

# Serie **Cardiología**



Volumen 23, Número 4, Febrero 2023

	Página
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas .....	4
<b>Informes seleccionados</b>	
<b>Reseñas seleccionadas</b>	
<b>1- Uso de Benzodiazepinas en el Abordaje de la Hipertensión Arterial</b> <i>Schiavone M, Richly P, Tartaglione J y col.</i> <b>Revista Argentina de Cardiología</b> 90:375-379, Ago 2022 .....	5
<b>2 - Comparación Exhaustiva del Rendimiento del Puntaje de Riesgo de Accidente Cerebrovascular: Revisión Sistemática y Metanálisis entre 6 267 728 Pacientes con Fibrilación Auricular</b> <i>van der Endt V, Milders J, de Jong Y y col.</i> <b>Europace</b> 24(11):1739-1753, Nov 2022.....	6
<b>3 - Características y Evolución Clínica de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Hallazgos del PARADIGM-HF</b> <i>Ehteshami-Afshar S, Mooney L, Hawkins N y col.</i> <b>Journal of the American Heart Association</b> 10(4):1-16, Feb 2021 .....	8
<b>4 - Estrategia de Control Sistemático y Precoz del Ritmo Cardíaco en Pacientes con Fibrilación Auricular Sintomática o Asintomática: El Estudio EAST-AFNET 4</b> <i>Willems S, Borof K, Kirchhof P y col.</i> <b>European Heart Journal</b> 43(12):1219-1230, Mar 2022 .....	10
<b>Novidades seleccionadas</b>	
<b>5 - Efectos Cardíacos del Sacubitril/Valsartán en Relación con la Edad</b> <i>Murphy S, Ward J, Januzzi J y col.</i> <b>JACC. Heart Failure</b> 10(12):976-988, Dic 2022 .....	12

	Página
<b>6 - Biomarcadores Metabólicos en Pacientes con Diabetes y Enfermedad Coronaria</b> <i>Karagiannidis E, Moysidis D, Sianos G y col</i> <b>Cardiovascular Diabetology</b> 21(70):1-10, May 2022.....	13
<b>7 - Tenebligiptina en Adultos Mayores con Diabetes Tipo 2</b> <i>Bae J, Kwak S, Kim J y col.</i> <b>Diabetes &amp; Metabolism Journal</b> 46(1):81-92, Ene 2022 .....	15
Contacto directo .....	17
Autoevaluaciones de lectura y Respuestas correctas.....	18

#### Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria .....	1, 3, 4, 6, 7
Bioquímica.....	3, 5-7
Cirugía .....	6
Cuidados Intensivos .....	3, 6
Diabetología .....	6, 7
Diagnóstico por Imágenes.....	5, 6
Diagnóstico por Laboratorio .....	5, 6
Educación Médica .....	1, 3
Emergentología .....	1
Endocrinología y Metabolismo .....	1, 3, 5, 6
Epidemiología.....	1-4,7
Farmacología.....	1, 3-5, 7
Geriatría.....	1, 3, 5-7
Medicina Familiar .....	1, 3, 6
Medicina Farmacéutica .....	1, 3, 5
Medicina Interna.....	1-3, 5, 6
Neumonología .....	3
Salud Mental.....	1
Salud Pública.....	2



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

**SIIC**, Consejo de Dirección:  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

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.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com)

Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

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

### Fuentes científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review	Canadian Medical Association Journal (CMAJ)	Journal of Invasive Cardiology
Acta Cardiológica Sinica	Cardiology in Review	Journal of Nuclear Cardiology
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)	Cardiovascular Drug Reviews	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
American Heart Association (AHA)	Chest	Journal of Vascular Surgery
American Heart Journal	Circulation	Journal of the American College of Cardiology (JACC)
American Journal of Cardiology	Circulation Research	Journal of the American Medical Association (JAMA)
American Journal of Cardiology of Cardiovascular Drugs	Clinical Cardiology	Journal of the American Society of Echocardiography
American Journal of Hypertension	Clinical Drug Investigation	Journal of the Hong Kong College of Cardiology
American Journal of Medicine	Coronary Artery Disease	Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	Critical Care Medicine	Lipids
American Journal of the Medical Sciences	Current Journal Review	Mayo Clinical Proceedings (Buenos Aires)
American Society of Nuclear Cardiology Newsletter	Current Opinion in Cardiology	Medicina Clínica
Annals of Internal Medicine	Diabetes Research and Clinical Practice	Medicina Clínica
Annals of Pharmacotherapy	Drugs	Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology
Annals of Surgery	European Heart Journal	New England Journal of Medicine (NEJM)
Annals of Thoracic Surgery	European Journal	Polish Heart Journal
Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux	of Cardio-Thoracic Surgery	Postgraduate Medical Journal
Archives of Internal Medicine	European Journal of Heart Failure	Progress in Cardiovascular Diseases
Archives of Medical Research	European Journal of Vascular and Endovascular Surgery	QJM: An International Journal of Medicine
Archivos de Cardiología de México	Gaceta Médica de México	Revista Argentina de Cardiología
Arquivos Brasileiros de Cardiología	Heart	Revista Chilena de Cardiología
Arquivos Brasileiros de Endocrinología e Metabologia	Heart and Lung	Revista de la Federación Argentina de Cardiología
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	Hypertension	Revista Española de Cardiología
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	Hypertension Research	Salud(i)Ciencia
Atherosclerosis	Indian Heart Journal	Stroke
Atherosclerosis Supplements	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	The Lancet
BMC Cardiovascular Disorders	International Journal of Cardiology	Thorax
British Heart Journal	International Journal of Clinical Practice	Thrombosis Journal
British Journal of Cardiology	Italian Heart Journal	Thrombosis Research
British Journal of Hospital Medicine	Japanese Heart Journal	Tohoku Journal of Experimental Medicine
British Medical Journal (BMJ)	Jornal Vascular Brasileiro	Trabajos Distinguidos Cirugía
Canadian Journal of Cardiology	Journal of Cardiac Surgery	Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology	Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance	Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
	Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics	Trabajos Distinguidos Pediatría
	Journal of Clinical Hypertension	
	Journal of Clinical Investigation	
	Journal of Endovascular Therapy	
	Journal of Human Hypertension	
	Journal of Hypertension	
	Journal of Internal Medicine	

Trabajos Distinguidos Cardiología 23 (2023) 5-11

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- Uso de Benzodiazepinas en el Abordaje de la Hipertensión Arterial

Schiavone M, Richly P, Tartaglione J y colaboradores

CESAL - Centro de Salud Cerebral, Quilmes; Fundación Cardiológica Argentina; Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

[Uso de Benzodiazepinas en el Manejo de la Hipertensión Arterial]

Revista Argentina de Cardiología 90:375-379, Ago 2022

*La hipertensión arterial es una enfermedad sumamente prevalente en todo el mundo y uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. En esta revisión se analiza evidencia que avale el uso de fármacos ansiolíticos para el abordaje de la hipertensión arterial.*

Los trastornos de ansiedad se asocian con enfermedad cardiovascular (ECV) y con hipertensión arterial (HTA), un trastorno cardiovascular muy prevalente. Las medidas generales y el uso de fármacos antihipertensivos constituyen las principales herramientas para el abordaje de pacientes con HTA; las benzodiazepinas (BZD) se indican con mucha frecuencia, a pesar de que no existen recomendaciones específicas que avalen su uso.

Las BZD, por sus efectos relajantes musculares y sedantes, se asocian con mayor riesgo de caídas y de accidentes vehiculares, entre otras complicaciones. Asimismo, el uso prolongado podría vincularse con riesgo de demencia.

### Mecanismo de acción

Las BZD inducen la unión del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA) al subtipo de receptores GABA-A. Si bien las BZD ejercen efectos clínicos cualitativamente similares, existen importantes diferencias cuantitativas en el espectro farmacodinámico y las propiedades farmacocinéticas. Los mecanismos diferentes de acción contribuirían en las diferencias en los efectos sedantes e hipnóticos, y los efectos relajantes musculares, ansiolíticos y anticonvulsivos de las BZD. La mayor parte de los efectos de estos fármacos (sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular, amnesia anterógrada y acción anticonvulsiva) obedece a la acción sobre el sistema nervioso central (SNC); sin embargo, la vasodilatación coronaria asociada con algunas BZD y el bloqueo neuromuscular, con el uso de dosis altas, son efectos periféricos. Todas las BZD tienen altos coeficientes de distribución en lípidos y agua en la forma no ionizada. Con excepción del clorazepato, las restantes BZD se absorben por completo.

Las BZD se pueden clasificar en 4 categorías en relación con la vida media: agentes de acción corta ultracorta; agentes de acción corta (vida media < 6 horas), como el triazolam, el zolpidem no benzodiazepínico (con vida media de alrededor de 2 horas) y la eszopiclona (con vida media de entre 5 y 6 horas); agentes de acción

intermedia (vida media de entre 6 y 24 horas), como el alprazolam, el clonazepam y el lorazepam; y agentes de acción prolongada (vida media de más de 24 horas), como el flurazepam, el diazepam y el quazepam. Las BZD se metabolizan ampliamente por los citocromos (CYP) hepáticos, en particular CYP3A4 y CYP2C19.

### Crisis hipertensiva

En el entorno de atención de urgencia, la prevalencia de crisis antihipertensivas, es decir, la elevación de la presión arterial (PA) con daño agudo de órgano blanco, es cercana al 0.3%. En el estudio REHASE realizado en la Argentina, la prevalencia de HTA grave sin daño de órganos blanco fue del 9% del total de las consultas en los servicios de emergencias; el 46% de los pacientes refirieron un episodio de estrés en las 48 horas previas a la aparición de HTA grave. Los incrementos agudos de la PA pueden ser reactivos o transitorios, debido a una estimulación simpática (estrés, dolor, retención urinaria), a una mala técnica de medición, o como manifestación de HTA de guardapolvo blanco.

En un estudio de 2017 se evaluó el efecto de disminuir la PA en pacientes asistidos en la sala de guardia debido a una urgencia hipertensiva, por medio del reposo solamente o con tratamiento antihipertensivo vía oral. Los pacientes fueron asignados a dos grupos: en uno se indicó tratamiento con 40 mg de telmisartán y en el otro, placebo. Todos los sujetos debieron permanecer en reposo durante 2 horas. La reducción de la PA durante el reposo fue similar con respecto a la registrada en pacientes que usaron antihipertensivos. Igualmente, en el estudio REHASE, el 32% de los pacientes respondió al reposo (con una reducción del 20% de la presión arterial media [PAM] inicial), sin necesidad de la administración de antihipertensivos. La evidencia es más pronunciada aún para individuos con síntomas vinculados con hiperactividad autonómica por intoxicación por anfetaminas, metanfetaminas o cocaína. Clínicamente, estos enfermos presentan HTA, temblor, agitación, convulsiones y, eventualmente, accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio o disección aórtica. En este contexto está indicado el tratamiento con BZD desde el inicio (lorazepam o midazolam intramuscular y diazepam por vía intravenosa).

