo de mortalidad y esto podría conducir a una predicción inadecuada de la supervivencia a un año debido a la presencia de una paradoja de tratamiento.

El síndrome posparo cardíaco provoca daños en el cerebro y el corazón y es responsable de la mortalidad y morbilidad de los pacientes que sufren paro cardíaco. El uso de BB antes de las lesiones cerebrales relacionadas con la isquemia parece reducir la gravedad y mortalidad del ictus. Además, el tratamiento del ictus con BB se ha asociado con una reducción de la mortalidad. Diversos estudios han demostrado el efecto protector de los BB en el daño cardíaco relacionado con la isquemia. Se cree que el efecto cardioprotector perioperatorio de los BB es multifactorial. Varios estudios indican que el uso de estos agentes disminuye la demanda de oxígeno del miocardio y modula sus respuestas inflamatorias. Esto permite pensar que el uso previo de BB podría mitigar la magnitud del síndrome posterior al paro cardíaco, lo que da como consecuencia mejores resultados clínicos y funcionales y mayor supervivencia general.

A diferencia de lo observado en el presente estudio, un análisis sobre el uso de BB en pacientes con

insuficiencia cardíaca indicó que las dosis más altas de los BB no mejoran los resultados. En el presente estudio, la media de la dosis diaria en el grupo de uso previo de BB en dosis bajas fue de 1.8 mg de bisoprolol o 1.8 mg de carvedilol, lo que sería insuficiente y podría explicar el beneficio de supervivencia insignificante en el grupo de uso previo de BB en dosis bajas.

Las principales limitaciones del presente estudio fueron que la falta de resultados neurológicos detallados y que no se pudo acceder a la información de reanimación en el área del suceso.

Conclusiones

El uso previo de BB en dosis altas antes de un paro cardíaco está asociado con mejor probabilidad de supervivencia a un año y una tasa de destete de la ventilación más alta. Se requieren investigaciones adicionales para confirmar si el uso de BB antes del paro cardíaco conduce a mejores resultados clínicos en pacientes con paro cardíaco con ritmo no desfibrilable.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/169668

5 - Inhibidores del SGLT2 para el Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca en Pacientes con Diabetes Tipo 2 y sin Ella: Abordaje en la Práctica Clínica

Giaccari A, Pontremoli R, Perrone Filardi P

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; University of Genoa and IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Génova; Federico II University of Naples, Nápoles, Italia

[SGLT-2 Inhibitors for Treatment of Heart Failure in Patients with and without Type 2 Diabetes: A Practical Approach for Routine Clinical Practice]

International Journal of Cardiology 351:66-70, Mar 2022

En esta revisión, los autores analizan los efectos farmacológicos de los inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa de tipo 2 (gliflozinas) y su papel terapéutico en los pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes tipo 2, así como en aquellos sin diabetes tipo 2.

La insuficiencia cardíaca (IC) es un trastorno que afecta a millones de personas en todo el mundo. Debido al aumento progresivo de la edad poblacional, la expectativa en las próximas décadas es la de incremento de la prevalencia de pacientes con IC. Los tratamientos actuales de la IC han producido reducción de la mortalidad, especialmente en los sujetos con IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr), pero el pronóstico general es aún malo, por lo que la investigación busca nuevas alternativas terapéuticas.

Los inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa de tipo 2 (iSGLT2), también denominados gliflozinas, constituyen un grupo de agentes terapéuticos promisorios para tratar la IC. Los iSGLT2 han sido ya aprobados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), como monofarmacoterapia o en asociación con otros hipoglucemiantes, pero

recientemente han sido indicados para el tratamiento de la IC y de la insuficiencia renal crónica (IRC). Al inhibir al SGLT2, estos fármacos aumentan la excreción de glucosa por orina, con descenso de la glucemia y con cambios tisulares en la utilización de sustrato metabólico. Sin embargo, los beneficios de los iSGLT2 en la IC no pueden ser explicados solamente por la acción hipoglucemiante. Se han propuesto múltiples mecanismos de acción de estos fármacos en la IC y en la IRC; estos incluyen efectos hemodinámicos, antiinflamatorios, antifibróticos, antioxidantes y metabólicos.

En esta revisión, los autores analizan la evidencia disponible sobre los beneficios de los iSGLT2 en la IC y en la IRC, tanto en pacientes con DBT2 o sin ella. El objetivo principal de la revisión fue elaborar una guía multidisciplinaria para la indicación de iSGLT2 en la práctica clínica, especialmente en el paciente con fragilidad notoria.

iSGLT2 en la IC

Los 4 principales estudios de evaluación de los beneficios cardiovasculares de los iSGLT2 en pacientes con DBT2 utilizaron empagliflozina (estudio EMPA-REG), canagliflozina (estudio CANVAS), dapagliflozina (estudio DECLARE-TIMI 58) y ertugliflozina (estudio VERTIS-CV). Estas investigaciones informaron reducciones en el riesgo relativo de internación por IC del 30%, 33%, 27% y 35%, respectivamente. Un metanálisis de más de 34 000 pacientes halló que los iSGLT2 reducían en un 11% el riesgo de eventos cardiovasculares graves (MACE, por su sigla en inglés), incluidos muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV), solo en los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

En el estudio DAPA-HF, sobre 4744 pacientes con IC clase de la *New York Heart Association* (NYHA) II, III o IV, y con FE \leq 40%, aquellos que recibieron dapagliflozina tuvieron resultados superiores (criterio de valoración compuesto por eventos cardiovasculares adversos), frente a los pacientes con placebo. Resultados similares fueron informados con empagliflozina en el estudio EMPEROR-R sobre 3730 pacientes. Un metanálisis de estos 2 estudios sugirió la presencia de un efecto de clase farmacológica. Otras investigaciones hallaron también beneficios con sotagliflozina (pacientes con FE reducida o no). Estos estudios especularon que los mecanismos por los cuales se producía el beneficio de los iSGLT2 incluían el aumento de la eliminación de glucosa por el riñón, el descenso del peso corporal, la mejora de la función ventricular y la disminución del ácido úrico. No es claro el papel de la disminución modesta de la presión arterial observada en estos pacientes.

iSGLT2 en la IRC

Varios estudios controlados han mostrado los efectos renoprotectores de los iSGLT2. En el estudio CREDESCENCE, un total de 4401 pacientes con DBT2, con tasa de filtración glomerular $<$ 90 ml/min/1.73 m² y con albuminuria significativa, fueron asignados en forma

aleatoria a canagliflozina (100 mg) o a un placebo. El deterioro anual de la tasa de filtración glomerular fue menor con canagliflozina que con el placebo. Estos beneficios renales se informaron también en los estudios VERTIS CV (ertugliflozina frente a placebo) y DAPA-CKD; en este último, el 32.5% de los pacientes incluidos no tenía diabetes. Este protocolo incorporó 4304 individuos con tasa de filtración glomerular entre 25 ml/min/1.73 m² y 75 ml/min/1.73 m², y con un índice entre albúmina y creatinina urinarias (*Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*, UACR) entre 200 y 5000, que fueron asignados aleatoriamente para recibir dapagliflozina o placebo. La dapagliflozina fue superior al placebo en prevenir el deterioro de los parámetros renales, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos.

Guía clínica para la práctica cotidiana Iniciación de un iSGLT2 en pacientes en tratamiento por DBT2

Existen actualmente pocas recomendaciones formales para el uso de un iSGLT2 en pacientes con IC-FEr, ya sean diabéticos o no. La interacción efectiva entre cardiólogos, clínicos y diabetólogos es fundamental para los autores de la revisión. Los mayores desafíos para iniciar un tratamiento con iSGLT2 se presentan en el paciente con debilidad extrema, DBT2 e IC; el mayor riesgo es la inducción de hipoglucemia en un sujeto frágil, que conlleva aumento de la mortalidad. El riesgo de cetoacidosis diabética euglucémica (CADE) es posible, aunque esta complicación es extremadamente infrecuente. Entre los antidiabéticos, solo la insulina, las sulfonilureas y las glinidas pueden desencadenar hipoglucemia, por lo que la ausencia de estos fármacos en el paciente puede prácticamente asegurar la ausencia de riesgo de hipoglucemia, aunque el enfermo reciba otros antidiabéticos (metformina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 [DPP-4], agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón [GLP-1], pioglitazona, acarbose, entre otros). Por otro lado, los iSGLT2 pierden su efecto hipoglucemiante con tasas de filtración glomerular $<$ 45 ml/min/1.73 m², por lo que los pacientes diabéticos con este grado de compromiso renal que comienzan un tratamiento con iSGLT2 no tienen riesgo de hipoglucemia.

