



# TRABAJOS DISTINGUIDOS

VOLUMEN 24 / NUMERO 2 / JUNIO 2024

## CARDIOLOGIA

Auspicio exclusivo



**Baliarda**

Serie **Cardiología**



Volumen 24, Número 2, abril 2024

Página	Página
<p>Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas ..... 4</p> <p><b>Informes seleccionados</b></p> <p><b>Reseñas seleccionadas</b></p> <p><b>1 - Terapia con Betabloqueantes en la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada (BB-ICFEP): Revisión Sistemática y Metanálisis</b> <i>Kaddoura R, Madurasinghe V, Patel A y col.</i> <i>Current Problems in Cardiology</i> 49(3):1-11, Mar 2024 ..... 5</p> <p><b>2 - Efectividad de la Terapia Hipolipemiente sobre la Mortalidad y los Eventos Cardiovasculares Adversos Graves en Pacientes Sometidos a Intervención Coronaria Percutánea: Metanálisis en Red de Ensayos Controlados Aleatorizados</b> <i>Deng C, Yan J, Xie X y col.</i> <i>BMJ Open</i> 13(11):1-12, Nov 2023 ..... 7</p>	<p><b>Novedades seleccionadas</b></p> <p><b>3 - Estatinas y Tromboembolismo Venoso en Mujeres Sometidas a Terapia Hormonal</b> <i>Davis J, Weller S, Wilkinson G y col.</i> <i>JAMA Network Open</i> 6(12):1-12, Dic 2023 ..... 9</p> <p><b>4 - Puntajes de Riesgo Quirúrgico en la Endocarditis Infecciosa</b> <i>Ahuad Calvelo S, Zacarias C, Hershson A y col.</i> <i>Revista Argentina de Cardiología</i> 91(6):428-434, Nov 2023 ..... 10</p> <p><b>5 - Terapia Hipolipemiente Óptima en Pacientes con Diabetes Tipo 2 y Riesgo Cardiovascular Alto</b> <i>Moon J, Park I, Won K y col.</i> <i>Diabetes &amp; Metabolism Journal</i> 47(6):818-825, Nov 2023 ..... 11</p> <p>Contacto directo ..... 13 Autoevaluaciones de lectura y Respuestas correctas ..... 14</p>

**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, 5
Bioquímica .....	5
Cirugía.....	2, 4
Cuidados Intensivos.....	1, 2, 4
Diabetología .....	5
Diagnóstico por Imágenes.....	1, 4
Diagnóstico por Laboratorio.....	5
Educación Médica.....	1-5
Emergentología .....	1, 3, 4
Endocrinología y Metabolismo .....	1-3, 5
Epidemiología.....	2-4
Farmacología .....	1, 3, 5
Flebología .....	3
Geriatría .....	1-5
Infectología.....	4
Medicina Familiar.....	1-3, 5
Medicina Farmacéutica .....	1-3, 5
Medicina Interna.....	1-5
Obstetricia y Ginecología .....	3



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.siicsalud.com](http://www.siicsalud.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 Balbarrey, Aristóbulo Balestrini, Michel Batlouni, Oscar Bazzini, Gustavo Berri, Daniel Bracco, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Maranhao Alain Carpentier, Rodolfo Castro, Juan Carlos Chachques, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosín Aguilar, Julio d'Oliveira, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Gilberto Estrada Espinosa, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Farre, Luis de la Fuente, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Modesto García Moll, Enrique Garcilazo, Jean-Lion Guermontprez, Armenio Guimaraes, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Itthuralde, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lázzari, 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 Medicina (Buenos Aires)
American Society of Nuclear Cardiology Newsletter	Current Opinion in Cardiology	Medicina Clínica
Annals of Internal Medicine	Diabetes Research and Clinical Practice	Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology
Annals of Pharmacotherapy	Drugs	New England Journal of Medicine (NEJM)
Annals of Surgery	European Heart Journal	Polish Heart Journal
Annals of Thoracic Surgery	European Journal	Postgraduate Medical Journal
Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux	of Cardio-Thoracic Surgery	Progress in Cardiovascular Diseases
Archives of Internal Medicine	European Journal of Heart Failure	QJM: An International Journal of Medicine
Archives of Medical Research	European Journal of Vascular and Endovascular Surgery	Revista Argentina de Cardiología
Archivos de Cardiología de México	Gaceta Médica de México	Revista Chilena de Cardiología
Arquivos Brasileiros de Cardiología	Heart	Revista de la Federación Argentina de Cardiología
Arquivos Brasileiros de Endocrinología e Metabologia	Heart and Lung	Revista Española de Cardiología
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	Hypertension	Salud(i)Ciencia
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	Hypertension Research	Stroke
Atherosclerosis	Indian Heart Journal	The Lancet
Atherosclerosis Supplements	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	Thorax
BMC Cardiovascular Disorders	International Journal of Cardiology	Thrombosis Journal
British Heart Journal	International Journal of Clinical Practice	Thrombosis Research
British Journal of Clinical Pharmacology	Italian Heart Journal	Tohoku Journal of Experimental Medicine
British Journal of Hospital Medicine	Japanese Heart Journal	Trabajos Distinguidos Cirugía
British Medical Journal (BMJ)	Jornal Vascular Brasileiro	Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Canadian Journal of Cardiology	Journal of Cardiac Surgery	Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology	Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance	Trabajos Distinguidos Pediatría
	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	

Trabajos Distinguidos Cardiología 24 (2024) 5-8

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 - Terapia con Betabloqueantes en la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada (BB-ICFEP): Revisión Sistemática y Metanálisis

Kaddoura R, Madurasinghe V, Patel A y colaboradores

Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar; University of Oxford, Oxford, Reino Unido

[Beta-blocker Therapy in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (B-HFpEF): A Systematic Review and Meta-analysis]

Current Problems in Cardiology 49(3):1-11, Mar 2024

*En pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada, el tratamiento con betabloqueantes reduce significativamente la mortalidad por cualquier causa. En cambio, no afectaría la necesidad de nuevas internaciones por insuficiencia cardíaca.*

La insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección (FE) preservada (ICFEP) se caracteriza por valores de FE del ventrículo izquierdo (FEVI) en el espectro de la normalidad, es decir por encima del 50%, aunque en los estudios se suelen aplicar otros umbrales, por ejemplo FE superior a 40% o a 45%. Las guías estadounidenses y europeas para la IC definen la ICFEP como la IC con FEVI  $\geq$  50%, acompañada de signos y síntomas de IC con presiones de llenado ventricular izquierdo elevadas (aumento de los niveles de péptido natriurético o mediciones hemodinámicas específicas). La ICFEP se asocia con consecuencias muy desfavorables para los sistemas de salud, y se acompaña de tasas altas de morbilidad y mortalidad. Las tasas de mortalidad referidas, para pacientes con ICFEP, son del 29% al año y del 65% a los 5 años. El abordaje actual de la ICFEP está destinado al alivio de los síntomas con el uso de diuréticos de asa, el tratamiento de los trastornos subyacentes, como la amiloidosis, y el tratamiento de las comorbilidades, entre ellas la fibrilación auricular, la hipertensión arterial y la enfermedad renal crónica.

