

Tromboembolismo y Anticoagulación

Vol. 3 - Nº 4 - Septiembre 2021

Dirección, Fuentes científicas3

Informes destacados

Reseñas

- 1 - Efecto de la Amlodipina en la Hipertrofia Ventricular en Pacientes Hipertensos: Una Reseña Sistemática y Metanálisis
Gao Y, Zhou D, Yang P
Annals of Palliative Medicine. 2021 Oct;10(10):1-184
- 2 - Reposición de Hierro y Equilibrio Redox en Pacientes con EPOC sin Anemia o con Anemia Ferropénica Leve: Perspectivas de un Estudio Clínico
Pérez-Peiró M, Martín-Ontiyuelo C, Barreiro E y colaboradores
BioMedicine. 2021 Sep;9(9):1-16.....6

Originales

- 3 - Efectos del Rastreo Sistemático de la Fibrilación Auricular en Sujetos de Edad Avanzada
Svennberg E, Friberg L, Rosenqvist M y colaboradores
The Lancet. 2021 Oct;398(10310):1498-1506.....8
 - 4 - Tratamiento con Carboximaltosa Férrica por Vía Intravenosa y Remodelado Cardíaco Inverso luego de la Terapia de Resincronización Cardíaca
Martens P, Dupont M, Mullens W y colaboradores
European Heart Journal. 2021 Dic;42(48):4905-49149
 - 5 - Cambio de Tiazidas por Amlodipina en Pacientes Hipertensos Diabéticos o no Diabéticos
Buscemi S, Buscemi C, Parrinello G y colaboradores
Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2020 Mar;8(2):110-118 11
- Contacto directo 13
- Autoevaluaciones de la lectura, Respuestas correctas 14





Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Rosa María Hermitte
Directora

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías 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 Díez, 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. Largaía,
Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio
Lorusso, Javier Lottersberger,
Olindo Martino†, Jorge Máspero,
Marcelo Melero, José M. Méndez
Ribas, José Milei, Oscar Morelli,
Amelia Musacchio de Zan, Angel
Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz
Oliveri, Tomás Orduna, 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.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Representante comercial,
Investigación+Documentación S.A.:
www.siic.salud.com

México, representante comercial:

Grupo Percano de Editoras Asociadas

S.A. de CV, Ciudad de México
grupo@percano.mx

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
redactaron los artículos originales. El editor
y el patrocinador no son responsables por
la exactitud, precisión y vigencia científica
de la información, opiniones y conclusiones
expresadas en su contenido. Trabajos
Distinguidos/Trabajos Destacados y 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

Colección

Temas Maestros

Serie

Tromboembolismo y Anticoagulación

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Volumen 3, Número 4,
Septiembre 2021

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Comité de Redacción Científica

Ignacio Agudelo	Diego Costa	Néstor López	Gabriela Rocas
Ana Clara Bernal	Carina Elizalde	Daniel Martínez Rubio	Daniela Roisman
Agustín Álvarez Dengra	Iván Fernández Bessone	Marcela Moris	María del Pilar Villa Clavijo
Ricardo Cárdenas	Julieta Finkelstein	Alejo Pérez de la Hoz	Ezequiel Zaidel
Ignacio Ciccarelli	Matías Kunst Michemberg	Graciela Rey	César Zoni

Selección y Supervisión Científica

Daniela Bordalejo	Oscar Levalle	Domingo Palmero	Graciela Scagliotti
Raúl Costamagna	Néstor López	Daniel L. Piskorz	Edgardo Schapachnik
Roberto Elizalde	José Luis Mansur	Graciela Rey	Marcelo Trivi
Pedro Forcada	Nicolás Masquelet	Guillermo Roccatagliata	José Vázquez
Nery Fures	Amelia Musacchio de Zan	Graciela B. Salis	María del Pilar Villa Clavijo
Juan Gagliardi	Tomás Orduna	Ariel Sánchez	Andrés Zubrzycki

Colección Temas Maestros, serie Tromboembolismo y Anticoagulación

Fuentes científicas consultadas

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

Reseñas y originales de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos de forma amplia en aproximadamente dos páginas de extensión.

Los textos se redactan en español sobre la base de 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.

Reseñas

1 - Efecto de la Amlodipina en la Hipertrofia Ventricular en Pacientes Hipertensos: Una Reseña Sistemática y Metanálisis

Gao Y, Zhou D, Yang P y colaboradores

China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun, China

[Effect of Amlodipine on Ventricular Hypertrophy in Hypertension Patients: A Systematic Review and Meta-analysis]

Annals of Palliative Medicine. 2021 Oct;10(10):1-18

Se evaluó el efecto de la amlodipina en cuanto a la hipertrofia ventricular en pacientes con hipertensión arterial. Los autores concluyen en que el tratamiento con amlodipina en sujetos hipertensos se asocia con reducción significativa de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y de la presión arterial, sin alteración de la frecuencia cardíaca.

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un índice ecocardiográfico que indica la presencia de aumento en la masa ventricular. Un índice igual o mayor que el percentil 95 se considera hipertrofia, y un índice de masa del ventrículo izquierdo (VI) por encima de 115 g/m² en hombres y de 95 g/m² en mujeres se utiliza como parámetro diagnóstico. La HVI se genera a expensas de un aumento de tamaño de los miocardiocitos, lo que afectaría la función y estructura del ventrículo, tanto como adaptación fisiológica como en el ejercicio físico vigoroso, como también como manifestación patológica de una sobrecarga hemodinámica o expresión genética, lo que puede llevar a insuficiencia cardíaca. La prevalencia de HVI en pacientes con hipertensión se encontraría entre el 36% y el 46%. La HVI es, además, un predictor independiente de eventos cardiovasculares letales o no letales, en especial enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras.

Los antagonistas de los canales de calcio son una clase de antihipertensivos importantes, que serían eficaces en la reversión de la HVI. La amlodipina es un antagonista del calcio dihidropiridínico, eficaz para el tratamiento de la hipertensión arterial, y existen varios estudios que la han analizado en relación con los índices de hipertrofia ventricular.

El propósito del presente estudio fue evaluar el efecto de la amlodipina en los índices de HVI en pacientes hipertensos.

Métodos

Los criterios de inclusión fueron estudios que evaluaran la eficacia de la amlodipina en pacientes con hipertensión arterial; trabajos que informaran objetivos en relación con la evaluación de la HVI, entre ellos la masa, el índice de masa del VI, el grosor parietal posterior del VI, entre otros. Se excluyeron aquellos artículos que evaluaran a la amlodipina en asociación con otros fármacos.

Se realizó la búsqueda de literatura en bases de datos electrónicas (Google Scholar, Ovid, PubMed, entre otras) y se utilizaron las palabras clave más relevantes como: amlodipina, antagonista de los canales de calcio, hipertrofia ventricular, entre otras. Los estudios buscados fueron desde el momento de creación de la base de datos hasta junio de 2021.