Otro parámetro importante a controlar es el valor de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}); los iSGLT2 no producen descensos de la HbA_{1c} mayores del 0.8%, por lo que los pacientes con valores de HbA_{1c} \geq 7.5% al inicio del tratamiento no tienen riesgo de hipoglucemia. Finalmente, el parámetro de riesgo más importante al inicio del tratamiento con iSGLT2 es la presencia de episodios hipoglucémicos previos. Se recomienda el autoinforme de la glucemia medida por los mismos pacientes. En caso de episodios hipoglucémicos previos, la administración de un iSGLT2 debe acompañarse con reducción de la dosis de los hipoglucemiantes utilizados.



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Un factor a tener en cuenta en los pacientes con DBT2 que reciben iSGLT2 es que la glucosuria significativa puede aumentar el riesgo de infecciones urogenitales graves. Los estudios han indicado un *hazard ratio* de 4.45 para las mujeres y de 3.30 para los hombres mayores de 60 años.

La CADE se define en los pacientes que presentan un cuadro de cetoacidosis diabética con glucemia < 200 mg/dl. Los síntomas de CADE son los mismos que los de la cetoacidosis diabética hiperglucémica (náuseas, vómitos, dolor abdominal). Si bien la CADE es rara, ha sido asociada con el uso de iSGLT2. En presencia de CADE o de cualquier enfermedad con deshidratación, diarrea o vómitos, se recomienda suspender transitoriamente el iSGLT2 mientras dure la enfermedad aguda. Las guías clínicas recomiendan también suspender los iSGLT2 en presencia de infección, traumatismos, cirugía o cualquier situación de estrés psicológico intenso.

Iniciación de un iSGLT2 en pacientes en tratamiento por IC

El principal factor a considerar al indicar un iSGLT2 en pacientes (con o sin diabetes) que ya reciben tratamiento para la IC es el control de la presión arterial/volemia. Si la presión arterial sistólica es ≥ 95 -100 mm Hg, el iSGLT2 puede iniciarse de inmediato. Si la presión arterial es menor, como puede suceder en pacientes que reciben inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y diuréticos, debe reducirse la dosis de estos fármacos, especialmente en individuos debilitados, antes de comenzar un iSGLT2.

El estudio DAPA-HF examinó el efecto de recibir un diurético y de no recibirlo en pacientes tratados con dapagliflozina. No hubo diferencia en los efectos protectores cardiovasculares de la dapagliflozina entre los pacientes sin diuréticos y aquellos que recibían dosis equivalentes a furosemida > 40 mg/día y que tenían depleción de la volemia, por lo que el estudio concluyó que la dapagliflozina era bien tolerada en pacientes con IC con diuréticos y depleción de la volemia.

Iniciación de un iSGLT2 en pacientes con compromiso renal

Dado el mecanismo de acción de los iSGLT2 sobre el riñón, estos agentes se asocian con disminución transitoria de la tasa de filtrado glomerular ($\geq 10\%$ en el 28% a 45% de los pacientes diabéticos con iSGLT2). Los datos de las investigaciones indican que esta caída de la filtración glomerular es transitoria y reversible, y que debe distinguirse de la lesión renal aguda. Si la caída es > 30% puede ser necesaria una reducción en la dosis del iSGLT2. Se recomienda no iniciar un iSGLT2 simultáneamente con un diurético o con un inhibidor

del SRAA. El umbral mínimo de filtración glomerular para iniciar un iSGLT2 es 25 ml/min/1.73 m².

Importancia del abordaje multidisciplinario

Los iSGLT2 constituyen un nuevo tipo de agentes hipoglucemiantes cuyos efectos van más allá del metabolismo de la glucosa. Su utilización en pacientes con IC va a ser seguramente más frecuente en los próximos años, especialmente en sujetos de edad avanzada con múltiples problemas clínicos. El abordaje multidisciplinario es considerado la estrategia de elección para estos pacientes. El equipo multidisciplinario debe incluir diabetólogos, endocrinólogos, cardiólogos, nefrólogos y clínicos.

Conclusiones

El cuidado estándar óptimo para los pacientes con IC está en constante evolución. Cuatro grupos de fármacos son actualmente considerados como modificadores de la enfermedad: los betabloqueantes, los inhibidores del SRAA, los antagonistas mineralocorticoides y los iSGLT2. Estos grupos de medicamentos han demostrado reducir la morbimortalidad en pacientes con IC-FER. Los iSGLT2 forman parte de un grupo de agentes utilizados inicialmente en pacientes diabéticos, pero con efectos protectores cardiovasculares y renales, que han llevado a su uso creciente en los individuos con IC, considerándose actualmente el tratamiento de elección para los pacientes con IC y DBT2.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169673

6 - Resultados del Estudio ORBITA para Lograr un Tratamiento Médico Óptimo

Foley M, Rajkumar C, Al-Lamee R y colaboradores

Imperial College London, Londres, Reino Unido

[Achieving Optimal Medical Therapy: Insights from the ORBITA Trial]

Journal of the American Heart Association 10(3):1-20, Feb 2021

El estudio ORBITA demostró que, en 12 semanas, los pacientes lograron una terapia farmacológica óptima, compuesta por fármacos antianginosos, estatinas y tratamiento antiagregante plaquetario dual, con buena tolerancia y buenos resultados.

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria (EC) son disminuir el riesgo de futuros episodios cardiovasculares y mejorar los síntomas de la angina de pecho. Para esto, se debe frenar la progresión de la enfermedad y reducir la inestabilidad de la placa y la agregación de trombos. Los tratamientos de elección consisten en la combinación de distintos fármacos y cambios del estilo de vida. Según estudios previos, los pacientes que realizan un tratamiento farmacológico óptimo no obtienen beneficios en la supervivencia ni una

reducción del riesgo de infarto de miocardio si se someten a una intervención coronaria percutánea (ICP). Las guías de práctica clínica sugieren el uso inicial de medicamentos antianginosos para el alivio de los síntomas; existen numerosos fármacos recomendados que deben seleccionarse de manera individual según los antecedentes del paciente y el acceso a esos medicamentos. La revascularización se considera para aquellos que siguen siendo sintomáticos a pesar del uso de al menos dos agentes antianginosos, o que no toleran el tratamiento farmacológico.

El manejo del tratamiento farmacológico antianginoso es un desafío en la práctica clínica, ya que lograr la optimización terapéutica puede demorar más tiempo que un procedimiento de ICP. Además, la aparición de efectos adversos (EA) ocasiona mal cumplimiento e incluso la suspensión de la medicación, lo que trae aparejado un tratamiento antianginoso insuficiente.

En el estudio *Objective Randomised Blinded Investigation with Optimal Medical Therapy of Angioplasty in Stable Angina* (ORBITA) se seleccionaron pacientes con angina y estenosis coronaria grave de un solo vaso, quienes se sometieron a un período preespecificado de optimización del tratamiento antianginoso. Esta fase intensiva tuvo como objetivo conseguir una terapia óptima en seis semanas. En este artículo se describe el tratamiento medicamentoso durante las fases de optimización y seguimiento. Asimismo, se detallan los fármacos mejor tolerados, los EA, los niveles de lipoproteínas de baja densidad y la presión arterial durante el tiempo en cuestión.

Métodos

Fueron seleccionados pacientes con síntomas de angina y estenosis significativa de una sola arteria coronaria (> 70%). Al momento de la inclusión se registró el tratamiento farmacológico y los síntomas; además, se evaluó la gravedad de la angina (según la Sociedad Cardiovascular Canadiense), se realizaron pruebas de ejercicio cardiopulmonar (para completar el Cuestionario de Angina de Seattle) y ecocardiograma de estrés con dobutamina. A continuación, en la visita de aleatorización, se les midió el perfil lipídico en ayunas. Luego, los participantes recibieron anestesia con sedación consciente, y fueron sometidos a una ICP o a un procedimiento con placebo. La fase de seguimiento a ciego tuvo una duración de seis semanas, durante la cual el pulso y la presión arterial se monitorizaron de forma diaria en el domicilio; los participantes volvieron a someterse a pruebas de ejercicio cardiopulmonar y ecocardiografía de estrés con dobutamina. Finalmente, retomaron su atención médica habitual.

Durante la fase de optimización del tratamiento farmacológico, un cardiólogo realizó consultas telefónicas de una a tres veces por semana. Los cambios de medicación fueron realizados en una consulta por un cardiólogo, y la elección de los fármacos se basó en las guías de manejo clínico y en los antecedentes de cada participante. A todos

se les indicó aspirina y una estatina, con el objetivo de alcanzar una dosis equivalente a 40 mg de atorvastatina. El objetivo del tratamiento antianginoso fue estabilizar a los participantes del estudio en por lo menos dos de los siguientes fármacos o sus equivalentes: bisoprolol, ≥ 5 mg una vez al día; amlodipina, ≥ 5 mg una vez al día; mononitrato de isosorbide, 25 mg una vez al día; nicorandil, 10 mg dos veces al día; ivabradina, 7.5 mg dos veces al día, y ranolazina, 500 mg dos veces al día. Finalmente, se indicó un segundo agente antiagregante plaquetario antes del procedimiento de ICP o placebo.

