

Serie **Cardiología**



Volumen 20, Número 5, Junio 2017

	Página
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas	4

Artículos distinguidos

A - Evaluación de la respuesta plaquetaria a la aspirina S. Fairley, SIIC	5
---	---

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - La Irregularidad de la Superficie de la Placa y la Longitud de la Calcificación en la Placa Carotídea Predicen los Eventos Secundarios en Pacientes con Enfermedad Coronaria Nonin S, Iwata S, Yoshiyama M y col. Atherosclerosis 256:29-34, Ene 2017	12
2 - Diferencias del Perfil Lipídico y la Utilización de Tratamientos según el Sexo en Adultos Jóvenes con Infarto Agudo de Miocardio: Resultados del Estudio VIRGO Lu Y, Zhou S, Krumholz H y col. American Heart Journal 183:74-84, Ene 2017	13
3 - Mecanismo de Síncope sin Pródromos con Corazón Normal y Electrocardiograma Normal Brignole M, Guieu R, Deharo C y col. Heart Rhythm 14(1):234-239, Ene 2017	15
4 - Nuevos Marcadores y Evaluaciones de Riesgo para la Enfermedad Cardiovascular Thomas M, Lip G Circulation Research 120(1):133-149, Ene 2017	17
5 - Estudio Anidado de Casos y Controles sobre las Concentraciones de Hemoglobina A_{1c} y el Riesgo de Muerte Súbita de Causa Cardíaca Patel R, Moorthy M, Albert C y col. Heart Rhythm 14(1):72-78, Ene 2017	20

Novedades seleccionadas

6 - Importancia Pronóstica de la Glucemia en el Momento de la Internación en los Pacientes con Shock Cardiogénico Kataja A, Tarvasmäki T, Harjola V y col. International Journal of Cardiology 226:48-52, Ene 2017	22
7 - Hiperglucemia y Patrón Lipídico Aterogénico Andreozzi F, Mannino G, Sesti G y col. Atherosclerosis 256:15-20, Ene 2017	24
8 - Riesgo de Progresión a Diabetes y de Eventos Cardiovasculares según la Región Geográfica Harumi Higuchi Dos Santos M, Sharma A, Lopes R y col. Journal of the American Heart Association 6(1):1-12, Ene 2017	25

Contacto directo	29
Autoevaluaciones de lectura y 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
Administración Hospitalaria	8
Atención Primaria	8
Bioquímica	3, 6, 8
Cuidados Intensivos	6
Diabetología	5-8
Diagnóstico por Imágenes	1
Diagnóstico por Laboratorio	4, 6-8
Endocrinología y Metabolismo	6, 8
Epidemiología	A, 7, 8
Farmacología	A, 8
Geriatría	6, 8
Hematología	A
Medicina Familiar	1, 4, 8
Medicina Farmacéutica	8
Medicina Interna	1, 2, 4, 6, 8
Neurología	8
Nutrición	8
Salud Pública	A, 8



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)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián Alejandro Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Darulich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Juan E. Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco¹, Germán Falke, Fernando Filippini, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld¹, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Levi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri¹, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, 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 Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siic.info

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)

SIIC Cuba: Oficina Científica La Habana,
Directora: Dra. Maritza Puppo
Instituto «Pedro Kourí», 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 Balaquer Vintró
Pl 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/Trabalhos Destacados
y Temas 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, Luis Girotti, Carlos Gómez Durán Lafleur, Alberto Lorenzatti, Jean-Lion Guermontprez, Armenio Guimaraes, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithualde, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lázari, Eduardo Lecannelier, Rafael Leite Luna, José Luis López Sendón, Rubens Maciel, 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 Cardiología
Arquivos Brasileiros de
Endocrinología 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 - Evaluación de la respuesta plaquetaria a la aspirina *Variable platelet response to aspirin*

S. Fairley

Médico, Cardiólogo, Cardiac and Lung Unit, Wellington Hospital, Wellington, Nueva Zelanda

P. P. McKeown, Médico, Profesor, Queen's University Belfast, Belfast, Reino Unido

F. Kee, Médico, Profesor, UKCRC* Centre of Excellence for Public Health NI, Belfast, Reino Unido

M. F. McMullin, Médico, Profesor, Queen's University Belfast, Belfast, Reino Unido

R. Muir, Médico, Cardiólogo, Belfast Health and Social Care Trust, Belfast, Reino Unido

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Enviar correspondencia a: S. Fairley, Cardiac and Lung Unit, Wellington Hospital, Wellington, Nueva Zelanda
p.p.mckeown@qub.ac.uk



+ Versión en inglés, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Introduction: Despite the 25% reduction in major events with aspirin in high-risk patients reported by the Antiplatelet Trialists' Collaboration, a proportion of patients develop recurrent ischaemic events. This has led to the emergence of 'aspirin resistance' with rates between 0.4% and 83% reported. This study assessed variability in baseline platelet function, prevalence of aspirin resistance, and the performance and reproducibility of platelet function testing methods. **Materials and methods:** A repeated-measures randomised crossover study was performed in healthy individuals aged 18-60 years. After informed consent, patients were randomised to aspirin dose (75 mg or 300 mg) and treatment sequence with testing at baseline and after each four 3-week treatment period via Optical Platelet Aggregation (OPA), PFA-100™, VerifyNow™, and serum and urinary thromboxane (TXB₂) levels. Local ethical approval was granted. Statistical analysis was performed using SPSS17. **Results:** The overall rate of aspirin resistance varied from 2.4% to 63.5% depending on the assay used. Significant inter- and intra-individual variability existed at baseline and on placebo testing between assays. Assay sensitivities ranged from 24.0% (OPA ADP10) to 87.8% (serum TXB₂), and specificities from 81.0% (PFA-100™) to 97.4% (serum TXB₂). Selection of alternative "cut-off" values resulted in differing prevalence rates of biochemical aspirin resistance with a trade-off between sensitivity and specificity. **Conclusions:** Response to aspirin shows marked inter-assay, inter-individual and temporal variability. Testing on multiple occasions using several assays is necessary to reliably diagnose aspirin resistance. Selection of alternative assay "cut-off" values should be considered when formally assessing aspirin response.

Key words: antiplatelet therapies, aspirin resistance, platelet function testing, platelet polymorphisms

Resumen

Introducción y objetivos: A pesar de que el estudio *Antiplatelet Trialists' Collaboration* demostró una reducción del 25% de los eventos importantes con el uso de aspirina en enfermos de alto riesgo, un porcentaje de pacientes presenta eventos isquémicos recurrentes. Esto ha llevado a la descripción de la resistencia a la aspirina, con una tasa muy variable, del 0.4% al 83%. Este estudio evaluó la variabilidad en la función plaquetaria basal, la prevalencia de la resistencia a la aspirina y la efectividad y reproducibilidad de los estudios de función plaquetaria. **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio aleatorizado y cruzado de mediciones repetidas, con sujetos sanos de entre 18 y 60 años de edad. Luego de firmar el consentimiento informado, los participantes fueron distribuidos en forma aleatoria a recibir aspirina en dosis de 75 o 300 mg; fueron evaluados al inicio y luego de cuatro períodos de tres semanas mediante diferentes técnicas: *Optical Platelet Aggregation* (OPA), PFA-100™, *VerifyNow*™, y se midieron los niveles séricos y urinarios de tromboxano B₂ (TXB₂). Se obtuvo la aprobación del comité de ética local. El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS17. **Resultados:** El índice global de resistencia a la aspirina fue variable, entre 2.4% y 63.5% en función de la técnica utilizada. Se demostró una variabilidad interindividual e intraindividual significativa al inicio y con la administración de placebo en las diferentes técnicas. La sensibilidad de los ensayos varió entre 24% (OPA ADP10) y 87.8% (TXB₂ sérico), y la especificidad varió entre 81% (PFA-100™) y 97.4% (TXB₂ sérico). La selección de valores de corte alternativos provocó tasas de prevalencia diferentes de resistencia bioquímica a la aspirina, con un mecanismo de compensación entre la sensibilidad y la especificidad. **Conclusiones:** La respuesta a la aspirina mostró una pronunciada variabilidad interensayo, interindividual y temporal. Se requieren varias evaluaciones con diferentes técnicas para diagnosticar en forma confiable la resistencia a la aspirina. La selección de valores discriminativos alternativos debería considerarse al evaluar formalmente esta entidad.

Palabras clave: tratamiento antiagregante plaquetario, resistencia a la aspirina, prueba de función plaquetaria, polimorfismos plaquetarios

Introducción

En 1994, el estudio *Antiplatelet Trialists' Collaboration*¹ demostró una reducción del 25% en las tasas de mortalidad, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en

más de 100 000 pacientes de alto riesgo. La aspirina es el inhibidor de la función plaquetaria más utilizado a nivel mundial, con abrumadora cantidad de pruebas en relación con el tratamiento de la aterosclerosis;² no obstante,

muchos pacientes presentan eventos isquémicos recurrentes aun bajo tratamiento con aspirina, lo que lleva al fenómeno descrito como resistencia a la aspirina.

En distintos trabajos se describió una prevalencia de la resistencia a la aspirina que varía entre 0.4% y 83%.³ Sin embargo, existen dificultades para la evaluación de la respuesta a la aspirina debido a la ausencia de consenso en su definición, una amplia variabilidad intraindividual e interindividual, así como una reproducibilidad regular de los ensayos de función plaquetaria.⁴ Se propusieron diferentes factores que contribuyen a la resistencia a la aspirina, entre ellos la diabetes,⁵ la baja adhesión al tratamiento,⁶ el consumo de cigarrillos, las interacciones medicamentosas, el uso previo de aspirina,^{7,8} la producción de isoprostano y el estrés oxidativo,⁹ la síntesis de ciclooxigenasa 2 (COX-2) extraplaquetaria,² la disfunción endotelial y el incremento en la velocidad de recambio plaquetario. Por otro lado, también se propusieron polimorfismos genéticos en la COX-1 y la COX-2, en la glucoproteína IIb-IIIa y en los receptores purinérgicos P2Y1 y P2Y12.¹⁰

Siempre se ha supuesto que la prevalencia de resistencia a la aspirina en personas sanas sería menor, en comparación con la prevalencia en pacientes con enfermedad cardiovascular. Las tasas varían con las dosis de aspirina, con el tiempo de uso, y entre los ensayos utilizados. Mortensen y colaboradores¹¹ hallaron una tasa del 4.8% mediante agregometría de transmisión óptica y del 9.6% con el analizador de función plaquetaria (*platelet function analyser*) PFA-100™ en 21 sujetos sanos luego del tratamiento con aspirina por cuatro días. Muir y colegas¹² notificaron tasas variables de resistencia a la aspirina, detectada en 172 pacientes con enfermedad cardiovascular, con una mala correlación entre la agregometría plaquetaria óptica (*optical platelet aggregation* [OPA]), PFA-100 y los niveles séricos de tromboxano B₂ (TXB₂). Tanto la OPA como el método VerifyNow con ácido araquidónico presentaron una elevada sensibilidad y especificidad (entre 95.6% y 100%) en 45 sujetos saludables tratados con aspirina.¹³

Los objetivos de este estudio fueron evaluar la variabilidad en la función plaquetaria al inicio, y la reproducibilidad de la resistencia a la aspirina en sujetos saludables (mediante agregometría óptica, PFA-100, VerifyNow y los niveles urinarios y séricos de TXB₂). Además, se evaluó la eficacia y la correlación de cada método de evaluación plaquetaria.

Materiales y métodos

Se trató de un ensayo clínico de mediciones repetidas, con entrecruzamiento, en un único centro en Belfast, Reino Unido. Los participantes fueron aleatorizados en dos grupos a recibir aspirina (75 mg o 300 mg) y a una secuencia de tratamiento ABBA, BAAB, BABA o ABAB (A = aspirina; B = placebo). La duración fue de 12 semanas y cada bloque de tratamiento fue de tres semanas. Todos los pacientes elegibles por su edad acudieron a una visita inicial para su incorporación y fueron seguidos hasta cinco veces. Se obtuvo la aprobación de la *Office for Research Ethics Committee Northern Ireland* (ORECNI) y de la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA). El estudio fue registrado en la base de datos de ensayos clínicos controlados (ISRCTN71079188).

Los sujetos fueron incorporados en forma voluntaria mediante publicidad en la prensa local. Se consideraron elegibles las personas sanas, con edad entre 18 y 60 años. Los criterios de exclusión fueron el uso de antiagregantes plaquetarios o de antiinflamatorios no esteroides; los

antecedentes de dispepsia o úlcera péptica que hubiera requerido tratamiento farmacológico; la presencia de enfermedad inflamatoria sistémica o asma; el uso de medicamentos que contengan aspirina; los antecedentes familiares de diátesis hemorrágica; el uso de anticoagulantes; un recuento plaquetario fuera de los valores normales; la presencia de anemia significativa; una cirugía mayor reciente; la presencia de neoplasias malignas, alergia a la aspirina o embarazo; las mujeres en edad gestacional; la intolerancia a la lactosa; los antecedentes de gota o de disfunción renal o hepática grave; el requerimiento de cirugía electiva a lo largo del estudio; el consumo excesivo de alcohol, y la imposibilidad de comprender y firmar el consentimiento informado.

Los pacientes fueron distribuidos en cada secuencia de tratamiento y dosis mediante un *software* que las programó en forma aleatoria. Los participantes y los miembros del estudio eran ciegos a las intervenciones. La aspirina fue provista por *Victoria Pharmaceuticals* (*Belfast Health and Social Care Trust*) y el placebo por *Penn Pharmaceuticals* o la *University College London Production Unit*. La medicación se entregó en contenedores sellados y recolectada por un investigador individual. La adhesión a las diferentes modalidades terapéuticas fue evaluada mediante entrevistas a los participantes y el recuento de pastillas. Se realizó una evaluación inicial de los niveles de hemoglobina y recuento de plaquetas mediante OPA, PFA-100™, VerifyNow™, así como de TXB₂ sérico y urinario. Las muestras se tomaron entre dos y cuatro horas luego de la ingestión del fármaco, y al final de cada período de tres semanas. Luego, se procesaron y analizaron los resultados en el Departamento de Hemostasia del *Belfast Health and Social Care Trust*. Los niveles de TXB₂ se evaluaron en el *Centre for Public Health Research*, de la *Queen's University Belfast*.

La OPA fue realizada a 37°C mediante el uso del sistema *Platelet Aggregation Profiler* (PAP, [Bio/Data Corporation®, Horsham, PA, EE.UU.]). Las muestras fueron recolectadas en dos tubos S-Monovette® (Sarstedt Ltd, Reino Unido) y centrifugadas a 1000 rpm por diez minutos para obtener plasma rico en plaquetas. Se obtuvo un recuento de plaquetas ajustado y la agregación fue inducida con ácido araquidónico (AA, [Helena Biosciences, Reino Unido]) a 0.5 mg/ml, difosfato de adenosina (ADP) a 2, 5 y 10 μM (Sigma-Aldrich® Ltd., Dorset, Reino Unido), colágeno a 10 μg/ml (Helena Biosciences Europe, Gateshead, Reino Unido) o adrenalina a 25 μg/ml. La máxima agregación fue evaluada luego de diez minutos en forma de porcentaje. Se definió resistencia a la aspirina como la máxima agregación plaquetaria mayor del 20% con AA y mayor del 70% con ADP 10 μM en los sujetos en tratamiento con aspirina.

El sistema PFA-100™ (Dade-Behring, Alemania) fue utilizado con ADP y adrenalina, y con colágeno/adrenalina (C-EPI CT), y se definió resistencia a la aspirina al tiempo de cierre < 193 segundos.

La resistencia a la aspirina, analizada con el sistema VerifyNow™ (Accumetrics, San Diego, EE.UU.), se definió cuando las unidades de reacción a la aspirina (*aspirin reaction unit*, ARU) eran por lo menos 550.

Se utilizó el inmunoensayo enzimático competitivo ACE™ (Caiman Chemical, Michigan, EE.UU.) para medir los niveles de TXB₂ sérico. Este ensayo mide la acción competitiva entre TXB₂ y el marcador de TXB₂-acetilcolinesterasa. El marcador es constante, por lo que la cantidad disponible se relaciona en forma inversamente proporcional con las concentraciones de TXB₂. Se utilizó san-

gre entera coagulada antes de centrifugarse a 1000 rpm durante 15 minutos. El suero rico en TXB₂ se retiró y se agregó solución de indometacina (10 µg/ml) antes de conservarlo a ≤ -20°C. La curva estándar tuvo un valor de R² de 0.9883. Se definió resistencia a la aspirina con niveles de TXB₂ > 500 pg/ml.

