



TRABAJOS DISTINGUIDOS

VOLUMEN 24 / NUMERO 1 / ENERO 2024

CARDIOLOGIA

Auspicio exclusivo



Baliarda

Serie **Cardiología**



Volumen 24, Número 1, Enero 2024

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 4

Informes seleccionados
Reseñas seleccionadas

**1 - Recomendaciones del Consenso de
Prevención Cardiovascular de la Sociedad
Argentina de Cardiología**

A - Dislipidemias

Masson W, Brites F, Siniawsky D y col.

Revista Argentina de Cardiología
91(Supl 3):41-63, Jul 2023 5

B - Diabetes

Sanabria H, Forte E, Salmeri E y col.

Revista Argentina de Cardiología
91(Supl 3):63-83, Jul 2023 7

**2 - Inhibidores del Cotransportador de Sodio y
Glucosa de Tipo 2 y Riesgo de Hiperpotasemia
en Pacientes con Diabetes Tipo 2: Metanálisis
con Datos de Pacientes Individuales de
Estudios Controlados Aleatorizados**

Neuen B, Ochiai M, Heerspink H y col.

Circulation 145(19):1460-1470, May 2022 9

Novedades seleccionadas

**3 - Determinantes no Convencionales
de la Salud Cardiovascular en Mujeres**

Ávalos Oddi A, Crosa V, Rubilar B y col.

Revista Argentina de Cardiología
91(4):252-266, Jul 2023 10

**4 - Potencial Aterogénico de las Lipoproteínas
Ricas en Triglicéridos y sus Remanentes**

Björnson E, Adiels M, Packard C y col.

European Heart Journal 44(39):4186-4195, Oct 2023 11

Contacto directo 13

Autoevaluaciones de lectura y Respuestas correctas 14

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
Bioquímica	1-4
Cirugía	1
Diabetología	1-3
Diagnóstico por Imágenes	1
Diagnóstico por Laboratorio	1, 2
Educación Médica	1-3
Emergentología	2-3
Endocrinología y Metabolismo	1-4
Epidemiología	1, 3, 4
Farmacología	1, 2
Genética Humana	1, 4
Geriatría	1-3
Medicina del Trabajo.....	3
Medicina Familiar.....	1-3
Medicina Farmacéutica.....	1, 2
Medicina Interna	1-3
Nefrología y Medio Interno.....	1-3



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

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

Información adicional en
www.siic.salud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

Juan Gagliardi

Comité de expertos

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

Fuentes científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review	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
American Society of Nuclear Cardiology Newsletter	Current Opinion in Cardiology	Medicina (Buenos Aires)
Annals of Internal Medicine	Diabetes Research and Clinical Practice	Medicina Clínica
Annals of Pharmacotherapy	Drugs	Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology
Annals of Surgery	European Heart Journal	New England Journal of Medicine (NEJM)
Annals of Thoracic Surgery	European Journal	Polish Heart Journal
Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux	of Cardio-Thoracic Surgery	Postgraduate Medical Journal
Archives of Internal Medicine	European Journal of Heart Failure	Progress in Cardiovascular Diseases
Archives of Medical Research	European Journal of Vascular and Endovascular Surgery	QJM: An International Journal of Medicine
Archivos de Cardiología de México	Gaceta Médica de México	Revista Argentina de Cardiología
Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Heart	Revista Chilena de Cardiología
Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia	Heart and Lung	Revista de la Federación Argentina de Cardiología
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	Hypertension	Revista Española de Cardiología
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	Hypertension Research	Salud(i)Ciencia
Atherosclerosis	Indian Heart Journal	Stroke
Atherosclerosis Supplements	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	The Lancet
BMC Cardiovascular Disorders	International Journal of Cardiology	Thorax
British Heart Journal	International Journal of Clinical Practice	Thrombosis Journal
British Journal of Clinical Pharmacology	Italian Heart Journal	Thrombosis Research
British Journal of Hospital Medicine	Japanese Heart Journal	Tohoku Journal of Experimental Medicine
British Medical Journal (BMJ)	Jornal Vascular Brasileiro	Trabajos Distinguidos Cirugía
Canadian Journal of Cardiology	Journal of Cardiac Surgery	Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology	Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance	Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
	Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics	Trabajos Distinguidos Pediatría
	Journal of Clinical Hypertension	
	Journal of Clinical Investigation	
	Journal of Endovascular Therapy	
	Journal of Human Hypertension	
	Journal of Hypertension	
	Journal of Internal Medicine	

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 - Recomendaciones del Consenso de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología

El Consenso de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología realizado en 2023 abordó aspectos que involucran la salud con una visión amplia e integrativa, entre ellos lo referente a las indicaciones sobre el tratamiento hipolipemiante y las metas lipídicas recomendadas ante el riesgo cardiovascular, así como los objetivos de la diabetes sobre el control glucémico para prevenir el riesgo de hipoglucemias.

A - Dislipidemias

Masson W, Brites F, Siniawsky D y colaboradores

Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Revista Argentina de Cardiología 91(Supl 3):41-63, Jul 2023

En prevención cardiovascular, la reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) con diferentes abordajes terapéuticos disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares en diversos escenarios clínicos, de modo que constituye el principal objetivo terapéutico. La concentración de triglicéridos (TG) y de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) también se ha vinculado con el riesgo cardiovascular.