Resultados

En el ensayo ORBITA fueron incluidos 230 pacientes; 30 abandonaron el estudio antes de la aleatorización y, de estos, cinco lo hicieron por la aparición de EA. En definitiva, se obtuvieron datos sobre el tratamiento farmacológico y los EA de 200 participantes.

Tratamiento antianginoso

La mediana de fármacos antianginosos iniciados (o continuados después de la inscripción) fue de 4 (rango intercuartílico [RIC]: 3-4). La mediana del número de antianginosos constatados (tomados sin suspender el fármaco por ninguna razón) para cada paciente fue de 3 (RIC: 2-4). En total, 146 (73.0%) pacientes se estabilizaron con tres o más antianginosos; 195 (97.5%) alcanzaron el objetivo del ensayo de dos o más antianginosos. El 68% (136) de los participantes no suspendió ninguno de estos fármacos por EA, 44 (22.0%) participantes suspendieron uno, 19 (9.5%) suspendieron 2 y un paciente (0.5%) suspendió 3.

A continuación se describen los distintos tipos de fármacos utilizados. Los antagonistas de los canales de calcio se indicaron en 198 (99.0%) pacientes, de estos, 182 los continuaron durante el seguimiento. De los 175 (87.5%) pacientes que empezaron a tomar amlodipina, 133 (76.0%) alcanzaron la dosis objetivo y cuatro (2.3%) la suspendieron por EA. Los betabloqueantes se iniciaron en 183 (91.5%) pacientes y se continuaron en 164 (89.6%). De los 167 sujetos que empezaron a tomar bisoprolol, el 54.5% (91) alcanzaron la dosis objetivo y nueve (5.4%) lo detuvieron por EA. El mononitrato de isosorbide se inició en 172 (86.0%) individuos, 127 (73.8%) alcanzaron la dosis objetivo, y en 36 casos (20.9%) se interrumpió por EA; el mononitrato de isosorbide se mantuvo durante el seguimiento en el 77.3% (133) de los enfermos. El nicorandil se inició en 141 (70.5%) pacientes, 102 (72.3%) lograron la dosis objetivo y 32 (22.7%) lo suspendieron por EA; este agente se continuó en el seguimiento en 106 (75.2%) participantes. El EA más frecuente entre quienes tomaban mononitrato de isosorbide y nicorandil fue el dolor de cabeza. La ivabradina se indicó en 18 (9.0%) individuos, 8 (44.4%) alcanzaron la dosis objetivo, y uno (5.6%) la suspendió por EA. La ranolazina fue indicada en 20 (10.0%) participantes, 18 (90.0%) alcanzaron la dosis objetivo, y uno (5.0%) la suspendió

por EA; el 95% (19) continuó con la indicación de ranolazina durante el seguimiento. El número de agentes antianginosos no se asoció con la eficacia de la ICP frente al placebo en cuanto a la ausencia de angina ($p = 0.556$). Tampoco hubo asociación con el cambio en el tiempo de ejercicio ($p = 0.251$), la clase de angina según la Sociedad Cardiovascular Canadiense ($p = 0.765$) o la frecuencia de angina del Cuestionario de Angina de Seattle ($p = 0.333$).

Tratamiento con estatinas

En total, 196 (98.0%) participantes recibieron al menos una estatina; cuatro de los participantes (2.0%) tenían antecedentes de intolerancia. En el momento de la aleatorización, el 95.5% recibía una estatina: 174 (87.0%) atorvastatina; 16 (8%) rosuvastatina y solo uno simvastatina (0.5%). De los 196 individuos que empezaron a tomar una estatina, ocho (4.1%) experimentaron EA que provocaron el cambio o incluso el abandono del fármaco. De los 181 pacientes que empezaron a tomar atorvastatina, 171 (94.5%) alcanzaron la dosis objetivo y cuatro (2.2%) la suspendieron. El EA más frecuente fue el dolor muscular ($n = 3$ [1.7%]).

Tratamiento con antiagregantes plaquetarios

Los 200 pacientes empezaron a recibir un antiagregante plaquetario, y 194 (97.0%) recibieron tratamiento doble. Los EA que condujeron a la interrupción fueron infrecuentes; solo un paciente dejó de tomar aspirina temporalmente por una hemorragia digestiva alta y otro suspendió el ticagrelor por disnea.

Discusión

La realización del estudio ORBITA permitió demostrar que en un período de 12 semanas es posible lograr un tratamiento farmacológico óptimo según las recomendaciones actuales. La amlodipina, el bisoprolol, la ranolazina y la ivabradina fueron bien toleradas, mientras que el mononitrato de isosorbide y el nicorandil se asociaron con más EA. Las estatinas solo causaron EA en una pequeña cantidad de pacientes.

En este estudio, los participantes recibieron un nivel de tratamiento antianginoso mucho mayor que en la práctica clínica habitual o en otras investigaciones de ICP. Esto puede deberse, en primer lugar, a la integración del tratamiento farmacológico óptimo en el diseño del ensayo con protocolos y planes estrictos para la introducción de la medicación, la evaluación de la respuesta y los eventuales cambios. En segundo lugar, los equipos deben estar bien formados y los pacientes deben estar dispuestos a aceptar el protocolo de medicación. Sin embargo, la duración de un ensayo clínico más corto puede influir en el mantenimiento y el cumplimiento del tratamiento médico óptimo.

La eficacia incremental de la ICP en un ensayo clínico puede depender del nivel de tratamiento médico de base que se establezca. Todos los

ensayos sin enmascaramiento que evaluaron la revascularización frente a un enfoque conservador en la EC estable mostraron una mejora de los síntomas de la angina. Parte de este efecto puede haber sido causado por el placebo, pero también es posible que el beneficio de la ICP aumente si se introduce en niveles más bajos de tratamiento médico. Los altos niveles de tratamiento antianginoso en el ensayo ORBITA pueden haber dado lugar a una reducción del potencial impacto incremental de la ICP en el componente físico del efecto del tratamiento. Tal vez, como resultado la ICP solo demostró una eficacia mínima de los síntomas frente al placebo en un criterio de valoración secundario de la ausencia de angina comunicada por el paciente, y tiene EA leves, pero no insignificantes, a corto y largo plazo.

En la práctica clínica, los enfermos a menudo no reciben tratamiento médico adecuado antes de la ICP. Esto puede deberse, en parte, a la preocupación por la tolerabilidad del régimen, la polifarmacia y los posibles EA. Además, el proceso de indicación y posterior adecuación del tratamiento antianginoso puede considerarse laborioso y poco realista en la práctica clínica actual. Asimismo, los pacientes y los médicos pueden considerar que un procedimiento de ICP inicial es más sencillo, más accesible y preferible. En este análisis, los autores han mostrado que, en el contexto de un ensayo clínico de 12 semanas, el tratamiento antianginoso es bien tolerado en la mayoría de los casos y los EA que conducen a la suspensión del fármaco son poco frecuentes. Sin embargo, en la práctica clínica, es posible que los pacientes no quieran tomar más de tres fármacos antianginosos a largo plazo y prefieran realizar una ICP.

Conclusiones

El ensayo ORBITA muestra que el tratamiento médico óptimo con antianginosos, estatinas y tratamiento antiagregante plaquetario dual se puede lograr y es bien tolerado por la mayoría de los pacientes, en un período de 12 semanas. Es fundamental la indicación de la medicación de forma oportuna, así como la realización de los ajustes necesarios para lograr un tratamiento médico realmente óptimo. Los próximos estudios para evaluar la eficacia de este protocolo en la práctica clínica a largo plazo son imprescindibles.

 + Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/169793

7 - Ejercicio Aeróbico e Hipertensión Arterial

Liang J, Zhang X, Tao J y colaboradores

Hypertension 77(4):1141-1153, Abr 2021

La hipertensión arterial (HTA) representa una de las principales causas de morbimortalidad cardiovascular en el mundo; el mecanismo subyacente es el daño orgánico microvascular y macrovascular inducido por la HTA. Las alteraciones funcionales y estructurales de la microcirculación desempeñan un papel clave, a través de la rarefacción microvascular (RMV). Se ha demostrado que el ejercicio aeróbico, una de las estrategias de intervención en el estilo de vida, disminuye significativamente la presión arterial (PA) en las personas con HTA, y la RMV en personas y en animales con diabetes tipo 2 (DBT2).