Para pacientes que requieren tratamiento antihipertensivo adicional se recomienda el uso de fentolamina, un agente bloqueante alfa competitivo para uso intravenoso, o de nicardipina, nitroprusiato o clonidina. En individuos con isquemia coronaria asociada con el consumo de cocaína se recomienda agregar aspirina y BZD al tratamiento con nitroglicerina.

+ Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## Utilización crónica y efectos a largo plazo sobre la presión arterial

En un trabajo publicado en 2018, aleatorizado y a doble ciego, se evaluaron 25 pacientes de entre 65 y 74 años, sanos, que fueron tratados con diazepam 5 mg o placebo administrado por la noche. Al final de 4 semanas, los valores de PA registrados en consultorio o con monitorización ambulatoria continua de la PA (MAPA) no variaron. Sin embargo, durante la noche, la PA y la frecuencia cardíaca fueron más elevadas en el grupo de diazepam, respecto del grupo placebo.

Los pacientes asignados a BZD presentaron aumento de la frecuencia cardíaca por la mañana; durante la tarde y las primeras horas de la noche, los valores de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y frecuencia cardíaca fueron similares en ambos grupos. Los efectos probablemente dependan del mayor impulso simpático mediado por el diazepam, y de una disminución del tono vagal, y podrían ser clínicamente relevantes en relación con el aumento de la PA y de la frecuencia cardíaca, como factores predictivos independientes de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

En otro ensayo se analizó la asociación entre el consumo crónico de BZD (3 meses); en los modelos con ajuste por sexo, edad, número de medicamentos antihipertensivos y comorbilidades se demostró mayor reducción de la PAS y la PAD de 24 horas en el grupo asignado a BZD, con reducción similar para los fármacos de vida media corta y larga. Sin embargo, la mortalidad total y los eventos cardiovasculares fueron similares en ambos grupos.

En un estudio de 2021 se analizaron los parámetros cardiovasculares (PAS, PAD y frecuencia cardíaca de 24 h) luego de 2 semanas de tratamiento con alprazolam y lorazepam en pacientes hipertensos leves. Se comparó el efecto de alprazolam respecto de placebo, lorazepam respecto de placebo, y placebo respecto de placebo, en un período de 2 semanas cada uno. Luego de cada período de tratamiento se realizó MAPA. No se observaron cambios en los valores de PAS, PAD y frecuencia cardíaca de 24 h entre los pacientes; la excepción fue la PAD nocturna, significativamente más elevada en el contexto del uso de lorazepam.

En otra investigación con pacientes de 60 años o más, la utilización regular de BZD se asoció significativamente con menor PAS y PAD, mientras que en los más jóvenes las BZD no se vincularon de manera significativa con la PA. Si bien la mortalidad no estuvo incrementada en los usuarios de BZD, los hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que los sujetos de edad avanzada pueden tener riesgo aumentado de caídas, fracturas o síncope.

En un estudio retrospectivo de 2020 con 538 pacientes mayores de 60 años, de los cuales el 6% tomaba regularmente BZD, el uso de estos agentes se asoció con mayor caída de la PAS a los 10 segundos de incorporarse a la posición de pie, independientemente del sexo, la edad, el uso de fármacos antihipertensivos concomitantes y el nivel de fragilidad. Por lo tanto, las personas mayores que toman BZD pueden tener mayor riesgo de hipotensión ortostática.

## Conclusión

Las BZD son fármacos psiquiátricos usados con mucha frecuencia; estos agentes deben ser utilizados para

el tratamiento de los trastornos de ansiedad y bajo supervisión médica. Su empleo como antihipertensivo debería limitarse a los casos en los cuales el aumento de la PA es consecuencia del uso de fármacos simpaticomiméticos o en los casos en los que la elevación de la PA no se asocia con daño de órgano blanco. Las BZD no son fármacos inocuos; según la *American Geriatrics Society*, el uso de BZD debería evitarse en pacientes mayores de 65 años, por el posible aumento del riesgo de mortalidad y otras complicaciones.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172285](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172285)

## 2 - Comparación Exhaustiva del Rendimiento del Puntaje de Riesgo de Accidente Cerebrovascular: Revisión Sistemática y Metanálisis entre 6 267 728 Pacientes con Fibrilación Auricular

van der Endt V, Milders J, de Jong Y y colaboradores

Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos

[Comprehensive Comparison of Stroke Risk Score Performance: A Systematic Review and Meta-analysis Among 6 267 728 Patients with Atrial Fibrillation]

*Europace* 24(11):1739-1753, Nov 2022

En esta revisión se identificaron 19 puntajes de riesgo, junto con 329 validaciones externas y 76 actualizaciones, para predecir el accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con fibrilación auricular.

Los pacientes con fibrilación auricular (FA) tienen mayor riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico. Es por esto que reciben tratamiento preventivo con anticoagulantes. La predicción del riesgo de ACV es de gran importancia en este entorno, ya que indica el momento de iniciar el tratamiento preventivo cuando los beneficios superan los riesgos de hemorragia. Se han desarrollado numerosos puntajes de riesgo para predecir el riesgo de ACV isquémico en pacientes con FA. Los más populares son la escala CHADS<sub>2</sub> (2001) y su versión más actualizada, la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (2010). En general, las escalas de riesgo actuales tienen una capacidad predictiva limitada para predecir el ACV isquémico en pacientes con FA. Para superar estas limitaciones, se han actualizado y desarrollado nuevos puntajes de riesgo. No obstante, estos no suelen ser sometidos a validación externa.

El objetivo de la presente investigación fue comparar de forma exhaustiva todos los puntajes disponibles de riesgo de ACV isquémico en pacientes con FA. Además, se analizaron sus validaciones externas, actualizaciones, calidad metodológica y rendimiento predictivo.

## Métodos

Se realizó una revisión sistemática con metanálisis de estudios que desarrollaron, validaron o actualizaron puntajes de riesgo de ACV isquémico en pacientes adultos con FA. La búsqueda bibliográfica se efectuó en PubMed y *Web of Science* en mayo de 2021. Los datos fueron extraídos de forma independiente. El rendimiento predictivo se evaluó mediante medidas estadísticas de

discriminación y calibración. En general, el estadístico  $C < 0.60$ ,  $0.60$  a  $0.80$  y  $> 0.80$  indica una discriminación deficiente, razonable y buena, respectivamente. Para los estudios de actualización, se extrajo el índice de reclasificación neta y la mejora de la discriminación integrada. La calidad metodológica se evaluó con el *Prediction Model Risk of Bias Assessment Tool*. Se realizó un metanálisis de efectos aleatorios para resumir las medidas de discriminación de las escalas de riesgo originales incluidas. El riesgo de sesgo de publicación se valoró mediante gráfico en embudo. Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para valorar el efecto de la edad, el criterio de valoración (ACV isquémico, tromboembolismo u otros criterios de valoración), la etnia, la anticoagulación, el riesgo de sesgo, el riesgo de ACV isquémico, el diseño del estudio y el año de publicación, sobre las habilidades discriminatorias de los puntajes de riesgo.

## Resultados

Se analizaron en total 19 estudios que desarrollaron un puntaje de riesgo, así como 70 trabajos que validaron y 40 que actualizaron puntajes de riesgo. Como la mayoría de los estudios de actualización ( $n = 37$ , 93%) también validaron el modelo original como comparación para el modelo actualizado, se incluyó un total de 107 trabajos en los que se convalidó un puntaje de riesgo. Se observaron sesgos metodológicos en todos los estudios incluidos. Los gráficos de embudo no mostraron asimetría.

Los trabajos de desarrollo de un puntaje de riesgo de ACV isquémico en pacientes con FA fueron publicados entre 1994 y 2021. Los tamaños de muestra fueron de 705 a 52 032 pacientes. Las tasas de eventos fueron de entre 1.3% y 11.8%. El período de seguimiento varió de 0.9 a 5.5 años y 1.0 a 1.9 años en los estudios que presentaron un período de seguimiento medio y mediano, respectivamente. La mayoría de los estudios se efectuaron en pacientes caucásicos. Doce trabajos incluyeron pacientes en tratamiento anticoagulante. La mayoría de las investigaciones ( $n = 13$ ) elaboraron un puntaje de riesgo basado en puntos. En total, se utilizaron 27 predictores diferentes, de los cuales la edad ( $n = 15$ ), los antecedentes de ACV/accidente isquémico transitorio ( $n = 12$ ), la diabetes mellitus ( $n = 10$ ) y el sexo ( $n = 7$ ) fueron los más frecuentes. Trece estudios emplearon la regresión de riesgo proporcional de Cox como método de análisis estadístico para elaborar el puntaje. El horizonte de predicción varió entre 31 días y 5 años. El criterio de valoración fue ACV isquémico ( $n = 5$ ), ACV de causa no definida ( $n = 2$ ), eventos tromboembólicos ( $n = 5$ ) o combinación de eventos tromboembólicos con eventos hemorrágicos ( $n = 7$ ). Se informó discriminación en 16 estudios, con un estadístico C que varió de 0.6138 a 0.86. Los puntajes ABC, GARFIELD-AF, ACTS y GARFIELD-AF II, mostraron una calibración adecuada (riesgos observados frente a esperados). La estadística de Hosmer-Lemeshow no mostró pruebas de calibración deficiente para los puntajes ACTS, ATRIA, HELT-E2S2 y ABCD.

Sesenta de los 107 estudios validaron distintos puntajes, lo que resultó en un total de 327 validaciones. En total, se registraron 359 373 eventos en 6 267 728 pacientes. La mayoría de las validaciones se realizaron con la  $CHA_2DS_2$ -VASc ( $n = 147$ ) y la CHADS<sub>2</sub> ( $n = 75$ ). Para

los puntajes más nuevos, el número de validaciones externas fue limitado. La mayoría de los criterios de valoración ( $n = 66$ ) se definieron como ACV isquémico o eventos tromboembólicos. Casi todos los trabajos validaron el puntaje de riesgo en la población caucásica. La discriminación se presentó en todos los estudios ( $n = 107$ ) e indicó una discriminación de deficiente a razonable y, en casos excepcionales, buena. Para los puntajes de riesgo desarrollados después de la publicación de la escala  $CHA_2DS_2$ -VASc, la discriminación fue no inferior a 0.60 en los estudios de validación. Las escalas CHADS<sub>2</sub> modificada, ABC y GARFIELD-AF mostraron mejor calibración que la escala  $CHA_2DS_2$ -VASc.