Niveles de 11-deshidrotromboxano B₂ urinario

Se utilizó un kit de ELISA para medir los niveles de 11-deshidrotromboxano B₂ urinario (Corgenix UK Ltd, Peterborough, Reino Unido) y detectar cualitativamente el efecto de la aspirina. Las muestras de orina se conservaron a por lo menos -20°C. Se demostró una variación interensayo e intraensayo de 3.5% y 5.9%, respectivamente. Los resultados fueron calculados contra una curva de referencia y corregidos en función de la creatinina urinaria. Se definió la resistencia a la aspirina a partir de valores > 1500 pg/mg de creatinina en presencia de tratamiento con aspirina.

Análisis estadístico y cálculo del poder estadístico

Se utilizó el programa SPSS para Windows versión 17. Se realizó análisis univariado para detectar efectos del tratamiento, y para el análisis del TXB₂ sérico se llevó a cabo una conversión logarítmica. Los resultados fueron informados con la prueba de Fisher, con grados de libertad (gl) y una significación del 5%. Se utilizó regresión logística para calcular la sensibilidad y especificidad de cada ensayo, y se construyeron curvas ROC de eficacia diagnóstica.

Resultados

Entre marzo de 2007 y febrero de 2009 se reclutaron 150 candidatos potenciales para el estudio. De ellos, 97 fueron excluidos, por lo que permanecieron en el estudio 53 personas. Luego de la evaluación inicial se excluyeron dos individuos más. La edad promedio fue de 31.6 años (desviación estándar [DE] 9.18, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2.65; 46 de los sujetos evaluados eran de sexo masculino.

Dos pacientes abandonaron el estudio por efectos adversos, dos por motivos médicos y tres por cuestiones personales. No se detectaron eventos adversos serios durante el período del estudio. En todas las visitas se evaluó la función plaquetaria mediante OPA con AA y con ADP 10, PFA-100 y el TXB₂ sérico, pero no todos los casos contaron con las muestras para el TXB₂ urinario. Los resultados del VerifyNow™ no estuvieron disponibles para todas las evaluaciones por dificultades en la distribución de los reactivos en Europa.

Variabilidad inicial en las pruebas de función plaquetaria

Se analizaron los resultados iniciales y su reproducibilidad fue evaluada con ensayos en función del placebo. La variabilidad se detectó con todos los ensayos; sin embargo, la mayor variabilidad se detectó con PFA-100, con TXB₂ sérico, y con OPA-ADP (Figuras 1 a 5).

Prevalencia de resistencia a la aspirina

Se detectó una variabilidad significativa en la tasa de respuesta subóptima a la aspirina en función del análisis utilizado, desde 2.4% (con OPA-AA) hasta 63.5% (con OPA-ADP) (Tabla 1). Se encontró, además, variabilidad en la tasa de resistencia a la aspirina entre las dos dosis utilizadas (75 y 300 mg) con el TXB₂ urinario (12.9% vs. 5.6%), con PFA-100™ (33.3% v 40.5%) y con TXB₂ séri-

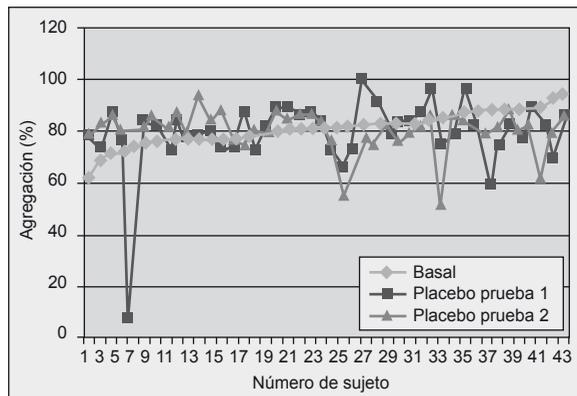


Figura 1. Variabilidad en la respuesta plaquetaria basal y con placebo, con OPA-AA.

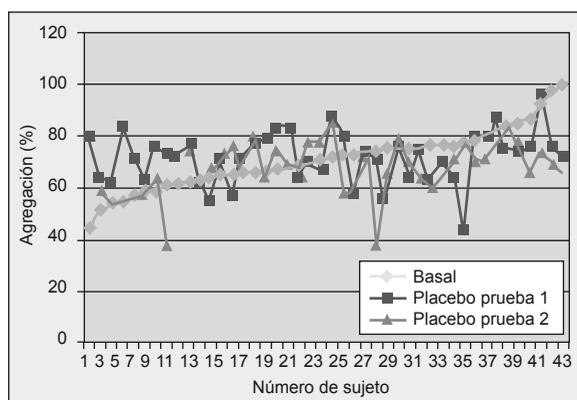


Figura 2. Variabilidad en la respuesta plaquetaria basal y con placebo, con OPA-ADP.

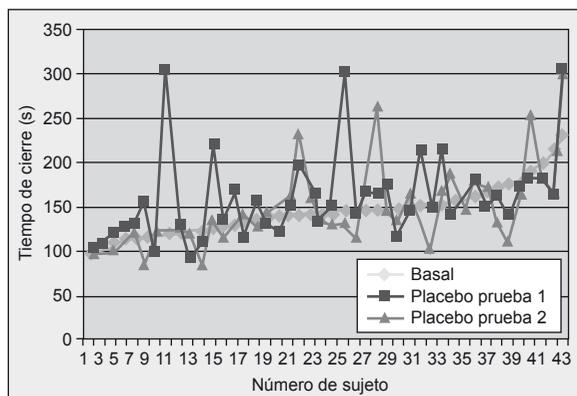


Figura 3. Variabilidad en la respuesta plaquetaria basal y con placebo, con PFA-100.

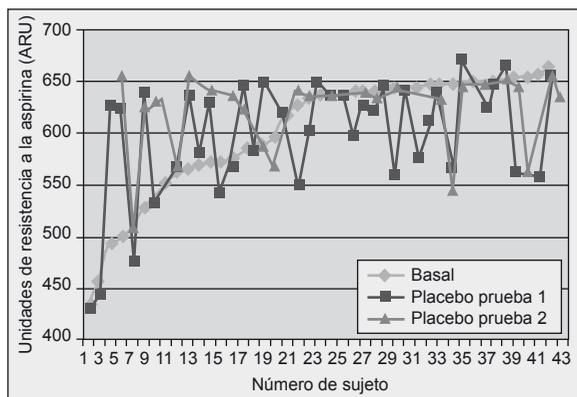
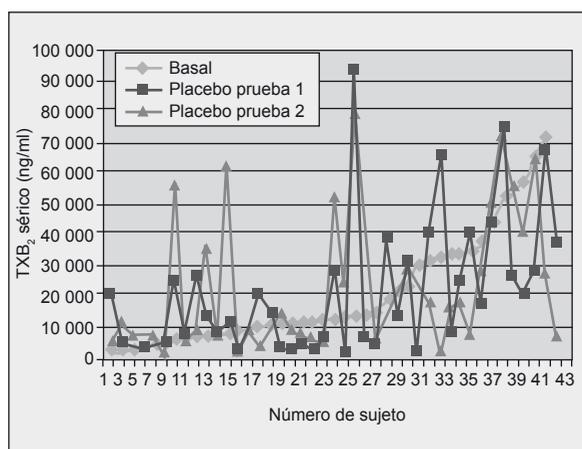


Figura 4. Variabilidad en la respuesta plaquetaria basal y con placebo, con VerifyNow.

Tabla 1. Prevalencia (%) de resistencia a la aspirina a varios puntos de corte de cada ensayo.

Ensayo	75 mg	300 mg	Total
OPA (AA/ADP) (> 20% / 70%)	11.6	9.5	12.9
OPA (AA 0.5) (> 20%)	0.0	4.8	2.4
OPA (ADP 10) (%)			
> 70	65.1	61.9	63.5
> 75	34.9	42.9	38.8
> 80	25.6	21.4	23.5
> 85	14.0	7.1	10.6
PFA-100™ (s)			
< 193	33.3	40.5	36.9
< 170	19.0	31.0	25.0
< 150	16.7	28.6	22.6
< 140	14.3	28.6	21.4
< 130	4.8	16.7	10.7
VerifyNow™ (ARU > 550)	21.1	20.6	20.8
TXB ₂ (log) sérico (pg/ml)			
> 500	21.9	14.6	12.2
> 100	43.9	42.9	43.3
> 200	29.2	21.4	25.3
> 750	17.1	11.9	14.5
> 1000	12.2	11.9	12.0
11-dTXB ₂ urinario (> 1500 pg/mg)	12.9	5.6	9.0

**Figura 5.** Variabilidad en la respuesta plaquetaria basal y con placebo, con tromboxano sérico (TXB₂).

co (21.9% vs. 14.6%). Con la utilización sólo de OPA-AA la prevalencia de resistencia fue de sólo el 2.4%. En tres casos se describió resistencia con OPA-AA y OPA-ADP. De ellos, dos fueron resistentes con los demás métodos. Tres sujetos fueron resistentes con OPA en una visita, dos fueron resistentes con el VerifyNow y uno con PFA-100 en la misma visita.

Efecto de los tratamientos en función de los sujetos evaluados

El análisis univariado detectó modificaciones significativas en la respuesta al tratamiento con 75 mg de aspirina mediante OPA-AA ($F = 7.0$; gl 22, 36; $p < 0.001$), OPA-ADP 10 ($F = 2.03$; gl 22, 36; $p = 0.029$), TXB₂ sérico logarítmico ($F = 2.71$; gl 20, 31; $p = 0.006$) y TXB₂ urinario ($F = 2.74$; gl 19, 24; $p = 0.018$). El efecto del tratamiento fue significativo (5%) en todos los ensayos. No se observó modificación del efecto en función del tiempo. Sólo el PFA-100™ demostró efectos en relación con los sujetos ($F = 3.76$; gl 22, 18; $p = 0.03$). En el grupo que recibió 300 mg de aspirina no se observó una modificación en la resistencia a la aspirina en función del tratamiento inte-

individual, y nuevamente PFA-100™ demostró efectos en relación con los participantes estudiados ($F = 2.42$; gl 21, 20; $p = 0.029$).

Comparación entre los diferentes ensayos

El análisis de sensibilidad y especificidad se calcularon mediante la elaboración de curvas ROC (área bajo la curva [ABC] con el intervalo de confianza del 95%). Se utilizó como estudio patrón para las comparaciones al OPA-AA. Los resultados se citan en la Tabla 2.

Con la dosis de 75 mg, el TXB₂ sérico tuvo una sensibilidad del 87.2% y una especificidad del 92.7%. El VerifyNow™ y el TXB₂ urinario fueron menos sensibles al compararlos con OPA (79.5% y 76.9%, respectivamente), pero ambos presentaron una buena especificidad (87.5% y 93.7%, en igual orden) en sus respectivos valores de corte. El PFA-100™ demostró disparidad, con una sensibilidad baja del 70% y una elevada especificidad, del 95% (ABC ROC: 0.81; IC 95%: 0.72 a 0.90).

En el grupo que recibió 300 mg, los niveles de TXB₂ sérico fueron sensibles (87.8%) y altamente específicos (97.4%) para detectar una correcta respuesta plaquetaria a la aspirina, con un valor de corte de 500 pg/ml. El TXB₂ urinario también fue sensible (87.5%) y el VerifyNow tuvo mayor sensibilidad (79.5%) y especificidad (83.3%) al compararse con PFA-100 (sensibilidad 67% y especificidad 81%). La sensibilidad con OPA-ADP permaneció baja (24%).

Selección de valores discriminatorios alternativos

Tanto PFA-100 como OPA-ADP sobreestimaron la prevalencia esperable de resistencia bioquímica a la aspirina en este estudio. Los ensayos no fueron sensibles en los valores de corte predefinidos. Por ello, se seleccionaron valores discriminatorios alternativos y se recalculó la resistencia a la aspirina (Tabla 1). Para producir una tasa equivalente a OPA 10% de resistencia bioquímica a la aspirina, se deberían seleccionar los siguientes valores de corte: para PFA-100, CT < 130 segundos; para OPA-ADP, máxima agregación mayor del 85%, y para TXB₂ sérico, niveles de 750 a 1000 pg/ml.

Tabla 2.

Ensayo	75 mg		300 mg		Total	
	SEN*	ESP*	SEN*	ESP*	SEN*	ESP*
PFA-100™ (s)						
< 193					68.5	88.0
< 170	70.0	95.0	67.9	81.0	75.4	67.9
< 150					81.0	57.2
< 140					84.5	52.4
< 130					89.3	38.1
VerifyNow™ (ARU > 550)	79.5	87.5	79.5	83.3	79.5	85.4
TXB ₂ (log) sérico (pg/ml)						
> 500					87.5	95.0
> 100	87.2	92.7	87.8	97.4	19.5	100
> 200					70.7	97.4
> 750					90.0	83.3
> 1000					91.0	82.1
11-dTXB ₂ urinario (> 1500 pg/mg)	76.9	93.7	87.5	83.8	82.2	88.8
OPA (ADP 10)						
> 70					27.5	93.9
> 75	31.0	90.2	24.0	97.6	53.5	69.0
> 80					78.5	57.1
> 85					92.4	12.5

*SEN, sensibilidad; ESP, especificidad.

En estudios previos se definió la resistencia a la aspirina como niveles casi indetectables de TXB₂ sérico. Si se utilizara dicha definición (por ejemplo, niveles menores de 100 pg/ml), la tasa global de resistencia a la aspirina en este estudio sería del 43.3%. Dicho valor excede la prevalencia esperada en personas sanas observada con otros trabajos. Para este estudio se tuvo en cuenta la sensibilidad y especificidad para alcanzar una prevalencia de resistencia a la aspirina equivalente a la detectada con OPA. Por ello, a pesar de que las definiciones alternativas proveen la tasa de resistencia esperada, la especificidad de la prueba es menor. El potencial beneficio de elegir un valor discriminatorio o de corte alternativo, por ello, es cuestionable.

Discusión y conclusiones

En este estudio acerca de la resistencia a la aspirina en individuos sanos, la prevalencia total utilizando OPA-AA y OPA-ADP 10 fue del 10.5%. Se halló una gran variabilidad, con valores entre 2.4% y 63.5%, dependiendo del tipo de ensayo utilizado, en forma similar a lo verificado por otros investigadores. Mortensen y colaboradores¹¹ notaron una baja concordancia entre PFA-100 y OPA ($\kappa = 0.05$) en un estudio con sujetos sanos. Muir y colaboradores¹² demostraron, por su parte, una baja correlación entre OPA, TXB₂ y PFA-100 en 172 pacientes con enfermedad cardiovascular demostrada.

Los estudios observacionales en la cabecera del paciente se llevaron a cabo con tasas variables de resistencia a la aspirina, del 20.8% (VerifyNow) y el 36.9% con PFA-100. En este estudio, tanto PFA-100 como OPA-ADP detectaron una elevada prevalencia de resistencia a la aspirina, en comparación con OPA-AA y los ensayos con TXB₂. Con OPA-ADP, el 63.5% de los sujetos sanos presenta una respuesta a la aspirina subóptima. Además, ambos análisis variaron significativamente con el tiempo, entre los participantes y en cada medición en el mismo individuo. Esta mala concordancia había sido informada por Mortensen, quien describió una tasa de resistencia del 32.6% con PFA-100 y del 11.6% con OPA-AA.¹¹ Se podría argumentar que la resistencia a la aspirina detectada

con PFA-100 es un reflejo del fracaso en el análisis más que el fracaso en la aspirina. Por lo tanto, la selección del ensayo es fundamental para diagnosticar con precisión la resistencia a la aspirina. La menor tasa de resistencia a la aspirina fue la observada en los métodos dependientes de la COX. Con los resultados de este estudio, se podría concluir que la evaluación por una única vez no es suficiente para diagnosticar con certeza la resistencia a la aspirina. El método elegido como patrón en este estudio (OPA-AA y OPA-ADP) detectó tres casos de resistencia a la aspirina reproducible con una correlación variable entre los demás análisis.

Se detectó una variabilidad significativa en la respuesta al tratamiento entre los sujetos evaluados con las dosis de 75 mg, utilizando todos los ensayos. Esto permitiría evaluar variaciones genéticas en casos de resistencia a la aspirina. Sin embargo, ello no implica una contribución genotípica directa. Se detectaron respuestas variables entre los sujetos evaluados (por ejemplo, una pronunciada variabilidad interindividual e intraindividual) con PFA-100 en ambos grupos de tratamiento, en forma similar a lo informado por otros autores.^{12,16}

El método más sensible para detectar la respuesta plaquetaria a la aspirina en este estudio fue OPA-AA, en forma similar a otros trabajos previos (Blais y colaboradores¹³ demostraron una sensibilidad del 95.9% y una especificidad del 100%). El desempeño en el estudio actual del ensayo VerifyNow demostró una sensibilidad del 79.5% y una especificidad del 87.5%, con un valor discriminatorio de 550 ARU, y estos resultados son similares a los informados previamente.¹⁷ Los análisis menos sensibles a los valores de corte respectivos fueron PFA-100 (70%) y OPA-ADP (31%). La elección de valores alternativos para los ensayos menos sensibles y para el TXB₂ sérico llevó a una prevalencia de resistencia bioquímica a la aspirina similar a la detectada con OPA-AA. Sin embargo, ello implicó una menor sensibilidad y especificidad de los métodos. Más aún, parece evidente que la resistencia bioquímica a la aspirina no se traduce en una resistencia clínica, ya que los eventos adversos no se observan en la práctica cotidiana a una tasa del 10%.