Diagnóstico clínico

Las dislipidemias son alteraciones del perfil lipídico; pueden ser primarias o secundarias y se dividen en tres grandes grupos: hipercolesterolemia, dislipidemias mixtas e hipertrigliceridemia aislada. La hipercolesterolemia pura se caracteriza por la elevación aislada del LDLc, con las restantes fracciones de lípidos en valores normales. El clásico ejemplo de este tipo es la hipercolesterolemia familiar (HF), caracterizado por valores elevados de LDLc desde el nacimiento, como consecuencia de un trastorno genético autosómico dominante en genes como los del receptor de LDL, la apolipoproteína B (apoB) y la proteína con vertasasubtilisinakexina tipo 9 (PCSK9). Las dislipidemias mixtas más frecuentes se caracterizan por presentar niveles de HDLc por debajo de los valores normales, en simultáneo con niveles altos de TG, aunque por lo general no superan los 500 mg/dl y es característico de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, síndrome metabólico y resistencia a la insulina. Otro grupo específico de pacientes se caracteriza por la presencia combinada de niveles altos de colesterol, LDLc y TG; el ejemplo más característico de esta dislipidemia es la hiperlipidemia familiar combinada. Por último, la hipertrigliceridemia aislada, caracterizada por valores de TG > 500 mg/dl, habitualmente de causa poligénica, se asocia con riesgo de pancreatitis, especialmente cuando el valor de TG supera los 1000 mg/dl. En este último grupo se destaca

el síndrome de hiperquilomicronemia familiar, trastorno genético infrecuente (1/600 000), con mutaciones fundamentalmente en el gen de la lipoproteína lipasa, de carácter autosómico.

Tratamiento farmacológico

Las estatinas inhiben la enzima HMG-CoA reductasa, de modo que se bloquea el paso limitante para la síntesis hepática de colesterol, con lo cual disminuye el contenido intracelular de colesterol; en consecuencia, la síntesis hepática de receptores de LDL se incrementa. Las estatinas se clasifican: de alta intensidad, asociadas con reducción del LDLc \geq 50%, como la atorvastatina en dosis de 40 y 80 mg o la rosuvastatina en dosis de 20 y 40 mg; de intensidad moderada, con reducción del LDLc de entre 30% y 50%, como la atorvastatina en dosis de 10 y 20 mg, la rosuvastatina en dosis de 5 y 10 mg, la simvastatina en dosis de 20 y 40 mg, la fluvastatina en dosis de 80 mg o la pitavastatina en dosis de 2 y 4 mg; y de baja intensidad, asociadas con reducción < 30%, como la atorvastatina en dosis de 5 mg y la simvastatina en dosis de 10 mg. El tratamiento intensivo con estatinas se asociaría con beneficios más pronunciados; los efectos favorables también se observan en pacientes sin enfermedad cardiovascular.

La miopatía, es decir las mialgias sin elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK), la miositis (síntomas y aumento de la CPK) y la rabdomiólisis (aumento más importante de la CPK y daño renal), son los efectos adversos más preocupantes en el contexto del uso de estatinas. Numerosos estudios mostraron que una gran proporción de pacientes que manifestaron intolerancia a alguna estatina, toleran y pueden continuar el tratamiento con otra estatina u otra dosis.

El ezetimibe es el único inhibidor de la absorción intestinal de colesterol. Interactúa con el transportador intestinal de esteroides Niemann-Pick C1-like 1 disminuyendo en promedio un 50% la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroides y, por lo tanto, la carga de colesterol en los quilomicrones. Este mecanismo induce mayor expresión de receptores LDL y reducción de los niveles plasmáticos de LDLc. El mayor efecto hipolipemiante de ezetimibe se observa cuando se lo combina con estatinas. En una revisión sistemática se comparó la eficacia hipolipemiante del agregado de 10 mg de ezetimibe respecto de la duplicación de la dosis de estatina. El tratamiento con ezetimibe generó una reducción adicional del LDLc de 15.3%. La respuesta hipolipemiante del ezetimibe es heterogénea y la variabilidad interindividual, pronunciada. La eficacia



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

hipolipemiente de la terapia combinada con ezetimibe más estatina es mayor en los pacientes con respuesta baja a las estatinas o en los que no alcanzan los objetivos establecidos del LDLc.

Los inhibidores de la PCSK9 representan un nuevo grupo de fármacos hipolipemiantes que generó un cambio sustancial en el abordaje clínico de las dislipidemias, debido a su alta eficacia hipolipemiente y, en consecuencia, al beneficio cardiovascular. La PCSK9 es una molécula sintetizada en el hígado, capaz de modular la interacción entre el LDLc y su receptor. En presencia de PCSK9 se produce la endocitosis del complejo receptor-LDL-PCSK9. En el interior de la célula y luego del clivaje, la lipoproteína se degrada y el receptor, que debería volver a la superficie para cumplir su función, no lo hace porque la PCSK9 facilita su destrucción por los lisosomas. La inhibición de la proteína PCSK9 favorece el reciclado y aumenta el número de receptores de LDL en el hepatocito y, por lo tanto, contribuye al descenso del LDLc en sangre. En todos los estudios, los inhibidores de la PCSK9 indujeron un efecto reductor pronunciado del LDLc, incluso superior al 60%. Además, reducen significativamente los niveles de otras partículas aterogénicas. El uso de estos fármacos disminuyó los niveles de TG entre 7.1% y 15.9%, de colesterol no asociado con HDL entre 38.2% y 54.2%, y de apoB entre 35% y 55.1%. El nivel de HDLc puede aumentar entre 4.6% y 8.9%, mientras que el nivel de Lp(a) puede disminuir entre 23% y 48.6%. Las resinas, como la colestiramina, bloquean la recaptación enterohepática de las sales biliares en la luz intestinal y, en consecuencia, hay incremento en la expresión de receptores de LDL y disminución en los niveles de LDLc en plasma. Las resinas pueden disminuir el LDLc en un 20% a 25%, pero pueden aumentar los TG. Los fibratos modifican la transcripción de genes que codifican proteínas involucradas en el metabolismo lipídico. Específicamente, activan los PPAR alfa, factores de transcripción que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares de hormonas. El efecto principal de los fibratos es la reducción de las concentraciones de TG, hasta en 70%, con marcada variabilidad interindividual. Además, aumentan la concentración de HDLc, que se refleja en el incremento de la apoA-1; los cambios en los niveles de LDLc son variables. Como monoterapia, reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, tanto en prevención secundaria como en determinados grupos de prevención primaria (pacientes con diabetes o con niveles reducidos de HDLc). Además, reducen el riesgo de complicaciones microvasculares (retinopatía y progresión de albuminuria). Los fibratos (gemfibrozil, bezafibrato, fenofibrato, clofibrato) se asocian con reducción del riesgo de eventos cardiovasculares graves no fatales y de mortalidad por causas vasculares. En prevención primaria, incluidos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los pacientes tratados con fibratos (fenofibrato, etofibrato [no disponible en la Argentina], bezafibrato, gemfibrozil) tuvieron menor riesgo combinado de accidente cerebrovascular (ACV) e infarto agudo de miocardio (IAM) no fatales, y de mortalidad coronaria. Aunque en combinación con estatinas la eficacia clínica