Los estudios de actualización se centraron en la escala  $CHA_2DS_2$ -VASc, la escala CHADS<sub>2</sub>, o ambas. A excepción de siete puntajes, todos se actualizaron agregando uno o más predictores al puntaje original, como por ejemplo biomarcadores sanguíneos o urinarios, características ecocardiográficas, marcadores electrocardiográficos, genéticos o nivel socioeconómico. Para la escala  $CHA_2DS_2$ -VASc, la discriminación estuvo disponible para 49 actualizaciones (89%), el estadístico C mejoró para todas menos tres actualizaciones, en comparación con la escala original. Para la escala CHADS<sub>2</sub>, la discriminación se presentó en 17 actualizaciones (80%), el estadístico C mejoró para todas las actualizaciones excepto cuatro, en comparación con la escala original.

Para diez puntajes ( $CHA_2DS_2$ -VASc, CHADS<sub>2</sub>, AFI, Framingham, ATRIA, SPAF, ABC, CHADS<sub>2</sub> modificada, GARFIELD-AF y GARFIELD-AF II) se calculó el estadístico C agrupado en un metanálisis de efectos aleatorios. El estadístico C agrupado varió de 0.598 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.558 a 0.636, 12 validaciones) para la escala AFI a 0.715 (IC 95%: 0.674 a 0.754, 10 validaciones) para la escala CHADS<sub>2</sub> modificada. El estadístico C agrupado fue 0.644 (IC 95%: 0.635 a 0.653) y 0.658 (IC 95%: 0.644 a 0.672) para las escalas  $CHA_2DS_2$ -VASc y CHADS<sub>2</sub>, respectivamente. Todos los puntajes de riesgo que se elaboraron después de la publicación de la  $CHA_2DS_2$ -VASc demostraron mejores habilidades discriminativas en comparación con este. La escala ATRIA tuvo un rendimiento discriminativo superior en comparación con la CHADS<sub>2</sub> y la  $CHA_2DS_2$ -VASc. Sin embargo, las diferencias en el estadístico C agrupado fueron marginales y todas se correspondieron con un rendimiento deficiente a razonable.

Los resultados de la mayoría de los análisis de sensibilidad no mostraron diferencias significativas, lo que indica que la edad, la anticoagulación, el origen étnico, el riesgo de sesgo, el riesgo de ACV isquémico preespecificado y el año de publicación no tienen efecto o solo tienen un efecto limitado en la mayoría de las habilidades discriminatorias de las puntuaciones de riesgo. No obstante, cuando se analizaron diferentes criterios de valoración, la escala CHADS<sub>2</sub> modificada mostró mejores habilidades discriminativas para el resultado de ACV isquémico (0.749; IC 95%: 0.710 a 0.785), en comparación con el resultado de tromboembolismo (0.626; IC 95%: 0.561 a 0.686), lo que indica que el estadístico C original agrupado de la escala

CHADS<sub>2</sub> modificada (0.715; IC 95%: 0.674 a 0.754) podría ser una subestimación del verdadero desempeño de los puntajes en la predicción de ACV isquémico únicamente. En lo referido al diseño del estudio, los observacionales mostraron un rendimiento predictivo ligeramente mejor que los ensayos controlados aleatorizados.

### Discusión

Se identificaron 19 puntajes originales de riesgo de ACV isquémico en pacientes con FA, que se validaron en total 327 veces y se actualizaron 76 veces, casi todas con la CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc o la CHADS<sub>2</sub>. Todos los puntajes de riesgo demostraron un rendimiento discriminatorio similar, de bajo a razonable, pero los puntajes más nuevos mostraron mejores habilidades discriminatorias que los publicados antes de 2010, con la excepción de la escala CHADS<sub>2</sub> modificada publicada en 2008, que mostró en general las mejores habilidades discriminatorias. Las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y CHADS<sub>2</sub> fueron las únicas que se actualizaron, y estas actualizaciones presentaron mejor poder de discriminación que las originales.

Es importante destacar que la información sobre la calibración se omitió en casi todos los estudios que elaboraron, validaron o actualizaron un puntaje de riesgo. La calibración y la concordancia entre el riesgo previsto y el observado es un elemento clave en la evaluación del puntaje del riesgo y puede llevar a la clasificación errónea del paciente. Además, se observaron sesgos metodológicos en todos los estudios.

Por último, debe tenerse en cuenta que tanto las actualizaciones como los nuevos puntajes de riesgo no han sido validados de forma externa. Los resultados del presente estudio confirman las capacidades discriminatorias modestas de las escalas de riesgo de ACV isquémico en pacientes con FA. Estas se hallan relacionadas con numerosos factores, como las diferencias en los diseños de los trabajos, los métodos de medición y la combinación de casos de estudio.

### Conclusiones

En la actualidad existen numerosas escalas y puntajes de riesgo de ACV isquémico en pacientes con FA. En general, estos tienen un rendimiento predictivo similar, de malo a razonable. En comparación con la CHADS<sub>2</sub> y la CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, las escalas de riesgo más recientes y las actualizaciones mostraron mejor discriminación y, por lo tanto, podrían considerarse para su uso en la práctica clínica. Se necesitan validaciones externas para evaluar el poder de discriminación, pero especialmente la calibración de estas nuevas escalas de riesgo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/172286](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/172286)

## 3 - Características y Evolución Clínica de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Hallazgos del PARADIGM-HF

Ehteshami-Afshar S, Mooney L, Hawkins N y colaboradores

Yale University School of Medicine, New Haven, EE.UU.; University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

*[Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Insights from PARADIGM-HF]*

Journal of the American Heart Association 10(4):1-16, Feb 2021


*En pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asocia con riesgo más alto de internación por IC y de mortalidad por causas cardiovasculares y por cualquier causa. La EPOC también aumenta el riesgo de internaciones por causa cardiovascular y no cardiovascular.*

El abordaje óptimo de la insuficiencia cardíaca (IC) se basa en la enfermedad subyacente y las comorbilidades asociadas. La prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está en aumento; se estima que será la tercera causa de mortalidad en el mundo hacia 2030. Aproximadamente un tercio de los pacientes no seleccionados con IC tienen simultáneamente EPOC, especialmente en relación con el tabaquismo, un factor conocido de riesgo de IC y de EPOC. La exposición acumulada al tabaco se ha asociado con la incidencia de IC y de remodelado ventricular, pero el efecto de la EPOC como factor independiente de contribución en la IC se conoce mucho menos.

La falta de uso de betabloqueantes (BB) en pacientes con IC, fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (FEVIr) y EPOC sería uno de los factores involucrados en los índices más altos de mortalidad y de internación entre los sujetos con EPOC, respecto de las personas con IC sin EPOC. De hecho, se suele considerar que los BB son mal tolerados por los pacientes con EPOC, un fenómeno que pone de manifiesto la necesidad de disponer de terapias alternativas para enfermos con estas características. Un avance terapéutico en este sentido ha sido la introducción de los inhibidores de neprilisina, usados en combinación con los bloqueantes de los receptores de angiotensina. Sin embargo, los posibles beneficios de los inhibidores de neprilisina, en pacientes con IC con FEr (ICFEr) y EPOC (y especialmente en aquellos con hipertensión pulmonar concomitante) no se conocen con exactitud, ya que los hallazgos no han sido concluyentes.

La información en conjunto motivó la hipótesis de que la menor actividad de neprilisina podría contribuir al remodelado vascular adverso pulmonar en sujetos con EPOC. No obstante, la inhibición de la neprilisina se asoció con reducción aguda de la presión en la arteria pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar; en estudios recientes, el uso de sacubitril/valsartán (S/V) se asoció con reducción de la presión en la arteria pulmonar y con mejoría de la función del ventrículo derecho.

El estudio *Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Blocker-Nepriylisin Inhibitor with Angiotensin-Converting Enzyme to Determine Impact on Global Mortality*

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

and Morbidity in Heart Failure (The PARADIGM-HF) se realizó en una amplia cohorte contemporánea de pacientes con IC y EPOC, con la finalidad de conocer la interacción entre ambas entidades, de conocer los efectos del tratamiento con S/V en pacientes con EPOC y de identificar posibles áreas pasibles de mejoras terapéuticas.

## Pacientes y métodos

El estudio PARADIGM-HF fue una investigación aleatorizada y a doble ciego para la comparación de la eficacia y la seguridad en el largo plazo del enalapril y de S/V en pacientes con IC sintomática crónica y FEVlr. Para el estudio se reclutaron pacientes con IC y clase II a IV de la *New York Heart Association*, FEVI  $\leq$  40% (modificada a  $\leq$  35% durante el estudio), y niveles plasmáticos de péptido natriurético tipo B (BNP)  $\geq$  150 pg/ml, o de fragmento aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP)  $\geq$  600 pg/ml. Los niveles requeridos en pacientes internados por IC en los 12 meses previos fueron más bajos (BNP  $\geq$  100 pg/ml o NT-proBNP  $\geq$  400 pg/ml).

Los pacientes que toleraron el tratamiento con enalapril y S/V en las dosis deseadas durante el período previo a la inclusión fueron asignados de manera aleatoria y a doble ciego a tratamiento con enalapril, en dosis de 10 mg dos veces por día, o a S/V en dosis de 97/103 mg, respectivamente, dos veces por día. La mediana del seguimiento fue de 27 meses. Para los pacientes con EPOC se tuvo específicamente en cuenta el antecedente de tabaquismo y las inmunizaciones.

El criterio principal de valoración fue el parámetro integrado por la mortalidad por causas cardiovasculares y la primera internación por IC. Los criterios secundarios de valoración fueron la mortalidad por causas cardiovasculares, la internación por IC y la mortalidad por cualquier causa. Se analizaron por separado los decesos por muerte súbita o por agravamiento de la IC.

Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de Wilcoxon, de la *t* de Student o de *chi* al cuadrado, según el caso. Todos los análisis se realizaron en la población con intención de tratamiento. Se estimaron los índices de eventos sin ajuste por cada 100 paciente-años, según la presencia o ausencia de EPOC. Los índices acumulados de eventos se estimaron con curvas de Kaplan-Meier y se compararon con pruebas de orden logarítmico. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos. Mediante modelos proporcionales de Cox se estimaron los *hazard ratio* (HR). Se calcularon los índices de incidencia (*incidence rate ratio* [IRR]) crudos y ajustados.

## Resultados

En total, 1080 de los 8399 pacientes reclutados (12.9%) tenían diagnóstico de EPOC; en 879 de ellos el diagnóstico tenía más de año. En comparación con los pacientes sin EPOC, los sujetos con EPOC eran de más edad y con mayor frecuencia de sexo masculino y de raza blanca, y presentaron mayor índice de masa corporal. Los pacientes con EPOC también tuvieron más morbilidad cardíaca y no cardíaca.