Las células progenitoras endoteliales (CPE) participan en los mecanismos de reparación endotelial y se clasifican en CPE tempranas y CPE tardías; estas últimas están involucradas en la neoformación de vasos sanguíneos. En la HTA, la caída en la capacidad angiogénica de las CPE tardías se correlaciona con el grado de RMV, y el ejercicio aeróbico parece ser efectivo para revertir esta caída, aunque no ha sido adecuadamente comprobado en estudios clínicos.

El sistema de transducción de señales celulares NOTCH es un regulador crítico para el desarrollo vascular, su diferenciación y su homeostasis. El receptor NOTCH y su ligando están elevados en la HTA, pero no se conoce si esta alteración es responsable de la menor capacidad angiogénica de las CPE tardías en pacientes con HTA. El sistema NOTCH está también relacionado con la transducción de señales de la sintasa del óxido nítrico en el endotelio, y se postula que esta relación interviene en la angiogénesis.

No existen actualmente estudios sobre el impacto del ejercicio aeróbico en la angiogénesis mediada por las CPE tardías, y sobre los mecanismos relacionados con la RMV de la HTA. El estudio *Exercise on Microvascular Rarefaction in Chinese Mild Hypertensive Patients* (EXCAVATION-CHN1) fue diseñado para evaluar el efecto del ejercicio aeróbico en pacientes hipertensos, examinando la asociación entre PA, RMV, sistema NOTCH y capacidad angiogénica de las CPE tardías, y su modificación con el ejercicio aeróbico.

El EXCAVATION-CHN1 fue un estudio controlado, aleatorizado, no enmascarado, de grupos paralelos, realizado en un único centro en China, entre 2015 y 2017. En total, 141 pacientes con HTA esencial leve fueron asignados aleatoriamente al grupo intervención con ejercicio aeróbico (n = 75) y al grupo control (n = 66), después de haber firmado un consentimiento informado.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de sexo masculino, de entre 18 y 40 años, no fumadores, con HTA primaria (PA sistólica 140 mm Hg a 159 mm Hg y PA diastólica 90 mm Hg a 99 mm Hg),

que no recibieran medicación (antihipertensivos, hipolipemiantes, productos fitoterápicos, antidepressivos, productos de la medicina tradicional china), y sin realizar actividad física regular en los cuatro meses previos.

Los criterios de exclusión fueron: HTA secundaria, enfermedades sistémicas (diabetes, infección por VIH, hepatopatía, insuficiencia renal crónica, tuberculosis, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad cardiovascular, arritmias cardíacas, vasculopatía periférica, accidente cerebrovascular) e incapacidad para cumplir con el seguimiento.

Todos los participantes realizaron una prueba de ejercicio cardiopulmonar antes de la iniciación del protocolo, y les fue indicada una dieta predeterminada, con exclusión del alcohol y del tabaco. El protocolo de ejercicio aeróbico fue realizado con control de un ergómetro eléctrico, cinco días a la semana, durante 12 semanas. Durante el período de estudio, los pacientes realizaron monitorización ambulatoria de la PA.

La densidad de capilares de la piel fue determinada por capilaroscopia intravital. La perfusión de la retina fue evaluada por angiografía tomográfica de coherencia óptica. La confiabilidad de ambos métodos fue determinada por el mismo grupo de investigadores en estudios previos.

Las CPE fueron cultivadas a partir de células sanguíneas mononucleares, e identificadas como CPE tardías por métodos de biología molecular. El receptor NOTCH y sus ligandos fueron identificados por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real. Los genes asociados con la angiogénesis se identificaron por PCR por transcripción inversa. Un modelo con animales (ratones) fue utilizado para determinar la capacidad angiogénica de las CPE humanas. Todos los estudios se hicieron antes de comenzar el programa de actividad física y al finalizarlo.

Los criterios de valoración primarios fueron los cambios en la densidad de capilares cutáneos, la densidad de capilares retinianos y la extensión del área no perfundida, antes del protocolo de ejercicios aeróbicos y a las 12 semanas de haberlo aplicado en forma continua. El criterio de valoración secundario fue la variación de la PA. Las variables continuas son descriptas como medias \pm desviación estándar. Fue utilizada la prueba de la *t* de Student para comparar las diferencias entre las características basales de ambos grupos, y las diferencias antes/después en los criterios de valoración. El efecto del programa de ejercicios fue analizado con ANOVA para mediciones repetidas, y las correlaciones con análisis de regresión lineal. Se utilizó análisis de regresión lineal múltiple, con ajuste para factores de confusión, para determinar los factores predictivos de RMV. Los resultados son expresados



+ Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

con el coeficiente beta y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Todas las pruebas fueron bilaterales y la significación estadística fue fijada en un valor de $p < 0.05$.

La edad promedio de los pacientes fue 35.83 ± 6.76 años. No se encontraron diferencias significativas en las características basales de ambos grupos. La PA sistólica inicial fue 140.31 ± 5.3 mm Hg y la PA diastólica, 88.45 ± 5.79 mm Hg. Después de las 12 semanas de intervención con un programa de ejercicios aeróbicos, el grupo control no mostró cambios significativos en la densidad capilar cutánea o retiniana ni en el área no perfundida de la retina. En el grupo intervención, en cambio, después de 12 semanas de ejercicios aeróbicos, se observó un aumento significativo de la densidad capilar cutánea y retiniana, disminución del área no perfundida de la retina y disminución de la PA. En el análisis de regresión multivariada, la PA sistólica se correlacionó con la densidad capilar cutánea y con la densidad capilar de la retina. El ejercicio aeróbico mejoró la función cardiopulmonar, la tolerancia al ejercicio y la PA pico durante el ejercicio. El grupo de intervención mostró también aumento de la capacidad angiogénica de las CPE y disminución de la expresión del receptor NOTCH-1.

Los autores indican que los principales resultados del estudio fueron: los pacientes hipertensos mostraron densidad capilar reducida en la piel y en la retina, que se correlacionó con la PA sistólica y con la capacidad angiogénica disminuida de las CPE tardías; el ejercicio aeróbico redujo en forma notoria la RMV hipertensiva, con mejoría de la capacidad angiogénica de las CPE tardías, tanto *in vitro* como *in vivo*, y el ejercicio aeróbico mejoró la capacidad angiogénica de las CPE tardías en la HTA, por medio de la regulación del sistema NOTCH de transducción de señales.

Actualmente se sostiene en forma mayoritaria que las alteraciones microvasculares (reactividad microvascular, densidad microvascular) pueden preceder y agravar la HTA, contribuyendo al daño de los órganos preferentemente afectados. La RMV lleva a aumento en la resistencia vascular periférica, con empeoramiento de la HTA. En este estudio, los investigadores hallaron una reducción en la densidad capilar de la piel y de la retina en los pacientes hipertensos. Por otro lado, la elevación de las densidades capilares está asociada con la normalización de la PA. La RMV es considerada por muchos investigadores como un objetivo esencial para el tratamiento farmacológico y no farmacológico de la HTA.

El ejercicio aeróbico es una de las intervenciones clave en el tratamiento no farmacológico de la HTA. El ejercicio aeróbico disminuye la PA y mejora la capilarización, el metabolismo y la angiogénesis en el músculo esquelético y en el músculo cardíaco. Los datos de este estudio indican que después de 12 semanas de ejercicio aeróbico de intensidad moderada en pacientes hipertensos, hubo disminución de la PA sistólica y de la PA diastólica, aumento de la densidad capilar cutánea

y retiniana, y disminución del área no perfundida de la retina, lo que sugiere un efecto beneficioso sobre la RMV. Se sabe que la RMV incrementa la resistencia periférica e induce aumento de la poscarga ventricular, HTA y trastornos microcirculatorios. En el análisis de regresión multivariada se identificó solo la PA sistólica como el factor independiente correlacionado con la disminución de la densidad capilar.

Investigaciones recientes han mostrado que la proliferación y la actividad de las células endoteliales es un proceso firmemente coordinado en la angiogénesis. El papel regulador es compartido por varios mecanismos celulares, entre ellos el sistema NOTCH de transducción de señales. El ejercicio aeróbico estimula la movilización de las CPE desde la médula ósea. El aumento del sistema NOTCH se correlaciona con menor capacidad angiogénica de las CPE tardías. En este estudio, la alta expresión del receptor NOTCH-1 observada en los pacientes hipertensos mostró inhibición significativa como respuesta al ejercicio aeróbico.

Los autores mencionan algunas limitaciones del estudio: los pacientes incorporados al protocolo tenían HTA leve y un rango etario limitado; se incluyeron solo individuos de sexo masculino por considerar que el período menstrual podía afectar el protocolo de ejercicio aeróbico en las mujeres, y la intensidad del ejercicio en este protocolo puede haber sido más que moderada para una parte de los pacientes.