En la fisiopatogenia de la ICFEP participan múltiples factores, entre los que se destacan la activación simpática excesiva, con acortamiento del tiempo de llenado diastólico del ventrículo izquierdo, taquiarritmias e hipertensión arterial. Los betabloqueantes (BB) se indican con la finalidad de contrarrestar los efectos neurohormonales perjudiciales del sistema nervioso simpático. Estos agentes son, además, particularmente beneficiosos en el contexto de ciertas comorbilidades cardíacas frecuentes, como la enfermedad coronaria y la fibrilación auricular. No obstante, los betabloqueantes, al disminuir la frecuencia cardíaca, podrían agravar la incompetencia cronotrópica y exacerbar los síntomas. Si bien en el *Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and*

*Rehospitalization in Seniors With Heart Failure (SENIORS)* se observó una reducción significativa del parámetro de valoración integrado por la mortalidad por cualquier causa o la internación cardiovascular en pacientes tratados con nebivolol, solo el 15% de los individuos tenía FEVI  $>$  50%. A pesar de que los BB se consideran fundamentales para el tratamiento de la ICFE reducida, todavía no existe consenso para esta forma de terapia en la ICFEP. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática con metanálisis fue evaluar la eficacia de los BB sobre la mortalidad y las nuevas internaciones en pacientes con ICFEP.

### Pacientes y métodos

Para la revisión se aplicaron las normas del *Cochrane Handbook for Systematic Reviews*, y las directrices *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)* y *Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)*. Se analizaron estudios de cohortes aleatorizados u observacionales en los que se reclutaron pacientes adultos con ICFEP (FEVI  $\geq$  50%), en los cuales se evaluó la eficacia del tratamiento con BB, en comparación con placebo, control o atención médica estándar. La duración del seguimiento debía ser de al menos 6 meses. Los artículos, publicados hasta 19 de mayo de 2023, se identificaron mediante búsquedas en Embase y Medline. Se tuvieron en cuenta los objetivos del estudio, el diseño, las características del ensayo, los criterios de elegibilidad, las intervenciones, los comparadores, las características de los pacientes, los criterios de valoración, los resultados, las limitaciones y las conclusiones. Los criterios principales de valoración fueron la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, la necesidad de nuevas internaciones por causas cardiovasculares u otras causas y la combinación de estos dos criterios. Los criterios secundarios de valoración incluyeron la clase funcional de la *New York Heart Association (NYHA)*, los niveles de péptidos natriuréticos y los parámetros ecocardiográficos de estructura cardíaca (diámetro de la aurícula izquierda) y de función diastólica y sistólica. La calidad metodológica de los estudios se determinó con el instrumento *Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions (ROBINS-I)* para estudios observacionales, y con la herramienta *Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)* revisada para los ensayos aleatorizados. Se aplicó modelo de efectos aleatorios debido a la heterogeneidad anticipada entre los estudios. Para cada criterio de valoración se calculó el *odds ratio (OR)* con intervalo de confianza del 95% (IC 95%).



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

La heterogeneidad estadística se determinó con los estadísticos  $Q$  de Cochran e  $I^2$ . Los valores de  $I^2$  superiores al 50% sugieren elevada heterogeneidad. Se incluyeron análisis de sensibilidad con la exclusión de cada estudio en un metanálisis. Cuando no fue posible calcular el OR, se estimaron los *hazard ratios* (HR) o los cocientes de riesgo (*risk ratio* [RR]). Se incluyeron análisis por subgrupos según la edad de los individuos ( $> 0 \leq 75$  años), el índice de masa corporal (IMC;  $> 0 \leq 30$  kg/m<sup>2</sup>) y la FEVI ( $> 0 \leq 60\%$ ). El sesgo de publicación se inspeccionó visualmente mediante gráficos en embudo. Se aplicó un nivel de significación alfa  $< 0.05$ .

## Resultados

Un total de 16 estudios fueron aptos para la síntesis cualitativa y la síntesis cuantitativa (un ensayo aleatorizado y 15 estudios observacionales). Los trabajos incluidos reclutaron pacientes entre 2001 y 2022; la mayoría se llevó a cabo en Europa (Francia, Alemania, España, Suecia, Reino Unido) y los Estados Unidos. En los trabajos participaron 27 188 pacientes, de los cuales 17 232 (63.4%) fueron tratados con un BB y 9956 (36.6%) no recibieron dichos fármacos. Los ensayos incluyeron entre 40 y 14 434 pacientes. La edad promedio de los enfermos fue de 62 a 84 años y las mujeres representaron entre el 16% y el 78% de los participantes; el IMC promedio fue de 21 a 37 kg/m<sup>2</sup>. Las comorbilidades incluyeron hipertensión arterial (entre 29% y 95%), diabetes (12% a 88%), fibrilación auricular (5% a 64%) y antecedente de infarto agudo de miocardio (10% a 60%). En un estudio solo se incluyeron pacientes hipertensos (100%). Al momento de la presentación, los pacientes generalmente eran sintomáticos (NYHA III, entre 16% y 44%), con niveles elevados de péptido natriurético e insuficiencia renal leve. La FEVI promedio fue de entre 55% y 69%; el diámetro de la aurícula izquierda fue de 35 a 41 mm, el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo fue de 40 a 48 mm y las velocidades E/A estuvieron entre 0.70 y 0.90.

## Mortalidad

Diez estudios refirieron la mortalidad por cualquier causa, a los 6 meses, a los 3 años, o a los 5 años o más de seguimiento. El resultado combinado de 6 estudios mostró una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa del 19% (OR de 0.81; IC 95%: 0.65 a 0.99,  $p = 0.044$ ), sin heterogeneidad significativa ( $I^2 = 38.1\%$ , IC 95%: 0% a 75.4%), ni sesgo de publicación. Cuando se eliminaron los dos estudios con menor duración de seguimiento, la reducción de la mortalidad no fue significativa (OR de 0.77; IC 95%: 0.59 a 1.02,  $p = 0.068$ ;  $I^2 = 54\%$ , IC 95%: 0% a 84.8%).

Los resultados combinados a los 6 meses de seguimiento para los dos estudios que se eliminaron no mostraron diferencias en la mortalidad por cualquier causa entre los grupos (OR de 0.86; IC 95%: 0.56 a 1.32,  $p = 0.49$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

## Necesidad de nuevas internaciones

Cinco estudios comunicaron las nuevas internaciones por IC, a los 6 meses, a los 2 años, o a los 5 o más años de

seguimiento. Un trabajo informó la rehospitalización por IC como HR. El resultado combinado de 4 estudios no mostró una reducción significativa de este criterio de valoración (OR de 1.13; IC 95%: 0.91 a 1.41,  $p = 0.27$ ;  $I^2 = 54.1\%$ , IC 95%: 0% a 84.8%), con posible sesgo de publicación.