## Características de la IC

Más pacientes con EPOC tuvieron clase funcional III de la *New York Heart Association* (35.9% respecto de

22.3%) y antecedente reciente de internación por IC (70.3%, respecto de 61.7% entre los individuos sin EPOC;  $p < 0.001$  en ambos casos). Además, los pacientes con EPOC presentaron más signos de congestión (edemas periféricos [26.5% y 20.0%] y crepitantes [11.2% y 7.4%, en el mismo orden];  $p < 0.001$  en todos los casos). Los pacientes con EPOC tuvieron más indicios de enfermedad coronaria, puntaje más bajo en el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score* (KCCQ-CSS;  $p < 0.001$ ) y mediana más alta de niveles de NT-proBNP ( $p = 0.01$ ). Asimismo, el bloqueo de rama izquierda fue más frecuente en pacientes con EPOC (22.2%, en comparación con 19.7%, respectivamente;  $p = 0.05$ ).

## Mediciones de laboratorio y biomarcadores cardiovasculares

Los pacientes con EPOC tuvieron niveles séricos más altos de creatinina, mayor recuento de glóbulos blancos y de neutrófilos, y cociente más elevado de neutrófilos y linfocitos ( $p < 0.001$  para todas las comparaciones). Los sujetos con EPOC también presentaron concentración significativamente más elevada de troponina T ultrasensible, molécula 1 de daño renal y factor de diferenciación de crecimiento 15, respecto de los sujetos sin EPOC.

## Tratamiento cardiovascular basal

El tratamiento farmacológico basal fue similar en los dos grupos; las excepciones fueron las siguientes: los BB se indicaron con menor frecuencia en los sujetos con EPOC (86.5% y 94.0% en pacientes sin EPOC;  $p < 0.001$ ), mientras que el uso de diuréticos y de anticoagulantes fue más común en pacientes con EPOC (84.6% respecto de 79.6%;  $p < 0.001$ ; y 35.6% respecto de 31.4%;  $p = 0.01$ , en el mismo orden). Los índices de vacunación contra la influenza fueron globalmente bajos, pero más elevados entre los pacientes con EPOC, respecto de los individuos sin EPOC (27.8% y 20.1%, respectivamente;  $p < 0.001$ ).

## Tratamiento basal respiratorio

Globalmente, el 23% de los pacientes con EPOC recibían un fármaco, el 15% usaba dos agentes y el 8% recibía tres. Los fármacos utilizados con mayor frecuencia fueron los antagonistas muscarínicos (24%), los agonistas adrenérgicos beta-2 (16%), un corticoide (11%), una teofilina (8%) y otros productos (16%).

## Evolución clínica de pacientes con EPOC respecto de sujetos sin EPOC

**Análisis de tiempo hasta el primer evento.** La EPOC se asoció con riesgo significativamente más alto de todos los criterios de valoración: HR sin ajuste para el criterio principal de valoración de 1.33 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.18 a 1.50); HR para la mortalidad por causas cardiovasculares de 1.29 (IC 95%: 1.10 a 1.51); HR para la internación por IC de 1.48 (IC 95%: 1.27 a 1.72), y HR para la mortalidad por cualquier causa de 1.33 (IC 95%: 1.16 a 1.53). En los modelos con ajuste, el riesgo del criterio principal de valoración y de internación por IC permaneció significativamente más alto en pacientes con EPOC (18% y 32% más altos, respectivamente); en cambio, el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares y por cualquier causa se atenuó y dejó de ser significativo.

**Causa de internación y de muerte.** La EPOC se asoció con riesgo significativamente aumentado de internación

por causas cardiovasculares y por otras causas, con HR sin ajuste de 1.29 (IC 95%: 1.16 a 1.44) y de 1.63 (IC 95%: 1.45 a 1.84), respectivamente. Luego del ajuste por otras variables predictivas, el riesgo de internación por causas cardíacas y no cardíacas se mantuvo significativamente más alto entre los pacientes con EPOC (17% y 45% más altos, respectivamente). El riesgo de muerte por agravamiento de la IC y de muerte súbita no difirió de manera significativa entre los grupos. Sin embargo, el riesgo de mortalidad por causas no cardiovasculares fue más alto en los pacientes con EPOC: HR sin ajuste de 1.51 (IC 95%: 1.12 a 2.03); HR ajustado de 1.27 (IC 95%: 0.94 a 1.71).

**Internaciones totales por IC.** Durante una mediana de seguimiento de 27 meses, 216 de 1080 pacientes con EPOC (20.0%) fueron internados por IC (377 internaciones en total). Entre los 7319 enfermos sin EPOC, 979 (13.4%) fueron internados por IC (1553 internaciones en total). El IRR ajustado para todas las internaciones fue de 1.35 (IC 95%: 1.12 a 1.63). Entre los pacientes con EPOC, 132 (12.2%) debieron ser internados por IC en una ocasión, 54 (5.0%) tuvieron dos internaciones (108 en total) y 30 (2.8%) debieron ser hospitalizados en tres ocasiones o más (137 internaciones en total). Los valores y porcentajes correspondientes en pacientes sin EPOC fueron de 653 (8.9%), 199 (2.7%) y 127 (1.7%), respectivamente.

**Análisis de las internaciones por todas las causas cardiovasculares y por cualquier causa.** Durante una mediana de seguimiento de 27 meses se produjeron 1523 internaciones en total en pacientes con EPOC y 6094 hospitalizaciones en sujetos sin EPOC. Se registraron 632 (41.5%) internaciones por causas no cardiovasculares en pacientes con EPOC, y 2110 (34.6%) en individuos sin EPOC. El IRR con ajuste para las internaciones por causas cardiovasculares en pacientes con EPOC, respecto de aquellos sin EPOC, fue de 1.30 (IC 95%: 1.14 a 1.48). El IRR ajustado para las internaciones no cardiovasculares en pacientes con EPOC, respecto de sujetos sin EPOC, fue de 1.67 (IC 95%: 1.44 a 1.92), en tanto que el IRR para las hospitalizaciones por cualquier causa fue de 1.43 (IC 95%: 1.29 a 1.59).

**KCCQ-CSS.** En promedio, el puntaje total en el KCCQ-CSS se deterioró entre el inicio y los ocho meses. La reducción promedio fue significativamente más pronunciada en pacientes con EPOC, respecto de aquellos sin EPOC ( $p < 0.001$ ). Un porcentaje significativamente más alto de individuos con EPOC refirió un deterioro clínicamente relevante ( $\geq 5$  puntos) en el *KCCQ-Total Symptom Score* (32.6%), respecto del grupo sin EPOC (28.1%; *odds ratio* [OR] sin ajuste de 1.16, IC 95%: 1.01 a 1.34). Menos pacientes con EPOC presentaron aumentos clínicamente importantes en el KCCQ-CSS (25.0% y 27.0%, respectivamente; OR sin ajuste de 0.68; IC 95%: 0.58 a 0.80).

#### **Efectos del tratamiento con S/V respecto del uso de enalapril**

Si bien los beneficios del uso de S/V en comparación con el tratamiento con enalapril parecieron atenuarse, especialmente en relación con los eventos fatales, no se observaron interacciones significativas entre el estado de EPOC y el efecto de la terapia sobre la internación o la mortalidad. Tampoco se encontraron asociaciones entre el estado de la EPOC y el tratamiento sobre el KCCQ-CSS o los niveles promedio de NT-proBNP a los ocho meses.

## **Conclusión**

Los resultados del estudio PARADIGM-HF indican que, en pacientes con IC, la presencia simultánea de EPOC se asocia con menor uso de BB y con peor estado general; además, la EPOC fue un factor predictivo independiente de internaciones por causas no cardiovasculares y por causas cardiovasculares. El tratamiento con S/V fue beneficioso en este subgrupo de pacientes de alto riesgo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172292](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172292)

## **4 - Estrategia de Control Sistemático y Precoz del Ritmo Cardíaco en Pacientes con Fibrilación Auricular Sintomática o Asintomática: El Estudio EAST-AFNET 4**

Willems S, Borof K, Kirchhof P y colaboradores

Semmelweis University Campus Hamburg; University Medical Center Hamburg, Hamburg; Partner Site Hamburg/Kiel/Luebeck, Berlín, Alemania

[Systematic, Early Rhythm Control Strategy for Atrial Fibrillation in Patients with or without Symptoms: The EAST-AFNET 4 Trial]

European Heart Journal 43(12):1219-1230, Mar 2022

*Los hallazgos de este estudio apoyan la iniciación sistemática y precoz del tratamiento para control del ritmo cardíaco en todos los pacientes con fibrilación auricular y enfermedad cardiovascular concurrente, independientemente de sus síntomas.*

La fibrilación auricular (FA) es una de las causas principales de muerte por causa cardiovascular, de accidente cerebrovascular (ACV) y de insuficiencia cardíaca (IC), aun con tratamiento óptimo. Alrededor de un tercio de los pacientes con FA son asintomáticos, en general personas de edad avanzada con formas crónicas de FA. La FA asintomática se asocia con tasas de ACV, de eventos cardiovasculares y de muerte por causa cardíaca similares a la FA sintomática, y algunos datos sugieren que la mortalidad de los pacientes asintomáticos puede ser incluso mayor que la de aquellos sintomáticos, lo que subraya la necesidad de identificar y de tratar a los primeros.

Las recomendaciones vigentes indican anticoagulación y tratamiento de las complicaciones cardiovasculares en todos los pacientes con FA, mientras que los antiarrítmicos están circunscriptos a los sujetos sintomáticos. Sin embargo, el estudio EAST-AFNET 4 y el ensayo previo ATHENA sugieren que el control del ritmo cardíaco reduce los eventos cardiovasculares y las complicaciones en pacientes con FA asignados aleatoriamente para recibir tratamiento precoz de control del ritmo cardíaco (EAST-AFNET 4) o dronedarona (ATHENA).

Este estudio tuvo el objetivo de determinar el beneficio clínico del tratamiento precoz y sistemático de control del ritmo cardíaco en pacientes con FA asintomática.

### **Pacientes y métodos**

El análisis estadístico de este estudio fue preespecificado dentro del plan metodológico de análisis de la base de datos del ensayo EAST-AFNET 4. Este fue una investigación internacional, de grupos paralelos, abierta, con enmascaramiento de resultados y de evaluación (PROBE),



sobre individuos con diagnóstico de FA  $\leq 1$  año antes del inicio del protocolo; los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento precoz de control del ritmo cardíaco (antiarrítmicos o ablación) o cuidados habituales. Los controles clínicos se hicieron después del alta, al año y a los 2 años de seguimiento. Los pacientes se clasificaron sobre la base del puntaje EHRA en asintomáticos (EHRA I), sintomáticos leves (EHRA II) y sintomáticos graves (EHRA III o IV).