Los criterios de interés fueron las variaciones en la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), en la frecuencia cardíaca, la masa del VI, el índice de masa del VI, el espesor de la pared posterior del VI, el diámetro de fin de diástole del VI y la relación entre la onda de llenado ventricular temprano y la contracción auricular (E/A, por su sigla en inglés).

Resultados

Un total de 23 estudios fueron incluidos, con datos de 737 pacientes hipertensos considerados en este metanálisis.

La edad de los pacientes en este estudio fue de 56.4 años, con una proporción de mujeres del 34%. El índice de masa corporal fue de 23 ± 4 kg/m² a 31 ± 7 kg/m², con un promedio de peso de 26.4 kg/m².

La calidad de los estudios aleatorizados fue de moderada a alta, sin sesgos de publicación significativos. Diecinueve estudios informaron cambios en la PAS y en la PAD luego del tratamiento con amlodipina. El tratamiento con amlodipina llevó a una reducción significativa en la PAS (-24.9 mm Hg) y en la PAD (-14.8 mm Hg) en general. El cambio en la presión arterial (PA) fue similar a los 3 meses, 6 meses y en el período menor de 1 año de seguimiento.

No hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca durante el tratamiento con amlodipina, en cualquier momento del seguimiento.

Dieciocho estudios informaron cambios en el índice de masa del VI. Luego del tratamiento con amlodipina, el índice de masa del VI disminuyó durante el seguimiento, con un cambio general estadísticamente significativo (-12.9). La disminución en el índice de masa del VI se asoció positivamente con la duración del seguimiento, además de vincularse con el índice de masa del VI basal.



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

Nueve estudios comunicaron cambios en el grosor de la pared posterior del VI, y el tratamiento con amlodipina llevó a una reducción significativa en este parámetro. En el análisis de subgrupos, el cambio en el grosor de la pared posterior aumentó entre los 3 meses y 6 meses, hasta los 1 a 3 años de seguimiento. Además, el análisis de metarregresión demostró que la disminución en el grosor de la pared posterior del VI se asoció positivamente con la duración del seguimiento.

Once trabajos informaron cambios en el diámetro de fin de diástole del VI, y no hubo una disminución significativa luego del tratamiento con amlodipina. En el análisis de subgrupos, la reducción en el diámetro de fin de diástole luego del tratamiento con amlodipina solo se observó en el período de seguimiento de 1 a 3 meses.

La disminución en el diámetro de fin de diástole del VI se relacionó de manera inversa con la duración del seguimiento. La relación E/A aumentó en forma no significativa con el seguimiento.

Discusión

El actual metanálisis halló que el tratamiento con amlodipina llevó a reducciones significativas en los índices de HVI. El índice de masa del VI disminuyó más en individuos con índices de masa del VI mayores a nivel basal. La disminución en el índice de masa del VI y en el grosor de la pared posterior se asoció positivamente con la duración del seguimiento, pero la reducción en el diámetro de fin de diástole se relacionó inversamente con el período de seguimiento. Estos cambios se correlacionaron con una reducción significativa en cuanto a la PAS y la PAD, sin un efecto notorio sobre la frecuencia cardíaca.

Los bloqueadores de los canales de calcio, en general, se asociaron con una reducción considerable de la HVI. En un metanálisis de 52 estudios comparativos aleatorizados, con al menos 6 meses de seguimiento, un autor halló una disminución en el índice de masa del VI del 12.3% con el tratamiento con antagonistas de los canales de calcio, lo que sería comparable al 12.5% para los antagonistas del receptor de angiotensina y al 11.1% con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

En el presente estudio se observó una reducción aproximada del 13% en el índice de masa del VI, y la correlación de coeficientes entre el cambio en la PAS y la PAD y el cambio en el índice de masa del VI fue de 0.26/0.32. Además, se encontró que la correlación entre los cambios en el índice de masa del VI y el grosor de la pared posterior fue de 0.35, mientras que la correlación entre los cambios en el índice de masa del VI y el diámetro de fin de diástole fue de 0.04. Se observaron reducciones significativas en cuanto al índice de masa del VI con otros antagonistas cálcicos, como la nifedipina, la felodipina y la manidipina.

La combinación de amlodipina con otros fármacos relacionados demostraría mejor eficacia en la reversión de la HVI.

La amlodipina en combinación con benazepril se habría relacionado con una disminución del índice de masa del VI de 30 ± 26 g/m², en comparación con 14 ± 22 g/m² con la monoterapia con amlodipina.

En un estudio con pacientes hipertensos e hipercolesterolemia, se evaluó el efecto de la atorvastatina en combinación con amlodipina, y se halló que esta asociación redujo el índice de masa del VI de manera más significativa que la amlodipina en monoterapia. Otro estudio habría observado que, en pacientes hipertensos tratados con antagonistas alfa adrenérgicos como la doxazosina, como adición al tratamiento con amlodipina, se reduciría de manera significativa la PA matutina y la HVI.

La sobrecarga hemodinámica del VI se ve afectada por los niveles de PA, y entre los factores involucrados en la patogénesis, la PA sería un factor importante.

Se encontró que la reducción del índice de masa del VI se asoció positivamente con el tiempo de seguimiento y el índice de masa del VI basal. Un metanálisis previo que evaluó la eficacia de múltiples fármacos antihipertensivos de distintas clases sobre la reducción de la HVI, informó que el porcentaje de cambio en el índice de masa del VI se asoció de manera positiva con la duración del período de seguimiento y el índice de masa del VI basal. Estos datos sugerirían que existen más cambios en pacientes con un índice de masa del VI mayor a nivel basal y que el tratamiento puede generar beneficios a largo plazo.

El daño subclínico orgánico inicia cuando la hipertensión crónica genera remodelación cardíaca, y el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda involucra el crecimiento de los miocardiocitos, aumento de estrés oxidativo, aumento de sustancias vasoactivas y fibrosis, que lleva a múltiples enfermedades cardíacas.

La masa ventricular izquierda se asocia con aumento del consumo de oxígeno a nivel miocárdico, reducción en la reserva de flujo sanguíneo coronario y aumento de las lesiones ateroscleróticas, entre otros. Es posible que la amlodipina pueda hacer retroceder el volumen de la masa ventricular al disminuir tanto la poscarga como los niveles iónicos intracelulares de calcio, lo que puede demorar la síntesis proteica.

El daño miocárdico se asocia con la liberación de biomarcadores, y se ha observado una correlación positiva y robusta entre la troponina T y el índice de masa del VI en pacientes con enfermedad renal en estadio final en diálisis.

Conclusión

Los autores concluyen que el tratamiento con amlodipina en pacientes hipertensos se asocia con una reducción significativa de la HVI y de la PA, sin alteración de la frecuencia cardíaca. Consideran, además, que los resultados demostrarían que el tratamiento con amlodipina puede reducir de manera significativa la PA y la HVI a largo plazo, especialmente en pacientes con índices de HVI altos a nivel basal.