Cuando se eliminó el estudio de seguimiento a 6 meses, tampoco hubo una reducción significativa en las rehospitalizaciones por IC (OR de 1.07; IC 95%: 0.89 a 1.29,  $p = 0.47$ ;  $I^2 = 1\%$ , IC 95%: 0% a 89.7%). Se obtuvieron resultados similares no significativos al eliminar o agrupar por separado los trabajos con el seguimiento más breve.

## Mortalidad o rehospitalización por IC

Tres estudios informaron la combinación de mortalidad por cualquier causa o rehospitalización por IC, sin diferencias en los eventos combinados entre los grupos (OR de 1.01; IC 95%: 0.78 a 1.32,  $p = 0.92$ ;  $I^2 = 63\%$ , IC 95%: 0% a 89.4%), ni sesgo de publicación. La exclusión de los artículos con seguimiento más corto o más largo no afectó los resultados.

## Análisis de sensibilidad y por subgrupos

Al incluir todos los estudios relevantes en la estimación de la mortalidad general, basada en el OR disponible de ensayos individuales o, cuando esto no fue posible, sobre la base del HR y el RR de mortalidad con su varianza, el resultado combinado fue concordante: el OR general de mortalidad agrupado fue de 0.75 (IC 95%: 0.62 a 0.88). Cuando se utilizó el logaritmo natural de los OR, HR y RR combinados, el resultado combinado fue  $-0.34$  (IC 95%:  $-0.48$  a  $-0.19$ ), lo cual indica que el OR de mortalidad se encuentra entre 0 y 1, también en concordancia con el OR para la mortalidad.

El beneficio del uso de BB solo se demostró en pacientes mayores de 75 años, con reducción de la mortalidad del 21% (OR de 0.79; IC 95%: 0.66 a 0.93,  $p = 0.007$ ), sin heterogeneidad significativa ( $I^2 = 26\%$ , IC 95%: 0% a 92.3%).

El sesgo se consideró moderado para la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad por causas cardiovasculares y las nuevas internaciones por IC. El sesgo se debió principalmente a diversos factores de confusión.

## Conclusión

Si bien los BB se consideran agentes esenciales para el tratamiento de la ICFE reducida, es posible que los resultados de los estudios no sean aplicables a los pacientes con ICfEp. Los resultados de esta revisión sistemática con metanálisis de 16 ensayos con más de 27 mil pacientes sugieren que los BB se asocian con una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa del 19%. Sin embargo, el tratamiento no afectó la necesidad de nuevas internaciones por IC ni la combinación de ambos criterios de valoración. Se necesitan investigaciones aleatorizadas a gran escala para establecer conclusiones definitivas al respecto.

## 2 - Efectividad de la Terapia Hipolipemiente sobre la Mortalidad y los Eventos Cardiovasculares Adversos Graves en Pacientes Sometidos a Intervención Coronaria Percutánea: Metanálisis en Red de Ensayos Controlados Aleatorizados

Deng C, Yan J, Xie X y colaboradores

Xinjiang Medical University Affiliated First Hospital, Urumqi; Shaanxi Provincial Peoples Hospital, Xi, China

[Effectiveness of Lipid-lowering Therapy on Mortality and Major Adverse Cardiovascular Event Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials]

BMJ Open 13(11):1-12, Nov 2023

*Existen varios esquemas hipolipemiantes que podrían reducir el riesgo de eventos cardiovasculares graves en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. El icosapento de etilo más estatinas es el esquema que más reduce el riesgo de dichos eventos y la mortalidad.*

Los síndromes coronarios agudos (SCA) incluyen un amplio espectro de trastornos asociados con isquemia o infarto agudo de miocardio (IAM); a menudo, los SCA obedecen a la obstrucción de las arterias coronarias y a la necrosis isquémica aguda del miocardio debido a la progresión de lesiones ateroscleróticas coronarias. La intervención coronaria percutánea (ICP) de emergencia puede restaurar rápidamente la perfusión miocárdica. Los avances tecnológicos en la ICP han generado mejoras sustanciales en la evolución clínica de los pacientes; sin embargo, los eventos coronarios recurrentes después de la ICP siguen siendo un aspecto de mucha preocupación.

En algunos pacientes sometidos a ICP, el "riesgo cardiovascular residual" representa el riesgo persistente de eventos cardiovasculares adversos graves (MACE, por su sigla en inglés) durante el seguimiento. La ICP puede tratar manifestaciones focales de enfermedad sistémica progresiva; el riesgo residual de SCA se relaciona, en gran medida, con el efecto proaterosclerótico sistémico de los factores de riesgo cardiovascular mal controlados. La reducción de los niveles de lípidos, especialmente del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), puede detener la progresión de la aterosclerosis coronaria y mejorar la evolución cardiovascular. En este escenario, la terapia hipolipemiente óptima a largo plazo sería eficaz para reducir el riesgo de MACE después de una ICP.

Existe consenso acerca de la eficacia de la administración de estatinas en dosis altas en el contexto de la ICP, para reducir los MACE en el período perioperatorio. Sin embargo, todavía no hay evidencia suficiente para la indicación continua de fármacos hipolipemiantes con el objetivo de reducir el riesgo de MACE y la mortalidad a largo plazo. En este metanálisis en red se evaluaron los beneficios de diferentes esquemas de tratamiento hipolipemiente sobre el riesgo de MACE y la mortalidad en pacientes sometidos a ICP.

### Métodos

Para el presente estudio se siguieron las pautas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and

Meta-Analyses (PRISMA). Los artículos publicados hasta agosto de 2022 se identificaron mediante búsquedas en PubMed, Embase y la *Cochrane Library*; no se aplicaron restricciones por idioma. También se buscaron referencias de revisiones sistemáticas y metanálisis relevantes para evitar omisiones. Los estudios debían ser de diseño controlado y aleatorizado, con pacientes que se sometieron a ICP y que recibieron tratamiento hipolipemiente; como controles se consideraron sujetos tratados con otros esquemas de terapia hipolipemiente. Los ensayos debían aportar información sobre la mortalidad o los MACE. Se tuvieron en cuenta el año de publicación del estudio, la ubicación, el tamaño de la muestra (población que se sometió a ICP), la intervención hipolipemiente, los controles y el seguimiento, entre otros factores. Las variables de valoración consistieron en la incidencia de mortalidad por cualquier causa y los MACE, un parámetro que se aproximó más al criterio compuesto de valoración, integrado por la mortalidad, el IAM, el accidente cerebrovascular (ACV), la revascularización coronaria y las nuevas estenosis. El riesgo de sesgo se determinó con la herramienta Cochrane.