En conclusión, el ejercicio aeróbico puede reducir la RMV en pacientes hipertensos, efecto debido parcialmente a la restauración de la capacidad angiogénica de las CPE tardías, con participación del sistema NOTCH-1 de transducción de señales.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169671

8 - Eficacia y Seguridad del Agregado de Teneigliptina al Tratamiento con Metformina

Ji P, Li L, Wang Y y colaboradores

Endocrinology, Diabetes & Metabolism 4(2):1-10, Abr 2021

La prevalencia más alta de diabetes se observa en China; en ese país se estima que hay más de 100 millones de personas con diabetes. La prevalencia se ha incrementado de manera considerable en los últimos 30 años, un fenómeno que pone de manifiesto la necesidad de implementar estrategias de prevención.

Las intervenciones primarias consisten en cambios en los hábitos de vida y el tratamiento inicial con metformina, para quienes no logran el control metabólico adecuado con hábitos saludables de vida. Las guías actuales para el tratamiento de la diabetes recomiendan la intensificación de la terapia con otros agentes antidiabéticos, en pacientes seleccionados. De hecho, en el contexto de la progresión de la

enfermedad y del tratamiento prolongado con metformina, la monoterapia suele tornarse cada vez menos eficaz para el control metabólico.

Las complicaciones microvasculares (nefropatía, neuropatía y retinopatía) y macrovasculares (aterosclerosis y enfermedad vascular periférica) a largo plazo deben ser tenidas muy en cuenta en términos del control metabólico adecuado. Los tratamientos antidiabéticos tradicionales tienen limitaciones importantes, entre ellas problemas de adhesión, hipoglucemia, aumento de peso y falta de respuesta. Por estos motivos se crearon nuevas clases de fármacos hipoglucemiantes, como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DPP)-4. Los inhibidores de DPP-4 se asocian con mejoras del control de la glucosa, y con reducción de los niveles séricos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), sin aumento del peso corporal, hipoglucemia, ni otros efectos adversos relevantes. Los inhibidores de DPP-4 pueden utilizarse como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos que ejerzan mecanismos complementarios de acción, entre ellos la metformina.

Estas combinaciones farmacológicas se acompañan de incrementos de los niveles de la forma activa del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1, por su sigla en inglés), con efecto insulínico y glucagonostático que pueden inducir aumentos de la secreción posprandial de insulina y descenso de la concentración de glucosa.

La teneligliptina es un fuerte inhibidor de la DPP-4 de tercera generación de acción prolongada; el fármaco se acompaña de niveles estables de glucosa durante el día y los efectos inhibitorios persisten hasta por 24 horas.

La dosis de teneligliptina no debe ajustarse según la función hepática o renal, incluso en pacientes con daño renal grave o enfermedad renal en estadio terminal. El fármaco ejerce efectos pleiotrópicos favorables, entre ellos mejoras del perfil de lípidos, de la función del ventrículo izquierdo y de los niveles de adiponectina, y también tiene efectos natriuréticos. En estudios previos, el tratamiento con inhibidores de DPP-4 en combinación con metformina, al igual que el agregado de teneligliptina al tratamiento con metformina, se asociaron con mejoras del control de la glucemia con un perfil aceptable de seguridad, especialmente sin riesgo aumentado de hipoglucemia. Sin embargo, no se dispone de datos en este sentido para pacientes de China con diabetes tipo 2 mal controlada con metformina. Por lo tanto, el objetivo del presente ensayo fue analizar la eficacia y la seguridad de la teneligliptina, respecto de placebo, agregada a la terapia con metformina en pacientes con estas características.

El estudio fue de diseño multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos; se llevó a cabo en 51 centros de China. Tuvo una duración de 30 semanas, incluidas dos semanas de rastreo, dos semanas con placebo, 24 semanas de tratamiento y dos semanas de seguimiento. Los pacientes realizaron seis controles adicionales en las

semanas 4, 8, 12, 16, 20 y 24, y un control telefónico en la semana 26.

Los pacientes que presentaron 75% o más de adhesión durante la etapa con placebo fueron aleatoriamente asignados (1:1) a tratamiento con teneligliptina, en dosis de 20 mg una vez por día o a placebo.

Se incluyeron pacientes de 18 años o más, con diagnóstico confirmado de diabetes tipo 2 y niveles séricos de HbA_{1c} de entre $\geq 7.0\%$ y $< 10\%$, y glucosa en ayunas < 270 mg/dl en la visita de rastreo (día -28) y en el día -14. Los comprimidos de teneligliptina y placebo debieron ingerirse una vez por día antes del desayuno, durante 24 semanas. Los enfermos debían haber recibido dosis estables de metformina (≥ 1000 mg/día), durante al menos ocho semanas antes del reclutamiento. No se permitió el uso simultáneo de insulina, sulfonilureas, inhibidores de alfa-glucosidasa, tiazolidindionas, glinidas, otros inhibidores de la DPP-4, agonistas de los receptores de GLP-1, hierbas medicinales, nuevos agentes antidiabéticos o preparados combinados con dosis fijas de fármacos.

El criterio principal de valoración de eficacia fue el cambio en los niveles de HbA_{1c} desde el inicio hasta la semana 24; los criterios secundarios de eficacia fueron los cambios en la glucemia en ayunas en el mismo período. También se consideró el porcentaje de pacientes que lograron niveles de $HbA_{1c} < 7\%$ en la semana 24, y los cambios en el modelo de la homeostasis (HOMA), en la HbA_{1c} y en la glucemia en ayunas y en el peso corporal en la semana 12.

En total, 429 pacientes firmaron el consentimiento informado y 247 fueron asignados a uno de los dos grupos de intervención (123 personas en el grupo de teneligliptina, y 124 en el grupo placebo).

Entre estos 247 participantes que ingresaron al protocolo, 180 sujetos (72.9%) completaron el estudio: 99 de 123 (80.5%) en el grupo de teneligliptina, y 81 de 124 (65.3%) en el grupo placebo.

Las características basales de los pacientes fueron similares en los dos grupos. El 66.4% y 54.0% de los asignados a teneligliptina y placebo, respectivamente, eran hombres; la edad promedio, en el mismo orden, fue de 56.0 y 54.7 años, y el índice de masa corporal (IMC) fue de 26.00 y 26.19 kg/m^2 , respectivamente.

La diabetes tenía una duración de 5.05 y 5.41 años en promedio, en tanto que los niveles basales promedio de HbA_{1c} fueron de 7.90% y de 7.87%. La dosis promedio diaria de metformina fue de 1368.9 y de 1392.9 en los grupos activo y control, respectivamente.

Los índices de adhesión fueron superiores al 75% en el 98.4% de los pacientes asignados a teneligliptina, y en el 99.2% de los pacientes del grupo placebo.

Los cambios promedio en los niveles de HbA_{1c} en la semana 24 fueron de 7.18% y de 7.85% en el grupo de teneligliptina y en el grupo placebo, en ese orden.

El cambio promedio de los cuadrados mínimos (CPCM) desde el inicio fue de -0.72% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.87 a -0.58) y de -0.01 (IC 95%: -0.16 a 0.13) en los grupos de teneligliptina y placebo, respectivamente. La diferencia entre los grupos fue de -0.71% (IC 95%: -0.92 a -0.50), estadísticamente significativa a favor del tratamiento con teneligliptina (modelo ANCOVA, $p < 0.0001$). El mismo beneficio se observó en el modelo de efectos mixtos para mediciones repetidas ($p < 0.0001$).

Los niveles promedio basales de glucemia en los grupos de teneligliptina y placebo fueron de 164.5 y de 170.8; en la semana 24, los valores fueron de 152.1 y de 172.7 mg/dl, respectivamente.

La diferencia entre los grupos fue de -16.5 mg/dl (IC 95%: -25.7 a -7.2), estadísticamente significativa a favor de la teneligliptina (modelo ANCOVA, $p = 0.0005$).

El porcentaje de pacientes que lograron niveles de HbA_{1c} $< 7.0\%$ en la semana 24 fue de 41.7% (48 de 115 pacientes) en el grupo de teneligliptina y de 16.1% (19 de 118 pacientes) en el grupo placebo.

En los análisis de regresión logística, el *odds ratio* para la HbA_{1c} $< 7\%$ en la semana 24 con teneligliptina fue de 5.33 (IC 95%: 2.44 a 11.65; $p < 0.0001$).

También se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la teneligliptina en los cambios de la HbA_{1c} en la semana 12 (diferencia de -0.81; IC 95%: -0.98 a -0.64; $p < 0.0001$).

La diferencia del cambio en la glucosa en ayunas desde el inicio hasta la semana 12 entre el grupo placebo y el grupo de teneligliptina fue de -22.2 mg/dl; la diferencia entre los grupos fue significativa a favor de la teneligliptina (modelo ANCOVA, $p < 0.0001$).