2 - Reposición de Hierro y Equilibrio Redox en Pacientes con EPOC sin Anemia o con Anemia Ferropénica Leve: Perspectivas de un Estudio Clínico

Pérez-Peiró M, Martín-Ontiyuelo C, Barreiro E y colaboradores

IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, España

Iron Replacement and Redox Balance in Non-Anemic and Mildly Anemic Iron Deficiency COPD Patients: Insights from a Clinical Trial

BioMedicine. 2021 Sep;9(9):1-16

El tratamiento con hierro en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con deficiencia de hierro sin anemia, indujo modificaciones en marcadores del metabolismo del hierro y disminución en los marcadores de estrés oxidativo.

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) suelen presentar exacerbaciones que pueden deteriorar la función pulmonar y conducir a baja capacidad de ejercicio y calidad de vida. El hierro desempeña un papel crucial en varios procesos, como transporte de oxígeno, respiración celular, síntesis de ADN y metabolismo celular. La anemia y la deficiencia de hierro sin anemia (DHSA) tienen valor pronóstico en pacientes con EPOC. En los estados inflamatorios pueden ocurrir alteraciones del metabolismo del hierro. La hepcidina es la hormona implicada en la regulación del flujo de hierro entre el plasma y los reservorios y desde el tracto gastrointestinal, y también constituye un marcador de inflamación como reactante de fase aguda, por lo que puede ser regulado por diversos factores.

El estrés oxidativo comprende el desequilibrio entre los factores oxidantes y antioxidantes, y forma parte de la fisiopatología de las enfermedades pulmonares agudas y crónicas, incluida la EPOC. Las manifestaciones sistémicas también se asocian con incremento del estrés oxidativo a nivel sistémico y en órganos específicos, como el músculo esquelético en pacientes con enfermedad grave. La reacción de Fenton, caracterizada por la interacción entre peróxido de hidrógeno y hierro, contribuyen con la síntesis de sustancias oxidantes en las células. Los marcadores de estrés oxidativo más frecuentemente detectados incluyen 3-nitrotirosina (3-NT), malonaldehído (MDA)-aductos de proteína y carbonilos reactivos.

Sobre la base de publicaciones previas, los autores plantearon la hipótesis de que en pacientes con EPOC con DHSA, el tratamiento con hierro podría mejorar el estrés oxidativo sistémico y los niveles de antioxidantes, específicamente el equilibrio redox, medido por marcadores oxidantes y antioxidantes. Por ello, diseñaron el presente estudio clínico para analizar, en un grupo tratado con hierro y un grupo que recibió placebo, los niveles séricos de 3-NT, MDA-aductos de proteína y carbonilos reactivos; de antioxidantes como catalasa, superóxido dismutasa (SOD), glutatión y capacidad antioxidante equivalente a Trolox (TEAC, por su sigla en inglés), y el metabolismo del hierro, incluida la hepcidina.

Materiales y métodos

El estudio *Ferinject assessment in patients with COPD and iron deficiency to improve exercise tolerance* (FACE) fue unicéntrico, simple ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo. Los investigadores seleccionaron 200 pacientes de la Clínica de EPOC del Servicio de Neumonología de un hospital de Barcelona, España, entre enero de 2018 y enero de 2020. Los criterios de inclusión fueron el diagnóstico de EPOC de acuerdo con los criterios *Global Strategy of Management of COPD patients* (GOLD), y de DHSA (hemoglobina > 12 g/dl en mujeres y > 13 g/dl en hombres, ferritina < 100 ng/ml o ferritina entre 100 y 299 ng/ml con saturación de transferrina [TSAT] < 20%). De los 200 pacientes iniciales, solo el 37% (n = 74) cumplió con los criterios de inclusión: estabilidad clínica durante al menos 8 semanas antes del estudio, y edad entre 40 y 80 años. Durante el estudio, 5 pacientes fueron excluidos debido a exacerbación de la enfermedad, de uno se perdió el seguimiento y 2 no respondieron al tratamiento con hierro. Un total de 66 pacientes fueron incluidos finalmente y fueron asignados al azar a hierro intravenoso (n = 44) o placebo (n = 22). Del grupo de tratamiento, el 9.1% presentó anemia leve, en comparación con uno del grupo placebo.

En el grupo tratado con hierro se administró carboximaltosa férrica (CMF) diluida en 250 ml de solución fisiológica, en inyecciones de 10 ml (500 mg) o 20 ml (1000 mg), durante 15 minutos, de acuerdo con el peso y los niveles de hemoglobina del paciente. En el grupo placebo se administraron 250 ml de solución fisiológica durante 15 minutos. Los criterios de exclusión comprendieron trastornos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección < 60%), neurológicos, renales o musculoesqueléticos; otras enfermedades respiratorias, obesidad, antecedente de trastornos asociados con posible hemorragia, embarazo, lactancia, enfermedad hepática crónica y enfermedad oncológica activa; policitemia, anemia, tratamiento en el mes previo con eritropoyetina, hierro, transfusiones o con hormonas sexuales, antibióticos o corticoides sistémicos en los 3 meses previos.

Las evaluaciones antropométricas comprendieron la determinación del índice de masa corporal, y el índice de masa libre de grasa mediante bioimpedancia. Para la función pulmonar se realizó espirometría, volúmenes pulmonares estáticos, capacidad de difusión y gases en sangre. Los análisis del laboratorio comprendieron la determinación de índices hematimétricos (volumen corpuscular medio [VCM], hemoglobina corpuscular media [HCM], concentración de hemoglobina corpuscular media [CHCM]), hierro, transferrina, TSAT, ferritina y receptor soluble de transferrina. También se evaluaron interleuquina 6 (IL-6), hepcidina-25, 3-NT, MDA-aductos de proteína, carbonilos reactivos, glutatión reducido (GSH, por su sigla en inglés), catalasa, SOD y TEAC. Estos parámetros se determinaron previamente a la infusión y a las 4 semanas.

Resultados

Los participantes fueron 66, 44 en el grupo tratado con hierro. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las variables iniciales antropométricas, de función pulmonar o antecedente de tabaquismo, o en cuanto al sexo.

En los pacientes con EPOC, los siguientes parámetros se modificaron con respecto a los valores iniciales luego del tratamiento con hierro: VCM, HCM, hierro sérico, ferritina, TSAT, transferrina y receptor soluble de transferrina. Los parámetros que se modificaron, en comparación con el grupo placebo, fueron: HCM, hierro sérico, ferritina, TSAT y transferrina. Los deltas obtenidos de la diferencia entre los valores posteriores al tratamiento con hierro y el inicio resultaron estadísticamente significativos entre el grupo tratado con hierro y el grupo placebo, para las siguientes variables: VCM, HCM, hierro sérico, ferritina, TSAT, transferrina y receptor soluble de transferrina. En los pacientes tratados con hierro, los niveles de hepcidina fueron significativamente mayores luego del tratamiento con hierro que al inicio. El delta de los niveles de hepcidina entre el inicio y luego del tratamiento con hierro fue también significativamente mayor en el grupo tratado con hierro, en comparación con el grupo placebo. Los niveles absolutos de hepcidina posteriores al tratamiento tuvieron correlación positiva significativa con los niveles de ferritina, y correlación negativa con el receptor soluble de transferrina. Los niveles de IL-6 no difirieron entre los grupos en los diferentes momentos de medición.