Se realizó metanálisis en red frecuentista, con modelos de efectos aleatorios ponderados por el método de la varianza inversa. Para las variables dicotómicas se estimaron los *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). También se estimaron los *hazard ratios* (HR), con regresión de Cox. Cuando no se informó el HR, pero se dispuso de curva de supervivencia de Kaplan-Meier, el HR se estimó a partir de la curva. La heterogeneidad de la red se analizó con estimación restringida de máxima verosimilitud. El estadístico Q se utilizó para evaluar la suma de las estadísticas de heterogeneidad (en los diseños) y de inconsistencia general (entre diseños). Las probabilidades de clasificación de cada esquema se calcularon utilizando la superficie bajo la curva de la clasificación acumulada (SUCRA, por su sigla en inglés), es decir la relación entre el área bajo la curva y el área total.

El sesgo de publicación se analizó con gráfico de embudo ajustado por comparación. Los valores de  $p < 0.05$  indicaron significación estadística.

### Resultados

Se identificaron 1588 artículos, 39 de los cuales con 54 478 pacientes sometidos a ICP fueron aptos para el estudio. Los ensayos se publicaron entre 1991 y 2022, y se llevaron a cabo en Asia, Europa, América y múltiples centros. Diez estudios tuvieron tamaños de muestra superiores a 1000 pacientes. Todas las investigaciones fueron controladas y aleatorizadas, de modo que la calidad del diseño fue generalmente alta. En metanálisis en red se dividió en dos partes; en una parte se analizaron tipos específicos de estatinas, y en la otra, se evaluaron estos fármacos en conjunto. Para los resultados

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

dicotómicos de los MACE, el metanálisis basado en tipos específicos de estatinas incluyó 18 regímenes hipolipemiantes. La prueba *Q* para la heterogeneidad ( $p = 0.07$ ) y la incoherencia ( $p = 0.16$ ) no fue significativa.

En comparaciones por pares con el control, los tratamientos con alirocumab más rosuvastatina (OR: 0.18; IC 95%: 0.07 a 0.44; SUCRA: 0.94), evolocumab más atorvastatina y ezetimibe (OR: 0.18; IC 95%: 0.05 a 0.63; SUCRA: 0.90) y ezetimibe más rosuvastatina (OR: 0.29; IC 95%: 0.11 a 0.76; SUCRA: 0.80) tuvieron ventajas significativas y clasificaciones SUCRA relativamente altas. No se encontró ningún sesgo de publicación potencial en el gráfico de embudo ajustado por comparación. En el metanálisis de las estatinas en su conjunto se analizaron 10 esquemas terapéuticos. El tratamiento con evolocumab más ezetimibe y estatinas (OR: 0.19; IC 95%: 0.06 a 0.59; SUCRA: 0.92), alirocumab más estatinas (OR: 0.27; IC 95%: 0.13 a 0.59; SUCRA: 0.87) e icosapento de etilo (IE) más estatinas (OR: 0.39; IC 95%: 0.25 a 0.62; SUCRA: 0.72) ejerció ventajas significativas y clasificaciones SUCRA relativamente altas. No se encontró ningún posible sesgo de publicación.

Para los resultados de los HR para los MACE, el metanálisis en red en función de tipos específicos de estatinas incluyó 9 regímenes. La prueba *Q* de heterogeneidad fue no significativa ( $p = 0.964$ ), de modo que los resultados se consideraron coherentes. En comparación con el control, la administración de ácido eicosapentaenoico (EPA) más pitavastatina (HR: 0.67; IC 95%: 0.49 a 0.96; SUCRA: 0.91), atorvastatina (HR: 0.76; IC 95%: 0.63 a 0.90; SUCRA: 0.83) y varespladib más atorvastatina (HR: 0.77; IC 95%: 0.61 a 0.97; SUCRA: 0.77) se asoció con ventajas significativas y clasificaciones SUCRA relativamente altas. No se analizó el posible sesgo de publicación debido al número reducido de estudios incluidos.

En el metanálisis en red basado en las estatinas en su conjunto se analizaron 7 esquemas. El EPA más estatinas (HR: 0.60; IC 95%: 0.42 a 0.85; SUCRA: 0.96) y el IE más estatinas (HR: 0.73; IC 95%: 0.62 a 0.86; SUCRA: 0.81) presentaron ventajas significativas sobre el control.

Para los resultados dicotómicos de mortalidad, en el análisis con tipos específicos de estatinas se incluyeron 17 esquemas hipolipemiantes. La prueba *Q* de heterogeneidad ( $p = 0.78$ ) e inconsistencia ( $p = 0.99$ ) no fue significativa. Debido a la aparición rara de eventos, los resultados de la comparación tuvieron baja precisión. En comparación con el control, solo la rosuvastatina (OR: 0.30; IC 95%: 0.11 a 0.84; SUCRA: 0.79) mostró un efecto significativamente mejor. La terapia con ezetimibe más rosuvastatina tuvo una clasificación SUCRA relativamente alta, pero no se encontraron diferencias significativas, en comparación con el control (OR: 0.14; IC 95%: 0.02 a 1.26; SUCRA: 0.86).

No se encontró sesgo de publicación. En el metanálisis en red con las estatinas en conjunto se analizaron 9 esquemas

terapéuticos. El tratamiento con ezetimibe más estatinas (OR: 0.55; IC 95%: 0.43 a 0.89; SUCRA: 0.75) y con IE más estatinas (OR: 0.66; IC 95%: 0.45 a 0.96; SUCRA: 0.63) ejerció ventajas significativas en comparación con el control. No existió sesgo de publicación.

## Conclusión

El EPA, especialmente el IE, más las estatinas tuvieron un efecto beneficioso, en términos de la reducción del riesgo de MACE y la mortalidad en pacientes sometidos a ICP. Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 más las estatinas reducirían el riesgo de MACE, pero el efecto sobre el riesgo de mortalidad sigue sin conocerse con precisión.



+ Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/174491](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/174491)



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

## 3 - Estatinas y Tromboembolismo Venoso en Mujeres Sometidas a Terapia Hormonal

Davis J, Weller S, Wilkinson G y colaboradores

JAMA Network Open 6(12):1-12, Dic 2023

La terapia hormonal (TH) es un tratamiento muy eficaz para el alivio de los síntomas asociados con la menopausia, como los sofocos, la sequedad vaginal, las alteraciones en los patrones de sueño y los cambios cognitivos, los cuales ejercen efectos muy desfavorables sobre la calidad de vida de las pacientes. Sin embargo, la TH podría incrementar el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), accidente cerebrovascular (ACV) o infarto agudo de miocardio (IAM), de modo que en muchas mujeres su indicación se complica.

Si bien el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de eventos cardiovasculares graves y de TEV, solo unos pocos estudios evaluaron los efectos de las estatinas sobre el riesgo de TEV asociado con la TH. La información global en este sentido sugiere que los efectos antiinflamatorios y antitrombóticos de las estatinas podrían reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos relacionados con la TH.