Se describen varias limitaciones en este trabajo. El estudio tuvo una fortaleza insuficiente para determinar una posible contribución genética debido a la pequeña cantidad de participantes. Los resultados de VerifyNow y del 11-deshidrotromboxano B2 urinario no se obtuvieron en muchos casos. La mayoría de los individuos eran varones. Se demostró concordancia subóptima en dos pacientes resistentes con un mismo ensayo. Una potencial solución para superar este problema sería la administración de aspirina observada directamente, con la evaluación subsiguiente de la función plaquetaria.¹⁸

En conclusión, en este estudio de entrecruzamiento acerca de la resistencia a la aspirina en sujetos sanos, se demostró una gran variabilidad en función del ensayo utilizado, el tiempo y los individuos. La selección del ensayo más apropiado es fundamental para definir de manera confiable la resistencia a la aspirina. Se podría afirmar que la utilidad de OPA-ADP es cuestionable, ya que este ensayo sobreestima significativamente la prevalencia de la resistencia. La selección de un valor discriminatorio, o de corte, alternativo para definir la resistencia a la aspirina también debería considerarse. Las definiciones convencionales de resistencia bioquímica a la aspirina estratifican la respuesta plaquetaria

en forma dicotómica. Sin embargo, como la respuesta es un espectro continuo, se podría sugerir que el término resistencia a la aspirina debería ser reemplazado por respuesta a la aspirina, para poder categorizar valores de agregación inducida por AA del 19% y 21% como sensible y resistente, respectivamente. Además, puede tener lugar una variación inicial de la respuesta plaquetaria, incluso en individuos sanos. Quizá se debería utilizar una definición más apropiada de resistencia a la aspirina en forma individual, como el porcentaje de reducción sobre un valor inicial (por ejemplo, 25% de inhibición con respecto al inicio) más que una definición convencional ajustada a toda la población. Una única evaluación con un único método es insuficiente para diagnosticar la resistencia a la aspirina en forma certera. Los estudios que reflejan los mecanismos dependientes de la COX fueron los marcadores más robustos de respuesta a la aspirina. A futuro, parece posible una terapia antiagregante plaquetaria ajustada a cada individuo, pero en la actualidad no se han podido demostrar dichas estrategias. El diagnóstico de resistencia bioquímica a la aspirina no necesariamente es igual a la resistencia a la terapia antiagregante plaquetaria en el contexto de la práctica clínica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

COX-2, ciclooxigenasa-2; OPA, agregometría plaquetaria óptica; TXB₂, tromboxano B₂; ORECNI, *Office for Research Ethics Committee Northern Ireland*; MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*; PAP, *Platelet Aggregation Profiler*; AA, ácido araquidónico; ADP, difosfato de adenosina; ARU, unidades de reacción a la aspirina; gl, grados de libertad; DE, desviación estándar; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; ABC, área bajo la curva.

Cómo citar este artículo

Fairley S, McKeown PP, Kee F, McMullin MF, Muir AR. Evaluación de la respuesta plaquetaria a la aspirina. *Trabajos Distinguidos* 20(5):5-11, Jun 2017.

How to cite this article

Fairley S, McKeown PP, Kee F, McMullin MF, Muir AR. Variable platelet response to aspirin. *Trabajos Distinguidos* 20(5):5-11, Jun 2017.

Autoevaluación del artículo

En 1994, el estudio Antiplatelet Trialists' Collaboration registró una reducción del 25% en la mortalidad, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular en más de 100 000 pacientes de alto riesgo. La aspirina es el inhibidor plaquetario más utilizado a nivel mundial, con abrumadora cantidad de datos en relación con la aterosclerosis. Sin embargo, muchos pacientes presentan eventos isquémicos recurrentes aun bajo tratamiento con aspirina, lo que lleva al fenómeno descrito como resistencia a la aspirina.

¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca de las pruebas de función plaquetaria es correcta?

A, Los resultados se correlacionan bien con los eventos clínicos; B, Muestran una gran variabilidad entre cada ensayo; C, Son fáciles de realizar; D, Deberían utilizarse en todos los pacientes; E, Son lo suficientemente precisas para guiar la terapia antiagregante plaquetaria.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/149503

Bibliografía

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308:81-106, 1994.
2. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol* 46:986-93, 2005.
3. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 88:230-35, 2001.
4. Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance? *Thromb Res* 120:311-21, 2007.
5. Watala C, Pluta J, Golanski J, Rozalski M, Czyz M, Trojanowski Z, et al. Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin. *J Mol Med* 83:148-58, 2005.
6. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 147:293-300, 2004.
7. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, Berdan LG, Lincoff AM, Deckers JW, et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *Am J Cardiol* 83:1147-51, 1999.
8. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 284:835-42, 2000.
9. Cipollone F, Ciabattone G, Patrignani P, Pasquale M, Di Gregorio D, Bucciarelli T, et al. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 102:1007-13, 2000.
10. Faraday N, Yanek LR, Mathias R, Herrera-Galeano JE, Vaidya D, Moy TF, et al. Heritability of platelet responsiveness to aspirin in activation pathways directly and indirectly related to cyclooxygenase-1. *Circulation* 115:2490-96, 2007.
11. Mortensen J, Poulsen TS, Grove EL, Refsgaard J, Nielsen HL, Pedersen SB, et al. Monitoring aspirin therapy with the platelet function analyser-100. *Scand J Clin Lab Invest* 68:786-92, 2008.
12. Muir AR, Patterson C, McMullin MF, McKeown PP. Assessment of aspirin resistance varies on a temporal basis in patients with ischaemic heart disease. *Heart* 95:1225-9, 2009.
13. Blais N, Pharand C, Lordkipanidze M, Sia YK, Merhi Y, Diodati JG. Response to aspirin in healthy individuals. Cross-comparison of light transmission aggregometry, VerifyNow system, platelet count drop, thromboelastography (TEG), and urinary 11-dehydrothromboxane B2. *Thromb Haemost* 102:404-11, 2009.
14. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, Ginsburg G, Parker A, Kottke-Marchant K, et al. Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol* 95:805-808, 2005.
15. Akay OM, Canturk Z, Akin E, Bal C, Gulbas Z. Aspirin resistance frequency: a prospective study in 280 healthy Turkish volunteers. *Clin Appl Thromb Hemost* 15:98-102, 2009.
16. Madsen EH, Schmidt EB, Maurer-Spurej E, Kristensen SR. Effects of aspirin and clopidogrel in healthy men measured by platelet aggregation and PFA-100. *Platelets* 19:335-41, 2008.
17. Nielsen HL, Kristensen SD, Thygesen SS, Mortensen J, Pedersen SB, Grove EL, et al. Aspirin response evaluated by the VerifyNow aspirin system and light transmission aggregometry. *Thromb Res* 123:267-73, 2008.
18. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thromboelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation. *J Am Coll Cardiol* 49:1705-9, 2005.

Trabajos Distinguidos Cardiología 20 (2017) 12-21

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 - La Irregularidad de la Superficie de la Placa y la Longitud de la Calcificación en la Placa Carotídea Predicen los Eventos Secundarios en Pacientes con Enfermedad Coronaria

Nonin S, Iwata S, Yoshiyama M y colaboradores

Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japón

[Plaque Surface Irregularity and Calcification Length within Carotid Plaque Predict Secondary Events in Patients with Coronary Artery Disease]

Atherosclerosis 256:29-34, Ene 2017

La longitud de la calcificación y la irregularidad de la superficie de la placa carotídea se asocian en forma significativa con los eventos cardiovasculares secundarios. La identificación temprana de los pacientes con mayor riesgo podría permitir intervenciones más intensivas y evitar o retrasar la progresión de la aterosclerosis.

Se estima que 16.3 millones de estadounidenses presentan enfermedad coronaria, y en muchos de ellos se observa aterosclerosis subclínica sin obstrucción del flujo en coronarias no lesionadas; en el 30% de los pacientes habrá recidivas en los primeros 5 años posteriores al primer evento. La prevención secundaria eficaz es importante para la práctica clínica diaria, y a pesar de que siempre se recomienda modificar los factores de riesgo presentes (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo y diabetes mellitus), no todos estos cambios se asocian con mejoría en la mortalidad y la calidad de vida. Es fundamental, entonces, poder identificar individuos con alto riesgo que se beneficiarán de intervenciones más intensivas, con el fin de personalizar la terapia y evitar eventos coronarios secundarios. La ecografía carotídea podría mejorar la estratificación de riesgo habitual, que incluye la valoración de los factores de riesgo tradicionales. En esta ecografía es posible identificar en forma no invasiva la aterosclerosis carotídea, lo que permite estimar la afección sistémica. El espesor de la íntima y media (EIM) de la carótida ha sido usado desde hace varios años para predecir la enfermedad coronaria primaria, pero en diversos estudios se observó que el análisis cuantitativo (área y espesor) y el morfológico (ecogenidad, dureza e irregularidad) de la placa carotídea serían mejores indicadores de eventos primarios en comparación con el EIM de ese vaso. El objetivo del presente estudio fue estimar la relación entre los hallazgos en la ecografía carotídea y el riesgo de eventos secundarios en pacientes con enfermedad coronaria.

Métodos

Se definieron como eventos secundarios los problemas cardiovasculares importantes (los más fuertes, como muerte cardíaca e infarto de miocardio [IAM], y los totales, que incluyen angina de pecho con revascularización coronaria). Se incluyeron 146 pacientes con enfermedad coronaria (media de edad de 66 ± 9 años, 126 con angina y 20 con IAM) que se sometieron a colocación de *stent* (en el 69% de los casos eran sólo de metal, y en el 39%, liberaban fármacos) para todas las lesiones presentes, con buenos resultados angiográficos y clínicos. Se excluyeron los individuos en hemodiálisis crónica, y se definió hipertensión arterial como la presión sistólica ≥ 140 mm Hg o la diastólica ≥ 90 mm Hg (o el uso de medicación antihipertensiva), e hipercolesterolemia como los niveles plasmáticos de colesterol total ≥ 220 mg/dl o la concentración ≥ 140 mg/dl del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (o el consumo de fármacos para reducir estos parámetros). Se consideró que los sujetos presentaban diabetes mellitus ante niveles plasmáticos de glucemia en ayunas > 126 mg/dl o de hemoglobina glucosilada $> 6.5\%$, o bien si el paciente informaba el diagnóstico de esta enfermedad o recibía insulina o medicación hipoglucemiante. Se definió insuficiencia renal crónica como la tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73 m².

Se realizaron ecografías carotídeas bilaterales, incluyendo las bifurcaciones, las carótidas comunes y las internas, durante la internación, y se registró la media del EIM de esas arterias, el puntaje y el área de la placa, la irregularidad de la superficie y la longitud de la calcificación. Se registró que había placa carotídea en casos con engrosamiento focal anormal de la capa íntima o media > 1 mm o 50% mayor que la pared vascular normal, y que había irregularidad de superficie si esta era > 0.4 mm. Para el análisis estadístico se usó la prueba de la *t* de Student y la de Fisher, además de análisis de regresión logística múltiple y curvas ROC; se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

En 63 de los 146 pacientes se identificaron eventos secundarios de enfermedad coronaria (3 casos de muerte de causa cardíaca, 3 de IAM y 57 de angina y revascularización) tras una mediana de 10 años de seguimiento. No se observaron diferencias significativas en la incidencia total de eventos cardiovasculares graves entre pacientes con angina y aquellos con IAM (41% contra 60%, respectivamente, $p = 0.10$), y en 123 sujetos se detectaron placas carotídeas. De estos últimos, 70 presentaban placas calcificadas y 26, placas

con superficie irregular. No se hallaron diferencias significativas entre estos grupos, pero se detectó una tendencia a que los niveles plasmáticos de glucemia en ayunas y la hipertensión arterial se asociaran con la tasa total de eventos cardiovasculares importantes. No se constataron diferencias en la incidencia total en pacientes con *stent* metálicos solos o aquellos con dispositivos que liberaban fármacos (46% contra 51%, $p = 0.38$), ni según el puntaje o el área de la placa o el EIM carotídeo, pero la longitud de la calcificación ($p < 0.05$) y la irregularidad de la superficie de la placa ($p < 0.01$) fueron factores predictivos de eventos cardiovasculares importantes en el análisis univariado. En el análisis multivariado (tras ajustar los resultados por edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia, insuficiencia renal crónica, tabaquismo y enfermedad coronaria en vasos múltiples), tanto la longitud de la calcificación (*odds ratio* de 1.05, intervalo de confianza [IC] 95%: 1 a 1.11, $p < 0.05$) como la irregularidad de la superficie (*odds ratio* de 3.85, IC 95%: 1.44 a 10.3, $p < 0.01$) se siguieron asociando en forma independiente con estos eventos.

El área bajo la curva ROC para la longitud de la calcificación fue de 0.659, y cuando se estableció una longitud de 4.3 mm como valor de corte, la sensibilidad y la tasa de falsos positivos fueron del 82% y el 46%, en ese orden. Al subdividir los pacientes según estos hallazgos se verificó que en aquellos con longitud de la calcificación ≥ 4.3 mm e irregularidad de la placa, el riesgo relativo de eventos cardiovasculares importantes era de 3.81 (IC 95%: 1.34 a 10.86, $p < 0.05$), en comparación con los sujetos con longitud < 4.3 mm y sin irregularidad. La exclusión de los pacientes con IAM previo no modificó de manera considerable los resultados. En el análisis específico de los eventos cardiovasculares más graves (muerte e IAM), la longitud de la calcificación se asoció significativamente con estos eventos ($p < 0.05$), a diferencia de la irregularidad de la placa ($p = 0.34$). En el análisis univariado para cada evento secundario por separado, la longitud de la calcificación se vinculó en forma significativa con la muerte cardíaca ($p < 0.05$) pero no con el IAM ($p = 0.74$) o la angina con revascularización ($p = 0.46$), y la irregularidad de la placa se relacionó con la angina ($p < 0.05$), pero no con la muerte cardíaca ($p = 0.46$) o el IAM ($p = 0.46$).

Discusión y conclusiones

En el presente estudio se observó que la longitud de la calcificación y la irregularidad en la placa carotídea se asocian con los eventos secundarios de enfermedad coronaria tras ajustar los resultados por los factores de riesgo tradicionales, mientras que el EIM carotídeo y el puntaje total y el área de la placa no fueron capaces de predecir estos eventos. La combinación de la longitud de la calcificación y la irregularidad mejoraron la predicción de los eventos secundarios, especialmente cuando se tomaba un valor de corte para el primer parámetro de 4.3 mm. Otros autores habían detectado previamente la relación entre la placa carotídea y los

eventos coronarios primarios y secundarios, pero en la mayoría de las investigaciones no se había valorado específicamente los distintos parámetros de la placa, como la irregularidad, los puntajes y el área, ni se había cuantificado la longitud de la calcificación y correlacionado con el riesgo de eventos secundarios. Los autores concluyen que la longitud de la calcificación y la irregularidad de la superficie de la placa carotídea se asocian en forma significativa con los eventos cardiovasculares secundarios, y la combinación de ambos parámetros podría tener utilidad para la predicción de estos riesgos, con mayor valor en comparación con la clasificación basada en factores de riesgo tradicionales. La identificación temprana de los pacientes con mayor riesgo podría permitir intervenciones más intensivas y evitar o retrasar la progresión de la aterosclerosis.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resicic.php/155415

2 - Diferencias del Perfil Lipídico y la Utilización de Tratamientos según el Sexo en Adultos Jóvenes con Infarto Agudo de Miocardio: Resultados del Estudio VIRGO

Lu Y, Zhou S, Krumholz H y colaboradores

Yale-New Haven Hospital, New Haven, EE.UU.

[Sex Differences in Lipid Profiles and Treatment Utilization among Young Adults with Acute Myocardial Infarction: Results from the VIRGO Study]

American Heart Journal 183:74-84, Ene 2017

Las mujeres jóvenes que presentan un infarto agudo de miocardio tienen índices elevados de morbilidad y mortalidad que coinciden con los observados en hombres de mayor edad. Esta evolución no se asociaría con el perfil lipídico o lipoproteico.