Con respecto a los marcadores de estrés oxidativo, tanto los niveles absolutos de 3-NT como de MDA-aductos de proteína no se modificaron significativamente, ni al inicio ni luego del tratamiento con hierro en ninguno de los 2 grupos. Sin embargo, se observó una disminución significativa en los niveles de ambas determinaciones en el grupo tratado con hierro, en comparación con el grupo placebo, cuando se calcularon los valores de delta. En los individuos tratados con hierro, los niveles absolutos de carbonilos reactivos aumentaron significativamente luego del tratamiento, en comparación con el inicio, pero no se encontraron diferencias significativas en el grupo placebo. Los valores de delta también aumentaron significativamente en el grupo tratado con hierro, frente al grupo placebo.

Con respecto a los marcadores antioxidantes, en los pacientes tratados con hierro, los niveles absolutos de GSH aumentaron luego del tratamiento con hierro, en comparación con el inicio, pero no se observaron diferencias en el grupo placebo. Los valores de delta no difirieron entre los grupos con hierro y con placebo. No se registraron diferencias significativas en los valores séricos de catalasa o SOD en diferentes puntos de tiempo en los pacientes tratados con hierro. Los valores de delta no difirieron entre los grupos de tratamiento y placebo para catalasa o SOD. Los niveles séricos absolutos Trolox disminuyeron significativamente luego del tratamiento con hierro, en comparación con el inicio, pero no se observaron diferencias en el

grupo placebo. No hubo diferencias entre los pacientes tratados con hierro o aquellos que recibieron placebo en los valores de delta de los niveles séricos de Trolox.

Discusión y conclusión

Los resultados del presente estudio mostraron que el tratamiento con hierro en pacientes con EPOC con DHSA indujo modificaciones en marcadores del metabolismo del hierro, así como en las características de los eritrocitos. Además, en los pacientes tratados con hierro se observó una considerable disminución en los marcadores de estrés oxidativo y un incremento del antioxidante GSH, en comparación con el grupo placebo.

Las características clínicas de los pacientes fueron similares en ambos grupos. Los marcadores del metabolismo del hierro mejoraron significativamente luego del tratamiento con hierro. El delta de modificación de las variables del metabolismo del hierro mejoró significativamente en los pacientes tratados, en comparación con aquellos que recibieron placebo. Los autores resaltan que, en conjunto, estos hallazgos sugieren que el tratamiento con hierro optimizó el metabolismo del hierro, aun en pacientes sin anemia. No se observaron diferencias significativas respecto de los niveles de IL-6 luego del tratamiento con hierro.

En el presente estudio, la administración de hierro por vía intravenosa fue bien tolerada y los síntomas clínicos mejoraron después del estudio.

El nivel de hepcidina tuvo correlación con el nivel de ferritina y del receptor soluble de transferrina en pacientes tratados con hierro. Esto indica el valor potencial de la hepcidina como indicador del metabolismo del hierro en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

En el grupo de tratamiento, los niveles de estrés oxidativo disminuyeron significativamente de acuerdo con la medición de 3-NT y MDA-aductos de proteína. Más aún, los niveles séricos del antioxidante GSH aumentaron en el grupo tratado con hierro. Los autores resaltan que el tratamiento con hierro contribuyó, en poco tiempo (4 semanas), con la reducción del estrés oxidativo en pacientes con EPOC.

En conclusión, el presente estudio clínico aleatorizado mostró que el tratamiento con hierro condujo a disminución de los marcadores séricos de estrés oxidativo, con mejoría en los niveles séricos de GSH, en pacientes con EPOC grave estable. La hepcidina puede ser un biomarcador alternativo del metabolismo del hierro en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Esto tiene repercusiones clínicas importantes, dado que en los pacientes con EPOC grave, la DHSA constituye una manifestación prevalente.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/168608

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

Originales

3 - Efectos del Rastreo Sistemático de la Fibrilación Auricular en Sujetos de Edad Avanzada

Svennberg E, Friberg L, Rosenqvist M y colaboradores

The Lancet. 2021 Oct;398(10310):1498-1506

En el presente estudio se analizaron las consecuencias clínicas evento vascular cerebral [EVC], mortalidad y eventos de sangrado) en sujetos de edad avanzada de la población sometidos a rastreo sistemático de fibrilación auricular (FA). La intervención redujo significativamente el riesgo del criterio de valoración, compuesto por el EVC isquémico, el EVC hemorrágico, el embolismo sistémico, el sangrado que motivó la internación y la mortalidad por cualquier causa. Por lo tanto, el rastreo sistemático de la FA en sujetos de edad avanzada se asocia con beneficios clínicos netos y debería incluirse en los programas de prevención en salud pública.

La FA se asocia con morbilidad y mortalidad aumentadas y es una de las principales causas, eventualmente evitables, de EVC tromboembólico, asociado con evolución clínica más desfavorable, respecto de los EVC isquémicos de otras etiologías. El tratamiento de la FA con anticoagulantes orales reduce la mortalidad y la morbilidad asociadas con la FA, motivo por el cual es importante el diagnóstico precoz de esta forma de arritmia. En este contexto se sugirió que el rastreo sistemático de la FA podría ser beneficioso a nivel de población. Sin embargo, las recomendaciones en este sentido no son homogéneas, debido, en parte, a que se dispone de pocos estudios en los cuales se analizaron los efectos del rastreo sistemático de la FA sobre la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Por ejemplo, las guías europeas de 2020 recomiendan el rastreo sistemático, mientras que el *US Preventive Services Task Force* concluye que la evidencia al respecto no es categórica, de modo que los beneficios y los riesgos de este abordaje preventivo no se conocen con precisión.

El objetivo del presente estudio aleatorizado y poblacional realizado con sujetos de 75 y 76 años fue determinar si el rastreo sistemático de la FA y el tratamiento anticoagulante apropiado generan beneficios netos, es decir reducción de la incidencia de EVC, embolismo sistémico y mortalidad por cualquier causa, sin incrementar el riesgo de sangrado, en comparación con el abordaje convencional.

El estudio STROKESTOP fue una investigación multicéntrica, de grupos paralelos, no enmascarada, controlada y aleatorizada realizada en las regiones de Halland y Estocolmo de Suecia. Estas regiones

difieren en el tamaño y la densidad de la población; en Estocolmo hay más habitantes y más densidad de población.