de los fibratos no pudo ser demostrada, se observaron beneficios clínicos con el agregado de fibratos en pacientes con dislipidemia aterogénica a pesar del tratamiento con estatinas. El fenofibrato y el ácido fenofibrato son los fibratos de elección para ser combinados con estatinas. El gemfibrozil inhibe el metabolismo hepático de las estatinas y, por ende, aumenta notablemente la posibilidad de efectos adversos musculares, por lo que estos fármacos nunca deben combinarse entre sí.

En pacientes con enfermedad renal avanzada no deben combinarse estatinas con fibratos, por el riesgo aumentado de rhabdomiólisis. El pemafibrato es el primer modulador selectivo de los PPAR. Se diferencia fundamentalmente de los fibratos por su actividad farmacológica, mayor potencia y selectividad, diferente perfil de unión a cofactores, y por el perfil de seguridad renal y hepática. Los ácidos grasos de la serie omega-3 están representados por tres compuestos principales: ácido alfa-linolénico (ALA), presente en semillas, y los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), de origen marino. Los ácidos grasos omega-3 reducen los niveles de TG en alrededor del 15%, según la dosis utilizada. El efecto sobre el LDLc varía según el compuesto, mientras que el efecto sobre el HDLc es bajo. La información global sugiere una baja probabilidad de beneficios con los ácidos grasos omega-3 combinados con estatinas en pacientes con dislipidemia y alto riesgo cardiovascular. En cambio, la utilización de EPA puro se asoció con una reducción del riesgo cardiovascular residual. El metanálisis más reciente permite concluir que, al momento actual, la utilización de ácidos grasos omega-3 podría reducir ligeramente el riesgo de eventos coronarios y de mortalidad por enfermedad coronaria. Si bien el perfil de efectos adversos es bajo, cabe esperar un exceso de fibrilación auricular, ACV hemorrágico y una tendencia a episodios de sangrado gastrointestinal con el uso de estos compuestos, además de molestias gastrointestinales que llevan al abandono del tratamiento. Se ha referido un leve incremento del riesgo de cáncer de próstata asociado con el aumento de la ingesta de ácidos grasos omega-3.

Nuevos fármacos

El inclisiran es un fragmento de ARN de interferencia que inhibe la producción de PCSK9; se administra en inyecciones semestrales. El ácido bempedoico reduce el LDLc al inhibir la ATP citrato liasa. Es una prodroga que requiere activación por una enzima que se encuentra solamente en el hígado y no hay fármaco activo en el músculo, lo que evita mialgias. El ácido bempedoico ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos y la *European Medicines Agency* (EMA) para pacientes con HF o enfermedad cardiovascular establecida. El evinacumab es un anticuerpo monoclonal contra la proteína ANGPTL3, la cual interviene en el metabolismo lipídico a través de su función inhibidora de la lipasa endotelial y la lipoproteína lipasa; se asocia con reducciones significativas en los niveles de TG y LDLc, y sería particularmente útil para pacientes con HF homocigota, con reducción del 50% en el nivel de LDLc. El lomitapide es un inhibidor de la proteína de transferencia microsomal de TG. El pelacarsen es un oligonucleótido no codificante, de administración mensual y subcutánea,

que inhibe la producción de apo(a) y reduce en forma significativa (75%) los niveles de Lp(a). El volanesorsen es un oligonucleótido no codificante que interfiere al ARN mensajero e inhibe la producción de apoC-III. La plaquetopenia es una reacción adversa que merece consideración especial. Este compuesto, de aplicación subcutánea, se encuentra aprobado (como fármaco huérfano) por la EMA y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para casos de hiperquilomicronemia familiar genéticamente confirmados, como medicamento de uso compasivo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/173998

B - Diabetes

Sanabria H, Forte E, Salmeri E y colaboradores

Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Revista Argentina de Cardiología 91(Supl 3):63-83, Jul 2023

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas no transmisibles más importantes y uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. La prevalencia estimada de DM en la población general es de alrededor del 9.3%, aunque en sujetos mayores de 65 años sería hasta del 19%. La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en personas con DM. La prevalencia de ECV varía según la población y la edad, pero sería de entre 30% y 40%; la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca (IC) son las complicaciones más frecuentes. Las personas con DM tienen el doble de riesgo de presentar ECV, y entre 2.5 y 5 veces mayor riesgo de manifestar IC.

Rastreo de la diabetes mellitus

El rastreo de la DM está indicado en pacientes con índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 25 kg/m², con uno o más factores de riesgo adicionales, entre ellos sedentarismo, antecedentes familiares, etnias con mayor riesgo, antecedente de DM gestacional o recién nacidos con peso mayor de 4 kg, hipertensión arterial, niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) menores de 35 mg/dl o niveles de triglicéridos por encima de 250 mg/dl, síndrome de ovarios poliquísticos, HbA_{1c} ≥ 5.7%, intolerancia a la glucosa o glucemia de ayunas alterada (GAA), otros cuadros clínicos asociados con resistencia a la insulina, y antecedente de ECV. En el resto de la población, la pesquisa de DM debería comenzar luego de los 45 años de edad. Si los resultados son normales, debería repetirse cada 3 años, o más frecuentemente según los resultados iniciales y del nivel de riesgo.