El criterio principal de valoración fue un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, ACV e internación por IC o por síndrome coronario agudo. Los criterios secundarios de valoración incluyeron días de internación por año, ritmo cardíaco, cambios en los síntomas, función ventricular izquierda y calidad de vida. Las variables se analizaron con el criterio de tiempo hasta el evento.

Los datos se presentan como medias con desviaciones estándar o como valores absolutos y porcentajes. Se utilizaron modelos de efectos aleatorios (regresión lineal mixta y regresión logística) para comparar los datos. Los análisis de subgrupos se efectuaron en términos de interacción. El criterio principal de ración y sus componentes individuales se analizaron con modelos de regresión de Cox. Los efectos de los tratamientos se expresan como *hazard ratios* (HR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los criterios secundarios de valoración se analizaron con un modelo binomial negativo mixto; el efecto del tratamiento se expresa como cociente de la tasa de incidencia, con IC 95%. Los valores faltantes se estimaron con el método de imputaciones múltiples; los efectos del tratamiento se expresan como diferencias de medias ajustadas, con IC 95%.

## Resultados

El grupo de estudio estuvo formado por 2633 pacientes, provenientes de 135 centros de 11 países europeos, entre 2011 y 2016. No se analizaron los individuos sin datos basales. Al inicio del protocolo, el 30.4% de los pacientes (801/2633) estaba asintomático (puntaje EHRA I); la media de edad era 71.3 años y el 37.5% eran mujeres. El 69.6% de los pacientes (1832/2633) era sintomático (EHRA II: 1358; EHRA III: 447; EHRA IV: 27).

Los sujetos asintomáticos tendieron a ser de mayor edad, con predominio masculino, con menos IC y con mayor cantidad de ACV; tendieron a ser incorporados por un primer episodio de FA, y la presencia de FA paroxística fue infrecuente.

La mayoría de los pacientes asintomáticos recibían anticoagulación oral al inicio, en proporción similar a la de los individuos sintomáticos; en comparación con estos últimos, los pacientes asintomáticos mostraron menos uso de betabloqueantes ( $p = 0.004$ ) y de digitálicos ( $p = 0.01$ ), y mayor uso de estatinas ( $p < 0.001$ ).

De los 801 pacientes asintomáticos, 395 fueron asignados a control precoz del ritmo cardíaco, y 406 a cuidados habituales. El 19.0% de los individuos asintomáticos (75/395) recibió ablación de la FA dentro de los 2 años de inicio del estudio, en comparación con el 19.3% (176/910) de los pacientes sintomáticos ( $p = 0.672$ ). Al cabo de los 2 años de seguimiento, el 59.3% de los pacientes asintomáticos recibían aún tratamiento de control del ritmo cardíaco, frente al 64.8% de los sintomáticos. El criterio principal de valoración

ocurrió en 79/395 pacientes asintomáticos asignados a control precoz del ritmo cardíaco, y en 97/406 pacientes asintomáticos asignados a cuidados habituales (HR = 0.76, IC 95%: 0.57 a 1.03;  $p = 0.848$ ). No se hallaron diferencias en los días de internación entre individuos con distinta gravedad de síntomas y con diferentes tratamientos.

A los 24 meses, el 78.9% (255/323) de los pacientes asintomáticos en el grupo de control precoz del ritmo cardíaco presentaban ritmo sinusal, frente al 52.3% (170/325) de aquellos con cuidados habituales ( $p < 0.001$ ). La mayoría de los individuos inicialmente asintomáticos permanecieron así; el 21% (144/687) de los pacientes asintomáticos al inicio se volvieron sintomáticos en los 2 años de seguimiento, sin diferencia según el tratamiento recibido. A la inversa, en los sujetos inicialmente sintomáticos, los síntomas tendieron a disminuir con el tiempo; el 60.3% de los enfermos sintomáticos se volvieron asintomáticos durante el seguimiento.

## Discusión y conclusiones

Los autores señalan los principales hallazgos del estudio: 1) los pacientes con FA asintomática y aquellos con FA sintomática comparten numerosas características clínicas (similar riesgo de ACV, comorbilidades, etc.); 2) la anticoagulación y el tratamiento de las complicaciones cardiovasculares concomitantes fue similar en los pacientes asintomáticos y en los sintomáticos; 3) los individuos asintomáticos asignados aleatoriamente en el estudio EAST-AFNET 4 recibieron un tratamiento de control del ritmo cardíaco casi idéntico al de los pacientes sintomáticos; 4) el efecto del tratamiento de control del ritmo cardíaco sobre las complicaciones cardiovasculares en pacientes con FA asintomática es similar al de los sujetos sintomáticos, y no es afectado por la gravedad de los síntomas.

Para los autores, los hallazgos de este estudio apoyan la iniciación sistemática y precoz del tratamiento para control del ritmo cardíaco en todos los pacientes con FA y enfermedad cardiovascular concurrente, independientemente de sus síntomas. Las recomendaciones actuales indican este tratamiento solo en los pacientes con FA sintomáticos, aunque la evidencia recogida en la investigación reciente desafía este concepto.

Los efectos positivos del control precoz del ritmo cardíaco no se asociaron en este estudio con mejoría en la calidad de vida, ni en pacientes asintomáticos ni en sintomáticos. Los autores señalan que un porcentaje de los individuos asignados a "cuidados habituales" recibieron tratamientos de control del ritmo cardíaco.

Los autores mencionan algunas limitaciones del estudio: 1) a pesar de que el estudio EAST-AFNET 4 fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado, no tuvo la potencia suficiente para detectar diferencias en el análisis de pacientes asintomáticos; 2) la evaluación de la gravedad de los síntomas fue hecha mediante el puntaje EHRA, un instrumento validado pero genérico, con limitaciones para poder captar todos los síntomas relacionados con la FA.

En conclusión, los resultados del estudio EAST-AFNET 4 apoyan los beneficios de un abordaje sistemático y precoz para el tratamiento de la FA en pacientes asintomáticos con enfermedad cardiovascular.

## 5 - Efectos Cardíacos del Sacubitril/Valsartán en Relación con la Edad

Murphy S, Ward J, Januzzi J y colaboradores

**JACC. Heart Failure** 10(12):976-988, Dic 2022

El sacubitril/valsartán (S/V) es un inhibidor del receptor de angiotensina y neprilisina, asociado con reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y fracción de eyección reducida (ICFEr). En la actualidad, este fármaco se considera un componente importante de la terapia médica dirigida según diferentes guías. Sin embargo, y a pesar de los beneficios establecidos, numerosos estudios indicaron que S/V se utiliza poco en pacientes de edad avanzada con indicaciones precisas, fenómeno que podría relacionarse con la preocupación por la tolerabilidad y los beneficios clínicos en esta población de enfermos, habitualmente con más comorbilidades respecto de los pacientes que se incluyen en los ensayos clínicos.

Existen diferencias sustanciales en los mecanismos fisiopatogénicos que participan en la IC en relación con la edad, de modo que las respuestas a los fármacos también podrían diferir en pacientes de distintos grupos etarios. La edad avanzada es un factor conocido de riesgo de remodelado cardíaco; los pacientes de edad avanzada tienen menos probabilidades de responder con remodelado cardíaco inverso en el contexto del tratamiento farmacológico óptimo; debe recordarse que la IC predomina en individuos de más de 65 años.

En el estudio *Effects of Sacubitril/Valsartan Therapy on Biomarkers, Myocardial Remodeling and Outcomes (PROVE-HF)*, el tratamiento con S/V se asoció con reducción de los biomarcadores cardiovasculares asociados con el remodelado cardíaco, y con mejoras de los índices de remodelado cardíaco y del estado de salud. Los beneficios ocurrieron de manera independiente del sexo y de la edad. El índice elevado de reclutamiento de pacientes de edad avanzada (alrededor del 24% tenía  $\geq 75$  años) fue una ventaja importante del estudio PROVE-HF. En el contexto de dicha investigación, el objetivo de este estudio fue determinar los efectos de S/V sobre los biomarcadores cardíacos, el estado de salud –valorado con el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 overall summary (KCCQ-23-OS)*– y los parámetros ecocardiográficos de remodelado cardíaco inverso, en relación con la edad.

El estudio fue de 52 semanas, multicéntrico, abierto y de un único grupo, en el cual se analizaron 794 pacientes con ICFEr que comenzaron tratamiento con S/V, con el objetivo de alcanzar la dosis de 97/103 mg, respectivamente, dos veces por día. Se tomaron muestras de sangre en diferentes momentos para la medición de los niveles del fragmento aminoterminal de propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP, por su sigla en inglés), troponina T ultrasensible (*high-sensitivity troponin T*)

(hs-cTnT)) y supresor soluble de tumorigenicidad (*soluble suppressor of tumorigenicity 2 [sST2]*). Los pacientes fueron sometidos a ecocardiografía transtorácica al inicio y a los 6 y 12 meses, para la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), el índice de volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo (LVEDVi, por su sigla en inglés), el índice del volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo (LVESVi, por su sigla en inglés) y el índice de volumen de la aurícula izquierda (LAVi, por su sigla en inglés).

Los criterios principales de valoración para el presente análisis *post hoc* del estudio PROVE-HF fueron los cambios longitudinales en los biomarcadores cardiovasculares y las mediciones de estado de salud y de remodelado cardíaco inverso en pacientes tratados con S/V en relación con la edad. También se analizaron posibles diferencias en la incidencia de hipotensión arterial, agravamiento de la insuficiencia renal e hiperpotasemia. Se realizaron análisis en pacientes de menos de 65 años, de entre 65 y 74 años y de 75 años o más.

Las variables categóricas se compararon con pruebas de chi al cuadrado, en tanto que los datos numéricos se evaluaron con análisis de varianza. Los cambios longitudinales en los criterios de valoración se compararon entre los grupos de edad con modelo de varianza, con la respuesta en escala logarítmica y con la edad como efecto fijo. Para los cambios en los parámetros ecocardiográficos y del puntaje del KCCQ-23 OS se usaron los valores promedio de los cuadrados mínimos, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron significativos.

En el estudio PROVE-HF se analizaron 794 pacientes, 226 de ellos de sexo femenino (28.5%). La edad promedio fue de 65.1 años; 369 (46.5%) personas tenían  $< 65$  años, 237 (29.8%) tenían entre 65 y 74 años y 188 (23.7%) tenían  $\geq 75$  años. Las edades promedio en cada categoría fueron de 54.5, 69.6 y 80.4 años, respectivamente.