Se identificaron todos los residentes de 75 y 76 años, es decir los nacidos en 1936 o 1937, en ambas regiones; no se consideraron criterios de exclusión. Todos los participantes reclutados fueron seguidos durante 5 años como mínimo para conocer las variables clínicas especificadas de antemano. Los sujetos fueron asignados de manera aleatoria (1:1) al grupo con invitación de participar en el rastreo o a integrar el grupo control, sin rastreo sistemático. Los sujetos del primer grupo fueron evaluados en un centro de Estocolmo o uno de los 6 centros regionales de Halland, entre el 1 de marzo de 2012 y el 28 de mayo de 2014. Los individuos del grupo control no recibieron ninguna intervención. A partir de los registros nacionales (el *National Patient register*, el *Prescribed Drug register*, el *Cause of Death register*, el *Longitudinal Integrated Database for Health Insurance and Labor Market Studies* y el *Prescribed Drug register*) se obtuvo información acerca de los eventos definitorios del criterio de valoración, la exposición a fármacos anticoagulantes durante el seguimiento, las comorbilidades, y las condiciones socioeconómicas. Los tratamientos en curso fueron aquellos para los que se identificó, al menos, una prescripción en los 6 meses previos. Los pacientes con antecedente de FA sin tratamiento con anticoagulantes fueron derivados al especialista para la confirmación diagnóstica y el seguimiento.

Los sujetos sin antecedentes de FA realizaron registros electrocardiográficos intermitentes durante 14 días; en los enfermos en quienes se detectó FA se ofreció tratamiento con anticoagulantes. Los participantes fueron seguidos durante 5 años como mínimo para la identificación del criterio principal de valoración, un parámetro integrado por el EVC isquémico o hemorrágico, el embolismo sistémico, los episodios de sangrado que motivaron la internación del paciente y la mortalidad por cualquier causa.

Entre el 1 de marzo de 2012 y el 28 de mayo de 2014 se analizaron 28 768 sujetos, quienes fueron asignados de manera aleatoria a rastreo sistemático (n = 14 387) o al grupo control (n = 14 381). Un total de 408 y 385 sujetos fueron excluidos del grupo de rastreo y del grupo control, respectivamente, por fallecimiento o migración.

En el grupo de rastreo sistemático, 7165 (51.3%) de 13 979 habitantes participaron en el estudio. Luego de una mediana de seguimiento de 6.9 años (rango intercuartílico de 6.5 a 7.2 años) se registraron significativamente menos eventos definitorios del criterio principal de valoración en el grupo de rastreo (4456 [31.9%] de 13 979; 5.45 eventos por cada 100 años; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 5.52 a 5.61), en comparación con el grupo control (4616

[33.0%] de 13 996; 5.68 eventos por cada 100 años; IC 95%: 5.52 a 5.85; *hazard ratio* de 0.96; IC 95%: 0.92 a 1.00; $p = 0.045$).

Los resultados del presente estudio indican que el rastreo sistemático de la FA en la población se asocia con beneficios clínicos netos, en comparación con el no rastreo. Por lo tanto, la intervención es segura y eficaz en sujetos sanos de edad avanzada.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/168317

4 - Tratamiento con Carboximaltosa Férrica por Vía Intravenosa y Remodelado Cardíaco Inverso luego de la Terapia de Resincronización Cardíaca

Martens P, Dupont M, Mullens W y colaboradores

European Heart Journal. 2021 Dic;42(48):4905-4914

La deficiencia de hierro (DH), un trastorno frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (rFEVI), se asocia con deterioro del estado funcional, escasa tolerancia a la actividad física y aumento del riesgo de internación y mortalidad por IC. El hierro es un cofactor esencial para las enzimas que participan en la fosforilación oxidativa y los sistemas antioxidantes y, por lo tanto, un factor determinante en la fisiopatología del remodelado cardíaco progresivo y la insuficiencia energética del músculo cardíaco y los músculos esqueléticos. Las consecuencias negativas de la DH sobre la capacidad contráctil del miocardio son más pronunciadas durante la actividad física. En condiciones fisiológicas normales, la contractilidad aumenta de manera desproporcionada en relación con la frecuencia cardíaca, un fenómeno que se denomina relación positiva de fuerza y frecuencia. Durante el ejercicio, en los pacientes con rFEVI y DH, el gasto cardíaco aumenta menos, en comparación con los sujetos sin DH. En modelos de DH se observó que, a frecuencias cardíacas más altas, el aumento compensatorio del ATP y de la fosfocreatina se suprime; el resultado final es la reducción de la contractilidad a frecuencia cardíaca más alta (relación negativa de fuerza y frecuencia). Este hallazgo también se observa en pacientes con rFEVI cuando se aplica un protocolo de marcapasos biventricular para conocer el estado contráctil del miocardio; además, en los pacientes con rFEVI y DH sometidos a terapia de resincronización cardíaca (TRC) se observa reducción en el remodelado cardíaco inverso luego del implante del dispositivo de TRC, con mejoría leve de la FEVI.

Las normas vigentes para el tratamiento de la IC recomiendan la administración de carboximaltosa férrica (CMF) para el alivio de los síntomas y mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. En el *Study to Compare Ferric Carboxymaltose with Placebo in Patients with Acute Heart Failure and Iron Deficiency* (AFFIRM-AHF) se confirmaron los beneficios del

tratamiento con CMF sobre las internaciones recurrentes por IC en pacientes con IC aguda reciente. Sin embargo, se dispone de pocos datos acerca de los efectos del tratamiento con CMF sobre la función y la estructura del corazón.

El estudio *Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Reverse Remodelling Following Cardiac Resynchronization Therapy* (IRON-CRT) tuvo un diseño prospectivo, doble ciego y aleatorizado e intentó conocer los efectos del tratamiento con CMF sobre el remodelado cardíaco inverso luego de la TRC, en pacientes con DH y rFEVI de manera persistente luego de la TRC.

Para el estudio IRON-CRT se incluyeron pacientes de 18 años o más, con IC estable en el contexto del tratamiento con los fármacos estándares, en la dosis máxima tolerada, durante 4 semanas como mínimo (con excepción de los diuréticos de asa), sometidos a TRC, además del tratamiento recomendado para la rFEVI (según las indicaciones de clase IA, IB, Ila o I Ib) durante más de 6 meses. Los pacientes debían presentar rFEVI de manera persistente, inferior al 45% en el momento de la inclusión, IC sintomática, clase de la *New York Heart Association* (NYHA) \geq II y DH definida por niveles séricos de ferritina < 100 ng/ml o de 100 a 300 ng/ml, con saturación de transferrina (TSAT) $< 20\%$.

El ensayo IRON-CRT se realizó en 2 centros de Bélgica. Su objetivo fue determinar los efectos del tratamiento con CMF por vía intravenosa sobre el remodelado cardíaco inverso y la contractilidad del miocardio en pacientes con rFEVI, DH y remodelado cardíaco inverso incompleto, al menos 6 meses después de la TRC.