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en los cambios en los niveles de insulina en ayunas ($p = 0.3709$), péptido C en ayunas ($p = 0.2232$) y glucagón en ayunas ($p = 0.2197$), como tampoco en la resistencia a la insulina ($p = 0.8182$) y la función de las células beta en el modelo HOMA ($p = 0.3605$), desde el inicio hasta la semana 24.

La diferencia en el cambio en el peso corporal hasta la semana 24 entre el grupo placebo y el de teneligliptina fue de 0.33 kg (IC 95%: -0.22 a 0.88), pero la diferencia entre los grupos no fue significativa (ANCOVA, $p = 0.2364$).

En el análisis por subgrupos para el cambio de la HbA_{1c} desde el inicio hasta la semana 24 en función de las características basales, como el sexo, la edad (50 a 60 y 60 a 70 años), la dosis diaria total de metformina (entre 1000 y ≤ 1500 mg, y ≥ 1500 mg), el consumo de alcohol (no consumidores y consumidores de ≤ 28 unidades de alcohol por semana), el IMC (20 a

25 y 25 a 30 kg/m²), los niveles basales de HbA_{1c} (entre 7% y 8%, y entre 8% y 9%), la glucosa en ayunas y la duración de la diabetes, la teneligliptina se asoció con reducciones significativas de los niveles de HbA_{1c}, respecto de placebo, en la mayoría de estos subgrupos.

No se registraron diferencias significativas entre los grupos de intervención para los subgrupos por edad < 40 años, de entre 40 y ≤ 50 años y de ≥ 70 años; el IMC ≥ 30 kg/m², y los pacientes con niveles basales de HbA_{1c} $< 7.0\%$ o $\geq 9.0\%$.

El análisis de seguridad se realizó con 247 pacientes (124 en el grupo de teneligliptina y 123 enfermos en el grupo placebo).

Se observaron efectos adversos causados por el tratamiento en 73 sujetos (58.9%) tratados con teneligliptina, y en 84 (68.3%) en el grupo placebo.

Los efectos adversos más frecuentes, con una incidencia $\geq 2\%$ en cualquier grupo, fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (11.3% y 17.9% en los grupos de teneligliptina y placebo, respectivamente), la hiperuricemia (8.9% y 10.6%, en el mismo orden) y la hiperlipidemia (6.5% y 5.7%, respectivamente).

Cuatro pacientes (3.2%) asignados a teneligliptina y tres enfermos con placebo (2.4%) presentaron hipoglucemia; dos personas (1.6%) en el grupo de teneligliptina tuvieron hipoglucemia relacionada con el fármaco. No se registraron eventos de hipoglucemia grave durante el estudio.

Dos pacientes (un en cada grupo) presentaron eventos cardiovasculares. El paciente tratado con teneligliptina tuvo un infarto de cerebro de gravedad leve, no resuelto o no recuperado, posiblemente relacionado con el tratamiento. El enfermo del grupo placebo presentó infarto cerebral grave, con recuperación o con recuperación con secuelas, y posiblemente vinculado con el tratamiento.

Dos pacientes en cada grupo presentaron reacciones adversas a fármacos que motivaron la interrupción del estudio: un episodio de artralgia y un infarto cerebral en el grupo de teneligliptina, y un infarto cerebral y un evento de diarrea en el grupo placebo. Ningún efecto adverso motivó decesos. No se registraron cambios relevantes ni diferencias importantes entre los grupos en los parámetros de laboratorio, los signos vitales, el examen físico o los hallazgos en el electrocardiograma de 12 derivaciones, en la semana 24.

El presente estudio tuvo por finalidad determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento con teneligliptina, respecto de placebo, en combinación con metformina, en pacientes de China con diabetes tipo 2 mal controlada con la monoterapia con metformina.

El tratamiento con teneligliptina se asoció con cambios significativos en la HbA_{1c} y en la glucosa en ayunas en la semana 12; en la semana 24, más pacientes asignados a teneligliptina lograron los valores deseados de HbA_{1c}. El perfil de seguridad fue similar entre los dos grupos.

En conclusión, los resultados del presente estudio indican que el agregado de teneligliptina en dosis de 20 mg diarios durante 24 semanas, se asocia con reducciones significativas de la HbA_{1c} y de la glucosa en ayunas, respecto de placebo, en pacientes con estas características. El tratamiento combinado fue seguro y bien tolerado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169670

9 - Cumplimiento al Año de las Guías Vigentes para el Tratamiento Ambulatorio en Pacientes con Antecedente de Internación por Insuficiencia Cardíaca

Caruso N, Soricetti J, Vogelmann O y colaboradores

Revista Argentina de Cardiología 89(4):309-314, 2021

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad compleja que obedece a múltiples factores; se asocia con índices elevados de morbilidad y mortalidad y con consecuencias muy desfavorables para los sistemas de salud.

Se dispone de diversas estrategias de tratamiento para los pacientes con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida, todas ellas con beneficios sustanciales en términos de la morbilidad y la mortalidad. Incluso así, la evolución de pacientes con IC sigue siendo inaceptablemente desfavorable. Cabe destacar que en diversos registros a nivel mundial se comprobó una utilización subóptima de aquellos agentes que reducen el riesgo de mortalidad y de internación, con indicación precisa en estos enfermos. Recientemente, un subanálisis del Registro ARGEN-IC puso de manifiesto que los pacientes internados con IC son dados de alta con un bajo nivel de prescripción de estos fármacos. En consecuencia, el objetivo del presente estudio fue analizar los índices de prescripción de los agentes indicados para la IC, en pacientes que son dados de alta por IC. Precisamente, se pretende describir los niveles de prescripción en el seguimiento al año de fármacos que modifican la mortalidad, en pacientes con IC y FE reducida que fueron internados por IC aguda.

Fueron evaluados pacientes incorporados en el registro ARGEN-IC, con diagnóstico clínico de IC aguda. El sistema es un registro multicéntrico y prospectivo; para el estudio se consideraron los datos disponibles para el período comprendido entre agosto de 2018 y marzo de 2019. Los pacientes con FEVI reducida fueron aquellos con FE \leq 40%. Se realizaron llamados telefónicos de seguimiento a los 30, 60, 90, 180 y 360 días; las entrevistas telefónicas permitieron obtener información sobre los síntomas, los tratamientos médicos actuales, la realización de consultas médicas y la aparición de nuevos eventos (internaciones o muerte). Con la información proporcionada, se valoraron los porcentajes y dosis de prescripción de

medicamentos que influyen sobre la mortalidad. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *t* (cuantitativas), de *chi* al cuadrado (cualitativas) y correlación de Pearson.

Fueron analizados 464 pacientes con FEVI reducida, con antecedente de internación por IC aguda; la edad promedio de los enfermos fue de 68.1 años y el 72.4% eran hombres.

Los índices de persistencia del tratamiento con betabloqueantes, indicados en el momento del alta, fueron de 92.8% y de 90.8% a los 30 y 360 días, respectivamente. Asimismo, los índices de continuidad del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina II o inhibidores del receptor de angiotensina/neprilisina fueron de 85.9% y 78.6% a 30 y 360 días, en ese orden, mientras que el 84% y el 76.3% de los enfermos, respectivamente, continuaba en tratamiento con agentes antialdosterónicos.

El 42.3% recibió indicación de las tres familias de los fármacos indicados, en el momento del alta, mientras que al año de seguimiento esta prescripción ascendió al 50.8%.

El 54%, 51.7%, 59.1%, 55.4% y 39.3% de los pacientes realizaron consultas ambulatorias relacionadas con la IC a 30, 60, 90, 180 y 360 días, respectivamente. Los índices acumulados de consultas fueron de 68.5% a los dos meses, de 76.5% a los tres meses, de 81.5% a los seis meses y de 84.6% al año.

Los resultados del presente estudio de observación indican que tanto la cantidad de pacientes que reciben medicación específica, como el porcentaje que recibe dosis adecuadas, aunque no empeoran desde el momento del alta, son subóptimos. Se requieren más estudios para conocer las causas de esta situación y para identificar posibles soluciones para su corrección.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169676

10 - Seguridad y Eficacia a Largo Plazo de la Teneligliptina en Pacientes con Diabetes

Kadowaki T, Haneda M, Yamada Y y colaboradores

Advances in Therapy 37(7):1065-1086, Mar 2020

La carga de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) está creciendo en todo el mundo. La nefropatía diabética es una de las complicaciones más frecuentes de esta enfermedad. La teneligliptina es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) que ha demostrado ser eficaz y seguro para el tratamiento de la DMT2. Este agente puede administrarse solo o junto con agentes antidiabéticos orales o insulina. A diferencia de la metformina, la teneligliptina se puede utilizar sin necesidad de ajustar la dosis en pacientes con DMT2 y función renal alterada, incluidos aquellos en diálisis, debido a su perfil farmacocinético único que implica su eliminación por múltiples vías. Los estudios de

vigilancia pueden proporcionar información adicional y valiosa sobre el efecto de la teneligliptina en pacientes con DBT2, particularmente en aquellos con insuficiencia renal.