Clasificación

La diabetes se clasifica como de tipo 1 (DM1) (incluida la diabetes autoinmune latente de la edad adulta, o LADA), la diabetes tipo 2 (DM2), ciertos tipos específicos de diabetes y la diabetes mellitus gestacional. La DM1 y la DM2 son enfermedades heterogéneas en las que la

presentación clínica y la progresión de la enfermedad varían considerablemente. En pacientes con DM1, la tasa de destrucción de las células beta puede ser rápida o lenta; entre el 70% y el 90% de las personas con DM1 al momento del diagnóstico presentan autoanticuerpos GAD65, IA-2 o ZnT8. La búsqueda de autoanticuerpos es importante cuando existe incertidumbre acerca del tipo de DM (DM1 o DM2). Sin embargo, la indicación de insulina depende del cuadro clínico y no de la presencia de dichos marcadores.

La DM2 representa entre el 90% y el 95% de la diabetes; las tasas más altas se registran en los países de ingresos bajos y medios. Es más frecuente en adultos, pero también afecta a un número cada vez mayor de niños y adolescentes. En la DM2, la hiperglucemia es consecuencia de la resistencia a la insulina, provocada por una combinación de factores, como la predisposición genética, el sedentarismo, el sobrepeso y el exceso de tejido adiposo visceral. La edad, la obesidad, el estilo de vida poco saludable y, en las mujeres, el antecedente de diabetes gestacional, son factores de riesgo.

Existen formas híbridas de diabetes como la LADA y la DM2 propensa a la cetosis. La LADA es una forma de enfermedad mediada por el sistema inmunitario de evolución lenta, con mayor frecuencia en adultos con DM2 aparente, pero con autoanticuerpos pancreáticos GAD, IA-2 o ZnT8. Este grupo de personas no requiere habitualmente tratamiento con insulina al momento del diagnóstico, pero progresa más rápidamente al reemplazo hormonal que las personas con DM2 típica.

Tratamiento

Nutrición

El estilo de vida con un plan de alimentación individualizado reducido en calorías es muy eficaz para prevenir la DM2 y mejorar otros marcadores cardiometabólicos, como la presión arterial, los lípidos y la inflamación. En el *Diabetes Prevention Program*, la modificación intensiva del estilo de vida redujo la incidencia de DM en un 58% a los 3 años de seguimiento. Las características de la dieta, en términos de la distribución de macronutrientes, deben basarse en una evaluación individualizada de los patrones alimentarios, las preferencias y los objetivos metabólicos. Los planes individualizados de alimentación se asocian con disminuciones absolutas de la HbA_{1c} de entre 1% y 1.9% en personas con DM1, y de entre 0.3% y 2.0% en aquellas con DM2.

Actividad física

La actividad física retrasa la evolución de la intolerancia a la glucosa a la DM2 y la aparición de sus complicaciones. El ejercicio aeróbico estructurado y el ejercicio de fuerza reducen la HbA_{1c} en aproximadamente 0.6% en pacientes con DM.

Objetivos glucémicos

Un metanálisis de los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT, en los cuales se compararon los efectos de un tratamiento intensivo de la glucemia respecto de tratamiento estándar, sugirió que en la DM2, una

reducción de la HbA_{1c} del 1% se asocia con una disminución del riesgo relativo del 15% de infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal. En general, es necesario un seguimiento prolongado para observar un efecto beneficioso sobre las complicaciones macrovasculares. Los niveles de HbA_{1c} < 7% o de 6.5% reducen el riesgo de nefropatía y retinopatía. Sin embargo, el nivel óptimo de HbA_{1c} debe determinarse en cada paciente.

Tratamiento farmacológico

Actualmente, la única biguanida disponible es la metformina. En un subanálisis del estudio UKPDS, la metformina se asoció con reducción significativa del riesgo de IAM y de mortalidad por cualquier causa, relacionada con DM. Esta representa el tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes con DM2.

El efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas (SU) deriva de la estimulación de la liberación de insulina por medio del bloqueo de los canales de potasio en las células beta. Las SU incluyen la glibenclamida, la glimepirida, la glipizida y la gliclazida; las dos últimas presentan menor riesgo de hipoglucemia, y por no presentar metabolitos activos, pueden ser utilizadas en pacientes con tasas de filtrado glomerular (TFG) más bajas. La información en conjunto sugiere que estos fármacos serían seguros desde el punto de vista cardiovascular. Por su efecto hipoglucemiante y su bajo costo, este grupo farmacológico continúa siendo una opción terapéutica en pacientes con bajo riesgo de hipoglucemia; la glibenclamida se asocia con mayor riesgo de hipoglucemia. La pioglitazona y la rosiglitazona son sus principales exponentes. Se caracterizan por estimular los receptores PPAR gamma que intervienen en el metabolismo glucémico; además, ejercen efectos a nivel lipídico, en el tejido adiposo y en la función endotelial, y acción antiinflamatoria. En el estudio RECORD, el agregado de rosiglitazona al tratamiento antidiabético en pacientes con DM2 no se asoció con incremento de la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa, aunque se registró mayor riesgo de IC y de fracturas. La información global indica que si bien algunos pacientes podrían beneficiarse con el uso de este grupo de fármacos, estos no deben utilizarse en sujetos con riesgo de IC.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4.