La presencia de un infarto agudo de miocardio (IAM) en mujeres menores de 55 años se asocia con índices elevados de morbilidad y mortalidad que coinciden con los observados en hombres de mayor edad. Uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes luego de un IAM es la presencia de dislipidemias. Asimismo, las diferencias entre los hombres y las mujeres, en términos de perfil lipídico, pueden ser la causa de las discrepancias de evolución clínica, aunque no queda claro si existen diferencias de perfil lipídico según el sexo en pacientes jóvenes. La información sobre el perfil lipídico de los individuos con antecedente de IAM generalmente se obtuvo en pacientes mayores. En consecuencia, no se cuenta con datos concluyentes sobre el perfil lipídico de las mujeres jóvenes con dicho antecedente, quienes presentan un aumento del riesgo de mortalidad en comparación con los hombres de la misma edad.

Si bien se informó que las mujeres jóvenes tienen un perfil lipídico más favorable en comparación con los hombres jóvenes, no queda claro si dicha diferencia

se mantiene luego de un IAM. Esto es importante si se considera que el perfil lipídico se relaciona con el tratamiento, el estilo de vida, las comorbilidades y la susceptibilidad biológica del individuo. De acuerdo con los datos disponibles, las mujeres reciben un tratamiento fundamentado en menor medida que los hombres. Además, tienen un nivel menor de cumplimiento terapéutico, hacen menos actividad física y tienen índices más elevados de tabaquismo, obesidad y diabetes. Dichos factores se asocian con la alteración del perfil lipídico luego de un IAM.

En el presente estudio se evaluó la información obtenida en el estudio *Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients* (VIRGO) con el objetivo de evaluar las diferencias de perfil lipídico y lipoproteico luego del alta entre las mujeres y los hombres jóvenes que sufrieron un IAM. En segundo lugar, se analizó el uso de hipolipemiantes según el sexo y la asociación entre el sexo, las características de los pacientes y el perfil lipídico luego del IAM.

Pacientes y métodos

El estudio VIRGO fue prospectivo y observacional y se llevó a cabo con el objetivo de investigar los factores demográficos, clínicos, psicosociales, biológicos y conductuales asociados con la mortalidad de las mujeres jóvenes que sufren un IAM. En el presente análisis sólo se incluyó la información correspondiente a los participantes de 18 a 55 años. Los autores evaluaron los datos sociodemográficos, clínicos y terapéuticos incluidos en las historias clínicas de los pacientes internados debido a la presencia de un IAM. La evaluación del perfil lipídico y lipoproteico tuvo lugar al inicio de la internación y transcurrido un mes desde el alta.

Los parámetros de interés incluyeron los niveles de colesterol total (CT), colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y de baja densidad (LDLc) y triglicéridos (TG). Además, se evaluaron las diferentes subclases de lipoproteínas. Esto incluyó las lipoproteínas de muy baja densidad, de densidad intermedia y las partículas LDL y HDL. La evaluación del tratamiento hipolipemiente que recibían los pacientes fue efectuada al inicio y al final de la internación y transcurrido un mes desde las entrevistas realizadas. Esto permitió identificar a los pacientes tratados con diferentes tipos de estatinas y conocer la dosis administrada. El tratamiento con estatinas de intensidad elevada tuvo lugar ante la administración de una dosis destinada a disminuir el nivel de LDLc al menos un 50%. También se evaluó el tratamiento con otros fármacos hipolipemiantes.

Otros parámetros de interés fueron el nivel socioeconómico y la gravedad clínica del IAM. En este último caso, los autores evaluaron la presencia de IAM con elevación del segmento ST (IAMEST), la fracción de eyección ventricular izquierda menor del 40% y el puntaje de riesgo correspondiente al *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE), entre otros parámetros. Las características de los pacientes fueron

evaluadas en forma descriptiva. Las variables categóricas y continuas se analizaron en términos de frecuencias y medianas, respectivamente. Las diferencias entre los hombres y las mujeres fueron evaluadas mediante las pruebas de *chi* al cuadrado, de la *t* de Student o de Wilcoxon, según correspondiese. También se evaluó la distribución de diferentes biomarcadores según el sexo y se llevó a cabo un análisis de regresión lineal multivariado. Todos los análisis fueron realizados mediante el programa SAS 9.3.

Resultados

La muestra analizada estuvo conformada por 725 hombres y 1494 mujeres, de una media de 48 y 49 años de edad, respectivamente. La mayoría de los pacientes estaban casados, habían superado el nivel secundario de educación, eran caucásicos y tenían cobertura de salud. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaron un IAMEST, en tanto que un tercio tenían antecedentes de cardiopatías. Los factores de riesgo cardiovascular fueron frecuentes en la población evaluada.

En comparación con los hombres, las mujeres tuvieron mayor probabilidad de ser afroamericanas y solteras y tener diabetes mellitus, obesidad, aumento de la circunferencia abdominal, antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Además, las mujeres esperaron más tiempo entre el inicio de los síntomas de IAM y la internación y tuvieron menor probabilidad de presentar dislipidemia e IAMEST, en comparación con los hombres. No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la gravedad del IAM. Cerca de la mitad de las mujeres eran posmenopáusicas y el 2.3% de ellas utilizaba estrógenos. La evaluación efectuada al mes de seguimiento indicó que las mujeres tenían una probabilidad mayor de desempleo, problemas económicos, tabaquismo y sedentarismo, en comparación con los hombres.

Un tercio de los pacientes ya recibían hipolipemiantes en el momento de la internación. Dicho porcentaje superó el 90% en el momento del alta. El 42.7% de los pacientes tratados con estatinas recibía un esquema de alta intensidad. En el resto de los casos, el tratamiento fue de intensidad moderada o baja. Luego de un mes desde el alta se observó la disminución del uso de estatinas. La frecuencia de tratamiento con estatinas no difirió según el sexo en el momento de la admisión y luego de un mes del alta, pero las mujeres utilizaron dicho tratamiento con menor frecuencia en el momento del alta. Además, las mujeres tratadas con estatinas recibieron un esquema de alta intensidad con menor frecuencia que los hombres luego de un mes desde el alta, aunque la diferencia entre ambos sexos no fue significativa.

Los niveles de CT y LDLc no difirieron entre los hombres y las mujeres al inicio de la internación. El nivel de LDLc fue inferior en comparación con lo observado en la población general, aun en pacientes no tratados con estatinas. En cuando al HDLc, el nivel inicial fue

bajo en ambos sexos, con lo cual la relación entre el CT y el HDLc fue elevada. Luego de un mes de evolución se observó una disminución notoria del nivel de CT y LDLc, en tanto que el cambio del nivel de HDLc y TG fue mínimo. Las mujeres presentaron una disminución menor del nivel de CT y LDLc en comparación con los hombres. Los niveles de HDLc permanecieron bajos en ambos sexos. Los hombres presentaron niveles mayores de CT, LDLc y HDLc y niveles menores de TG que las mujeres.

Los resultados correspondientes a los subtipos de lipoproteínas coincidieron con los hallazgos mencionados con anterioridad. Las mujeres presentaron concentraciones superiores de partículas HDL en comparación con los hombres. No obstante, no se observaron diferencias significativas entre ambos sexos al evaluar la concentración de partículas LDL.

Puede indicarse que las mujeres presentaron un perfil lipídico y lipoproteico algo más favorable que los hombres, transcurrido un mes desde el alta. Las diferencias tuvieron lugar incluso al considerar las características clínicas y sociodemográficas. No obstante, al tener en cuenta dichas características no se observaron diferencias entre ambos sexos en cuanto al nivel de LDLc. La obtención de un nivel bajo de HDLc luego de un mes de seguimiento se asoció con la edad menor, el sexo masculino, el origen caucásico, el tratamiento con estatinas de alta intensidad, la presencia de comorbilidades, el estilo de vida no saludable y el diagnóstico de IAMEST. Por último, la presencia de diabetes se vinculó en forma significativa con un aumento de la concentración de partículas LDL pequeñas únicamente en las mujeres.

Discusión

Los resultados del presente estudio permiten indicar la existencia de diferencias leves según el sexo en la evaluación de los biomarcadores relacionados con el perfil lipídico. Las mujeres presentaron un perfil lipídico y lipoproteico más favorable en comparación con los hombres, tanto al inicio de la internación como luego de un mes del IAM. La administración de estatinas mediante esquemas de alta intensidad tuvo lugar en menos de la mitad de los pacientes en el momento del alta. Luego de un mes se observó una disminución de la frecuencia del tratamiento. En dicho momento, la mayoría de los pacientes presentaron una disminución del nivel de LDLc, aunque el nivel de HDLc también fue bajo.

De acuerdo con los resultados, la mortalidad elevada de las mujeres jóvenes que presentan un IAM no puede explicarse en términos de riesgo generado por el perfil lipídico y lipoproteico. Ambos perfiles fueron favorables entre las mujeres, lo cual pudo explicarse, al menos en parte, al considerar factores sociodemográficos y clínicos. Es posible que existan otros factores que influyen sobre dicha diferencia como las variantes genéticas que afectan la respuesta al tratamiento y la distribución de las clases de lipoproteínas. Los autores consideran que el uso de estatinas en hombres y

mujeres fue inadecuado. De hecho, más de la mitad de los pacientes no recibieron un esquema de alta intensidad a pesar de las recomendaciones vigentes que aconsejan su administración. Esto podría deberse a que el nivel inicial de LDLc no fue lo suficientemente elevado. El nivel bajo de HDLc observado en hombres y mujeres resulta preocupante, ya que dicho hallazgo constituye un indicador de riesgo cardiovascular en pacientes tratados con estatinas. No obstante, no es posible afirmar que el aumento del nivel de HDLc resulta beneficioso en términos de riesgo cardiovascular.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron que el estudio VIRGO fue observacional e incluyó una población de pacientes que no presentaban un cuadro clínico grave, lo cual limita la generalización de los resultados. En segundo lugar, la información sobre el perfil lipídico de los pacientes en el momento de la internación se extrajo de las historias clínicas y no fue obtenida mediante la realización de pruebas estandarizadas. En tercer lugar, no se evaluó el perfil lipoproteico en el momento de la internación. Por último, el cumplimiento del tratamiento con estatinas fue valorado en forma indirecta.

Conclusión

Las mujeres jóvenes que sufren un IAM presentan un perfil lipídico y lipoproteico favorable en comparación con los hombres de la misma edad. Esto permite sugerir que las diferencias asociadas con dichos perfiles no contribuirían con las diferencias de evolución clínica observadas entre los hombres y las mujeres jóvenes que sufren un IAM. El uso de estatinas fue inadecuado y el nivel bajo de HDLc fue la dislipidemia principal, tanto en hombres como en mujeres.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155413

3 - Mecanismo de Síncope sin Pródromos con Corazón Normal y Electrocardiograma Normal

Brignole M, Guieu R, Deharo C y colaboradores

Ospedali del Tigullio, Lavagna, Italia; University Timone Hospital, Marsella, Francia

[Mechanism of Syncope without Prodromes with Normal Heart and Normal Electrocardiogram]

Heart Rhythm 14(1):234-239, Ene 2017

El síncope con baja adenosina es una enfermedad distintiva, que aparece en una estructura sana del corazón, y se debe a bloqueos auriculoventriculares paroxísticos, sin prodromos.

El síncope sin prodromos, en pacientes con una estructura normal del corazón y con electrocardiograma (ECG) normal, es una enfermedad clínica y biológica específica. En estos casos, el "perfil de adenosina" es diferente de aquel del síncope vasovagal, en el

que los niveles séricos de adenosina son muy bajos, hay menor expresión de los receptores de adenosina A_{2A} y se observa una tasa elevada de bloqueo auriculoventricular (AV) completo y transitorio luego de la infusión de adenosina. En estos pacientes, el *tilt test* es negativo; además, presentan características clínicas y biológicas similares aquellos con bloqueo AV paroxístico e idiopático. Este síncope se denomina "con baja adenosina" y su mecanismo aún no se conoce por completo.

El objetivo de este estudio prospectivo y multicéntrico fue evaluar los mecanismos de síncope mediante la monitorización prolongada con ECG. Debido al posible papel de la adenosina como mediador químico en los síncope sin pródromos, la hipótesis planteada por los investigadores fue que los mecanismos electrocardiográficos de estos síncope podrían deberse a pausas asistólicas.

Sujetos y métodos

Entre 2012 y 2015 se realizó un estudio prospectivo en 5 unidades de síncope de Italia y Francia. Se reunieron 58 pacientes consecutivos, que presentaron 2 síncope o más, sin explicación ni pródromos, o menores de 5 segundos, con una estructura sana del corazón y ECG normal. Fueron excluidos los pacientes ancianos, con amnesia retrógrada, que no podían asegurar la ausencia de pródromos. En la mayoría de los casos, un testigo describió la secuencia del síncope del paciente. En los participantes se implantó un registrador de eventos (RE). Se evaluaron los niveles plasmáticos de adenosina (los valores normales fueron de 0.60 μM ; intervalo de confianza del 95%: 0.40 a 0.68 μM). Los eventos detectados en los pacientes de este estudio se compararon con los datos provenientes de una cohorte histórica conformada por 389 sujetos de los estudios ISSUE 2 y 3, con síncope reflejo y pródromos mayores de 5 segundos. El criterio principal de valoración fue la recurrencia de cualquier síncope documentado en el RE o una arritmia sin síncope, con una pausa mayor de 6 segundos, o taquiarritmias auriculares o ventriculares rápidas y prolongadas, mayores de 160 latidos por minuto, por más de 32 segundos.

En los estudios ISSUE 2 y 3, la tasa de asistolia registrada en el ECG fue del 17%. Como los investigadores no contaron con información acerca de la prevalencia en esta población (con un poder de detección del 80% y error del 5%), para detectar el doble de riesgo de eventos asistólicos se deberían haber incluido 60 pacientes. Se realizó un análisis estadístico convencional para datos descriptivos y comparativos. El tiempo hasta el primer evento asistólico y hasta el diagnóstico se analizó mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, con una prueba de *log-rank*.

Resultados

Se incluyeron 58 pacientes consecutivos: el 59% no había tenido pródromos y el 41%, sí. Los pródromos se describieron como mareos y visión borrosa en los 5 segundos previos al síncope. En 54 casos se obtuvo

el nivel de adenosina; el promedio fue de 0.20 μM (rango intercuartílico: 0.12 a 0.30 μM). Con este valor, el 87% de los casos estuvo por debajo del percentil 5 de la cohorte sana (0.40 μM). Al no presentar pródromos, estos pacientes tuvieron mayor riesgo de traumas graves, como fracturas o traumatismo de cráneo.

Luego de un seguimiento promedio de 16 meses se estableció el diagnóstico mediante el RE en 29 sujetos (50%). Se registró, al menos, una pausa asistólica de 11 ± 5 segundos al momento del evento diagnóstico en 19 casos (66%). En comparación con la cohorte sin pródromos, los pacientes que sí los presentaron tuvieron mayor cantidad de síncope asistólicos (66% frente a 47%; $p = 0.001$) que, según los autores, puede atribuirse a bloqueos AV paroxísticos e idiopáticos (27% frente a 17% al año y 38% frente a 22% a los 2 años; $p = 0.02$). No se hallaron diferencias en la concentración de adenosina entre los pacientes con síncope sin pródromos en función de la presencia de bloqueo AV paroxístico o no.

En 10 pacientes con pausas asistólicas se implantó un marcapasos bicameral y, en 8 casos, se administró teofilina por vía oral, en dosis de 400 mg a 600 mg, dos veces al día, para mantener un rango de entre 12 y 18 $\mu\text{g/ml}$ en plasma. En los 17 meses siguientes se registró un síncope recurrente en un paciente que recibía teofilina y un presíncope en un sujeto que había recibido un marcapasos.

Discusión y conclusiones

Los pacientes que presentan síncope sin explicación ni pródromos, o con pródromos muy breves, con una estructura sana del corazón y electrocardiograma normal, constituyen un desafío diagnóstico y terapéutico. En estudios previos se comprobó que esta población presenta perfiles distintivos y, en este trabajo, se demostró que una pausa asistólica larga, principalmente debida a un bloqueo AV paroxístico e idiopático, fue la causa del síncope en los dos tercios de los casos. Además, cuando se instauró un tratamiento específico, como un marcapasos bicameral o la administración de teofilina, el resultado a corto plazo fue positivo.