Si bien la mayoría de los pacientes recibía tratamiento según las especificaciones de las diferentes guías, los pacientes de edad avanzada recibieron con menor frecuencia inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de los receptores de angiotensina (79.9%, respecto de 75.1%, respecto de 68.6%;  $p = 0.01$ ) y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (45%, respecto de 34.6%, respecto de 23.4%;  $p < 0.001$ ) en el momento del reclutamiento.

La dosis deseada de S/V de 97 y 103 mg, respectivamente, dos veces por día se logró en 516 pacientes (65%) de la totalidad de la cohorte.

En comparación con los sujetos de menos de 65 años o de entre 65 y 74 años, menos participantes  $\geq 75$  años alcanzaron la dosis deseada durante los 12 meses de tratamiento (60.9%, 65% y 55.3%, respectivamente;  $p = 0.003$ ). En comparación con los pacientes de menos de 65 años o de entre 65 y 74 años se observaron diferencias para aquellos de 75 años o más en las medianas de las concentraciones de NT-proBNP (561 ng/l, 953 ng/l y 1499 ng/l, respectivamente;  $p < 0.001$ ) y de hs-cTnT (13 ng/l, 17 ng/l y 23.5 ng/l, en el mismo orden;  $p < 0.001$ ); los valores más elevados se observaron

en los sujetos de 75 años o más. En cambio, las medianas de las concentraciones basales de sST2 fueron similares entre los 3 grupos por edad ( $p = 0.84$ ).

Luego de comenzado el tratamiento con S/V se produjeron reducciones significativas en las concentraciones de NT-proBNP, hs-cTnT y sST2 en todos los grupos de pacientes. Al comparar los valores basales y los obtenidos al año, la magnitud de la reducción de los niveles de la media geométrica de NT-proBNP en sujetos de edad avanzada fue significativa, pero inferior que la de aquellos más jóvenes (-45.6%, -40.2% y -30.5%;  $p = 0.02$ ); en cambio, las disminuciones de los niveles de hs-cTnT y de sST2 fueron similares en los 3 grupos.

En comparación con los pacientes de menos de 65 años o de entre 65 y 74 años, los valores promedio basales del KCCQ-23 OS fueron similares en los pacientes  $\geq 75$  años (61.2, 63.8 y 63.9 puntos respectivamente;  $p = 0.28$ ). Se observó un aumento precoz y significativo del puntaje del KCCQ-23 OS en todos los grupos de edad, luego de comenzado el tratamiento con S/V; el beneficio se mantuvo durante todo el seguimiento. Se observaron mejoras significativas (+6.0 puntos) en los pacientes  $\geq 75$  años; sin embargo, los cambios fueron más pequeños, en comparación con los que se observaron en los pacientes de menos de 65 años (+11.8 puntos) o de entre 65 y 74 años (+11.4 puntos;  $p = 0.03$  para todas las comparaciones). En un análisis de respuesta, porcentajes similares de pacientes por grupo de edad alcanzaron aumentos de 10 puntos o más (47.1%, 43.3% y 39.7%, respectivamente;  $p = 0.15$  para el grupo de menos de 65 años respecto del grupo de 75 o más años;  $p = 0.52$  para el grupo de entre 65 y 74 años respecto del grupo  $\geq 75$  años) y de 20 puntos o más (28.7%, 24.4% y 24.3% en el mismo orden;  $p = 0.34$  para el grupo de menos de 65 respecto del grupo  $\geq 75$  años;  $p = 0.97$  para el grupo de entre 65 y 74 años, respecto de los sujetos  $\geq 75$  años) en el KCCQ-23 OS (desde los valores de inicio hasta los valores a los 12 meses).

En comparación con los sujetos  $< 65$  años, y de entre 65 y 74 años, los pacientes  $\geq 75$  años presentaron una mediana basal ligeramente mayor de FEVI (27.4%, respecto de 28.3%, respecto de 29.3%;  $p = 0.01$ ) y, por lo tanto, valores más bajos de LVEDVi (87.3 ml/m<sup>2</sup>, 90.1 ml/m<sup>2</sup> y 83.6 ml/m<sup>2</sup>, respectivamente;  $p = 0.05$ ) y de LVESVi (62.6 ml/m<sup>2</sup>, 63.4 ml/m<sup>2</sup> y 59.1 ml/m<sup>2</sup>;  $p = 0.02$ ). A diferencia de las mediciones del ventrículo izquierdo, los pacientes de 75 años o más presentaron mediana basal más alta de LAVi (35.5 ml/m<sup>2</sup>, 38.9 ml/m<sup>2</sup> y 40.6 ml/m<sup>2</sup>;  $p = 0.05$ ).

Luego de 12 meses de tratamiento con S/V se observó remodelado inverso del ventrículo izquierdo en todos los grupos, con porcentajes similares de aumento en la FEVI (+9.3%, +9.2% y +9.8%;  $p = 0.62$ ) y reducciones de la LVEDVi (-12.2 ml/m<sup>2</sup>, -12.0 ml/m<sup>2</sup> y -12.9 ml/m<sup>2</sup>;  $p = 0.40$ ) y de la LVESVi (-15.3 ml/m<sup>2</sup>, -15.2 ml/m<sup>2</sup> y -15.7 ml/m<sup>2</sup>;  $p = 0.70$ ). Se observó remodelado inverso ligeramente mayor en magnitud a los 6 meses de tratamiento entre los sujetos de menos de 65 años y de entre 65 y 74 años, en comparación con los pacientes  $\geq 75$  años; estas diferencias dejaron de observarse a los 12 meses.

El remodelado inverso de la aurícula izquierda mostró un patrón similar de mejoría a los 12 meses en el LAVi (-7.6, -7.9 y -7.1 ml/m<sup>2</sup>;  $p = 0.17$ ), aunque con

remodelado inicial más lento entre el inicio y los 6 meses entre los sujetos  $\geq 75$  años, en comparación con los pacientes de menos edad.

El cociente E/e' mejoró en los 3 grupos de edad después del tratamiento con S/V, aunque en comparación con los sujetos de menos de 65 años, los pacientes de edad avanzada tuvieron menor reducción del cociente E/e' a los 6 y 12 meses. El tratamiento con S/V se toleró bien en todos los grupos de edad, sin diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos específicos por grupos de edad.

Los resultados del presente estudio demuestran mejoras significativas en respuesta al tratamiento con S/V en los parámetros bioquímicos y los marcadores de remodelado cardíaco inverso en pacientes de cualquier edad. No obstante, los individuos de edad avanzada presentaron menor reducción de los niveles de NT-proBNP y mejora menos pronunciada del KCCQ-23.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172287](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172287)

## 6 - Biomarcadores Metabólicos en Pacientes con Diabetes y Enfermedad Coronaria

*Karagiannidis E, Moysidis D, Sianos G y colaboradores*

**Cardiovascular Diabetology** 21(70):1-10, May 2022

La prevalencia de diabetes tipo 2 y de enfermedad coronaria (EC), dos entidades clínicas presentes con frecuencia en un mismo paciente, está en aumento. La diabetes es un factor importante de riesgo de EC y se asocia con EC compleja y con pronóstico más desfavorable. No obstante, en el riesgo de aparición y de progresión de la EC intervienen otros trastornos metabólicos.

La metabolómica es una nueva técnica que permite el estudio de moléculas pequeñas y productos del metabolismo celular. La técnica podría ser de ayuda para la identificación de pacientes con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular. Además de los biomarcadores establecidos, existen otros indicadores metabólicos y lipídicos, como las ceramidas, las acilcarnitinas, las apolipoproteínas (apo) y la adiponectina, asociados con riesgo aumentado de aparición y progresión de EC. Se comprobó que cada uno de estos productos biológicos del metabolismo participa en el proceso aterosclerótico, fundamentalmente en la apoptosis celular, la inflamación coronaria y la vulnerabilidad de las placas de ateroma.

Por otra parte, diversos biomarcadores metabólicos identifican con precisión a los pacientes con riesgo alto de presentar diabetes y las complicaciones asociadas. Sin embargo, hasta la fecha se dispone de escasa información acerca de los fenotipos metabólicos en pacientes con EC y diabetes tipo 2. Por lo tanto, el objetivo del presente análisis retrospectivo de pacientes bien caracterizados con diabetes tipo 2 sometidos a angiografía coronaria de urgencia o programada fue determinar posibles correlaciones entre la impronta metabólica, la aparición prospectiva de eventos cardiovasculares graves (MACE, por su sigla en inglés) y la complejidad basal de la EC.

Esta información podría ser de ayuda para la creación de algoritmos de predicción de riesgo para pacientes con EC y diabetes tipo 2.

El presente análisis *post hoc* se realizó en el contexto del estudio CorLipid, una investigación prospectiva con sujetos sometidos a angiografía coronaria, con el objetivo de valorar las asociaciones entre el perfil metabólico de los pacientes y la gravedad de la EC. Se utilizaron los datos del registro entre julio de 2019 y mayo de 2021: antecedentes y características clínicas basales, variables de laboratorio, hallazgos en la ecocardiografía y datos angiográficos y metabólicos. Se analizaron pacientes adultos con síndromes coronarios agudos o crónicos (SCA y SCC, respectivamente) y diabetes tipo 2, sometidos a angiografía coronaria en el Departamento de Cardiología del AHEPA University Hospital, Tesalónica, Grecia. Antes de la angiografía coronaria se tomaron muestras de sangre venosa para el análisis de biomarcadores metabólicos.

El criterio principal de valoración fue el parámetro integrado por los MACE (mortalidad por causas cardiovasculares, accidente cerebrovascular [ACV], infarto agudo de miocardio [IAM], sangrado abundante), la necesidad de nuevas revascularizaciones coronarias no programadas y las internaciones por enfermedad cardíaca.

La complejidad de la EC se determinó con el puntaje SYNTAX, sobre la base de los hallazgos angiográficos. En función del puntaje SYNTAX, los pacientes se clasificaron en tres subgrupos: con puntaje bajo, entre 0 y 22 puntos; con puntaje intermedio, entre 23 y 32 puntos; y con puntaje alto, de más de 32 puntos.

Las variables continuas se compararon con pruebas de la *U* de Mann-Whitney, en tanto que las variables categóricas se analizaron con pruebas de chi al cuadrado de Pearson. Mediante modelos de regresión de Cox se identificaron los factores predictivos significativos de la evolución clínica. Las variables metabólicas consideradas fueron la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), la apoA1, la apoB, el cociente apoB/apoA1, la adiponectina, la troponina T máxima ultrasensible (hs-TnT, por su sigla en inglés), diferentes especies de acilcarnitina y de ceramida y sus cocientes. Se estimaron los *hazard ratio* con ajuste (HRa) y los coeficientes beta con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se realizó análisis de curva ROC de eficacia diagnóstica para determinar la sensibilidad y la especificidad de los modelos para la predicción del criterio principal de valoración y la gravedad de la EC. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

Para el presente análisis se evaluaron 316 de los 1024 participantes del CorLipid (30.2%) con diabetes tipo 2; 176 (55.7%) pacientes fueron sometidos a angiografía coronaria por SCA y 140 (44.3%) por SCC. En general, las características basales de los enfermos con SCA y SCC fueron similares. La edad promedio fue de 67 años y el 70.3% era de sexo masculino.