Estos fármacos inhiben la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DDP-4), de modo que se inhibe la degradación del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, por su sigla en inglés). Los inhibidores de la DDP-4 ejercen un efecto moderado sobre el control glucémico, pero no se acompañan de riesgo de hipoglucemias y no se asocian con efectos adversos ni interacciones medicamentosas de relevancia. Diversos estudios analizaron la seguridad cardiovascular de la saxagliptina, la sitagliptina, la alogliptina y la linagliptina en más de 40 000 pacientes con DM2 con diferente riesgo cardiovascular. Si bien no demostraron beneficios cardiovasculares, estos fármacos

fueron seguros (no inferiores con respecto al placebo) en términos del índice de eventos cardiovasculares graves, la mortalidad por cualquier causa o la mortalidad por causas cardiovasculares. No obstante, la saxagliptina se asoció con aumento del riesgo de internaciones por IC. Este grupo de fármacos permite alcanzar mejor control metabólico con un buen perfil de seguridad, por lo que es particularmente útil en pacientes añosos, frágiles o con alto riesgo de hipoglucemia.

Fármacos con beneficio cardiovascular demostrado

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2, por su sigla en inglés), como la empagliflozina, la canagliflozina, la sotagliflozina y la dapagliflozina, y los agonistas de los receptores GLP-1, como la lixisenatida, la exenatida, la liraglutida, la semaglutida, la albiglutida, la efpeglenatida y la dulaglutida, se consideran seguros desde el punto de vista cardiovascular, y su uso parece asociarse con reducción del riesgo de eventos cardiovasculares. Los inhibidores del SGLT2 ejercen efecto antidiabético por inhibición de dicho cotransportador ubicado en el segmento contorneado del túbulo proximal, el cual es responsable de la absorción del 90% de la glucosa excretada, generando glucosuria y natriuresis. Estos efectos permiten la reducción de la glucosa sin riesgo de hipoglucemia, del peso corporal y de la presión arterial. Los agonistas del receptor del GLP-1 aumentan la secreción de insulina y disminuyen la liberación de glucagón mediante un mecanismo dependiente de la glucosa, con riesgo bajo de hipoglucemia. Son más eficaces que los inhibidores del SGLT2, en términos de la reducción de la HbA_{1c} y el peso corporal. A diferencia de los inhibidores del SGLT2, los resultados de los estudios de seguridad cardiovascular fueron más heterogéneos, por tratarse de moléculas con estructuras farmacológicas diferentes. La información global sugiere que ciertas moléculas de este grupo de fármacos se asocian con reducción del riesgo de eventos cardiovasculares graves y de mortalidad en pacientes con ECV establecida y sin ECV previa. Además, serían beneficiosos para la reducción y la progresión de la albuminuria. Es importante resaltar que el uso de agonistas de los receptores del GLP-1 se asocia con mayor pérdida de peso y reducción de la HbA_{1c}, en comparación con el resto de los fármacos antidiabéticos.

Diversos análisis *post hoc* mostraron beneficios cardiovasculares con el uso de inhibidores del SGLT2 o agonistas del GLP-1, de manera independiente de la terapia con metformina. El reemplazo hormonal con insulina es, a pesar de los avances en el tratamiento farmacológico, una estrategia para el control de la hiperglucemia en pacientes con DM2 que no responden a otros agentes antidiabéticos. La evidencia respalda la seguridad cardiovascular de la insulino terapia. Entre las múltiples técnicas quirúrgicas aprobadas en cirugía bariátrica indicada en función del IMC, la evidencia señala que la derivación gástrica en Y de Roux se asocia con mejores resultados respecto a la gastroplastia vertical o manga gástrica. Cabe destacar que la cirugía metabólica es una herramienta más en el tratamiento de pacientes con diabetes. La diabetes y la obesidad son enfermedades



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

crónicas, de modo que se aconseja continuar tanto la terapia oral como la inyectable para evitar recidivas y nueva ganancia de peso. Los pacientes con DM presentan mayor riesgo de complicaciones y de mortalidad. La planificación de los tratamientos, la evaluación completa y el seguimiento para prevenir o retrasar la aparición de complicaciones son pilares fundamentales del abordaje de estos pacientes, el cual debe ser multidisciplinario. Si bien el control apropiado de la glucemia es decisivo ya que reduce el riesgo de complicaciones, por sí solo es insuficiente para reducir el riesgo de ECV.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/173999

2 - Inhibidores del Cotransportador de Sodio y Glucosa de Tipo 2 y Riesgo de Hiperpotasemia en Pacientes con Diabetes Tipo 2: Metanálisis con Datos de Pacientes Individuales de Estudios Controlados Aleatorizados

Neuen B, Ochima M, Heerspink H y colaboradores

University of Groningen, Groningen, Países Bajos

[Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People with Type 2 diabetes: A Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomized Controlled Trials]

Circulation 145(19):1460-1470, May 2022

En pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo alto de eventos cardiovasculares, el tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 reduce el riesgo de hiperpotasemia grave, de manera independiente de la función renal.

Los pacientes con diabetes, y especialmente aquellos con enfermedad renal crónica (ERC), pueden presentar hiperpotasemia, un trastorno que puede inducir arritmias fatales. En pacientes con ERC e insuficiencia cardíaca sistólica, los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y los antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM) son pilares terapéuticos fundamentales para prevenir la progresión de la enfermedad renal y las internaciones por insuficiencia cardíaca. Sin embargo, estos agentes ocasionan, con frecuencia, hiperpotasemia que motiva la interrupción del tratamiento. Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 (*sodium-glucose cotransporter 2* [SGLT2]) reducen el riesgo de progresión de la enfermedad renal y de eventos cardiovasculares, y prolongan la supervivencia en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) y ERC; en pacientes con insuficiencia cardíaca, de manera independiente del estado de diabetes, se asocian con los mismos beneficios.