Los autores demostraron previamente que estos pacientes tienen amplias diferencias en comparación con aquellos con síncope vasovagales. Desde un punto de vista biológico, los sujetos sin pródromos tienen niveles bajos de adenosina, mientras que aquellos con pródromos muestran niveles elevados de esta sustancia. Este estudio también confirmó la asociación entre el síncope sin pródromos y los niveles bajos de adenosina, lo que parece explicar el mecanismo electrocardiográfico observado, con mayor probabilidad de pausas asistólicas, la mayoría debidas a bloqueos AV idiopáticos. Estos hallazgos fundamentan la hipótesis del estudio y demuestran que los niveles plasmáticos bajos de adenosina parecen estar relacionados con el mecanismo del síncope. Según los autores, cuando los niveles endógenos de

adenosina disminuyen, se produce una regulación en aumento de los receptores A1 de adenosina; así, estos sujetos se vuelven susceptibles a las elevaciones transitorias mínimas de los niveles de adenosina. Como los receptores de adenosina están en los nodos sinusal y AV, se observa bradicardia sinusal y bloqueos AV. La respuesta positiva a la teofilina, un antagonista de los receptores de adenosina, en este estudio y en los trabajos previos, parece confirmar la hipótesis de manera indirecta.

El boqueo AV completo, súbito, fue un hallazgo frecuente en los pacientes de este estudio, pero en sujetos con ECG normal y corazón sano, sin alteraciones basales en la conducción, no es frecuente hallar bloqueo AV. Es más, según los investigadores, en ningún caso se detectó la alteración en la conducción en el momento del bloqueo; por ello, refieren que los pacientes con síncope, sin pródromos, con corazón sano y ECG normal, tienen características similares a aquellos con bloqueo AV idiopático.

La respuesta a los tratamientos instaurados en este estudio fue eficaz y similar a la informada en trabajos previos. Con los datos obtenidos en este ensayo no pudo realizarse una comparación entre la teofilina y la aplicación de un marcapasos; sin embargo, los autores suponen que el tratamiento farmacológico con teofilina parece una alternativa a la intervención, por lo que, a futuro, deberán realizarse ensayos clínicos para comparar estas terapéuticas.

Como limitaciones del presente estudio, los investigadores señalan que algunos pacientes tuvieron síncope similares, pero en algunos casos con fibrilación auricular y, otros, con arritmias, con niveles similares de adenosina. Además, el valor de corte de pródromos instaurado, de menos de 5 segundos, es útil, pero subjetivo e, incluso, señalan, ciertas taquiarritmias pueden provocar síncope sin pródromos. No se hallaron patrones electrocardiográficos característicos en pacientes con síncope con baja adenosina, en tanto que los hallazgos observados en estos casos también se verificaron en síncope vasovagales y viceversa, por lo que los autores señalan que ambas enfermedades pueden coexistir y solaparse; esto concuerda con la información fisiopatológica, que confirma que la acetilcolina y la adenosina comparten propiedades cardíacas similares. Por último, dado que sólo en la mitad de los pacientes se logró el diagnóstico certero, al inicio podría implementarse una conducta expectante.

En conclusión, el síncope con baja adenosina es una enfermedad clínica distintiva. En los dos tercios de estos pacientes se constató una pausa asistólica prolongada como causa del síncope. Dada la eficacia del marcapasos y de la teofilina para el tratamiento de esta población, parece justificarse el implante de un RE en los síncope sin explicación ni pródromos, con corazón sano.

4 - Nuevos Marcadores y Evaluaciones de Riesgo para la Enfermedad Cardiovascular

Thomas M, Lip G

University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido

[*Novel Risk Markers and Risk Assessments for Cardiovascular Disease*]

Circulation Research 120(1):133-149, Ene 2017

El riesgo de la enfermedad cardiovascular todavía es estimado fundamentalmente sobre la base de factores clínicos, pero con el tiempo se han incorporado nuevos parámetros bioquímicos, celulares y de imágenes. El objetivo del uso de estos nuevos marcadores es mejorar la medicina de precisión para tomar medidas terapéuticas dirigidas.

En el campo de la cardiología, los marcadores de riesgo se han convertido en parte fundamental de la práctica clínica, y constantemente se buscan identificar nuevos marcadores que puedan mejorar la certeza con la que se estratifica a los pacientes y permitan indicar los tratamientos sólo a aquellos individuos en quienes éstos provocarán beneficios. La detección de marcadores de riesgo podría incluso potencialmente revelar mecanismos fisiopatogénicos que sean blancos terapéuticos nuevos. Existen múltiples factores de confusión y dificultades metodológicas y estadísticas en la valoración de los marcadores de riesgo, pero el objetivo del presente estudio fue describir los marcadores nuevos de riesgo que hayan sido bien validados en ensayos clínicos grandes. Se buscó describir la relación de estos marcadores con la fisiopatogenia de la enfermedad cardiovascular y los fenómenos que se observan en diversos contextos clínicos.

Papel de los marcadores de riesgo en la fisiopatogenia de la enfermedad cardiovascular

La enfermedad coronaria representa la principal causa de muerte a nivel mundial, y la aterosclerosis coronaria se relaciona especialmente con los valores de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Recientemente se observó que la proproteína convertasa subtilisina y kexina tipo 9 estaba relacionada con la regulación del LDLc, por lo que se postuló que los niveles solubles de la convertasa podrían ser un marcador nuevo de riesgo cardiovascular. Existen dudas sobre el papel del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad, puesto que, si bien tradicionalmente se consideraba una molécula protectora, los lípidos son marcadores de oxidación y estrés oxidativo. Tras las rupturas de la placa de aterosclerosis se observa adhesión de las plaquetas a los componentes subendoteliales expuestos, y esto favorece la activación y agregación de las plaquetas, especialmente en presencia de agonistas solubles como la trombina y la adenosina difosfato. Los receptores para este último compuesto son importantes para la amplificación de la respuesta de las plaquetas al estímulo inicial. En la actualidad existen pruebas para medir la agregación plaquetaria en respuesta a la estimulación, y los niveles altos se han correlacionado con eventos adversos

cardiovasculares. La activación y la agregación plaquetaria inician la cascada de la coagulación e inducen la formación de coágulos estables de fibrina, que pueden propagarse o disolverse según los factores protrombóticos y fibrinolíticos presentes.

La inflamación es un proceso central en la fisiopatología de varias enfermedades cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica (la aterosclerosis está relacionada con la inflamación crónica secundaria al efecto de los lípidos), la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular (FA), y se han estudiado diversos marcadores como potenciales predictores de riesgo. Los macrófagos son los leucocitos más frecuentemente hallados en las placas de aterosclerosis, y cuando hay ruptura de la placa la interacción entre los leucocitos y las plaquetas potencia la formación de trombos y el inicio de la respuesta inflamatoria sistémica. La isquemia miocárdica secundaria a la aparición de estos trombos provoca la liberación de otras moléculas, que inducen la liberación de citoquinas proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral, la proteína C-reactiva y las interleuquinas 1 y 6) por parte de los leucocitos, las células endoteliales expresan más moléculas de adhesión celular y más neutrófilos ingresan en el miocardio. Estas últimas células fagocitan el tejido necrótico y liberan gránulos con enzimas proteolíticas y mediadores que contribuyen con el estrés oxidativo. Varias células inician fases de proliferación para reparar el tejido, como los monocitos, los fibroblastos y células progenitoras endoteliales.

Marcadores de riesgo en lesiones cardíacas y estrés hemodinámico

Durante las fases agudas y crónicas de la lesión cardíaca se activan mecanismos de reparación que buscan mantener la integridad estructural y preservar la función miocárdica; además de la infiltración de los leucocitos hay proliferación de fibroblastos locales, que se diferencian en miofibroblastos. Estas células son activadas por el factor de crecimiento transformante beta, que inicia la síntesis de colágeno y la fibrosis miocárdica. En pacientes con infarto o FA con niveles altos de factor de crecimiento y diferenciación 15 (FCD15) podría haber peor pronóstico, mientras que niveles mayores de la metaloproteinasa de la matriz tipo 9, la galectina 3 y el supresor de la tumorigenicidad 2 (ST2) podrían indicar propensión a la fibrosis cardíaca y mayor riesgo posterior de insuficiencia cardíaca o FA.

El estrés mecánico y los mediadores como la angiotensina II y los agonistas adrenérgicos inducen el corte de preprohormonas y la secreción de péptidos natriuréticos por parte de los miocardiocitos, y estos péptidos (tanto el cerebral [PNC] como el atrial, cuyos niveles son mayores en sujetos con insuficiencia cardíaca) actúan sobre receptores específicos que provocan la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Otros marcadores de estrés hemodinámico y alteraciones renales son la copeptina y la cistatina C, respectivamente. Recientemente se observó que los micro-ARN (moléculas que interactúan con el ARN

mensajero y, generalmente, inhiben la síntesis proteica) tendrían un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular, puesto que serían capaces de regular la remodelación y la fibrosis miocárdica, la inflamación vascular, el procesamiento de lípidos y la remodelación eléctrica. Se postuló que estos ARN podrían ser biomarcadores de reactividad plaquetaria, y que sus niveles son modificables cuando se usan antiagregantes plaquetarios; se están probando antagonistas específicos de estos micro-ARN. Existen cada vez más modalidades de estudios de imágenes, como la angiografía por tomografía computarizada coronaria, capaces de evaluar la placa coronaria y cuantificar la carga de la enfermedad.

Marcadores de riesgo para la aparición y progresión de la enfermedad cardiovascular

Los factores de riesgo clínicos, como la edad, la hipertensión arterial, la diabetes, la hiperlipidemia y los antecedentes familiares (evaluados en la escala de Framingham), representan los principales factores predictivos de enfermedad coronaria, y en la escala de Reynolds se incorpora la valoración de la proteína C-reactiva. La concentración de LDLc es un factor de riesgo importante para la enfermedad coronaria, además de los niveles altos de fenilalanina y ácidos grasos monoinsaturados (y otras moléculas recientemente halladas, como la proproteína convertasa subtilisina y kexina tipo 9, los fosfolípidos oxidados y la fosfolipasa A2 secretora), mientras que la concentración de ácidos grasos omega 6 y ácido docosahexaenoico se asoció con menor riesgo. En personas con enfermedades autoinmunes sistémicas y vasculitis sistémica se observa mayor riesgo cardiovascular, y la proteína C-reactiva de alta sensibilidad y el fibrinógeno se correlacionan con mayor riesgo. La troponina cardíaca de alta sensibilidad, la adrenomedulina, el FCD15 y el proPNC N-terminal son otros marcadores de mayor riesgo de mortalidad y resultados cardiovasculares adversos, especialmente en sujetos con insuficiencia cardíaca; el FCD15 se relacionó, además, con mayor riesgo de cáncer y mortalidad por todas las causas. Se estima que el factor hereditario de la enfermedad coronaria es de hasta el 40% al 50%, y en la actualidad se identificaron 45 alelos de riesgo para esta afección (generalmente en genes relacionados con el metabolismo de lípidos y la inflamación) que podrían combinarse con los puntajes tradicionales para mejorar la estimación del riesgo del individuo. El micro-ARN 126 se asoció en forma positiva con el riesgo de eventos coronarios, mientras que el 223 y el 197 se relacionaron en forma inversa. El puntaje de calcio coronario y la carga de placa carotídea se vinculan con mayor riesgo de eventos cardiovasculares en la población general, y cuando el primer puntaje es de 0, el valor predictivo negativo de enfermedad coronaria es alto. La diabetes se asocia con niveles altos de varias moléculas inflamatorias y protrombóticas, especialmente ante concentraciones altas de marcadores como el PNC, el factor *trefoil* 3, el FCD15, la apolipoproteína B,

la angiopoyetina 2, la osteoprotegerina y la alfa 2 macroglobulina.

Los principales factores de riesgo de eventos agudos en sujetos con enfermedad coronaria estable son las características sociodemográficas, los factores tradicionales, el patrón de progresión de la enfermedad coronaria, las comorbilidades presentes, la frecuencia cardíaca y los niveles de hemoglobina, creatinina y leucocitos en plasma. Algunos marcadores bioquímicos potencialmente útiles son la troponina T, el PNC y el péptido atrial, la adrenomedulina (asociados con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte), la reactividad plaquetaria alta a pesar del tratamiento con antiagregantes, los marcadores de inflamación (como la proteína C-reactiva) y moléculas halladas recientemente, como la *heat shock protein 70*, el péptido amiloide beta, los micro-ARN y los niveles circulantes de células progenitoras; son fundamentales, además, los hallazgos en los estudios de imágenes.

Marcadores de pronóstico tras eventos agudos y en insuficiencia cardíaca y FA

El puntaje más usado para estimar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA) se basa en la edad, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la clase de Killip, los niveles de creatinina y troponina, la desviación del segmento ST y el antecedente de paro cardíaco. Algunos indicadores de mayor riesgo de hemorragia parecen ser el hematocrito, la función renal, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el antecedente de episodios vasculares, la diabetes, la insuficiencia cardíaca y el sexo. Posteriormente, se diseñaron nuevos puntajes para el riesgo de eventos trombóticos (sobre la base de la presencia de diabetes, el tipo de SCA, el tabaquismo, la función renal y la revascularización previa) o hemorrágicos (según la edad, el índice de masa corporal, el tabaquismo, la anemia, la función renal y el uso de anticoagulantes además de los antiagregantes plaquetarios). El puntaje DAPT podría ayudar a la toma de decisiones para utilizar dos antiagregantes plaquetarios en sujetos con alto riesgo de isquemia y bajo riesgo de hemorragia.

El efecto del clopidogrel sobre la reactividad plaquetaria podría ser variable, pero no se recomienda aumentar la dosis en pacientes con alta reactividad dado que no mejoraría el riesgo de eventos cardiovasculares; el prasugrel y el ticagrelor se asociaron con menores niveles de reactividad alta residual. La tromboelastografía, la tromboelastometría rotacional y el *Global Thrombosis Test* permitirían estimar el balance entre trombosis y fibrinólisis. Los niveles altos de lipocalina asociada con gelatinasa (liberada por los neutrófilos) se vincularon con mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con infarto, probablemente debido a que esta proteína forma complejos con la metaloproteinasa 9 y evita su degradación. El riesgo de mortalidad en pacientes con

SCA es directamente proporcional a la concentración de troponina T cardíaca de alta sensibilidad, y cuando se combina este marcador con la copeptina, el valor predictivo negativo parece ser superior. Los péptidos natriuréticos, la adrenomedulina, el FCD15, la galectina 3 y el ST2 se asociaron con mayor riesgo de eventos cardiovasculares (especialmente insuficiencia cardíaca) en sujetos con SCA. El proPNC fue el marcador vinculado con mayor riesgo de mortalidad cardiovascular e infarto espontáneo, mientras que la integración del FCD15 con los puntajes tradicionales mejoraría la predicción de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST; además, se asociaría con el riesgo de hemorragia. La cistatina C podría no ser superior para predecir el riesgo que la valoración de la creatinina; otros marcadores posiblemente útiles son la proencefalina y la corina insoluble.

Los factores predictivos de mortalidad más importantes en pacientes con insuficiencia cardíaca parecen ser la edad, la menor fracción de eyección, la clasificación de la *New York Heart Association*, la creatinina, la diabetes, la falta de tratamiento con bloqueantes beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes del receptor de angiotensina, la menor presión arterial sistólica, el menor índice de masa corporal, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, el tabaquismo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el sexo masculino. Otros factores relacionados con el riesgo de internación son la anemia, las internaciones previas, la frecuencia cardíaca y el antecedente de revascularización coronaria. Los niveles de troponina T cardíaca se asociaron con la mortalidad en pacientes internados por insuficiencia cardíaca descompensada o crónica, y la recuperación parece relacionarse con la concentración de troponina I. El ST2, el FCD15 y la galectina 3 también se vincularon con la mortalidad y la tasa de eventos cardiovasculares en estos individuos (el último marcador no sería independiente de la concentración de proPCN). El telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (y su relación con la metaloproteinasa 1) parece ser un biomarcador útil de procesamiento anormal del colágeno en sujetos con insuficiencia crónica hipertensiva, y se correlacionó con las internaciones por esta causa. La menor fracción de eyección se vinculó con niveles mayores de proPNC, y menores concentraciones de este marcador podrían ser predictivas de recuperación de la función izquierda. La mayor concentración de copeptina y el péptido atrial se relacionaron con mayor riesgo de mortalidad o trasplante en la insuficiencia cardíaca. La insuficiencia crónica se asoció con niveles mayores de factor de necrosis tumoral alfa y otras citoquinas proinflamatorias; la proteína C-reactiva se relaciona en forma independiente con la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada.

En pacientes con FA se busca estimar, fundamentalmente, el riesgo de accidente cerebrovascular, por lo que se usan puntajes basados en edad, sexo, presencia de insuficiencia cardíaca

congestiva o hipertensión arterial, diabetes y antecedentes de accidente cerebrovascular. Es probable que biomarcadores como el proPNC, el FCD15 y la troponina T cardíaca mejoren esta predicción, junto con la hemoglobina; también pueden usarse otros parámetros como la función renal y hepática, la diátesis hemorrágica y los valores normalizados para warfarina, además del consumo de alcohol y la medicación concomitante. Diversas citoquinas se correlacionaron con mayor riesgo de complicaciones de la FA, como accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte cardiovascular.