El propósito de la presente investigación fue analizar la seguridad y la eficacia a largo plazo de la teneligliptina en pacientes con DBT2, incluidos aquellos con insuficiencia renal y en diálisis, en un entorno del mundo real.

La vigilancia poscomercialización incluyó pacientes con DBT2 a los que se les recetó teneligliptina por primera vez entre mayo de 2013 y febrero de 2015. Los participantes fueron seguidos durante tres años. Todas las decisiones de tratamiento quedaron a discreción del médico. La dosis de teneligliptina se podía aumentar a 40 mg una vez al día si el médico consideraba que 20 mg no eran suficientes. Se recopilaron datos demográficos y referidos a las comorbilidades, función renal, estado del tratamiento, pruebas de laboratorio clínico, reacciones adversas a medicamentos (RAM) y eventos adversos (los que no se podía excluir una relación causal con teneligliptina). La tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) se calculó a partir de la edad, el sexo y los niveles de creatinina sérica. Se registró albúmina glucosilada en pacientes en diálisis. La seguridad se evaluó en términos de incidencia de RAM y la eficacia se evaluó en términos de control glucémico. Se realizaron análisis de seguridad y eficacia para la población general y para pacientes divididos en estadio de insuficiencia renal al inicio del estudio en categorías de TFGe (G1 a G5) y diálisis. Además, se examinó la seguridad y la eficacia de aumentar la dosis de teneligliptina a 40 mg. El análisis no tuvo en cuenta ningún cambio en los medicamentos antidiabéticos concomitantes o modificaciones en el estilo de vida durante el período de observación.

En total, 11 677 pacientes se registraron inicialmente en el programa de vigilancia posterior a la comercialización en 1755 centros y se recopilaron formularios de encuesta para 11 355 individuos. De estos, 10 696 y 10 249 pacientes se incluyeron en los análisis de seguridad y eficacia, respectivamente. En total, 3680 enfermos (34.4%) interrumpieron el tratamiento antes de los tres años de tratamiento por diversos motivos. La mediana de la duración de la exposición al fármaco en el conjunto de análisis de seguridad fue de 1096 días. La dosis de teneligliptina se incrementó de 20 mg a 40 mg en 220 (2.1%) pacientes a una mediana de 183.5 días de iniciado el tratamiento. La mediana de duración del aumento de la dosis fue de 597 días. Entre los participantes en el conjunto de análisis de seguridad, la media de la edad, la duración de la DBT2 y el índice de masa corporal fueron 65.4 años, 7.41 años y 25.24 kg/m², respectivamente. La media de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y glucemia en ayunas al inicio fue de 7.75%

y 151.7 mg/dl, respectivamente. Las proporciones de pacientes en terapia dietética y terapia de ejercicio fueron 76.1% y 58.8% al inicio del estudio, en ese orden. Las complicaciones diabéticas y otras comorbilidades (hipertensión y dislipidemia) estuvieron presentes en alrededor de un cuarto y dos tercios de los pacientes, respectivamente.

La teneligliptina se prescribió como monoterapia en 5126 individuos (47.9%) y como terapia combinada con sulfonilureas en 2685 pacientes (25.1%) o biguanida en 2294 participantes (21.4%). No hubo cambios marcados en las tasas de agentes utilizados de forma concomitante entre el inicio y los tres años de teneligliptina. En general, 5372 (50.2%) y 4436 (41.5%) pacientes recibieron agentes antihipertensivos e hipolipemiantes, respectivamente, durante el período de observación. La TFGe fue calculable al inicio del estudio para 9382 pacientes. La función renal se clasificó como G1 en 2008 enfermos, G2 en 5015, G3a en 1525, G3b en 561, G4 en 217, y G5 en 56 pacientes. Un total de 156 personas estaban en diálisis al inicio del estudio. Se inició diálisis durante el período de observación en 15 enfermos.

Se registraron en total 489 RAM en 412 de 10 696 pacientes (3.85%) con 133 RAM graves en 117 pacientes (1.09%). Las RAM de especial interés más frecuentes fueron las alteraciones gastrointestinales (0.68%). Las RAM relacionadas con la hipoglucemia se comprobaron en 38 enfermos (0.36%) y se clasificaron como graves en ocho (0.07%); los ocho pacientes estaban usando sulfonilureas o insulina. No hubo episodios de hipoglucemia grave entre los pacientes que usaron teneligliptina sola. Se produjeron trastornos de la piel y del tejido subcutáneo en 44 pacientes (0.41%). Se notificó penfigoide grave en cinco casos (0.05%). La insuficiencia hepática y la insuficiencia renal se produjeron en el 0.44% y el 0.32% de los enfermos, respectivamente. Los eventos cardiovasculares se informaron como efectos adversos en 85 pacientes (0.79%) y como RAM en 18 (0.17%), que incluyeron 14 sujetos (0.13%) con RAM graves. Los tumores malignos se notificaron como efectos adversos en 111 personas (1.04%) y como RAM en 27 pacientes (0.25%). Todos los tumores malignos notificados como RAM se clasificaron como graves. El tipo de tumor maligno más frecuente fue el carcinoma de páncreas.

Se informó la muerte de seis individuos, pero se desconocía la relación con el tratamiento con teneligliptina. Entre 220 pacientes con un aumento de dosis a 40 mg, 13 (5.91%) experimentaron 16 RAM, y tres sujetos (1.36%) experimentaron cuatro RAM graves. Hubo cambios pequeños, pero significativos, en el peso corporal, los niveles de triglicéridos y el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, entre el inicio y los tres años. Las incidencias de todas las RAM y RAM graves tendieron a ser mayores entre los enfermos con TFGe de los subgrupos G4 y G5 que en el subgrupo G1. Entre los pacientes en diálisis se produjeron RAM en el 4.49% y RAM

graves en el 1.92%. No hubo diferencias significativas en la incidencia de RAM de interés especial entre los subgrupos de TFGe, excluyendo la incidencia de insuficiencia renal, que fue mayor en los participantes de los subgrupos G4 y G5 que en el subgrupo G1. Se observaron reducciones significativas tanto en los niveles de HbA_{1c} como en la glucemia en ayunas desde el inicio hasta los 6 a 36 meses de tratamiento. Entre los pacientes con datos de HbA_{1c} a los tres años y cuya HbA_{1c} era $\geq 7.0\%$ al inicio, el 46.9% alcanzó un valor de HbA_{1c} $< 7\%$ a los tres años. Entre los pacientes cuya dosis de teneligliptina se aumentó de 20 mg a 40 mg durante la observación, la HbA_{1c} inicial fue de 8.26%, 7.88% en el momento del aumento de la dosis, y 7.56% en la última visita en el período de aumento de dosis. Hubo reducciones significativas en los niveles de HbA_{1c} durante tres años en los subgrupos G1 a G4 de TFGe. La HbA_{1c} disminuyó o tendió a disminuir en el subgrupo G5, aunque esta reducción no fue significativa después de un año de tratamiento. Los cambios medios de mínimos cuadrados en HbA_{1c} fueron de -0.76% a -0.66% en G1 a G5 a los tres años, y no hubo diferencias significativas en los cambios en HbA_{1c} entre los seis subgrupos ($p = 0.333$). Entre los pacientes en diálisis, la albúmina glucosilada disminuyó significativamente en un 2.92% desde el inicio hasta los tres años ($p < 0.001$).

La presente vigilancia poscomercialización, que incluyó más de 10 000 pacientes seguidos durante tres años, mostró que la incidencia de RAM y RAM graves relacionada con la teneligliptina fue de 3.85% y 1.09%, respectivamente, porcentajes similares a los informados para otros inhibidores de la DPP-4. Los trastornos gastrointestinales (0.68%) fueron las RAM más frecuentes. Se notificó obstrucción intestinal (íleo) en cuatro pacientes (0.04%), lo que no superó la incidencia (0.1%) notificada en los ensayos clínicos de teneligliptina. La incidencia de RAM relacionadas con la hipoglucemia fue del 0.36%. Todos los pacientes con hipoglucemia grave estaban tomando concomitantemente insulina o sulfonilureas. En consecuencia, se requiere un manejo cuidadoso para evitar la hipoglucemia cuando se usan estos agentes antidiabéticos junto con un inhibidor de la DPP-4.

La incidencia de RAM relacionadas con insuficiencia hepática fue de 0.44%. El riesgo de insuficiencia hepática de los inhibidores de la DPP-4 se notificó después del lanzamiento de la teneligliptina. La incidencia de RAM de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo fue del 0.41% y, al igual que en otras investigaciones, la mayoría de los pacientes que presentaron penfigoide eran de edad avanzada. Es importante que el médico que prescribe consulte con un dermatólogo y tome las medidas adecuadas en pacientes que presentan ampollas o lagas cuando toman teneligliptina.