Los inhibidores de SGLT2 pueden incrementar la liberación distal de agua y sodio, con aumento de la carga electronegativa en la luz de los túbulos que regulan la excreción renal de potasio en los nefrones distales. Estudios a escala reducida y de corta duración sugirieron que los inhibidores de SGLT2 podrían reducir el riesgo de

hiperpotasemia en pacientes con DM2. Sin embargo, los efectos a largo plazo de estos fármacos, en términos de la prevención de la hiperpotasemia, aún no se han definido. Es probable que los inhibidores del SGLT2 reduzcan el riesgo de hiperpotasemia grave. En este contexto, el objetivo del presente metanálisis de estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo fue conocer los efectos del tratamiento con inhibidores del SGLT2 en pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular alto, con ERC o sin ella.

Métodos

Para este metanálisis se utilizaron los datos individuales de pacientes incluidos en estudios a doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, realizados con individuos con DM2 y riesgo cardiovascular elevado, en quienes se realizaron monitorizaciones rutinarias de los niveles séricos de potasio. El criterio principal de valoración fue la aparición de hiperpotasemia grave, definida en presencia de niveles de potasio ≥ 6.0 mmol/l; también se consideraron los eventos de hiperpotasemia referidos por el investigador y los eventos de hipopotasemia (concentración sérica de potasio ≤ 3.5 mmol/l). Se realizaron análisis de regresión de Cox para la estimación de los *hazard ratios* (HR) con los respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%), por medio de modelos agrupados de efectos aleatorios, con el objetivo de obtener estimaciones globales, en la totalidad de la cohorte y en subgrupos definidos de pacientes.

Resultados y conclusión

Se incluyeron 6 estudios con 49 875 pacientes, tratados con 4 inhibidores del SGLT2. Un total de 1754 individuos presentaron hiperpotasemia grave y otros 1119 pacientes tuvieron eventos de hiperpotasemia referidos por el investigador. El tratamiento con inhibidores del SGLT2 redujo el riesgo de hiperpotasemia grave (HR de 0.84, IC 95%: 0.76 a 0.93); el efecto fue homogéneo en los estudios (p para la heterogeneidad de 0.71). La incidencia de eventos de hiperpotasemia referidos por el investigador también fue más baja entre los enfermos tratados con inhibidores del SGLT2 (HR de 0.80, IC 95%: 0.68 a 0.93; p para la heterogeneidad de 0.21). Las reducciones del riesgo de hiperpotasemia grave se observaron en un amplio espectro de subgrupos de pacientes, definidos de acuerdo con la función basal renal, el antecedente de insuficiencia cardíaca y el uso de inhibidores del SRAA, ARM y diuréticos. El tratamiento con inhibidores del SGLT2 no se asoció con riesgo aumentado de hipopotasemia (HR de 1.04, IC 95%: 0.94 a 1.15; p para la heterogeneidad de 0.42).

Los resultados de este metanálisis con los datos individuales de pacientes incluidos en estudios clínicos controlados y aleatorizados sugieren que el uso de inhibidores del SGLT2 se asocia con riesgo reducido de hiperpotasemia grave, en sujetos con DM2 y riesgo alto de eventos cardiovasculares, de manera independiente de la función renal. El uso de estos fármacos no incrementa el riesgo de hipopotasemia.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/170035

3 - Determinantes no Convencionales de la Salud Cardiovascular en Mujeres

Ávalos Oddi A, Crosa V, Rubilar B y colaboradores

Revista Argentina de Cardiología 91(4):252-266, Jul 2023


Las diferencias en salud entre hombres y mujeres obedecen a factores biológicos, emocionales, socioculturales y sociodemográficos; aunque estos últimos han sido poco caracterizados, incluyen los problemas para el acceso a los cuidados de la salud, el nivel educativo y la violencia de género, entre otros. La escasa representación de mujeres en los ensayos clínicos no permitió determinar las consecuencias de todos estos factores, específicamente sobre la salud cardiovascular, un fenómeno que, en parte, explicaría los efectos desproporcionados en las mujeres, tanto para las enfermedades que se observan en sujetos de ambos sexos por igual, como para las que son más comunes entre las mujeres, como el accidente cerebrovascular (ACV), la insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada, y el infarto agudo de miocardio (IAM) con enfermedad coronaria no obstructiva. Según datos de la *Pan American Health Organization* (PAHO), el 80% de las muertes por enfermedad cardiovascular (ECV) ocurren especialmente en países de recursos bajos o intermedios, con incidencia similar en hombres y mujeres. En América Latina, las condiciones socioeconómicas desfavorables ejercen consecuencias más pronunciadas en las mujeres, con compromiso considerable de la calidad de vida y del acceso a hábitos saludables de vida. Además de los factores de riesgo (FR) tradicionales, hay determinantes no convencionales (DnoC) de la salud cardiovascular que actúan como factores adicionales de riesgo en mujeres. El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de los DnoC socioeconómicos y psicosociales y conocer sus efectos sobre la salud cardiovascular de mujeres de América Latina.

El estudio tuvo un diseño observacional y de corte transversal, y se llevó a cabo mediante una encuesta anónima en mujeres latinoamericanas entre mayo y junio de 2022. Se obtuvo información sobre los DnoC, socioeconómicos y psicosociales, los FR convencionales y la ECV. El estudio se realizó a través de una encuesta anónima, creada en REDCap, con participación voluntaria. El cuestionario se distribuyó en mujeres mayores de 18 años, durante los meses de mayo y junio del año 2022, a través de las redes sociales, y de los miembros y referentes distritales del Área Corazón y Mujer de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) en diferentes regiones geográficas de la República Argentina. El Consejo de Cardiopatía en la Mujer de la Sociedad Sudamericana e Interamericana de Cardiología (SSC-SIAC) participó en la difusión de la encuesta en diferentes países de América Latina. Las

preguntas se refirieron a las esferas psicosocial, personal y laboral, la violencia de género, los FR convencionales y la ECV. Para los análisis estadísticos, la población se dividió en dos grupos: el primero consistió en mujeres de 45 años o menos, y el segundo abarcó enfermas de más de 45 años, con el propósito de identificar diferencias en las variables principales en dos generaciones diferentes. El valor de corte coincidió con la edad promedio de inicio de la transición a la menopausia, en la que comienzan los cambios cardiometabólicos asociados con el hipoestrogenismo. El análisis de las variables discretas se realizó mediante la prueba de chi al cuadrado o la prueba de Fisher, según el caso, en tanto que las variables continuas se analizaron con prueba de la *t* o de Mann-Whitney; para las comparaciones de 3 grupos o más se aplicaron modelos de varianza (ANOVA) o de Kruskal-Wallis, según correspondiera.