Este estudio anidado de casos y controles se realizó con las pautas *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) para estudios observacionales en epidemiología; se utilizaron los datos aportados por la *Clinformatics Data Mart* de Optum. La incidencia de TEV es baja, pero la *Clinformatics* es una de las pocas bases de datos de EE.UU. de suficiente amplitud y que permite estudiar los factores de riesgo de TEV. Si bien la distribución por edad y sexo en la base de datos es similar a la de la población de EE.UU., los grupos raciales y étnicos minoritarios están ligeramente subrepresentados. La cohorte de estudio se limitó a mujeres de entre 50 y 64 años con más de un año de inscripción continua, entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2019. Se seleccionaron casos y controles emparejados entre el 1 de enero de 2008 y el 1 de diciembre de 2019, para permitir un período retrospectivo de 12 meses y un período de seguimiento de 30 días. El rango de edad se seleccionó debido a la edad promedio en la menopausia, y las tasas más altas de uso de TH en la menopausia en este rango de edad. Los casos fueron mujeres con diagnóstico de TEV durante el período de observación, seguido de la prescripción de un anticoagulante, un filtro de vena cava intravascular o la muerte dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico de TEV (fecha índice). Para cada paciente se seleccionaron controles al azar, los que se emparejaron con los casos según la fecha índice (mes) y la edad ( $\pm 2$  años), en una proporción de 10:1. La variable de exposición fue el uso de TH (cualquier estrógeno o progestágeno) y la duración de la prescripción (30 o 90 días). La exposición se evaluó independientemente de la vía (oral o no oral) o de la indicación (TH posmenopáusica o anticoncepción). La exposición a la TH pudo ser reciente ( $\leq 60$  días antes del índice), pasada o ausente; de hecho, investigaciones anteriores indicaron que el riesgo de TEV disminuye después de 60 días de iniciada la TH. Se tuvieron en cuenta la duración y la continuidad del tratamiento con estatinas. La

intensidad del tratamiento 30 días antes de la fecha índice se definió como alta (atorvastatina  $\geq 40$  mg o rosuvastatina  $\geq 20$  mg) o baja a moderada (todas las demás dosis), según las directrices de la *American Heart Association*. Se estimaron los *odds ratios* ajustados (ORa) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para el TEV, en relación con la exposición a estatinas. Debido al diseño emparejado se utilizaron modelos de regresión logística condicional, con diversas covariables de ajuste. También se consideró el conjunto de comorbilidades de Elixhauser, con la finalidad de controlar según el estado de salud general. La TH reciente se definió como cualquier exposición a estrógenos o progestágenos dentro de los 60 días anteriores a la fecha índice. La exposición actual a estatinas se definió con el uso continuo 90 días o más antes, e incluyendo la fecha índice. Se consideraron análisis de sensibilidad y por subgrupos particulares de pacientes.

De las 74 600 pacientes identificadas con un primer TEV agudo y 22 380 610 controles, se consideraron un total de 223 949 mujeres de 57.5 años en promedio. Un total de 20 359 casos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron emparejados exitosamente con 203 590 controles. Las mujeres estaban distribuidas por igual en intervalos de edad de 5 o 6 años (50 a 54 años, 55 a 60 años y 61 a 65 años). Un total de 11 389 casos (55.94%) y 45 700 controles (22.45%) presentaron 3 o más comorbilidades. Entre los casos de TEV, 10 995 (54.01%) tuvieron embolia pulmonar (con trombosis venosa profunda o sin ella), 9364 (45.99%) presentaron trombosis venosa profunda sin embolia pulmonar y 1197 (5.88%) fallecieron en el transcurso de los 30 días siguientes al diagnóstico.

Se registraron exposiciones recientes a cualquier TH en 19 558 pacientes (8.73%), incluidos 2130 casos (10.46%) y 17 428 controles (8.56%). Para el tratamiento con estatinas, 36 238 personas en toda la muestra (16.18%), incluidos 3717 casos (18.26%) y 32 521 controles (15.97%), tuvieron exposición actual o continua durante al menos 3 meses antes, e incluyendo la fecha índice; 17 569 (7.85%) tuvieron exposiciones más cortas o discontinuas, y 170 142 (75.97%) no tuvieron exposición en el último año. La exposición más corta o intermitente no ejerció efectos significativamente diferentes, respecto de ninguna exposición (OR de 1.05; IC 95%: 0.99 a 1.12), pero fue significativamente diferente de la exposición actual o continua durante 3 o más meses (OR de 1.18; IC 95%: 1.10 a 1.25), de modo que los grupos de exposición intermitente y sin exposición pudieron analizarse conjuntamente.

Después del ajuste para todas las covariables en un modelo condicional, el OR para cualquier exposición reciente a TH (independientemente de la exposición a estatinas) elevó en un 51% en riesgo de TEV, en comparación con la ausencia de exposición reciente a TH (ORa de 1.51; IC 95%: 1.43 a 1.60). El OR para el tratamiento actual o continuo con estatinas (independientemente de la exposición a la TH) fue un 12% menor respecto del tratamiento de menos duración o ningún tratamiento con estatinas (OR de 0.88; IC 95%: 0.84 a 0.93). Hubo una reducción ligeramente menor del riesgo con la terapia con estatinas de intensidad baja o moderada (OR de 0.90; IC 95%: 0.85 a 0.95) y una reducción del riesgo ligeramente mayor con el tratamiento

con estatinas de alta intensidad (OR de 0.82; IC 95%: 0.75 a 0.90), en comparación con pacientes sin exposición actual a estatinas. Los resultados para la TH y con estatinas fueron similares en toda la muestra, de manera independiente del análisis condicional, en la muestra total y las submuestras de pacientes sin cáncer o cuadros de hipercoagulabilidad, y en las submuestras con cargas de comorbilidad por encima y por debajo de la mediana. La única excepción fue la mayor asociación de exposición a TH en submuestras con menos comorbilidades. No hubo interacción significativa entre la TH y las estatinas y el riesgo de TEV. Se estimaron los principales efectos combinados de las estatinas y la TH para los 4 grupos que se crearon, en función de la exposición a TH y a estatinas. El OR fue más alto para las mujeres expuestas a TH sin tratamiento con estatinas, en comparación con el grupo de referencia sin TH reciente ni exposición a estatinas (modelo 1). El OR para las 16 350 pacientes con exposición a TH, pero sin tratamiento con estatinas, se elevó en un 53%, en comparación con el de las 171 361 pacientes en el grupo de referencia (OR de 1.53; IC 95%: 1.44 a 1.63). El OR para las 3208 pacientes con exposición a TH y estatinas fue un 25% mayor que el del grupo de referencia (OR de 1.25; IC 95%: 1.10 a 1.43). En la comparación directa entre aquellas que recibieron TH y terapia con estatinas y las pacientes que recibieron TH sin estatinas, el OR fue significativamente menor (18%) para el grupo con estatinas (OR de 0.82; IC 95%: 0.71 a 0.94). Finalmente, el riesgo más bajo se observó en el grupo de pacientes expuestas a terapia con estatinas, pero sin exposición a la TH, con OR 11% más bajo, respecto del OR en el grupo de referencia (OR de 0.89; IC 95%: 0.85 a 0.94).