Las tasas de efectos adversos cardiovasculares en la presente vigilancia están dentro de la tasa esperada para los pacientes japoneses con DBT2. No se consideró que la teneligliptina incremente el riesgo de carcinoma

de páncreas. La tasa de mareos no aumentó entre los pacientes a los que se les prescribió teneligliptina. Se observó un cambio significativo en el peso corporal después del tratamiento con teneligliptina, aunque esto puede ser un cambio marginal en la práctica clínica. Como era de esperar, las incidencias de RAM en general, en particular de RAM relacionadas con insuficiencia renal, y RAM graves fueron numéricamente mayores entre los pacientes con TFGe G4 y G5 que G1. En los subgrupos G1 y G2, la TFGe disminuyó a los seis meses pero se mantuvo constante a partir de entonces, mientras que la mediana de la TFGe en pacientes con insuficiencia renal no cambió durante el período de tres años. Se necesitan estudios adicionales para evaluar los efectos renales de la teneligliptina.

Se observaron mejoras significativas en los valores de HbA_{1c} y la glucemia en ayunas, que fueron notorios dentro de los seis meses de tratamiento y se mantuvieron hasta tres años. No hubo diferencias significativas en los cambios de la HbA_{1c} entre los seis subgrupos a los tres años. Los resultados del presente estudio sugieren que aumentar la dosis de teneligliptina a 40 mg puede ser útil para mejorar la HbA_{1c} en pacientes con una mejora insuficiente en el control glucémico con 20 mg de teneligliptina.

El perfil de seguridad de la teneligliptina en la presente vigilancia poscomercialización de pacientes con DBT2 en la práctica clínica real a largo plazo no difirió notablemente de los perfiles de seguridad establecidos de la teneligliptina u otros inhibidores de la DPP-4. Además, se confirmó que la eficacia de la teneligliptina se mantiene hasta tres años en entornos reales, lo que respalda su uso a largo plazo. La seguridad y eficacia de la teneligliptina también se mantuvieron en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en diálisis.



+ Información adicional en
www.siiisalud.com/dato/resiic.php/169666

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Cardiología 23 (2022) 28

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siic.salud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono

desea consultar al Dr..... lo siguiente:

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de copias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	El estado de salud cardiovascular de las mujeres...	● Dra. C. I. Saldarriaga Giraldo. Clínica Cardiovascular Santa María, Universidad de Antioquia, Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78 B 75 – 21, Medellín, Colombia
1	Valsartán en la Miocardiopatía Hipertrofica...	● Dra. C. Y. Ho. Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EE.UU.
2	Comparación del Perfil de Lípidos en Pacientes...	● Dr. O. T. Caklilii. Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Istanbul University, Estambul, Turquía
3	Efectos del Valsartán Combinado con Ácido...	● Dr. F. Sun. Department of Pharmacy, Hangzhou Third Peoples Hospital, Hangzhou, China
4	El Tratamiento Previo con Betabloqueantes...	● Dr. C.-H. Huang. Department of Emergency Medicine, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwán (Republica Nacionalista China)
5	Inhibidores del SGLT2 para el Tratamiento...	● Dr. R. Pontremoli. University of Genoa and IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Génova, Italia
6	Resultados del Estudio ORBITA para Lograr...	● Dr. R. Al-Lamee. National Heart and Lung Institute, Imperial College London, Londres, Reino Unido
7	Ejercicio Aeróbico e Hipertensión Arterial	● Dr. H. Huang. Department of Cardiology, The Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen, China
8	Eficacia y Seguridad del Agregado de Teneligliptina...	● Dr. Y. Wang. Mitsubishi Tanabe Pharma Development (Beijing) Co., Ltd, Beijing, China
9	Cumplimiento al Año de las Guías Vigentes...	● Dr. N. Caruso. Consejo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Federación Argentina de Cardiología, SAC- Área de Investigación SAC, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
10	Seguridad y Eficacia a Largo Plazo de la Teneligliptina...	● Dr. K. Sasaki. Integrated Value Development Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation Ikuyaku, Osaka, Japón

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 23 (2022) 29

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son los efectos del tratamiento con valsartán, en pacientes con miocardiopatía hipertrófica sarcomérica?	A) Mejoras de las dimensiones cardíacas. B) Mejora de la velocidad diastólica en el Doppler tisular. C) Mejoras de los niveles de NT-proBNP. D) Todos ellos. E) Ningún beneficio.
2	Señale el enunciado correcto para los pacientes con diabetes.	A) Un porcentaje considerable de pacientes diabéticos no alcanza los valores deseados de lípidos en sangre. B) Un porcentaje bajo de enfermos recibe el tratamiento recomendado con estatinas. C) Muchos enfermos tratados con estatinas no utilizan estos fármacos en la dosis adecuada. D) Todos los enunciados son correctos. E) Las recomendaciones vigentes para la prevención de eventos cardiovasculares, en pacientes con diabetes, se suelen cumplir correctamente.
3	¿Qué efecto tiene el ácido alfa-lipoico combinado con valsartán en pacientes con nefropatía diabética?	A) Reduce significativamente el nivel de albúmina urinaria y el estrés oxidativo. B) Mejora la capacidad antioxidante. C) Mitiga los daños en la función renal. D) Todas las respuestas anteriores son correctas. E) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.
4	¿Con que está asociado el uso previo de betabloqueantes en dosis altas antes de un paro cardíaco?	A) Mayor probabilidad de supervivencia a un año y una tasa de destete de la ventilación más alta. B) Menor probabilidad de supervivencia a un año. C) Tasa de destete de la ventilación más alta. D) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta. E) B y C son correctas.
5	¿Cuál de los siguientes mecanismos no está asociado con el efecto beneficioso de las gliflozinas en la insuficiencia cardíaca?	A) Aumento de la eliminación de glucosa por el riñón. B) Disminución de la presión arterial. C) Mejoría de la función ventricular. D) Descenso de peso. E) Disminución del ácido úrico.
6	En pacientes con enfermedad coronaria (EC), la prescripción de fármacos de forma oportuna puede lograr un adecuado tratamiento médico en un breve período. De las siguientes opciones, ¿cuál considera correcta?	A) Los objetivos del tratamiento de la EC son mejorar los síntomas de la angina de pecho y disminuir el riesgo de un nuevo evento cardiovascular. B) Lograr un tratamiento médico óptimo requiere la indicación oportuna de los distintos fármacos, así como la realización de los ajustes cuando sea necesario. C) El tratamiento farmacológico debe incluir medicación antianginosa, estatinas y terapia antiagregante plaquetaria dual. D) Todas las anteriores son correctas. E) Ninguna es correcta.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 23 (2022) 30

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todos ellos.	En un estudio multicéntrico, a doble ciego y controlado con placebo de fase II, la administración de valsartán se asoció con mejoras de la estructura y la función cardíaca.	D
2	Todos los enunciados son correctos.	Se deben intensificar los esfuerzos para la indicación apropiada del tratamiento con estatinas en pacientes con diabetes, en el contexto de la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares.	D
3	Todas las respuestas anteriores son correctas.	Según un análisis de 11 estudios con 1294 pacientes, el ácido alfa-lipoico combinado con valsartán podría reducir significativamente el nivel de albúmina urinaria y el estrés oxidativo, mejorar la capacidad antioxidante y mitigar los daños en la función renal en pacientes con nefropatía diabética.	D
4	Mayor probabilidad de supervivencia a un año y una tasa de destete de la ventilación más alta.	Según una investigación realizada en Taiwán, el uso previo de betabloqueantes en dosis altas antes de un paro cardíaco está asociado con una mayor probabilidad de supervivencia a un año y una tasa de destete de la ventilación más alta.	A
5	Disminución de la presión arterial.	Se cree que los beneficios de las gliflozinas en la insuficiencia cardíaca se deben a varios mecanismos, incluidos el aumento de la eliminación de glucosa por el riñón, el descenso de peso, la mejora de la función ventricular y la disminución del ácido úrico. No parece ser influyente la disminución modesta de la presión arterial observada en los pacientes tratados con estos fármacos.	B
6	Todas las anteriores son correctas.	El objetivo del tratamiento médico de la EC es disminuir el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares y mejorar los síntomas de la angina percibidos por el paciente. El tratamiento médico óptimo de la enfermedad arterial crónica requiere una indicación oportuna de los distintos fármacos y el ajuste o el cambio cuando sea necesario. En este sentido, el estudio ORBITA demostró que en un breve período se puede lograr un tratamiento conservador óptimo compuesto por fármacos antianginosos, estatinas y terapia antiagregante plaquetaria dual, con resultados satisfactorios y buena tolerancia.	D