Se evaluaron 4915 mujeres de 49 años de edad en promedio. El 55.8% vivía en grandes ciudades, el 94.4% declaró acceso adecuado a la salud y el 89% tuvo acceso a algún nivel de educación. Si bien el 79.9% expresó tener trabajo remunerado, más de la mitad refirió percibir un salario no acorde y exposición a violencia en el ámbito laboral. Catorce mujeres indicaron pertenecer a la comunidad LGTBQ+ (lesbiana, *gay*, trans, bisexual, intersexual y *queer*; el signo + hace referencia al resto de diversidades sexuales y de género). La mayoría de las mujeres que respondieron vivían en la Argentina (49.6%), Uruguay (15.5%), Chile (4.3%) y Perú (3.9%), entre otros países. El 94.4% de las encuestadas informó un acceso rápido y fácil a la atención médica, principalmente en el sector privado.

La densidad más baja de población (menos de 500 000 habitantes) se asoció con índice más alto de masa corporal (IMC, 26 respecto de 25 kg/m², *p* = 0.002) y con ECV (9% y 5%, respectivamente; *p* = 0.046). La hipertensión arterial y el consumo de tabaco fueron más frecuentes en pacientes sin pareja. La educación por debajo de la escolaridad secundaria se asoció de manera significativa con la hipertensión arterial, la diabetes y la ECV. El 79.9% de las pacientes tenían trabajo pago, la mitad eran profesionales y la mayoría, empleadas. El 45% refirió trabajar más de 44 horas por semana; este fenómeno fue particularmente común en pacientes de menos de 45 años. El 38.7% mencionó carga de trabajo excesiva y el 85.7% refirió afectación de la salud emocional y física. La variable "salario no coincidente con la carga de trabajo", señalada por el 59.5% de las participantes, se relacionó con la presencia de hipertensión arterial, IMC más alto y ECV, con influencia significativa en todos los casos. La falta de empleo se vinculó con la hipertensión arterial, la diabetes, el tabaquismo y la ECV. La violencia de género (física, psicológica, sexual y a nivel institucional, en función de la orientación sexual o la identidad de género) ocurrió en el trabajo (26.7% de los casos) y en el ámbito hogareño (22.4%). La violencia en el lugar de trabajo se asoció con la ECV, mientras que la violencia de género en el hogar se relacionó con dislipidemias, con IMC más

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

alto y con el tabaquismo. Solo el 31.7% indicó niveles altos de satisfacción en su vida personal. Los niveles bajos a moderados de satisfacción se asociaron, de manera significativa, con mayor carga cardiometabólica, con IMC más alto y con índices más altos de diabetes, dislipidemia, tabaquismo y ECV. El 19.8% de las participantes mencionó discriminación social, principalmente en relación con la apariencia física; esta variable se vinculó con IMC más alto, tabaquismo y ECV.

Los trastornos del estado de ánimo (apatía, pensamientos negativos e infelicidad) en las últimas 2 semanas se asociaron con índices más altos de dislipidemia y de tabaquismo, mientras que la irritabilidad y la ansiedad se relacionaron con mayor consumo de tabaco, IMC más alto y ECV. Los trastornos del sueño se asociaron con las dislipidemias y con la ECV.

El 43.4% y el 77.5% de las participantes realizaban controles anuales cardiológicos y ginecológicos, respectivamente. El 6.6% de las pacientes referían ECV, esencialmente arritmias, enfermedad coronaria, IC, ACV, enfermedad aórtica, enfermedad arterial periférica y enfermedad renal. La mitad de las participantes consumían fármacos de manera regular, principalmente antihipertensivos, hipolipemiantes y ansiolíticos o antidepresivos. El 72.8% tenía antecedente de al menos una gestación, en el 15.6% de los casos con alguna complicación, como hipertensión arterial, parto pretérmino, aborto espontáneo, interrupción voluntaria y diabetes gestacional. Los antecedentes obstétricos adversos se asociaron con hipertensión arterial, diabetes, IMC más alto y ECV. En los análisis multivariados, los trastornos del sueño (*odds ratio* [OR] de 1.7; $p = 0.01$), la residencia en ciudades con baja densidad de población (OR de 0.5; $p < 0.001$), la violencia laboral (OR de 1.8, $p = 0.001$), la ansiedad (OR de 1.5; $p = 0.001$) y el antecedente de complicaciones obstétricas (OR de 1.6; $p = 0.022$) se vincularon de manera independiente con la ECV. La edad por encima de los 45 años se relacionó de manera significativa con el sobrepeso, la obesidad, la falta de empleo y la violencia laboral, mientras que la violencia sexual, el salario inadecuado para la carga laboral y el nivel educativo alto se vincularon con la edad igual o por debajo de 45 años. Los determinantes psicosociales más prevalentes fueron el nivel de satisfacción bajo a moderado (68.3%), la ansiedad o la irritabilidad (51.9%), y el desinterés, los pensamientos negativos o la infelicidad (41.7%). Los hallazgos de este estudio confirman que los factores psicosociales y socioeconómicos que afectan la salud cardiovascular en mujeres de América Latina son prevalentes. La violencia en el ámbito laboral, la ansiedad o la irritabilidad, la residencia en ciudades con baja densidad de población, los trastornos del sueño y las complicaciones gestacionales se asociaron, de manera independiente, con la ECV. En estudios futuros, las mujeres deberían estar correctamente representadas, y se requieren cambios en políticas de salud e innovaciones en la prestación de atención médica para superar las disparidades que afectan la salud cardiovascular en las mujeres latinoamericanas.