Conclusiones

El riesgo de la enfermedad cardiovascular todavía es estimado principalmente sobre la base de factores clínicos, pero con el tiempo se han incorporado nuevos parámetros bioquímicos, celulares y de imágenes. El objetivo del uso de estos nuevos marcadores es mejorar la medicina de precisión para tomar medidas terapéuticas dirigidas. El enfoque de la biología de sistemas podría permitir evaluar múltiples vías en forma simultánea, e identificar así los trastornos más importantes en los mecanismos regulatorios subyacentes, para mejorar los tratamientos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155416

5 - Estudio Anidado de Casos y Controles sobre las Concentraciones de Hemoglobina A_{1c} y el Riesgo de Muerte Súbita de Causa Cardíaca

Patel R, Moorthy M, Albert C y colaboradores

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Hemoglobin A_{1c} Levels and Risk of Sudden Cardiac Death: A Nested Case-Control Study]

Heart Rhythm 14(1):72-78, Ene 2017

Los valores elevados de hemoglobina A_{1c} se asocian con un mayor riesgo de muerte súbita de causa cardíaca, sobre todo en las personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y sin diagnóstico clínico de diabetes.

La muerte súbita de causa cardíaca (MSC) suele ser la primera manifestación de enfermedad cardiovascular (ECV) y es una importante causa de muerte en los países desarrollados. En Estados Unidos se registran 450 000 muertes por año debidas a MSC. Se sabe que la ECV y, más específicamente, la cardiopatía coronaria (CC), es un factor de riesgo de MSC. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que sufren MSC no tienen cardiopatías estructurales. Los individuos con diabetes mellitus (DBT) y con hiperglucemia en ayunas constituyen un subgrupo de alto riesgo asociado con la MSC.

La hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), un indicador de la glucemia utilizado cada vez más en la práctica clínica, puede predecir mejor las complicaciones

cardiovasculares que las mediciones aisladas de la glucemia en los pacientes con DBT o sin ella. No está aún claro si la HbA_{1c} tiene valor predictivo en las poblaciones de bajo riesgo y si tiene el mismo poder de predicción en las personas diabéticas y en quienes no los son.

En este estudio, los autores investigaron la asociación entre la HbA_{1c} y la MSC en individuos con ECV conocida y sin ella, mediante un diseño de casos y controles anidados en 6 estudios prospectivos a gran escala.

Pacientes y métodos

El diseño metodológico de este estudio fue el de casos y controles anidados, en cohortes de pacientes incluidos en los estudios prospectivos PHS II *Physicians' Health Study I y II* (PSH I y PSH II), *Nurses' Health Study* (NHS), *Health Professionals Follow-Up Study* (HPFS), *Women's Health Study* (WHS) y *Women's Antioxidant Cardiovascular Study* (WACS). El NHS y el HPFS son estudios de observación, mientras que el PSH I, el PSH II, el WHS y el WACS son ensayos aleatorizados, con tratamientos ya finalizados. La investigación actual fue aprobada por un comité institucional.

Los criterios de valoración incluyeron la tasa de aparición de MSC (n = 482), definida como paro cardíaco irreversible dentro del término de una hora del comienzo de los síntomas (n = 300), autopsia compatible con el diagnóstico de MSC (n = 25) o muerte súbita durante el sueño en un paciente sin síntomas cardíacos en las 24 horas previas (MSC probable: n = 117). Las MSC fueron, además, clasificadas como arrítmicas o no arrítmicas.

Los controles (2 controles por cada caso), seleccionados al azar dentro de las mismas cohortes, fueron equiparados en edad, etnia, antecedentes de tabaquismo, tiempo de seguimiento y presencia de ECV (infarto de miocardio, angina de pecho, puente coronario quirúrgico, accidente cerebrovascular). Las extracciones de sangre para la medición de HbA_{1c} se realizaron en forma enmascarada.

Las comparaciones entre los casos y los controles se hicieron con ecuaciones de estimación general (variables categóricas) y con análisis de covarianza para muestras repetidas (variables continuas). La asociación entre la HbA_{1c} y el riesgo de MSC se estimó mediante un análisis de regresión logística condicional y un metanálisis de efectos fijos para el conjunto de las cohortes provenientes de los 6 estudios. La estimación combinada de los efectos se hizo con ponderación de las inversas de las varianzas. Para estimar la heterogeneidad de las asociaciones entre las cohortes se utilizó el estadístico Q.

Las concentraciones de HbA_{1c} se analizaron como variables continuas y como variables categóricas en modelos separados de regresión condicional. En análisis secundarios se exploró la relación entre la HbA_{1c} y la MSC en subgrupos (diabetes conocida, hiperglucemia previa sin diagnóstico de diabetes, ECV conocida). Todos los modelos de regresión fueron ajustados para niveles crecientes de factores de riesgo (hipertensión

arterial, hipercolesterolemia, antecedente familiar de ECV, índice de masa corporal, actividad física, consumo de alcohol y uso de aspirina). Los riesgos se expresaron como riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

La población total de las 6 cohortes fue de 1396 pacientes. Un total de 482 casos de MSC (254 hombres y 228 mujeres) ocurrieron durante el tiempo de seguimiento (mediana 11.3 años). Un total de 914 controles fueron seleccionados aleatoriamente. La edad promedio (casos y controles) fue de 63.8 años y el 10.3% (n = 144) había recibido el diagnóstico de DBT. El 12.1% (n = 169) tenía valores de $HbA_{1c} \geq 6.5\%$; el 32% de estos pacientes (n = 54) no refería diagnóstico previo de DBT. Los valores de HbA_{1c} estaban distribuidos normalmente y eran más altos entre los casos que entre los controles (p < 0.001).

Cuando se analizó la asociación entre MSC y HbA_{1c} (como variable continua), el resultado fue coincidente en todos los estudios, aunque de diferente magnitud (p para heterogeneidad = 0.23). La asociación fue más fuerte en la población del estudio PHS I y más débil en la del estudio WACS. Se halló que un incremento del 1% de la HbA_{1c} se vinculaba significativamente con un mayor riesgo de MSC (RR = 1.32; IC 95%: 1.18 a 1.48; p < 0.001). La asociación siguió siendo positiva luego del ajuste para variables de confusión. Los pacientes con $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ tuvieron el doble de riesgo de MSC en comparación con los pacientes con valores < 5.7% después de ajustar los factores de confusión. Las elevaciones leves de HbA_{1c} (entre 5.7% y 6.5%) no se asociaron con mayor riesgo de MSC. Los pacientes con diagnóstico clínico de DBT tuvieron un incremento del riesgo de MSC similar al de los sujetos con $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ (RR = 2.10; IC 95%: 1.35 a 3.28; p = 0.001).

En el análisis de subgrupos, se halló que la asociación entre HbA_{1c} y MSC fue más fuerte en los pacientes sin antecedentes de ECV que en aquellos con antecedentes (RR = 1.64; IC 95%: 1.31 a 2.06; p < 0.001 frente a RR = 1.15; IC 95%: 0.99 a 1.33; p = 0.06).

Discusión y conclusiones

En este estudio de casos y controles anidados, sobre cohortes provenientes de 6 estudios prospectivos, los investigadores hallaron que los valores basales de HbA_{1c} se asociaron con la aparición de MSC durante un período de seguimiento de 11 años. Los pacientes con niveles de $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ tuvieron un incremento significativo de 2 veces para el riesgo de MSC, aun después de controlar diversas variables de confusión. La asociación fue mayor en los individuos sin ECV conocida, en quienes la MSC fue la primera manifestación de ECV. Los autores señalan que el grado de hiperglucemia (estimado por la HbA_{1c}) parece mediar un gran porcentaje del riesgo de ECV asociado con la DBT, en que se ha informado un riesgo de MSC entre 2 y 4 veces más alto. Pocos estudios analizaron las concentraciones de HbA_{1c} como marcador de riesgo.

En el estudio actual, se encontró que un incremento de la HbA_{1c} del 1% aumentaba el RR de MSC más de un 30% (RR = 1.32; IC 95%: 1.16 a 1.50) durante el seguimiento. La asociación fue independiente del diagnóstico de DBT, lo que apoya la hipótesis de la hiperglucemia sostenida como responsable del exceso de riesgo.

Diversos estudios clínicos con diferentes estrategias para normalizar la glucemia demostraron una disminución del riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos con controles más estrictos de la glucemia. Se han postulado varios mecanismos "no ateroscleróticos" para explicar la asociación entre la hiperglucemia y la ECV. La hiperglucemia puede inducir neuropatía autonómica, disfunción cardíaca (miocardiopatía diabética) y efectos directos sobre la estructura (fibrosis) y la función miocárdicas (arritmias). La disfunción autonómica asociada con la hiperglucemia se caracteriza por sobreactividad simpática, denervación cardíaca, taquicardia en reposo y menor variabilidad de la frecuencia cardíaca, todos factores de riesgo de MSC.

El hallazgo de mayor riesgo cardiovascular en los individuos con niveles de $HbA_{1c} \geq 6.5\%$, pero sin diagnóstico clínico de DBT, hace surgir la hipótesis de que la normalización de la glucemia en este grupo puede prevenir complicaciones cardiovasculares. Los resultados también apoyan el concepto de que la HbA_{1c} puede utilizarse para identificar a los pacientes diabéticos en riesgo de MSC, lo que tiene importantes implicaciones terapéuticas.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio. No puede descartarse un sesgo de inclusión, por incongruencia en los criterios diagnósticos. Además, la potencia del ensayo puede haber sido baja para algunos análisis (dada la baja prevalencia de MSC en la población sana), los potenciales efectos de la medicación antihiperglucemiante no fueron analizados, los datos disponibles para el análisis no eran completos y la población estudiada estaba compuesta predominantemente por personas de etnia blanca con buen nivel socioeconómico.

En conclusión, los valores elevados de HbA_{1c} se asociaron con un mayor riesgo de MSC, sobre todo en las personas sin antecedentes de ECV y sin diagnóstico clínico de diabetes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155418

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

6 - Importancia Pronóstica de la Glucemia en el Momento de la Internación en los Pacientes con Shock Cardiogénico

Kataja A, Tarvasmäki T, Harjola V y colaboradores

International Journal of Cardiology 226:48-52, Ene 2017

De manera independiente al antecedente de diabetes, los pacientes graves suelen presentar hiperglucemia, posiblemente como consecuencia de la activación de los mecanismos de respuesta al estrés, esenciales para la supervivencia. En los pacientes con traumatismos graves, hemorragia, sepsis e hipotensión o *shock* de cualquier etiología, el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y el sistema simpático-adrenal se activan; el resultado final es la liberación masiva de mediadores de estrés, especialmente, catecolaminas y cortisol. Estos mediadores inducen numerosos cambios en los sistemas cardiovascular e inmunitario y afectan el metabolismo de los hidratos de carbono porque inducen neoglucogénesis, glucólisis, resistencia a la insulina e hiperglucemia, asociado con un resultado clínico desfavorable. Sin embargo, también se ha sugerido que la hiperglucemia simplemente es un marcador de la gravedad de la enfermedad.

Dos estudios previos revelaron una asociación directa entre la hiperglucemia y la mortalidad en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) e insuficiencia cardíaca (IC) aguda; en cambio, para los pacientes con *shock* cardiogénico (SC), la información en este sentido es escasa. El SC es la forma más grave de IC aguda y la causa principal de muerte en los pacientes con SCA. Además, el SC se caracteriza por gasto cardíaco reducido, hipotensión arterial e hipoperfusión tisular y se asocia con índices elevados de mortalidad, del 40% al 50%. La activación neurohormonal y la respuesta inflamatoria sistémica parecen desempeñar un papel fisiopatogénico en el SC.

En el presente trabajo se analizó la asociación entre los niveles séricos de glucosa, las características de los pacientes y la presentación clínica; además, se determinó el valor pronóstico de la glucemia en el momento de la internación en pacientes con SC.

El estudio *CardShock* fue un trabajo multicéntrico, prospectivo y de observación, realizado entre 2010 y 2012, en 9 hospitales de atención terciaria de 8 países de Europa. Se reunieron pacientes consecutivos, adultos, con SC, internados en el transcurso de las 6 horas posteriores al diagnóstico de *shock*; se incluyeron sujetos con SC secundario a SCA u otras causas.

El SC se definió en presencia de hipotensión grave de causa cardíaca aguda (presión arterial sistólica < 90 mm Hg a pesar de la reposición de líquidos o la necesidad de terapia con vasopresores para mantener la presión arterial sistólica > 90 mm Hg), en combinación con signos de hipoperfusión (alteración

de la conciencia, extremidades frías, oliguria [diuresis < 0.5 ml/kg/hora en las 6 horas previas] o niveles plasmáticos de lactato > 2 mmol/l). Fueron excluidos los pacientes con arritmias cardíacas y compromiso hemodinámico, como también aquellos con SC posterior a cirugía cardíaca. Se tuvieron en cuenta las características clínicas, se realizó ecocardiografía y, al momento de la inclusión, se tomaron muestras de sangre para conocer el recuento de leucocitos y determinar los niveles séricos de hemoglobina, glucosa, sodio, alanina-aminotransferasa (ALT), lactato, creatinina, proteína C-reactiva (PCR), troponina T ultrasensible (TnT) y segmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP). También se midió el pH en sangre arterial. El índice de filtrado glomerular (IFG) se estimó a partir de los valores de creatinina, con la fórmula de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

Para los análisis estadísticos, la población en estudio se dividió en cinco grupos según los niveles plasmáticos de glucosa al momento de la inclusión: pacientes con hipoglucemia (glucosa < 4.0 mmol/l) y normoglucemia (glucosa de 4.0 a 7.9 mmol/l) y sujetos con hiperglucemia leve (8.0 a 11.9 mmol/l), moderada (12.0 a 15.9 mmol/l) y grave (glucosa \geq 16.0 mmol/l). Se compararon los antecedentes clínicos, la presentación, las variables bioquímicas y la mortalidad a corto plazo (intra-hospitalaria y a los 90 días) entre los cinco grupos.

Las variables categóricas y continuas se compararon con análisis de varianza (ANOVA) o pruebas de Kruskal-Wallis, respectivamente. Las correlaciones se determinaron con coeficientes de Spearman. Mediante modelos de regresión de variables únicas y múltiples se analizaron las asociaciones entre los niveles basales de glucosa y la mortalidad intra-hospitalaria; la normoglucemia fue la categoría de referencia. En los modelos con ajuste se consideraron diversos factores de confusión, como la edad, el sexo, el antecedente de diabetes, los niveles séricos de lactato en el momento de la internación y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, por su valor pronóstico en los pacientes graves, en general, y en aquellos con SC, en particular. Los resultados se presentaron como *odds ratios* (OR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Mediante curvas de Kaplan-Meier se analizaron las diferencias en la mortalidad entre los grupos. El criterio principal de valoración fue la mortalidad a los 90 días; los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Se analizaron 211 pacientes con SC: en el momento de la internación, 5 (2%), 55 (26%), 58 (27%), 41 (19%) y 52 (25%) presentaron hipoglucemia, normoglucemia e hiperglucemia leve, moderada y grave, respectivamente. No se registraron diferencias entre los grupos en términos de la edad y el sexo; en cambio, se observaron discrepancias significativas en

la prevalencia de diabetes ($p < 0.001$), hipertensión arterial ($p = 0.04$) e hiperlipidemia ($p = 0.002$). La hiperglucemia grave fue más común en los pacientes con SC secundario a SCA ($p = 0.03$); estos sujetos también presentaron un índice de masa corporal más elevado ($p = 0.01$) y, con mayor frecuencia, debieron ser intubados ($p < 0.001$).

No se registraron diferencias sustanciales en la presión arterial sistólica, la frecuencia cardíaca, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o la presencia de infección entre los grupos. Sin embargo, en los pacientes con hiperglucemia grave, los niveles séricos de lactato fueron significativamente más altos y el pH arterial fue más bajo, en comparación con los participantes con normoglucemia y los sujetos con hiperglucemia leve o moderada ($p < 0.001$, en todos los casos). Los pacientes con hiperglucemia grave también presentaron un recuento más alto de leucocitos ($p < 0.001$).

Los sujetos con hipoglucemia tuvieron los niveles más altos de lactato, ALT y NT-proBNP, la concentración más baja de pH en sangre arterial y los valores más bajos de fracción de eyección del ventrículo izquierdo; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas como consecuencia del número reducido de casos. No se encontraron diferencias entre los grupos en los niveles de hemoglobina, PCR y TnT; tampoco en el IFG.