Los pacientes que reunieron los criterios principales de valoración fueron asignados de manera aleatoria (1:1) a los cuidados habituales más placebo o más CMF. La asignación a los grupos intentó incluir un número similar de pacientes con FEVI basal $< 35\%$ y $\geq 35\%$ en los dos grupos de tratamiento.

Los pacientes asignados al grupo de tratamiento activo recibieron hierro por vía intravenosa; la dosis requerida se calculó en función de los niveles basales de hemoglobina y el peso corporal (entre 500 mg y 2000 mg). Debido a que la dosis máxima permitida por infusión semanal es de 1000 mg, los pacientes con indicación de 1500 mg o 2000 mg recibieron dosis adicionales una o 2 semanas después de la primera administración.

El criterio principal de valoración fue el cambio en la FEVI a los 3 meses de tratamiento; los criterios secundarios de valoración fueron los cambios en el volumen de fin de sístole (VFSVI) y de fin de diástole del ventrículo izquierdo (VFDVI) a los 3 meses, valorados con ecocardiografía transtorácica tridimensional. También se determinaron los cambios en la capacidad contráctil del miocardio, según la relación de fuerza y frecuencia, para lo cual se aplicó el índice de contractilidad cardíaca, obtenido a partir de la presión arterial sistólica y el índice del VFSVI (VFSVI/superficie corporal). Otros criterios de

valoración fue los cambios en el consumo máximo de oxígeno (VO_2) y la pendiente del cociente entre la ventilación por minuto y la producción de dióxido de carbono ($V_E V_{CO_2}$), el puntaje del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) de calidad de vida y los niveles séricos del fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP).

Los análisis estadísticos se realizaron con pruebas de Fisher, de chi al cuadrado o de la *U* de Mann-Whitney, según el caso; se calcularon las diferencias de riesgo con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Entre noviembre de 2017 y junio de 2019 se incluyeron 75 pacientes. Los participantes de ambos grupos fueron similares en términos de la edad, el sexo, la gravedad de la IC, los índices de remodelado cardíaco y los tratamientos para la IC.

Los pacientes asignados a tratamiento con CMF recibieron una dosis promedio de 959 mg (mediana de 1000 mg). Los pacientes que requirieron más de 1000 mg fueron tratados con una segunda dosis, en promedio, 9 días después (entre 8 y 14 días).

Al inicio, los dos grupos fueron similares en los valores del VFSVI, el VFDVI y la FEVI. El cambio promedio de los cuadrados mínimos (CCM) desde el inicio hasta el tercer mes en la FEVI fue significativamente mayor en el grupo de CMF (+4.22%, IC 95%: +3.05% a 5.38%), en comparación con el grupo control (-0.23%, IC 95%: -1.44% a +0.97%, $p < 0.001$). En el análisis de sensibilidad predefinido para determinar los efectos de los datos faltantes se observaron los mismos resultados.

Asimismo, el CCM en el VFSVI desde el inicio hasta el final del estudio fue más importante entre los pacientes asignados a tratamiento con CMF (-9.72 ml, IC 95%: -13.5 ml a -5.93 ml, en comparación con -1.83 ml, IC 95%: -5.7 ml a 2.1 ml, $p = 0.001$). Sin embargo, el CCM para el VFDVI no difirió entre los grupos de tratamiento (CMF: -2.5 ml, IC 95%: -5.3 ml a +0.3 ml, respecto de -1.9 ml, IC 95%: -4.7 ml a +1.0 ml, $p = 0.748$).

Al inicio, los pacientes con DH presentaron una relación negativa de fuerza y frecuencia, con pendiente negativa (disminución del CCI por cada 10 latidos por minuto, grupo control, -0.089, $p < 0.001$; CMF, -0.084, $p = 0.007$).

Los pacientes asignados a tratamiento con CMF presentaron mejoras significativas en la pendiente del CCI respecto de la frecuencia cardíaca, en comparación con los pacientes del grupo control (p para la diferencia entre grupos = 0.018), o en comparación con la pendiente basal ($p < 0.001$ para los datos del seguimiento, respecto de los obtenidos en condiciones basales). La pendiente mejoró en los pacientes asignados a tratamiento con CMF (cambio del CCI por cada 10 latidos por minuto, de +0.073, $p < 0.001$), no así en los pacientes asignados al grupo control (-0.008, $p = 0.714$). El cambio en el CCI se correlacionó con las mejoras en la FEVI.

Al inicio, la VO_2 máxima fue similar en los dos

grupos. A los 3 meses de tratamiento, el CCM en el VO_2 máximo en el grupo de CMF (+0.87 ml/kg/min, IC 95%: 0.05 a 1.68) fue significativamente más alto respecto de lo observado en el grupo control (-0.50 ml/kg/min, IC 95%: -1.35 a +0.35, $p = 0.023$).

La pendiente $V_E V_{CO_2}$ basal fue similar en los dos grupos, al igual que el CCM a los 3 meses de tratamiento ($p = 0.938$). Los puntajes del KCCQ fueron similares al inicio en los dos grupos, mientras que el CCM para el valor absoluto del puntaje del KCCQ fue más alto en el grupo de CMF (+5.51, IC 95%: +1.20 a +9.82), en comparación con el grupo control (-2.72, IC 95%: -7.29 a 1.84, $p = 0.011$).

El CCM para los niveles de NT-proBNP no difirieron de manera significativa entre los grupos ($p = 0.462$). El tratamiento con CMF fue bien tolerado.

En el análisis de los tres subgrupos predefinidos, el tratamiento con CMF se asoció con mejoras significativas de la FEVI, en comparación con el tratamiento estándar. Los pacientes con $TSAT \geq 20\%$ tuvieron menos mejoría de la FEVI que los pacientes con $TSAT < 20\%$ (p para la interacción de 0.0362). Incluso, así, en ambos grupos se observaron mejoras de la FEVI en el grupo de CMF, respecto del grupo control (diferencia CCM para CMF respecto del grupo control, $TSAT \geq 20\%$: 2.15, IC 95%: 0.15 a 4.14; $p = 0.0363$; $TSAT < 20\%$: 5.58, IC 95%: 3.60 a 7.56; $p < 0.001$).

Los efectos del tratamiento no difirieron en relación con la presencia o la ausencia de niveles basales bajos de hemoglobina (p para la interacción de 0.279) o la FEVI baja o más alta (p para la interacción de 0.320); este último fenómeno se observó también cuando se consideró un umbral de FEVI de 40% (p para la interacción de 0.2996).

La DH es un trastorno común en pacientes con IC con rFEVI y afecta de manera desfavorable la función y la estructura cardíaca. En el presente estudio se analizaron los efectos del tratamiento con CMF sobre el remodelado cardíaco inverso y la función contráctil en pacientes con rFEVI. Se incluyeron pacientes con DH y con rFEVI de manera persistente luego de la TRC.