Los valores máximos de hs-TnT fueron más altos en los pacientes con SCA, mientras que las lipoproteínas

de alta densidad fueron significativamente más bajas en estos enfermos. La concentración de apoA1 fue significativamente más baja en pacientes con SCA; los cuales también presentaron un cociente mayor apoB/apoA1, en comparación con aquellos con SCC.

Después de una mediana de dos años de seguimiento, 36 de los 316 enfermos (11.4%) fallecieron; 30 decesos (86.7%) fueron atribuibles a causas cardiovasculares.

El índice del criterio principal de valoración fue de 21.8%: siete eventos de sangrado abundante, tres casos de IAM, cuatro episodios de ACV, 30 internaciones por eventos cardiovasculares y 11 nuevas revascularizaciones coronarias no programadas. En los modelos de variables únicas, el cociente de acilcarnitina C4/C18:2, la apoB, la hs-TnT y la  $HbA_{1c}$  se asociaron con riesgo aumentado del criterio principal de valoración, en pacientes con EC. Estos factores se incluyeron en los modelos de Cox multivariados, en combinación con las variables clínicas relevantes (presencia de SCA, edad de más de 65 años, antecedente de insuficiencia cardíaca, antecedente de enfermedad arterial periférica). En los modelos de variables múltiples, los valores elevados del cociente de acilcarnitina C4/C18:2 (HRa de 1.89, IC 95%: 1.09 a 3.29;  $p < 0.01$ ) y de apoB (HRa de 1.02, IC 95%: 1.01 a 1.04;  $p = 0.01$ ), al igual que el antecedente de insuficiencia cardíaca (HRa de 1.28, IC 95%: 1.01 a 1.41;  $p = 0.02$ ), la edad  $> 65$  años (HRa de 1.04; IC 95%: 1.01 a 1.05;  $p = 0.04$ ) y la presencia de SCA (HRa de 1.12; IC 95%: 1.05 a 1.21;  $p = 0.01$ ) fueron factores predictivos independientes de mayor frecuencia de ACE, de nuevas revascularizaciones y de internaciones por causas cardiovasculares. El valor de la curva ROC fue de 0.76 (IC 95%: 0.60 a 0.87).

El subanálisis de pacientes con SCA reveló que el antecedente de insuficiencia cardíaca, la edad por encima de 65 años, el cociente elevado de acilcarnitina C4/C18:2 y los niveles de apoB y de hs-TnT se asociaron de manera independiente con el criterio principal de valoración.

En sujetos con SCC, el cociente acilcarnitina C4/C18:2, la apoB, el antecedente de insuficiencia cardíaca y la edad por encima de los 65 años se relacionaron de manera independiente con el criterio principal integrado de valoración. En relación con la complejidad de la EC, los análisis de variables únicas mostraron que los niveles elevados de acilcarnitina C4, el cociente de acilcarnitina C4/C18:2 y el cociente de ceramida C24:1/C24:0, la edad por encima de los 65 años y el antecedente de insuficiencia cardíaca se asociaron significativamente con puntaje SYNTAX más alto, mientras que la concentración más elevada de apoA1 se vinculó con puntaje SYNTAX más bajo. En los análisis de variables múltiples, el cociente ceramida C24:1/C24:0 ( $\beta$  ajustada = 7.36, IC 95%: 5.74 a 20.47;  $p = 0.02$ ), el cociente de acilcarnitina C4/C18:2 ( $\beta$  ajustada = 3.02, IC 95%: 0.09 a 6.06;  $p = 0.04$ ), el antecedente de enfermedad arterial periférica ( $\beta = 3.02$ , IC 95%: 0.09 a 6.06;  $p = 0.04$ ) y la edad de más de 65 años ( $\beta = 2.02$ , IC 95%: 0.09 a 6.06;  $p = 0.04$ ) se relacionaron de manera independiente y positiva con el puntaje SYNTAX, mientras que la apoA1 ( $\beta$  ajustada = -0.65; IC 95%: -1.31 a -0.02;  $p = 0.04$ ) predijo de manera independiente un menor puntaje SYNTAX. El valor del área bajo la curva para la predicción de la complejidad de la EC fue de 0.71 (IC 95%: 0.60 a 0.83).

En los subanálisis en el grupo de pacientes con SCA, el cociente de acilcarnitina C4/C18:2 ( $\beta = 2.89$ , IC 95%: 0.09 a 6.06;  $p = 0.04$ ), el cociente de ceramida C24:1/C24:0 ( $\beta = 8.02$ , IC 95%: 6.29 a 17.45;  $p = 0.02$ ), el antecedente de enfermedad arterial periférica ( $\beta = 3.42$ ; IC 95%: 0.18 a 4.94;  $p = 0.02$ ) y la edad por encima de los 65 años ( $\beta = 1.59$ ; IC 95%: 0.02 a 8.06;  $p = 0.04$ ) aún predijeron de manera independiente el puntaje SYNTAX, mientras que la apoA1 ( $\beta = -0.36$ ; IC 95%: -1.21 a -0.01;  $p = 0.40$ ) fue un factor predictivo independiente de puntaje SYNTAX reducido.

El cociente de acilcarnitina C4/C18:2 ( $\beta = 3.12$ ; IC 95%: 0.09 a 6.06,  $p = 0.04$ ), el cociente de ceramida C24:1/C24:0 ( $\beta = 6.98$ ; IC 95%: 4.03 a 23.08,  $p = 0.02$ ), el antecedente de enfermedad arterial periférica ( $\beta = 2.98$ ; IC 95%: 0.03 a 8.48,  $p = 0.04$ ), la edad ( $\beta = 3.00$ ; IC 95%: 0.27 a 5.06,  $p = 0.04$ ) y la apoA1 ( $\beta = -0.69$ ; IC 95%: -1.41 a -0.12;  $p = 0.03$ ) también predijeron, de manera independiente, la complejidad de la EC en pacientes con SCC.

El perfil de diversos biomarcadores representa una herramienta prometedora para el diagnóstico temprano y la estratificación del riesgo en pacientes con diabetes y EC. Sin embargo, se dispone de pocos estudios en los que se haya analizado el valor de los nuevos biomarcadores metabolómicos en pacientes con EC y diabetes.

Los resultados de esta investigación indican que, en pacientes con estas características, los biomarcadores metabolómicos y los modelos de predicción basados en ellos anticipan la evolución clínica y la complejidad de la EC, de manera que es posible integrar la medicina personalizada a la práctica rutinaria. Sin embargo, debido a la naturaleza observacional del presente ensayo, los hallazgos deben ser interpretados con cautela hasta tanto se disponga de más estudios a gran escala destinados a confirmar los resultados y a validarlos en poblaciones diferentes de pacientes con diabetes.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172291](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172291)

## 7 - Teneigliptina en Adultos Mayores con Diabetes Tipo 2

Bae J, Kwak S, Kim J y colaboradores

**Diabetes & Metabolism Journal** 46(1):81-92, Ene 2022

Se estima que, globalmente, alrededor del 20% de los mayores de 65 años tiene diabetes. En Corea, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) para este grupo etario fue de 27.6% en 2018. Debido a la prevalencia en aumento de la DBT2 en las últimas décadas y a la mayor expectativa de vida, es esperable un incremento continuo en la cantidad de personas diabéticas. Sin embargo, los sujetos de edad avanzada son, en general, excluidos de los ensayos clínicos de tratamientos antidiabéticos.

Las características de la DBT2 en adultos mayores son diferentes de las de pacientes más jóvenes. A la alteración de la tolerancia a la glucosa en la DBT2 de comienzo en la edad avanzada se suma disfunción grave de las

células beta, hiperglucemia posprandial pronunciada y deterioro de la función renal, que puede condicionar la aparición de hipoglucemia como efecto adverso de los hipoglucemiantes; la hipoglucemia en los pacientes de edad avanzada puede ser grave debido a que sus síntomas no son percibidos con claridad. Los individuos de edad avanzada presentan mayor variabilidad glucémica (VG) para un valor determinado de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ); la VG se incrementa con la edad, y la evidencia disponible indica que aumenta la mortalidad, el riesgo de hipoglucemia y el riesgo de complicaciones macro y microvasculares.

Consensos internacionales recientes han emitido recomendaciones sobre las metas glucémicas para el monitoreo continuo de la glucosa (MCG); se ha sugerido que el tiempo transcurrido en el rango glucémico deseado (TRGD) es un parámetro clínico útil para ser utilizado junto con el valor de  $HbA_{1c}$  en el control del paciente diabético. Se ha informado que el TRGD está asociado con la aparición de complicaciones diabéticas.

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4), como la teneigliptina, afectan predominantemente la VG posprandial. Los iDPP-4 son bien tolerados y tienen bajo riesgo de hipoglucemia. Las investigaciones disponibles indican alta efectividad y seguridad en el tratamiento de la DBT2, pero no existen estudios en adultos mayores con la utilización de MCG y con TRGD como criterio de valoración.

El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad y la seguridad de la teneigliptina en adultos mayores con DBT2, sin medicación previa, o solo con metformina previa.

Se trató de un estudio prospectivo, de grupos paralelos, aleatorizado, multicéntrico, controlado con un placebo y a doble ciego. Se realizó en 8 centros en la República de Corea, entre 2018 y 2019. El protocolo fue aprobado por un comité en cada institución y los participantes firmaron un consentimiento informado. Se consideraron candidatos hombres y mujeres  $\geq 65$  años con diagnóstico de DBT2, sin tratamiento previo o tratados con dosis estables de metformina. Los criterios de inclusión fueron: i)  $HbA_{1c}$  entre 7% y 9%, ii) glucemia en ayunas  $< 270$  mg/dl, iii) índice de masa corporal (IMC) entre 20 kg/m<sup>2</sup> y 40 kg/m<sup>2</sup>.

Los criterios de exclusión fueron: i) medicación con antidiabéticos (excepto metformina) en las 12 semanas previas, ii) tasa de filtración glomerular (TFG)  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, iii) enfermedad cardiovascular grave o arritmias, iv) uso de medicamentos que afectan la glucemia (corticoides, hormona tiroidea).