Los niveles plasmáticos de glucosa se asociaron positivamente con el recuento de leucocitos ($p = 0.33$; $p < 0.001$), lactato ($p = 0.33$; $p < 0.001$), creatinina ($p = 0.15$; $p = 0.03$) y TnT ($p = 0.17$; $p = 0.02$), pero se relacionaron de manera negativa con el pH en sangre arterial ($p = -0.31$; $p < 0.001$).

Se comprobaron diferencias sustanciales en los índices de mortalidad intrahospitalaria y a los 90 días entre los grupos. Los índices más altos de mortalidad intrahospitalaria se observaron en los pacientes con hipoglucemia y en aquellos con hiperglucemia grave (60% y 56%, respectivamente), en comparación con el 22% en los sujetos con normoglucemia ($p = 0.005$).

El nivel promedio de glucemia en los pacientes que sobrevivieron fue más bajo, respecto del de aquellos que fallecieron ($p = 0.005$). En los modelos de variables únicas para el análisis de la mortalidad intrahospitalaria, el nivel basal más alto de glucosa, como variable continua (por cada 1 mmol/l de aumento), se asoció con mayor riesgo de mortalidad (OR: 1.06; IC 95%: 1.02 a 1.11, $p = 0.005$).

Al considerar el antecedente de diabetes, los niveles más altos de glucosa en sangre se asociaron con una evolución clínica desfavorable en los pacientes sin diabetes (OR: 1.10; IC 95%: 1.03 a 1.16; $p = 0.005$), pero no en aquellos con esta enfermedad (OR: 1.02; IC 95%: 0.95 a 1.09; $p = 0.6$). También se observaron diferencias significativas en la glucemia promedio entre los pacientes sin diabetes que sobrevivieron y que fallecieron durante la internación ($p = 0.008$); en cambio, la diferencia no se observó en los pacientes con diabetes ($p = 0.6$). En los análisis que excluyeron a

los pacientes con hipoglucemia asociada con diferentes mecanismos fisiopatogénicos, la relación entre los niveles altos de glucosa y la mortalidad intrahospitalaria, en los sujetos sin diabetes, se acentuó aún más (OR: 1.12; IC 95%: 1.05 a 1.19, $p = 0.001$); en cambio, este efecto no se observó entre los participantes con diagnóstico de diabetes (OR: 1.01; IC 95%: 0.94 a 1.09; $p = 0.7$).

En los modelos que consideraron a la glucemia una variable categórica y en aquellos que utilizaron a la normoglucemia como la categoría de referencia, la hiperglucemia grave fue un factor predictivo fuerte de mortalidad intrahospitalaria (OR: 4.5; IC 95%: 1.9 a 10.5, $p < 0.001$), en tanto que la hiperglucemia leve y moderada no se asociaron significativamente con el riesgo de mortalidad (OR: 1.7, IC 95%: 0.75 a 4.1, $p = 0.2$ y OR: 1.9, IC 95%: 0.75 a 4.6, $p = 0.2$, respectivamente). La hipoglucemia (OR: 5.4; IC 95%: 0.80 a 35.9, $p = 0.08$) tendió a asociarse con mayor mortalidad. En los modelos de regresión de variables múltiples, la hiperglucemia grave se asoció de manera independiente con mayor mortalidad intrahospitalaria (OR: 3.7; IC 95%: 1.19 a 11.7; $p = 0.02$), después de considerar la edad, el sexo, los niveles séricos de lactato, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el antecedente de diabetes.

En el presente estudio se comprobaron variaciones sustanciales en la glucemia en los pacientes con SC; la clasificación de los participantes en función de los niveles de glucosa permitió diferenciar grupos con pronóstico distinto. La hiperglucemia grave se asoció con marcadores de hipoperfusión sistémica y de respuesta al estrés. Además, la hipoglucemia y la hiperglucemia grave confirieron un pronóstico más desfavorable en términos de la mortalidad, mientras que la normoglucemia se asoció con un curso relativamente favorable. El estado de diabetes antes de la internación modificó considerablemente la utilidad pronóstica de la glucemia, determinada en el momento de la internación.

La prevalencia más alta y más baja de diabetes se comprobó en los pacientes con hiperglucemia grave y normoglucemia, respectivamente. En los sujetos diabéticos con SC, la hiperglucemia parece obedecer a la producción hepática excesiva de glucosa y a la resistencia periférica a la insulina, trastornos que se acentúan considerablemente en los pacientes graves. En cambio, la hipoglucemia no fue una alteración frecuente. La acidosis y los niveles elevados de lactato fueron trastornos comunes en los sujetos con hipoglucemia, como también en los pacientes con hiperglucemia grave.

Los niveles basales de glucosa se asociaron con valor pronóstico en los pacientes con SC. La mortalidad intrahospitalaria y a los 90 días fue más elevada en los sujetos con hipoglucemia o hiperglucemia grave. En los pacientes con SCA, la hiperglucemia se vinculó con mayor riesgo de mortalidad, IC o SC. Por lo tanto, señalan los investigadores, la hiperglucemia representa un signo de alerta, fácil de determinar.

En los pacientes con SC, la glucemia en el momento de la internación tiene significado pronóstico. La mortalidad es más alta en los sujetos con hipoglucemia o hiperglucemia grave, en tanto que la normoglucemia se asocia con un pronóstico relativamente más favorable. La hiperglucemia grave se relaciona con los parámetros bioquímicos de hipoperfusión sistémica y de respuesta de estrés; además, representa un factor predictivo independiente de mortalidad intrahospitalaria, mientras que en los pacientes con hipoglucemia se observan hallazgos compatibles con hipoperfusión grave y congestión hepática.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/155421

7 - Hiperglucemia y Patrón Lipídico Aterogénico

Andreozzi F, Mannino G, Sesti G y colaboradores

Atherosclerosis 256:15-20, Ene 2017

La cantidad de pacientes con diabetes crece en forma sostenida en todo el mundo. En las personas adultas con esta enfermedad se observa aumento del riesgo de entre 2 y 3 veces de presentar aterosclerosis prematura, accidente cerebrovascular y enfermedad cardiovascular (ECV). La glucemia en ayunas y la hemoglobina glucosilada también se asocian con el riesgo cardiovascular, aun en personas no diabéticas. Asimismo, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) presentan una alteración en el perfil lipídico, con disminución de los valores de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), elevación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y la presencia de partículas densas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Así, el reconocimiento temprano de los pacientes en riesgo de presentar DBT2 es importante para detener la progresión de la enfermedad y prevenir la aparición de ECV o evitarla. La alteración en la prueba de tolerancia a la glucosa (PTG) y de la glucemia en ayunas se considera una categoría indicadora de prediabetes, con alta probabilidad de evolucionar hacia DBT2. También, los perfiles dislipidémicos pueden detectarse aun en pacientes prediabéticos. La alteración en la glucemia en ayunas se asoció con predominio de la apolipoproteína B-100 (ApoB) y con partículas HDL más pequeñas. Por su parte, la alteración en la PTG se relacionó con mayor probabilidad de presentar trigliceridemia, un valor mayor en el cociente triglicéridos/HDL, con lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) de mayor tamaño, mayores concentraciones de partículas LDL pequeñas y densas y con partículas HDL pequeñas.

Los estudios al respecto sugirieron que el valor de glucemia ≥ 155 mg/dl, una hora después de la prueba

por vía oral de tolerancia a la glucosa (POTG), predice tanto la aparición de DBT2 en el futuro como de ECV en pacientes adultos con un resultado normal en la PTG. Los individuos con un resultado alterado en la PTG y DBT2 tienen, además, un perfil lipídico aterogénico, pero aquellos con un resultado normal en la prueba, considerados "sin riesgo", pueden tener dislipidemias aterogénicas y mayor riesgo cardiovascular.

En este estudio, los investigadores compararon los perfiles lipídicos de 1011 individuos, con resultados diferentes en las PTG, incluidos los resultados alterados, DBT2 de diagnóstico reciente y PTG normales, con hiperglucemia una hora después de la ingestión (PTGN-1h alta).

El grupo de estudio estuvo compuesto por 481 hombres y 530 mujeres, blancos, no diabéticos, previamente incorporados en el *CAtanzaro MEtabolic Risk factors Study* (CATAMERIS), de observación, que evaluó los factores cardiometabólicos de riesgo en sujetos con sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperglucemia y antecedente familiar de DBT2. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional y los participantes firmaron un consentimiento informado.

Los participantes tuvieron entre 21 y 70 años (media \pm desviación estándar [DE]: 46.9 ± 13 años). Fueron excluidos los individuos con antecedentes de ECV, enfermedades gastrointestinales crónicas, pancreatitis crónica, neoplasias, alcoholismo, drogadicción, hepatopatías, nefropatías y utilización de fármacos (hipoglucemiantes, hipolipemiantes). Se realizó una evaluación antropométrica de los participantes, que incluyó el peso, la talla, el índice de masa corporal y la circunferencia abdominal y, luego, se efectuó una POTG. En la prueba se administraron 75 g de glucosa luego de un ayuno de 12 horas. En el laboratorio se determinaron la glucemia, la trigliceridemia, el colesterol total, el HDLc, la ApoA-1, la ApoB y la insulina.

Según el resultado de la PTG, los participantes fueron clasificados en tres grupos: PTG normal (glucemia en ayunas < 100 mg/dl y glucemia a las 2 horas < 140 mg/dl), PTG alterada (glucemia en ayunas entre 100 mg/dl y 126 mg/dl y glucemia a las 2 horas entre 140 mg/dl y 199 mg/dl) y diabetes (glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, glucemia a las 2 horas ≥ 200 mg/dl o ambos criterios). A su vez, los pacientes del grupo de PTG normal fueron subdivididos en dos grupos (PTGN-1h alta y PTGN-1h baja), según el valor de la glucemia una hora después de la ingestión (> 155 mg/dl o ≤ 155 mg/dl). La sensibilidad a la insulina se evaluó con el índice de Matsuda. El índice de estimación del modelo homeostático (HOMA) se calculó con la fórmula: insulina en ayunas x glucemia en ayunas/22.5.

Las variables continuas se expresaron como medias \pm DE. Las diferencias antropométricas y metabólicas entre los grupos se ajustaron con un modelo lineal. La prueba de *chi* al cuadrado se utilizó para las variables categóricas. Las variables con distribución asimétrica

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

se llevaron a la normalidad estadística mediante transformación logarítmica. Se utilizó un análisis de regresión lineal múltiple para estudiar la relación entre la glucemia y las concentraciones de lipoproteínas. Se aplicó una corrección *post hoc* de Bonferroni para comparaciones múltiples. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Fueron evaluados 1011 pacientes. El 71% ($n = 721$) tuvo una PTG normal; el 23% ($n = 232$) obtuvo un resultado alterado; el 6% ($n = 58$) tuvo DBT2 de diagnóstico reciente. El grupo de PTGN-1h baja estuvo conformado por 510 pacientes y el de PTGN-1h alta, por 211 sujetos. El sexo, la edad y el IMC no se distribuyeron de manera uniforme entre los cuatro grupos, por lo que los análisis ulteriores se hicieron con ajustes para estas variables.

Los grupos de PTGN-1h alta, PTG alterada y DBT2 tuvieron valores significativamente más altos de trigliceridemia, ApoB y el cociente triglicéridos/HDLc, en comparación con el grupo de PTGN-1h baja. Ambos grupos también tuvieron valores significativamente más bajos de HDLc. No se observaron diferencias significativas entre los cuatro grupos para el colesterol total, el colesterol asociado con LDL (LDLc) y la ApoA-1.

Se realizó un análisis de regresión multivariada para estimar si la glucemia, una hora después de la administración oral de glucosa, fue un factor independiente de riesgo para la concentración de lipoproteínas y apolipoproteínas. El resultado indicó que la glucemia una hora después de la ingestión, durante la PTG, se asoció en forma independiente con el HDLc, los triglicéridos, la ApoB, el cociente ApoB/ApoA-1 y el cociente LDLc/ApoB, después de ajustar por otros factores de confusión.

Los datos surgidos de los estudios de investigación sugieren que un valor de glucemia ≥ 155 mg/dl, una hora después de la ingestión de la PTG, en pacientes con resultados normales en esta evaluación, se asocia con mayor riesgo de progresión a la diabetes. Estos pacientes también presentan mayor riesgo de daño subclínico de órganos, como engrosamiento de la carótida común, hipertrofia ventricular izquierda, rigidez vascular y disfunción diastólica ventricular izquierda, que son factores predictivos independientes de eventos cardiovasculares.

La dislipidemia, una de las alteraciones de las lipoproteínas, es el contribuyente principal del aumento del riesgo de ECV en pacientes con hiperglucemia. En este estudio transversal, los autores indicaron que los participantes con PTGN-1h alta mostraron un patrón lipídico aterogénico, con aumento del nivel de triglicéridos en ayunas, con un mayor cociente triglicéridos/HDLc, mayor concentración de ApoB, mayor cociente ApoB/ApoA-1, menor concentración de HDLc y un menor cociente LDLc/ApoB. Los investigadores hacen hincapié en que las alteraciones observadas en los pacientes con PTGN-1h alta son similares a las detectadas en aquellos con resultados alterados en la PTG y en los sujetos con DBT2 de diagnóstico reciente. La glucemia luego de una hora y 2 horas de la

ingestión se asoció más fuertemente con los valores de lipoproteínas que la glucemia en ayunas.

Se han postulado varios mecanismos fisiopatológicos para explicar la asociación entre la hiperglucemia (≥ 155 mg/dl), una hora después de la ingestión de glucosa, y el patrón lipídico aterogénico. La resistencia a la insulina en el músculo esquelético y la menor depuración de insulina pueden desviar los hidratos de carbono ingeridos hacia el hígado. Esta situación, junto con un valor elevado de insulinemia, lleva al aumento de la lipogénesis hepática, con un patrón lipídico aterogénico. Otros factores asociados abarcan la resistencia hepática a la insulina y la mayor expresión de la proteína de unión del elemento de reactividad de los hidratos de carbono y de la proteína de unión del elemento regulador de los esteroides. Las partículas de LDL son un buen sustrato para la lipasa hepática y la hidrólisis de los triglicéridos lleva a la formación de partículas pequeñas y densas de LDL, más aterogénicas.

Algunas de las fortalezas del estudio incluyen el tamaño grande de la muestra, la inclusión de pacientes de ambos sexos y el protocolo estandarizado para las mediciones y los análisis de laboratorio. Entre las limitaciones, los autores señalan que cada variable lipídica se midió sólo una vez. La segunda limitación fue la ingestión de una única carga de 75 g de hidratos de carbono para la PTG, dada la gran variabilidad intraindividual. Según los autores, esto pudo influenciar la clasificación de los participantes según el resultado de la PTG. Finalmente, todos los pacientes eran blancos y provinieron de un hospital universitario de referencia, por lo que los resultados no son generalizables a otras poblaciones.

En conclusión, los individuos con PTGN-1h alta presentan un estado disglucémico, caracterizado por la alteración pronunciada de las lipoproteínas y las apolipoproteínas, que configura un patrón lipídico aterogénico similar al observado en pacientes con un resultado alterado en la PTG y con DBT2 de diagnóstico reciente.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/155414

8 - Riesgo de Progresión a Diabetes y de Eventos Cardiovasculares según la Región Geográfica

Harumi Higuchi Dos Santos M, Sharma A, Lopes R y colaboradores

Journal of the American Heart Association 6(1):1-12, Ene 2017

La prevalencia de diabetes, glucemia alterada en ayunas y tolerancia alterada a la glucosa (TAG) está en aumento en todo el mundo. Los pacientes con TAG tienen mayor riesgo de presentar diabetes y enfermedad cardiovascular, de modo que las intervenciones destinadas a reducir el índice de conversión de TAG a diabetes y a disminuir los índices de mortalidad y las

complicaciones cardiovasculares merecen atención especial. Diversos estudios mostraron que los cambios en los hábitos de vida y la terapia farmacológica con metformina, acarbosa y rosiglitazona disminuyen la incidencia de diabetes. Si bien la información obtenida a partir de los registros regionales sugiere diferencias en los índices de progresión de la TAG a diabetes, las comparaciones entre las regiones son difíciles, como consecuencia de las discrepancias en las metodologías, la duración del seguimiento y los datos considerados. La evolución cardiovascular y la respuesta al tratamiento, en relación con la localización geográfica, tampoco se conocen con precisión.

En el *Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research* (NAVIGATOR) se analizaron los efectos de la nateglinida, un estimulante de la secreción de insulina de duración corta, y el valsartán, un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA), sobre los eventos cardiovasculares y el riesgo de aparición de diabetes en pacientes con TAG, enfermedad cardiovascular franca o factores de riesgo cardiovascular. El estudio se realizó en 40 países, de modo que brinda una oportunidad para conocer las posibles diferencias regionales en estos criterios de valoración.