En los análisis por subgrupos expuestos a estatinas según la intensidad de la terapia (baja y moderada o alta), se observó una asociación protectora mayor con la terapia de alta intensidad, en comparación con el grupo de referencia sin TH reciente ni exposición a estatinas. Los OR se elevaron en un 53% en el grupo de exposición reciente a TH sin estatinas (OR de 1.53; IC 95%: 1.44 a 1.63), y aumentaron un 29% en mujeres tratadas con estatinas de intensidad de baja a moderada (OR de 1.29; IC 95%: 1.12 a 1.49), pero no se incrementó con el uso de estatinas de intensidad alta (OR de 1.06; IC 95%: 0.77 a 1.45), en comparación con el grupo sin TH reciente y sin tratamiento actual con estatinas. La comparación directa entre la TH sin tratamiento con estatinas y la TH con estatinas de intensidad baja y moderada mostró una reducción del riesgo del 16% (OR de 0.84; IC 95%: 0.73 a 0.98), en tanto que con el uso de TH y estatinas de alta intensidad la reducción fue del 31% (OR de 0.69; IC 95%: 0.50 a 0.95). El OR en el grupo sin exposición reciente a TH se redujo entre el 9% con el uso de estatinas de intensidad baja y moderada, y el 16% con el tratamiento con estatinas de alta intensidad (OR de 0.84; IC 95%: 0.76 a 0.92), en comparación con el grupo de referencia sin TH y sin tratamiento con estatinas.

En el presente estudio de casos y controles, el tratamiento con estatinas se asoció con un riesgo reducido de TEV en mujeres que recibían TH; la mayor reducción del riesgo se comprobó entre las pacientes tratadas con estatinas de alta intensidad.

## 4 - Puntajes de Riesgo Quirúrgico en la Endocarditis Infecciosa

Ahuad Calvelo S, Zacarias C, Hershson A y colaboradores

Revista Argentina de Cardiología 91(6):428-434, Nov 2023

La endocarditis infecciosa (EI) es una afección relativamente poco frecuente, pero tiene consecuencias muy relevantes en la morbimortalidad de los pacientes. En un porcentaje considerable de individuos, el tratamiento farmacológico exclusivo es inadecuado, de modo que estos deben ser sometidos a cirugía, un procedimiento que puede ser complicado en pacientes críticamente enfermos. Según el registro EIRA III, la mediana de la internación en pacientes con EI fue de 28 días, y durante ese período se indicó cirugía en el 56.9% de los casos; la mortalidad de los sujetos operados fue del 22%. El riesgo del tratamiento quirúrgico durante la fase activa de la EI está fuertemente influenciado por las comorbilidades preexistentes, por lo que la indicación de cirugía debe ser evaluada por un equipo multidisciplinario de profesionales. Los puntajes de predicción de riesgo para cirugía cardiovascular (por ejemplo, el STS o el EuroSCORE II) no son adecuados, ya que las poblaciones a partir de las cuales se crearon incluyeron pocos casos de EI. Por este motivo, se han creado modelos predictivos específicos para la EI, entre ellos el STS-IE, la puntuación PALSUSE y el EURO-IE. Estos sistemas de puntuación se generaron a partir de datos retrospectivos y su rendimiento es variable; sin embargo, la elección del puntaje adecuado para predecir la mortalidad en una población específica de pacientes con EI es fundamental para la toma de decisiones médicas. El objetivo de este trabajo fue analizar el grupo de pacientes que son sometidos a cirugía cardiovascular por EI activa, relevar las complicaciones relacionadas con el procedimiento y evaluar la capacidad de diferentes puntajes de predicción de riesgo.

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de pacientes internados en el Hospital Universitario Fundación Favaloro, entre junio de 2008 y febrero de 2023, con diagnóstico de EI definida o posible, según los criterios de Duke. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años internados por EI activa; para la evaluación de los puntajes de riesgo se analizaron los sujetos sometidos a cirugía cardíaca central. Se consideraron como complicaciones posquirúrgicas la insuficiencia renal aguda (IRA, aumento de la creatinina sérica  $\geq 0.3$  mg/dl en 48 horas), el requerimiento de hemodiálisis (HDL), el bloqueo auriculoventricular completo (BAVC), el accidente cerebrovascular (ACV), el accidente isquémico transitorio (AIT), la necesidad de nuevas internaciones y la infección relacionada con la cirugía. Se evaluaron cuatro puntajes de riesgo diseñados específicamente para predecir la mortalidad hospitalaria después de la cirugía cardiovascular: el EuroSCORE II, el EuroSCORE modificado (EURO-IE), la puntuación de riesgo de la Sociedad de Cirugía Torácica para la EI (STS-IE) y el sistema de puntuación PALSUSE. También se analizó el valor de estos puntajes para la predicción de complicaciones graves, es decir ACV, IRA, HDL, nuevas cirugías, infecciones, BAVC, requerimiento de marcapasos, complicaciones graves o muerte, o internación prolongada (de más de 30 días). Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba de la t de Student para

las variables continuas, y mediante la prueba de chi al cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas. La prueba de Hosmer-Lemeshow se utilizó para evaluar la bondad de ajuste de los puntajes de riesgo. La capacidad de discriminación de los modelos se midió por el estadístico C y la curva ROC, con los valores del área bajo la curva (ABC) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La capacidad de discriminación del ABC se consideró como excelente con valores de entre 0.9 y 1; buena, con valores de entre 0.8 y 0.9; razonable, con valores de entre 0.7 y 0.8; deficiente, con valores de entre 0.6 y 0.7, y nula, con valores de entre 0.5 y 0.6. Para comparar los puntajes de riesgo se utilizó la prueba de De Long. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