Los participantes fueron equipados con un dispositivo de MCG durante 5 días, al inicio del estudio y al cabo de 12 semanas. La calibración del equipo fue realizada por el mismo paciente, sobre la base de determinaciones de glucemia 3 veces por día. Los participantes con datos adecuados de MCG fueron asignados aleatoriamente (relación 1:1) para recibir teneigliptina (20 mg/día) o un placebo, durante 12 semanas. Los controles de laboratorio fueron hechos al inicio del estudio y a su finalización.

Los criterios principales de valoración fueron los cambios en la  $HbA_{1c}$  y los cambios en los valores registrados por el MCG. El TRGD fue definido para valores de glucemia entre 70 mg/dl y 180 mg/dl (TRGD 70-180). La seguridad se evaluó por el reporte de eventos adversos; un evento

hipoglucémico se diagnosticaba ante valores de glucemia < 70 mg/dl.

El tamaño muestral se calculó sobre la base de una superioridad de la teneligliptina sobre el placebo (diferencia media de la  $HbA_{1c} \geq 0.49\%$ ) entre la semana 0 y la semana 12. Para los cálculos se usó una desviación estándar de 0.6% y un nivel de significación de 0.05 en pruebas bilaterales. Con el presupuesto de una tasa de abandono del 20%, se calculó un número de 32 pacientes en cada grupo para obtener una potencia estadística del 80%.

Las diferencias de las características basales entre ambos grupos se analizaron con las pruebas de la  $t$  para 2 muestras, del orden de Wilcoxon y de chi al cuadrado. Los cambios en las variables de interés se analizaron con ANCOVA y se expresaron como medias de mínimos cuadrados (media de MC), con error estándar (EE) o con intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Se incorporaron al estudio 65 pacientes (teneligliptina: 35; placebo: 30), de los cuales 63 completaron el protocolo. No se encontraron diferencias significativas en las variables demográficas y clínicas entre los 2 grupos. La media de edad fue 70.4 años (50% eran > 70 años). La mediana de la duración de la DBT2 fue de 2.9 años; el 31% de los participantes no había recibido tratamiento previo. La  $HbA_{1c}$  fue (media  $\pm$  desviación estándar [DE]) de  $7.5\% \pm 0.5\%$ .

Los participantes tratados con teneligliptina mostraron, al cabo de las 12 semanas, una mejoría significativa en la VG, en comparación con el grupo placebo.

La amplitud de la VG, la DE y el coeficiente de variación entre la semana 0 y la semana 12 fueron -32.0 mg/dl, -12.7 mg/dl y -5.1% en el grupo de teneligliptina, frente a -4.5 mg/dl, -0.2 mg/dl y -0.5% en el grupo placebo ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  y  $p = 0.001$ , respectivamente).

La teneligliptina redujo la media de la glucemia en -19.1 mg/dl (IC 95%: -29.7 a -8.6,  $p = 0.001$ ), en comparación con el placebo. Los efectos de este fármaco se mantuvieron cuando se analizó el subgrupo de pacientes mayores de 70 años.

El tratamiento con teneligliptina produjo una mejoría significativa del TRGD 70-180 en la semana 12 ( $82.0\% \pm 16.0\%$  frente a  $62.9\% \pm 23.9\%$  en el grupo placebo). Los cambios del TRGD 70-180 en el grupo de teneligliptina entre la semana 0 y la semana 12 fueron  $13.3\% \pm 3.6\%$  (IC 95%: 6.0% a 20.6%;  $p = 0.001$ ), indicativos de que en este grupo los valores de glucemia estuvieron en el rango deseable 3.2 horas diarias más.

Los valores de glucemia > 180 mg/dl fueron más infrecuentes en el grupo de teneligliptina que en el grupo placebo. No hubo diferencias significativas entre los grupos en el tiempo transcurrido con glucemias < 70 mg/dl o < 54 mg/dl. La VG durante las 24 horas en los trazados del MCG mostró que el rango intercuartílico del grupo de teneligliptina estuvo entre 70 mg/dl y 180 mg/dl durante la mayor parte del tiempo. El subgrupo de mayores de 70 años tuvo resultados similares.

El grupo de teneligliptina mostró una reducción significativa de la  $HbA_{1c}$  al final del tratamiento, en

comparación con el grupo placebo (0.84% frente a 0.08%;  $p < 0.001$ ). El cambio en la media de MC para los valores de glucemia en ayunas fue significativamente mayor en el grupo de teneligliptina que en el grupo placebo (-14.1 mg/dl, IC 95%: -24.5 a -3.7;  $p = 0.009$ ). A las 12 semanas, el 76.5% de los participantes del grupo de teneligliptina lograron el objetivo de  $HbA_{1c} < 7.0\%$ , en comparación con el 30% en el grupo placebo. No hubo diferencias entre los pacientes que recibían teneligliptina como única medicación y aquellos que recibían teneligliptina más metformina.

Durante las 12 semanas de tratamiento, 5 participantes del grupo de teneligliptina (14.3%) comunicaron eventos adversos, frente a 7 pacientes (23.3%) en el grupo placebo ( $p = 0.349$ ). Todos los eventos adversos fueron leves. Un paciente en cada grupo informó hipoglucemia leve.

El tratamiento de la DBT2 en pacientes de edad avanzada representa un desafío terapéutico para el que no se dispone evidencia específica, ya que los estudios clínicos son realizados habitualmente en personas más jóvenes. El estudio *Tenelia Elderly Diabetes study* (TEDDY) involucró pacientes diabéticos mayores de 65 años (50% mayores de 70 años).

Esta investigación aportó evidencia de efectividad y seguridad de la teneligliptina en adultos mayores con DBT2, y mostró reducción en las concentraciones de  $HbA_{1c}$ , mejoría de la VG y mayor TRGD en el MCG.

El TRGD 70-180 se complementa con la  $HbA_{1c}$  para indicar el grado de control glucémico. En este estudio, el valor inicial de  $HbA_{1c}$  de 7.5% correspondió a un TRGD 70-180 de 60%, en coincidencia con lo hallado en investigaciones previas. Al cabo de 12 semanas de tratamiento con teneligliptina, el valor de  $HbA_{1c}$  fue de 6.7% y se correspondió con un TRGD 70-180 de 82%. Este aumento se produjo sin incremento de la tasa de hipoglucemia.

Los resultados indican reducción de la VG. La VG activa el estrés oxidativo y contribuye al daño celular y vascular. La teneligliptina tiene propiedades antioxidantes y efectos protectores endoteliales. La mejoría de la VG fue más notoria en los pacientes con  $HbA_{1c} < 7.5\%$ .

En 2019 fue emitido un consenso internacional de recomendaciones sobre los valores deseables de la glucemia medida por MCG. Estas recomendaciones para adultos con DBT tipo 1 y DBT2 indican metas > 70% de TRGD 70-180, < 4% de tiempo con glucemia debajo de 70 mg/dl, < 1% de tiempo con glucemia debajo de 54 mg/dl, < 25% de tiempo con glucemia > 180 mg/dl y < 5% del tiempo con glucemia > 250 mg/dl. Todos los pacientes tratados con teneligliptina alcanzaron esas metas.

Los autores mencionan como principal limitación del estudio que el tamaño muestral fue calculado sobre la base de las diferencias en los valores de  $HbA_{1c}$  y no de las mediciones del MCG.

En conclusión, la teneligliptina en dosis de 20 mg/día mejoró la concentración de  $HbA_{1c}$ , la VG y el TRGD, sin aumentar la tasa de hipoglucemia, en adultos mayores de 65 años con DBT2.

# Contacto directo

Trabajos Distinguidos Cardiología 23 (2023) 17

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante .....

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional .....

C.P. .... Localidad ..... País ..... Teléfono .....

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

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

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

.....  
Firma

.....  
Aclaración

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

## con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
1	Uso de Benzodiazepinas en el Abordaje...	• Dr. M. J. Schiavone. Consejo Argentino de Hipertensión Arterial, Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
2	Comparación Exhaustiva del Rendimiento...	• Dra. V. H. W. van der Endt. Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos
3	Características y Evolución Clínica de Pacientes...	• Dr. J. J. V. McMurray. BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido
4	Estrategia de Control Sistemático y Precoz del Ritmo...	• Dr. P. Kirchhof. Partner Site Hamburg/Kiel/Luebeck DZHK (German Center for Cardiovascular Research), Berlín, Alemania
5	Efectos Cardíacos del Sacubitril/Valsartán en Relación...	• Dr. J. L. Januzzi. Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, EE.UU.
6	Biomarcadores Metabólicos en Pacientes...	• Dr. E. Karagiannis. First Department of Cardiology, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Grecia
7	Teneligliptina en Adultos Mayores con Diabetes Tipo 2	• Dr. J. H. Kim. Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, Corea del Sur

# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 23 (2023) 18

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	Señale el enunciado correcto para el uso de benzodiazepinas (BZD) para el tratamiento de la hipertensión arterial	A) El uso de BZD debería limitarse a los casos en los cuales el aumento de la presión arterial (PA) es consecuencia del uso de fármacos simpaticomiméticos. B) El uso de BZD puede estar indicado en los casos en los que la elevación de la PA no se asocia con daño de órgano blanco. C) La utilización de BZD no está indicada en ningún contexto. D) Las BZD deben utilizarse en todos los pacientes con hipertensión arterial. E) A y B son correctos.
2	¿Cómo es el rendimiento predictivo de las escalas de riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico en pacientes con fibrilación auricular?	A) Malo. B) De malo a deficiente. C) Excelente. D) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta. E) Muy deficiente.
3	¿Cuáles son los efectos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)?	A) Riesgo aumentado de internación por IC. B) Riesgo aumentado de internación por cualquier causa cardiovascular. C) Deterioro más importante del <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Clinical Summary Score</i> . D) Todas las opciones son correctas. E) La evolución clínica es similar a la de los pacientes sin EPOC.
4	¿Cuál de las siguientes características clínicas se asocia con frecuencia con fibrilación auricular asintomática?	A) Fibrilación asociada con bloqueo auriculoventricular. B) Fibrilación auricular por hipertiroidismo. C) Fibrilación auricular aguda. D) Todas las anteriores son correctas. E) Ninguna es correcta.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	A y B son correctos.	Las BZD no son fármacos inocuos y su uso está indicado en situaciones especiales.	E
2	De malo a deficiente.	Según una revisión y metanálisis de 19 puntajes de riesgo de ACV isquémico en pacientes con fibrilación auricular, junto con 327 validaciones y 76 actualizaciones, estas tienen un rendimiento predictivo similar, de malo a deficiente.	B
3	Todas las anteriores son correctas.	La EPOC agrava considerablemente la evolución clínica de los pacientes con IC.	D
4	Ninguna es correcta.	Alrededor de un tercio de los pacientes con fibrilación auricular son asintomáticos, y en general son personas de edad avanzada con formas crónicas de esta complicación.	E