El tratamiento con CMF se asoció con mejoras significativas del VFSVI en comparación con el tratamiento estándar; asimismo, esta terapia se asoció con mejora de la pendiente del CCI en el contexto del uso de marcapasos biventricular, con relación positiva de fuerza y frecuencia a los 3 meses. El tratamiento también indujo efectos favorables en el KCCQ y en el consumo máximo de oxígeno. En conclusión, los resultados del presente estudio indicaron que el tratamiento con CMF se asocia con mejoras de la función cardíaca a juzgar por los cambios en la FEVI, el VFSVI y el índice de contractilidad del miocardio.

5 - Cambio de Tiazidas por Amlodipina en Pacientes Hipertensos Diabéticos o no Diabéticos

Buscemi S, Buscemi C, Parrinello G y colaboradores

Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2020
Mar;8(2):110-118

La resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 (DBT2) son trastornos asociados con frecuencia a la hipertensión arterial (HTA); se estima que los pacientes con HTA tienen el doble de riesgo de presentar DBT2, en comparación con los sujetos normotensos. Algunos agentes antihipertensivos influyen considerablemente sobre el riesgo de aparición de DBT2.

Los diuréticos del grupo de las tiazidas son algunos de los fármacos más eficaces y que más se utilizan para el tratamiento de la HTA; hasta hace poco se los consideraba agentes de primera línea para el tratamiento de la HTA. Sin embargo, según estudios recientes, las tiazidas y los diuréticos similares a las tiazidas podrían aumentar el riesgo de DBT2. En un estudio previo realizado por los autores, con alrededor de 1000 adultos sin diabetes ni enfermedad cardiovascular, evaluados en el estudio ABCD, el uso de diuréticos (hidroclorotiazida [HCTZ] en más del 80% de los casos), incluso en dosis bajas, se asoció con resistencia a la insulina y con aumento de los niveles séricos de ácido úrico, un factor establecido de riesgo cardiovascular. Los diuréticos también se vinculan con intolerancia a la glucosa.

Por el contrario, otros agentes antihipertensivos, como los bloqueadores del sistema renina-angiotensina, especialmente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), parecen reducir el riesgo de aparición de DBT2, respecto de placebo; otros, como los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), se asocian con efectos neutrales.

A pesar de la importancia de considerar el riesgo cardiovascular global, sobre todo en los individuos con obesidad central, prediabetes o DBT2, se dispone de poca información acerca del posible riesgo metabólico asociado con los diuréticos del grupo de las tiazidas. Es posible que el reemplazo de los diuréticos del grupo de las tiazidas por BCC, con efectos neutros sobre la homeostasis de la glucemia, sea particularmente beneficioso. En este contexto, el objetivo del presente estudio fue determinar si el cambio de HCTZ por amlodipina se asocia con mejoras de los indicadores de riesgo cardiovascular y metabólico en pacientes hipertensos, con DBT2 o sin ella.

El estudio *Diuretics and Diabetes Control* (DiaDiC) fue una investigación de 6 semanas, simple ciego, aleatorizada y controlada; se llevó a cabo en el hospital universitario Policlinico "P. Giaccone" de Palermo, Italia. El objetivo del estudio fue comparar los efectos cardiovasculares y metabólicos de la persistencia del tratamiento antihipertensivo previo, con HCTZ, respecto del cambio de HCTZ por amlodipina.

Entre septiembre de 2013 y marzo de 2014 fueron reclutados adultos caucásicos con HTA, tolerancia normal a la glucosa, prediabetes o diabetes. La tolerancia a la glucosa (en los enfermos prediabéticos y en los pacientes con DBT2) se definió según los criterios diagnósticos de la *American Diabetes Association*. Se incluyeron pacientes de entre 30 y 80 años, con HTA de menos de 15 años, con valores basales de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) de menos de 140/90 mm Hg, respectivamente, no diabéticos, o con diabetes de menos de 15 años y en tratamiento con HCTZ durante 6 meses como mínimo.

Se analizaron los primeros 20 pacientes con tolerancia normal a la glucosa, prediabetes o DBT2 que reunieron los criterios de inclusión después de la fase de preinclusión; estos participantes fueron aleatoriamente asignados (1:1) a continuar el tratamiento antihipertensivo previo con HCTZ (12.5 a 25 mg por día) o a reemplazar la HCTZ por amlodipina (2.5 a 10 mg por vía oral una vez por día), según el algoritmo de ajuste de dosis especificado de antemano, con el objetivo de lograr el mismo control de la presión arterial en los dos grupos (diseño de grupos paralelos, prospectivo, aleatorizado, abierto y con valoración simple ciego de los criterios de valoración). La adhesión a la terapia se conoció mediante el recuento de comprimidos y con el cuestionario de tolerancia.

Los criterios de valoración se determinaron al inicio y en la semana 6 después de la asignación a los grupos; en ambas ocasiones se obtuvieron muestras de sangre en ayunas para la valoración de las variables bioquímicas; solo en los pacientes no diabéticos se realizó prueba de tolerancia oral a la glucosa, con sobrecarga de 75 g. Los criterios principales de valoración fueron el cambio absoluto en la monitorización subcutánea continua de la glucosa (MSCG) durante 7 días y los cambios en los niveles séricos de ácido úrico y la función del endotelio, valorada con dilatación mediada por el flujo (DMF).

Los cambios en los niveles séricos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y de la glucosa en ayunas y a las dos horas en la prueba de tolerancia oral, la variabilidad en la MSCG de 7 días, y la tasa de filtrado glomerular estimada (TFG) fueron algunos de los criterios secundarios de valoración.

Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de la *t* de Student o de chi al cuadrado, según el caso. Las modificaciones de las variables continuas, entre el inicio y la sexta semana, se evaluaron con análisis de covarianza. Se estimaron los coeficientes de correlación de Pearson para conocer las asociaciones entre las variables analizadas. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Se analizaron 10 sujetos con tolerancia normal a la glucosa, 10 pacientes con prediabetes y 10 enfermos con DBT2 en cada grupo de tratamiento antihipertensivo. Dos sujetos con tolerancia normal a la glucosa interrumpieron el tratamiento con amlodipina por efectos adversos (sofocos y edemas periféricos), y otros 2 enfermos (uno con tolerancia normal a la glucosa y un paciente con prediabetes tratados con

HCTZ) interrumpieron el estudio de manera prematura por cuestiones personales.

El control de la presión arterial fue comparable en los dos grupos, en función de los resultados de la monitorización ambulatoria de la PAS y la PAD de 24 horas.

La dosis final promedio de amlodipina fue de 5 mg (2.5 a 10 mg); en este grupo, el número de pacientes tratados con IECA o BRA o con betabloqueadores disminuyó de manera significativa, en tanto que la cantidad de enfermos tratados con doxazosina aumentó ($p < 0.001$).