En el período analizado se internaron 270 pacientes con diagnóstico de EI activa, de los cuales 70 requirieron cirugía valvular. Los sujetos sometidos a cirugía tenían menor edad: 60 frente a 69 años ( $p = 0.001$ ), y en ellos el compromiso de una válvula protésica fue más frecuente (58.5% respecto de 42%;  $p = 0.01$ ); además, la disnea (42.8% y 19.5%;  $p = 0.001$ ) y la insuficiencia cardíaca (55.7% respecto de 28.5%;  $p < 0.0001$ ) fueron significativamente más comunes, en comparación con los pacientes no sometidos a cirugía. Los individuos que no debieron ser sometidos a tratamiento quirúrgico tenían mayor prevalencia de enfermedades neoplásicas (11.5%, en comparación con 1.4%;  $p < 0.0001$ ). En el grupo de pacientes sometidos a reemplazo valvular, la ecografía prequirúrgica mostró fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) reducida en el 18.5% de los casos, con disfunción leve a moderada en el 17.1% y grave en el 1.4% de los sujetos. Se observaron vegetaciones en el 77% de los casos, localizadas en la válvula aórtica en el 66.6% de los enfermos, y en la válvula mitral en el 31.5% de los pacientes; solo un individuo presentó localización en ambas válvulas. La EI protésica representó el 58.6% de los casos, y el compromiso aórtico fue el más frecuente (80.5%). Esta localización también fue la más común entre las EI nativas (55%). Se observaron abscesos en el 28.6% de los casos; la localización aórtica fue la de mayor prevalencia (70%). Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico fueron la insuficiencia cardíaca (44.3%), los abscesos (18.6%), la disfunción protésica (11.5%), la fiebre persistente (7.2%), la embolia recurrente (4.3%), la sepsis (2.9%) y otras (11.2%). La mediana de días de internación de los pacientes operados fue de 23 (entre 17 y 39); el 40% permaneció más de 30 días, y el 4.2%, más de 60 días. Las complicaciones posoperatorias en orden de frecuencia fueron IRA (32.9%), BAVC (22.9%), HDL (11.4%), ACV (8.6%), necesidad de nuevas cirugías (8.6%), infecciones (8.6%) y otras (24.3%). Los índices de mortalidad hospitalaria fueron de 21.4% (con 4.3% de mortalidad dentro de las primeras 48 horas que siguieron a la intervención). El 53.5% de los pacientes fallecidos tuvieron IRA, en comparación con el 27.5% de los sobrevivientes. En forma similar, más sujetos fallecidos requirieron HDL (33%, en comparación con 5.5% de los que sobrevivieron;  $p < 0.01$ ). *Staphylococcus* spp. fue el germen patógeno hallado con mayor frecuencia (30%). El puntaje PALSUSE (compromiso de válvula protésica, 58.9%; urgencia, 45.6%; destrucción intracardíaca, 34.3%; EuroSCORE > 10%, 32.9%; rescate de *Staphylococcus* spp., 30%; sexo femenino, 21.4%, y edad mayor de 70 años, 20%) fue el que mostró mayor ABC (0.819, IC 95%: 0.697

a 0.941;  $p < 0.001$ ), es decir que tuvo una buena capacidad de discriminación para la mortalidad. Aunque presentaron significación estadística, el EuroSCORE II (ABC de 0.685, IC 95%: 0.541 a 0.830;  $p = 0.029$ ) y el EURO-IE (ABC de 0.695, IC 95%: 0.556 a 0.834;  $p = 0.022$ ) tuvieron baja capacidad de discriminación. El puntaje STS-IE no fue útil como modelo de discriminación (ABC de 0.596, IC 95%: 0.429 a 0.743;  $p = 0.310$ ). Al comparar los puntajes entre sí, el PALSUSE mostró una diferencia estadísticamente significativa, respecto del STS-IE, para la predicción de la mortalidad ( $p < 0.001$ ), mientras que al compararse con el EuroSCORE II y con el EURO-IE, el beneficio de este puntaje estuvo en el límite de la significación estadística ( $p = 0.05$ ). Con respecto a la internación prolongada, el EuroSCORE II y el STS-IE tuvieron escaso poder de discriminación, mientras que este fue nulo para el EURO-IE y el PALSUSE. El STS-IE tuvo un poder razonable de discriminación para los eventos graves, aunque escaso para el resto de los puntajes. La capacidad predictiva de complicaciones graves o de muerte de los 4 puntajes fue razonable.

La complejidad de la EI y el estado clínico de los pacientes con esta afección complican considerablemente el abordaje de la enfermedad. Los puntajes de predicción de riesgo quirúrgico para cirugía cardiovascular general pueden perder precisión en enfermedades menos frecuentes, como la EI. En la serie presentada en esta ocasión, el puntaje PALSUSE tuvo la mejor capacidad de predicción para la mortalidad intrahospitalaria y, por lo tanto, podría ser un buen recurso para la toma de decisiones médicas. En estudios futuros se deberá valorar la importancia prospectiva de los hallazgos observados en la presente investigación.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/174496](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/174496)

## 5 - Terapia Hipolipemiente Óptima en Pacientes con Diabetes Tipo 2 y Riesgo Cardiovascular Alto

Moon J, Park I, Won K y colaboradores

**Diabetes & Metabolism Journal** 47(6):818-825, Nov 2023

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y las dislipidemias aumentan considerablemente el riesgo de enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica) y de mortalidad, y se asocian con consecuencias desfavorables sobre la calidad de vida. Por estos motivos, en pacientes con estas características se recomienda el control estricto del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) aterogénico y la terapia con estatinas. Para los sujetos con niveles altos de LDLc se recomienda el uso de estatinas de intensidad moderada, mientras que para aquellos con riesgo estimado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) a 10 años de más del 7.5% se recomienda el uso de estatinas más potentes. Las guías de 2018 de la *American Heart Association/American College of Cardiology* consideran como pacientes de alto riesgo de ECVA a aquellos con riesgo estimado de ECVA a 10 años de más del 20%. Sin embargo, persisten las preocupaciones

acerca del uso de estatinas de alta intensidad, especialmente en pacientes asiáticos. De hecho, si bien la eficacia hipolipemiente es más pronunciada en los sujetos asiáticos que en los caucásicos, los efectos secundarios o eventos adversos también parecen más frecuentes en los primeros. La terapia combinada con ezetimibe y estatinas se asocia con reducciones clínicamente significativas de los niveles de LDLc y con mejor tolerabilidad, en comparación con el uso de estatinas en dosis altas. En un estudio a largo plazo, el uso de estatinas de intensidad moderada con ezetimibe no fue menos eficaz que la terapia con estatinas en dosis altas, en términos de los eventos cardiovasculares graves (MACE, por su sigla en inglés) y en la reducción del LDLc, en pacientes coreanos con ECVA. Sin embargo, solo se dispone de unos pocos estudios de comparación de la eficacia de las estatinas de intensidad moderada más ezetimibe, respecto de la terapia con estatinas en dosis altas, en pacientes con DBT2 y riesgo de ECVA. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación clínica fue definir si la combinación de estatinas de intensidad moderada con ezetimibe es una alternativa adecuada a la terapia con estatinas de alta intensidad. Específicamente, se analizaron la eficacia y la seguridad de la terapia combinada con rosuvastatina y ezetimibe 10/10 mg, en comparación con la monoterapia de rosuvastatina 20 mg, en pacientes con DBT2 con riesgo de ECVA alto ( $\geq 7.5\%$ ).