El objetivo del presente estudio, realizado con los datos del NAVIGATOR, fue determinar la asociación entre la región geográfica y el riesgo de diabetes, la mortalidad cardiovascular y el parámetro integrado de evolución cardiovascular, y conocer los efectos del tratamiento con valsartán y nateglinida.

El NAVIGATOR fue una investigación prospectiva, multicéntrica, aleatorizada y de diseño factorial 2 x 2, que incluyó a 9306 pacientes con TAG y enfermedad cardiovascular franca o con factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con valsartán, en dosis de hasta 160 mg por día, o placebo y, simultáneamente, a nateglinida, en dosis de hasta 60 mg tres veces por día, o placebo. Además, todos los participantes realizaron cambios favorables en el estilo de vida. En el estudio se incluyeron pacientes de ambos sexos, con TAG y uno o más factores de riesgo cardiovascular (55 años o más) o enfermedad cardiovascular establecida (50 años o más). Se excluyeron, entre otros, los pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o ARA para la hipertensión arterial o con fármacos antidiabéticos en los 5 años previos al estudio. Los pacientes fueron seguidos por una mediana de 5 años, durante los cuales se analizaron tres variables de valoración: aparición de diabetes, un criterio principal de valoración cardiovascular integrado por mortalidad de causas cardiovasculares, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal e internación por insuficiencia cardíaca (IC), y un criterio cardiovascular amplio integrado por los parámetros del

criterio principal más la internación por angina de pecho inestable o la necesidad de revascularización arterial. Un comité independiente, cuyos integrantes desconocían el tratamiento de los pacientes, adjudicó los decesos, las internaciones y los posibles eventos cardiovasculares.

El uso de valsartán, no así de nateglinida, redujo en 14% la incidencia de diabetes; en cambio, ninguno de los dos fármacos se asoció con la disminución del riesgo de los criterios restantes de valoración.

Para el presente trabajo se utilizaron los datos de los 9306 pacientes reunidos en el NAVIGATOR y agrupados en cinco regiones: Asia, Europa, América Latina, Norteamérica y Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica (ANZSA). Se analizaron cuatro variables principales en relación con la región geográfica: la aparición de diabetes, la mortalidad cardiovascular, un parámetro integrado por la mortalidad por causas cardiovasculares, el IAM no fatal o el ACV no fatal y la respuesta diferencial al tratamiento con valsartán y nateglinida.

Las comparaciones de las mediciones continuas entre los grupos se realizaron con pruebas de Kruskal-Wallis, en tanto que las variables categóricas se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado o de Fisher. Los índices de eventos a los 5 años, por región, se estimaron con curvas de Kaplan-Meier; las comparaciones se realizaron con pruebas de orden logarítmico.

En los modelos proporcionales de Cox, destinados a conocer los factores asociados con la evolución en el estudio NAVIGATOR, la región se consideró una variable de interés; la región de Norteamérica se estableció como la de referencia. En los distintos análisis para la incidencia de los eventos principales de valoración se tuvieron en cuenta diversos factores de confusión, entre ellos, la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), la presión arterial sistólica, los antecedentes familiares de diabetes, los antecedentes personales de IAM, angina inestable, revascularización coronaria, ACV e IC, la glucemia en ayunas, la glucemia a las 2 horas en la prueba de sobrecarga a la glucosa, los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), la hemoglobina y el colesterol asociado con lipoproteínas de baja y de alta densidad (LDLc y HDLc, respectivamente), el recuento de plaquetas, la presencia de insuficiencia renal, el tabaquismo, los hallazgos electrocardiográficos, el parámetro integrado por el ACV, el ataque isquémico transitorio y el antecedente de enfermedad cerebrovascular, el cociente urinario de albúmina y creatinina, la presencia de enfermedad arterial periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrilación auricular y el antecedente de embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda. Las variables de confusión incorporadas en los modelos dependieron del criterio de valoración. Se realizaron análisis de sensibilidad, con ajuste según las mediciones específicas de riqueza y pobreza para cada país; para ello, el producto bruto interno (PBI) se consideró una variable continua. En modelos adicionales se excluyeron los pacientes tratados al inicio con IECA, con el objetivo de eliminar aquellos potencialmente tratados con IECA y ARA (n = 351 al inicio y 460 al final de los

4 años); se estimaron los *hazard ratios* como promedio en el transcurso del tiempo. Se analizaron las posibles diferencias regionales en los efectos del tratamiento con valsartán, respecto de placebo, y con nateglinida, respecto de placebo, y las posibles interacciones entre el tratamiento y la región, para cada variable de valoración, en modelos proporcionales de Cox.

Fueron evaluados 4909 (53%) pacientes de Europa, 2146 (23%) sujetos de Norteamérica, 1406 (15%) participantes de América Latina, 552 (6%) pacientes de Asia y 293 individuos (3%) de la región de ANZSA.

El mayor porcentaje de mujeres se registró en América Latina (59.6%), en tanto que el porcentaje más bajo estuvo en la región de ANZSA (47.8%). En Europa se registró el porcentaje más alto de sujetos fumadores en el momento del estudio (12.7%), mientras que Asia tuvo el índice más bajo (7.2%). En Norteamérica se incluyó el porcentaje más alto de pacientes de raza negra (8.5%) y, en Asia, el porcentaje más bajo (0%). Los participantes de Europa fueron los que tuvieron los valores más altos de presión arterial sistólica y diastólica. Los sujetos de Norteamérica presentaron los valores mayores de IMC, circunferencia de la cintura y frecuencia de antecedentes familiares de diabetes (51.9%). En la región de ANZSA se registró el índice basal más alto de enfermedad cardiovascular (IAM, angina de pecho inestable, revascularización coronaria y antecedente de ACV e IC), del 34.5%, mientras que el índice más bajo, del 25.2%, se estableció en América Latina, en tanto que, en Europa, el índice basal fue del 34.3%. Los pacientes de Asia tuvieron el IMC más bajo y los valores menores de presión arterial sistólica.

El uso de agentes hipolipemiantes y aspirina fue más alto en Norteamérica (54.5% y 46.8%, respectivamente) y más bajo en Asia (24.5% y 25.9%, en ese orden). La utilización de IECA fue más elevada en la región de ANZSA (9.9%) y Norteamérica (9.3%). El tratamiento con beta bloqueantes y diuréticos fue más prevalente en América Latina (42.7% y 36%, respectivamente), mientras que el uso de bloqueantes de los canales de calcio fue más alto en Asia (46.9%). En Europa se registraron los valores más altos de LDLc y colesterol total, mientras que los más bajos se observaron en Norteamérica. En Europa y Asia se hallaron las cifras más altas y más bajas de HDLc, respectivamente. Los niveles más elevados de triglicéridos y el índice más alto de filtrado glomerular se detectaron en América Latina. La glucemia en ayunas fue más elevada en América Latina y Europa (6.1 mmol/l en los dos casos), en tanto que los niveles de HbA_{1c} fueron similares en todas las regiones (5.8%), aunque algo más altos en la región de ANZSA (6%).

La incidencia y el riesgo de aparición de diabetes a los 5 años variaron considerablemente entre las cinco regiones. En Norteamérica se observó el índice sin ajuste más elevado (38%), en tanto que el valor más bajo se encontró en la región de ANZSA (32%). En los modelos de Cox de variables múltiples, el riesgo de aparición de diabetes fue más bajo en Europa (HR: 0.86; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.78 a 0.94; $p = 0.001$) y

en la región de ANZSA (HR: 0.75; IC 95%: 0.61 a 0.93; $p = 0.009$), en comparación con Norteamérica. Los resultados fueron similares en el análisis de sensibilidad, con ajuste según el PBI (HR: 0.79; IC 95%: 0.67 a 0.92; $p = 0.003$). La exclusión de los pacientes tratados con IECA no afectó los resultados (HR: 0.88; IC 95%: 0.79 a 0.97; $p = 0.009$).

En los modelos sin ajuste y a los 5 años, la incidencia de mortalidad por causas cardiovasculares difirió considerablemente entre las regiones; la incidencia más elevada se comprobó en América Latina (3.6%), en tanto que la más baja correspondió a Asia (0.4%). En la región de ANZSA se detectó el índice más alto del criterio cardiovascular combinado (7.9%), seguido por el de América Latina (7.6%). En el modelo con ajuste, el riesgo de mortalidad cardiovascular fue más alto en América Latina (HR: 2.68; IC 95%: 1.82 a 3.96; $p < 0.0001$) y en la región de ANZSA (HR: 2.32; IC 95%: 1.22 a 4.40; $p = 0.01$). Sin embargo, en el modelo con ajuste para el criterio cardiovascular combinado, el riesgo sólo persistió más alto en América Latina, respecto de Norteamérica (HR: 1.48; IC 95%: 1.15 a 1.92; $p = 0.003$). En el modelo con ajuste según el PBI, el riesgo en América Latina se mantuvo similar, tanto para el criterio cardiovascular combinado (HR: 1.51; IC 95%: 0.93 a 2.44; $p = 0.09$) como para la mortalidad cardiovascular (HR: 2.84; IC 95%: 1.21 a 6.67; $p = 0.02$). Los resultados fueron semejantes en el modelo que excluyó a los pacientes tratados con IECA al inicio del estudio.

No se observaron interacciones significativas entre valsartán y nateglinida y la región en relación con la aparición de diabetes ($p = 0.11$ y $p = 0.80$, respectivamente), la mortalidad cardiovascular ($p = 0.94$ y $p = 0.07$, en ese orden) y el parámetro cardiovascular combinado de valoración ($p = 0.99$ y $p = 0.48$, respectivamente).

En el presente estudio, el riesgo de aparición de diabetes fue más bajo en Europa y ANZSA, respecto de Norteamérica, en tanto que, en América Latina, en los modelos finales con ajuste, se observó riesgo más alto de mortalidad cardiovascular y del criterio combinado de valoración cardiovascular. En cambio, no se encontraron diferencias regionales en los efectos del tratamiento con valsartán o nateglinida.

Según los investigadores, los estudios internacionales se utilizan cada vez más con la finalidad de reducir los costos, alcanzar rápidamente la cantidad de pacientes, asegurar la finalización del ensayo en el tiempo estipulado, satisfacer los requisitos de las autoridades regulatorias y obtener resultados que sean aplicables a la totalidad de la población. Sin embargo, las diferencias regionales –inevitables– en las características de los pacientes, los patrones de atención médica y las políticas de salud pública influyen considerablemente en los resultados y, por lo tanto, limitan su generalización. De hecho, en el presente estudio, y a pesar de la aplicación de criterios estrictos de inclusión y exclusión, se observaron variaciones sustanciales en las características basales de los participantes de

cada región. Incluso, en una misma región geográfica existe heterogeneidad de un país a otro, sobre todo en términos de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, los recursos económicos y los sistemas de cobertura para los gastos médicos y el índice de desempeño de los sistemas de salud de la Organización Mundial de la Salud. Estas diferencias regionales en las variables demográficas ponen de manifiesto la necesidad de la selección cuidadosa de los países que participan en los estudios clínicos cardiovasculares, ya que las diferencias clínicas basales y las modalidades terapéuticas pueden influir, de manera considerable, en los resultados finales.

La variación internacional en la evolución en los estudios clínicos obedece, entre otros factores, a interacciones complejas entre las características basales de los pacientes (raza, patrón genético, estado nutricional, educación y adhesión al tratamiento) y los patrones culturales en relación con la atención médica. En los países en vías de desarrollo, como América Latina, la prevalencia de enfermedad cardiovascular y de factores relacionados de riesgo, como la diabetes mellitus tipo 2, está en aumento. Estos hallazgos parecen obedecer a deficiencias en las estrategias de prevención y a factores genéticos, ambientales y de comportamiento (nutrición y actividad física). Estas consideraciones tienen relevancia decisiva para los estudios futuros, en los que los países participantes deberán ser cuidadosamente seleccionados, en función de los índices esperables de eventos.

Los efectos beneficiosos del valsartán, en términos de la reducción del riesgo de progresión a diabetes, fueron independientes de la región, un fenómeno con consecuencias importantes para la selección del tratamiento antihipertensivo óptimo en cada región. Por ejemplo, se comprobó que, en América Latina, una región con riesgo alto de conversión de prediabetes a diabetes, el uso de beta bloqueantes y diuréticos es frecuente. Ambos fármacos pueden acelerar la progresión a diabetes, de modo que debe alentarse el uso de ARA.

Sin embargo, los hallazgos de este trabajo deben interpretarse en el contexto de las limitaciones inherentes a su diseño *post hoc* y a los criterios estrictos de inclusión y exclusión aplicados. A pesar del ajuste según numerosos factores de confusión, no es posible descartar factores residuales de sesgo. En cambio, la muestra amplia de pacientes, la estimación de los índices de eventos en modelos con ajuste y la inclusión de sujetos bien caracterizados representaron, sin duda, ventajas importantes para tener en cuenta.

Los resultados por región del estudio NAVIGATOR confirmaron que la variabilidad geográfica influye considerablemente en el riesgo de diabetes y eventos cardiovasculares en pacientes con TAG. El riesgo de progresión a diabetes fue más bajo en Europa, en tanto

que se observaron índices más altos de mortalidad de causas cardiovasculares en América Latina. Las diferencias en los factores basales de riesgo entre las regiones deben ser cuidadosamente contempladas cuando se diseñan estudios internacionales en pacientes con TAG. Una conclusión importante, en términos de la práctica diaria, tiene que ver con la necesidad de una mayor utilización de ARA en las regiones que se caracterizan por riesgo elevado de progresión a diabetes. Sin embargo, se requieren más estudios para identificar los factores causales que contribuyen en el riesgo diferencial de progresión a diabetes y de eventos cardiovasculares en función de la región geográfica.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155423



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

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 20 (2017) 30

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 de los siguientes fenómenos es un factor de riesgo tradicional para enfermedad coronaria?	A) Hipertensión arterial, tabaquismo y diabetes. B) Alta talla y bajo índice de masa corporal. C) Hipercolesterolemia. D) A y C son correctas.
2	Señale la opción correcta sobre las mujeres jóvenes que sufren un infarto agudo de miocardio:	A) Presentan un perfil lipídico desfavorable en comparación con los hombres de la misma edad. B) Presentan un perfil lipoproteico desfavorable en comparación con los hombres de la misma edad. C) Presentan un perfil lipídico y lipoproteico favorable en comparación con los hombres de la misma edad. D) Presentan un perfil lipídico y lipoproteico desfavorable en comparación con los hombres de la misma edad.
3	¿Cuál de los siguientes hallazgos se observa en el síncope con baja adenosina?	A) Estructura sana del corazón. B) Electrocardiograma basal normal. C) Bloqueos auriculoventriculares paroxísticos e idiopáticos. D) Todas las respuestas son correctas.
4	¿Qué problema se debe enfrentar en la valoración de nuevos marcadores de riesgo cardíacos?	A) Los factores de confusión múltiples. B) Los sesgos de la industria farmacéutica. C) Las dificultades metodológicas y estadísticas relacionadas. D) A y C son correctas.
5	¿Cuál de los siguientes no es un mecanismo asociado con la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético?	A) Neuropatía autonómica cardíaca. B) Sobreactividad simpática. C) Disfunción cardíaca. D) Inhibición de la angiogénesis.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	A y C son correctas.	La prevención secundaria eficaz es importante para la práctica clínica diaria, y a pesar de que siempre se recomienda modificar los factores de riesgo presentes (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo y diabetes mellitus), no siempre se detecta mejora en la mortalidad y la calidad de vida.	D
2	Presentan un perfil lipídico y lipoproteico favorable en comparación con los hombres de la misma edad.	Las mujeres jóvenes que sufren un infarto agudo de miocardio presentan un perfil lipídico y lipoproteico favorable en comparación con los hombres de la misma edad.	C
3	Todas las respuestas son correctas.	La estructura sana del corazón, un electrocardiograma basal normal, bloqueos auriculoventriculares paroxísticos e idiopáticos y la ausencia de prótromos o prótromos menores de 5 segundos son todas manifestaciones que se atribuyen al síncope por baja adenosina. El tratamiento con teofilina o marcapasos es eficaz en estos casos.	D
4	A y C son correctas.	Existen múltiples factores de confusión y dificultades metodológicas y estadísticas en la valoración de los marcadores de riesgo.	D
5	Inhibición de la angiogénesis.	La hiperglucemia puede inducir neuropatía autonómica, disfunción cardíaca (miocardiopatía diabética), alteraciones de la estructura miocárdica (fibrosis), alteraciones de la función miocárdica (arritmias), sobreactividad simpática, desnervación cardíaca, taquicardia en reposo y menor variabilidad de la frecuencia cardíaca.	D