El tratamiento antihipertensivo en el grupo de HCTZ no se modificó, de manera significativa, durante el estudio. Ningún enfermo recibió solo HCTZ; la utilización de agentes antidiabéticos se mantuvo prácticamente sin cambios en los dos grupos, durante el estudio. El peso corporal fue comparable en los dos grupos y se mantuvo sin cambios durante la investigación (grupo de HCTZ, -1.0 ± 2.2 kg respecto de 0.3 ± 2.6 kg, en el grupo de amlodipina; $p = 0.07$).

En relación con los efectos metabólicos y cardiovasculares, la amlodipina se asoció con una reducción significativa de los niveles séricos de HbA_{1c} ($p = 0.03$), de la glucemia en la MSCG de 7 días ($p = 0.01$), de la variabilidad de la glucemia (% de coeficiente de variabilidad [%CV]: grupo de HCTZ, +3%; grupo de amlodipina, -2.8%), y de los niveles séricos de ácido úrico ($p < 0.001$).

Luego del reemplazo de HCTZ por amlodipina se registró una reducción significativa del ángulo de fase en la impedancia bioeléctrica ($p = 0.004$) y un aumento de la TFG ($p = 0.01$) y de la DMF ($p = 0.02$). Al analizar cada subgrupo según la tolerancia a la glucosa, la glucemia en la MSCG de 7 días se redujo considerablemente desde el inicio hasta la semana sexta en los pacientes con DBT2 tratados con amlodipina (141 ± 12 mg/dl, en comparación con 128 ± 13 mg/dl; $p < 0.001$); asimismo, en este subgrupo se constató una reducción de los niveles séricos de ácido úrico (6.5 ± 1.2 mg/dl, en comparación con 5.1 ± 1.2 mg/dl; $p < 0.01$), mientras que la DMF aumentó (2.8% + 2.2%, respecto de (5.2% + 1.8%, $p < 0.05$).

La concentración de ácido úrico también disminuyó de manera significativa en los pacientes prediabéticos tratados con amlodipina (6.4 ± 1.1 mg/dl, en comparación con 4.9 ± 1.9 mg/dl; $p < 0.05$). El cambio en la DMF fue la única variable que se correlacionó de manera inversa con los cambios en los niveles de ácido úrico ($r = -0.30$; $p = 0.02$); los cambios en los niveles de ácido úrico se correlacionaron, de manera negativa, con el cambio absoluto de la TFG ($r = -0.52$; $p = 0.001$).

Los resultados del presente estudio confirmaron que el tratamiento con HCTZ se asocia con efectos metabólicos adversos, incluso cuando se la utiliza en dosis más bajas respecto de las que se usaban con anterioridad. En el estudio, el cambio de HCTZ (12.5 a 25 mg por día) por amlodipina (2.5 a 10 mg por día) se correlacionó con un amplio espectro de beneficios metabólicos y cardiovasculares en pacientes hipertensos con diabetes o sin esta. En especial, la interrupción del

tratamiento con HCTZ se asoció con mejoras en los niveles séricos de HbA_{1c} , en los niveles promedio de glucosa en la MSCG de 7 días, en la variabilidad de la glucemia y en los niveles séricos de ácido úrico.

En resumen, si bien los diuréticos tiazídicos reducen eficazmente la presión arterial, estos agentes se asocian con efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa, con incrementos de los niveles séricos de ácido úrico, y con efectos desfavorables sobre la función del endotelio. Se requieren más estudios para determinar la relevancia clínica de los hallazgos observados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166329

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

Autoevaluaciones de la lectura

Los informes destacados se acompañan con preguntas y diversas opciones de respuestas. Las respuestas correctas debidamente fundamentadas se alojan en sector homónimo de esta misma página.

TM N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	En relación con el efecto de la amlodipina en la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en pacientes con hipertensión arterial, señale la opción correcta.	A) La HVI es un predictor independiente de eventos cardiovasculares letales o no letales. B) El índice de masa del ventrículo izquierdo (VI) disminuye más en individuos con mayores índices al inicio. C) El grosor de la pared posterior del VI se asoció positivamente con la duración del seguimiento. D) La disminución del diámetro de fin de diástole se asoció inversamente con el período de seguimiento. E) Todas son correctas.
2	Señale en cuál de los siguientes procesos el hierro desempeña un papel crucial.	A) Transporte de oxígeno. B) Respiración celular. C) Síntesis de ADN. D) Metabolismo celular. E) Todas son correctas.
3	¿Cuáles son los efectos del rastreo sistemático de la fibrilación auricular en sujetos de edad avanzada de la población?	A) Reducción significativa del riesgo de evento vascular cerebral (EVC) isquémico y EVC hemorrágico. B) Reducción significativa del riesgo de embolismo sistémico. C) Reducción significativa del riesgo de sangrado que motiva la internación y de mortalidad por cualquier causa. D) Todos ellos. E) Ningún efecto.
4	¿Qué efectos causa el tratamiento con carboximaltosa férrica sobre la función cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca, deficiencia de hierro y función ventricular persistentemente baja luego de la terapia de resincronización cardíaca?	A) Mejoras de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. B) Mejoras del volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo. C) Mejoras del índice de contractilidad del miocardio. D) Mejoras de la calidad de vida. E) Todas las respuestas son correctas.
5	¿Cuáles son los efectos metabólicos asociados con el reemplazo de hidroclorotiazida por amlodipina?	A) Mejoras en los niveles séricos de hemoglobina glucosilada. B) Reducción de los niveles promedio de glucosa en la monitorización subcutánea continua de la glucosa de 7 días. C) Reducción de la variabilidad de la glucemia. D) Reducción de los niveles séricos de ácido úrico. E) Todos ellos.

Respuestas correctas

TM N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas son correctas.	La HVI sería un predictor de eventos cardiovasculares letales o no letales, entre ellos enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. El índice de masa del VI disminuyó, en un estudio que evaluó amlodipina en pacientes hipertensos, más significativamente en aquellos con mayores índices de masa del VI al inicio. El grosor de la pared posterior se asoció positivamente con la duración del seguimiento, mientras que la disminución en el diámetro de fin de diástole a nivel ventricular se asoció inversamente con la duración del seguimiento.	E
2	Todas son correctas.	El hierro desempeña un papel crucial en varios procesos como transporte de oxígeno, respiración celular, síntesis de ADN y metabolismo celular.	E
3	Todos ellos.	El rastreo sistemático de la fibrilación auricular en sujetos de edad avanzada se asocia con beneficios clínicos netos y debería incluirse en los programas de prevención de salud pública.	D
4	Todas las respuestas son correctas.	En el estudio IRON-CRT, efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca, deficiencia de hierro y función ventricular persistentemente baja luego de la terapia de resincronización cardíaca se observó la mejora de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, del volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo, del índice de contractilidad del miocardio y de la calidad de vida.	E
5	Todos ellos.	En un estudio reciente, estos fueron algunos de los beneficios asociados con el cambio de medicación antihipertensiva.	E