Se consideraron sujetos de entre 40 y 75 años con DBT2, riesgo estimado de ECVA a 10 años  $\geq 7.5\%$ , índice de masa corporal (IMC) inferior a  $35 \text{ kg/m}^2$  y niveles de hemoglobina glucosilada ( $\text{HbA}_{1c}$ ) de entre  $6\%$  y  $10\%$ . Se inscribieron un total de 106 sujetos desde el 7 de marzo de 2018 hasta el 14 de febrero de 2022; después de un período de selección de 2 semanas, los individuos elegibles fueron asignados de manera aleatoria (1:1) a tratamiento con 20 mg de rosuvastatina oral (R20) o con 10 mg de rosuvastatina más 10 mg de ezetimibe (R10/E) una vez por día. En la asignación a los grupos se tuvieron en cuenta los niveles séricos de  $\text{HbA}_{1c}$  (menos del  $9\%$  o más del  $9\%$ ). El criterio principal de valoración fue comprobar que la tasa de cambio de LDLc luego de 24 semanas de tratamiento con R10/E no fuese inferior a la registrada en el grupo de R20. El principal criterio secundario de valoración fue la proporción de sujetos que alcanzaron el objetivo integral de lípidos, sin abandonos debido a eventos adversos (LDLc  $< 70 \text{ mg/dl}$ , colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad [colesterol no HDL]  $< 100 \text{ mg/dl}$  y apolipoproteína B [apoB]  $< 80 \text{ mg/dl}$ ). También se analizaron los cambios en los perfiles de lípidos y en la  $\text{HbA}_{1c}$  en el modelo de la homeostasis para la resistencia a la insulina (HOMA-RI) y en el modelo de homeostasis para la función de las células  $\beta$  (HOMA- $\beta$ ) en la semana 24. Los criterios de valoración de seguridad incluyeron los eventos adversos.

De 106 sujetos, 94 (88.6%) completaron las 24 semanas del estudio y 12 (11.3%) lo abandonaron de manera prematura (tres en el grupo de R20 y 9 en el grupo de R10/E). Las características demográficas y clínicas iniciales fueron similares entre dos grupos. La edad promedio de los sujetos fue de 61 años; los porcentajes de hombres fueron del 72.55% en el grupo de R20 y de 58.33% en el grupo de R10/E. El IMC promedio fue de  $25 \text{ kg/m}^2$ , en tanto que la duración media de la diabetes fue de 102.66 meses en el grupo de R20 y de 117.01 meses en el grupo de R10/E. La

concentración promedio de  $\text{HbA}_{1c}$  fue de 7.39%, en tanto que los niveles promedio de LDLc fueron de  $114.34 \text{ mg/dl}$  en el grupo de R20 y de  $121.04 \text{ mg/dl}$  en el grupo de R10/E.

Con respecto a los criterios principales de valoración, el tratamiento con R10/E y con R20 redujo significativamente los niveles de LDLc, desde el inicio hasta la semana 24, en el análisis por protocolo ( $-63.90\%$  respecto de  $-55.44\%$  desde el inicio,  $p < 0.0001$ ; respectivamente). Además, el tratamiento combinado fue superior a la monoterapia de alta intensidad en el cambio de LDLc (%) desde el inicio (DCM:  $-8.47$ ; IC 95%:  $-16.44$  a  $-0.49$ ;  $p = 0.0378$ ). En el análisis del conjunto completo (*full analysis set* [FAS]), en ambos grupos se comprobó una reducción significativa del LDLc en la semana 24 ( $-50.11$  frente a  $-45.58$ , en el grupo de R10/E respecto del grupo de R20,  $p < 0.0001$ ); sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre dos grupos (DCM:  $-4.52$ ; IC 95%:  $-12.91$  a  $-3.86$ ;  $p = 0.2868$ ).

Para los criterios secundarios de valoración se observó mayor proporción de pacientes con los niveles deseados de las fracciones de lípidos en el grupo de combinación respecto del grupo de monoterapia, en la semana 24 (85.36% para la terapia combinada y 62.22% para la monoterapia con R20,  $p = 0.015$ ).

La reducción media del LDLc calculada para en la población por protocolo en la semana 24 fue de  $-72.92$  en el grupo de R20 y de  $-82.78$  en el grupo de R10/E, una diferencia significativa (IC 95%:  $-19.59$  a  $-0.13$ ;  $p = 0.0472$ ). No obstante, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el FAS. Otros parámetros lipídicos, incluidos los triglicéridos, el colesterol no HDL y la apoB, disminuyeron en cada grupo después de 24 semanas de tratamiento, pero no se observaron diferencias significativas entre los grupos en el análisis de la población por protocolo o el FAS. En el grupo de R10/E se comprobó mayor aumento del HOMA- $\beta$  en comparación con la monoterapia con R20. El cambio medio en el grupo de R10/E fue de 11.51, significativamente mayor que el registrado en el grupo de R20, de  $-5.63$  (DCM: 17.13; IC 95%: 2.95 a 31.31;  $p = 0.0185$ ); en cambio, no se observaron diferencias significativas en los valores del HOMA-RI y otros índices metabólicos entre los dos grupos de tratamiento.

Durante los períodos de prueba, se informaron varios eventos adversos en ambos grupos. La mayoría de los eventos adversos fueron de leves a moderados en ambos grupos. Se notificaron un total de 4 reacciones adversas, 1 (1.92 %) en el grupo de R20 y 3 (6.12 %) en el grupo de R10/E. Dos participantes interrumpieron el ensayo debido a estos eventos en el grupo de R10/E; sin embargo, ambos eventos se informaron como casos leves. En general, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la seguridad.

En conclusión, en pacientes con DBT2 y riesgo alto de ECVA, la combinación de rosuvastatina de intensidad moderada y ezetimibe no es inferior, e incluso es superior, a la monoterapia con dosis altas del fármaco, en términos de la mejora de la dislipidemia; la terapia combinada se asocia con beneficios adicionales, en comparación con la monoterapia de rosuvastatina de alta intensidad.



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 24 (2024) 14

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son los efectos del tratamiento con betabloqueantes, en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada?	A) Reducción de la mortalidad por causas cardiovasculares. B) Reducción de la mortalidad por cualquier causa. C) Reducción de la necesidad de internación por insuficiencia cardíaca. D) A y B son correctos. E) Todos ellos.
2	¿Cuál de los siguientes esquemas de tratamiento sería particularmente útil para reducir la incidencia de eventos cardiovasculares graves (MACE) en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea?	A) Icosapento de etilo más estatinas. B) Alirocumab más estatinas. C) Evolocumab más estatinas. D) Monoterapia con simvastatina. E) A, B y C son correctos.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
2	A, B y C son correctos.	En un metanálisis en red, el icosapento de etilo más estatinas redujo el riesgo de MACE y la mortalidad. El uso de alirocumab y evolocumab más estatinas tendría ventajas obvias para reducir el riesgo de MACE, aunque no sobre la mortalidad.	E
1	A y B son correctos.	Los resultados de una revisión sistemática con metanálisis de 16 estudios sugieren que los betabloqueantes se asocian con reducción significativa de la mortalidad, pero no afectarían la necesidad de nuevas internaciones por insuficiencia cardíaca	D