4 - Potencial Aterogénico de las Lipoproteínas Ricas en Triglicéridos y sus Remanentes

Björnson E, Adiels M, Packard C y colaboradores

European Heart Journal 44(39):4186-4195, Oct 2023

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) y sus remanentes se asocian con la enfermedad coronaria. Al igual que las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las lipoproteínas remanentes tiene la capacidad para iniciar la deposición de colesterol y la formación de células espumosas. No obstante, no está claro el potencial aterogénico de las LRT con el riesgo de enfermedad coronaria, en comparación con las LDL, y la bibliografía al respecto no es concluyente.

El objetivo principal de este estudio fue determinar la aterogenicidad relativa de las LRT y sus remanentes en relación con la LDL en una población grande y bien caracterizada: el Biobanco del Reino Unido. Además, se examinó la naturaleza de los genes que influyen en los niveles de LRT/colesterol remanente y se identificó grupos de polimorfismo de nucleótido único (SNP, por su sigla en inglés) con diferentes efectos sobre las LRT/colesterol remanente en relación con el colesterol asociado con LDL (LDLc).

Se realizó un análisis de aleatorización mendeliana multivariable de conglomerados de SNP vinculados con las LRT/colesterol remanente y LDLc, que fueron identificados mediante estudio de asociación de genoma completo en la población del Biobanco del Reino Unido (más de 502 000 residentes del Reino Unido de ascendencia principalmente europea). El LDLc se midió directamente y la concentración de LRT/colesterol remanente se determinó de forma indirecta. Los 1125 SNP identificados se dividieron en dos grupos en función de sus efectos sobre las LRT/colesterol remanente en relación con la apolipoproteína B (apoB) total. A su vez, los SNP asignados a los grupos 1 y 2 se utilizaron para crear una puntuación poligénica para cada conglomerado, en función de su asociación con la apoB. Se estimaron los *odds ratios* con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de enfermedad coronaria mediante aleatorización mendeliana, sobre la base de la combinación de eventos prevalentes e incidentes (infarto de miocardio y revascularización coronaria). La evaluación de la relación entre la apoB y la enfermedad coronaria utilizando la puntuación poligénica para los grupos 1 y 2, se basó en los eventos incidentes ocurridos durante el período de seguimiento de aproximadamente 12 años. El *hazard ratio* (HR) de enfermedad coronaria se estimó para cada decil de puntuación poligénica de los grupos 1 y 2 de SNP mediante modelo de riesgos proporcionales de Cox. Además, se realizó un análisis de sensibilidad y los resultados obtenidos se cotejaron en una cohorte independiente.

Se contó con la información de LRT/colesterol remanente de 350 110 participantes del Biobanco del Reino Unido que no recibieron tratamiento hipolipemiente. Las LRT/colesterol remanente se correlacionaron de forma significativa con los triglicéridos y de forma moderada con el LDLc. La evaluación de la

asociación de la variación predicha genéticamente de lipoproteínas con el riesgo de enfermedad coronaria se llevó a cabo en 487 202 sujetos que tuvieron un total de 29 183 eventos. Se examinó la asociación de la apoB por el decil de puntuación poligénica con la enfermedad coronaria incidente en 478 811 sujetos sin cardiopatía coronaria al inicio del estudio, que tuvieron un total de 20 792 eventos.

El análisis de aleatorización mendeliana multivariable reveló que las LRT/colesterol remanente fueron un predictor fuerte de riesgo de enfermedad coronaria, independientemente de la apoB y el LDLc, y se asociaron con un riesgo significativamente mayor por diferencia de 1.0 mmol/l en comparación con el LDLc, con *odds ratios* de 2.59 (IC 95%: 1.99 a 3.36) y 1.37 (IC 95%: 1.27 a 1.48), respectivamente.

Los SNP identificados se clasificaron en dos grupos según su tamaño de efecto sobre LRT/colesterol remanente en relación con su tamaño de efecto sobre apoB; el grupo 1 contenía SNP en genes vinculados con la eliminación de lipoproteínas mediada por receptores que afectaban más a la apoB y el LDLc respecto de las LRT/colesterol remanente, mientras que el grupo 2 contenía SNP en genes relacionados con la lipólisis que tenían un efecto mayor sobre las LRT/colesterol remanente, en comparación con la apoB y el LDLc. La distinción funcional entre los grupos de SNP también fue notoria en sus efectos sobre triglicéridos frente a la apoB.

Para evaluar la asociación de la apoB con el riesgo de enfermedad coronaria en cada grupo de SNP, el alelo de exposición se definió como la variante que elevó la apoB. El *odds ratio* de enfermedad coronaria por desviación estándar más alta de apoB para el grupo 2 fue de 1.76 (IC 95%: 1.58 a 1.96) frente a 1.33 (IC 95%: 1.26 a 1.40) en el grupo 1. Se obtuvo un resultado similar cuando se determinó la asociación de la apolipoproteína B con el cociente de riesgo, expresado por desviación estándar más alta de apolipoproteína B, de enfermedad coronaria mediante puntuaciones poligénicas específicas de cada grupo de SNP; el HR para la puntuación poligénica del grupo 2 fue 1.94 (IC 95%: 1.71 a 2.20) frente a 1.45 (IC 95%: 1.37 a 1.52) en el grupo 1. El análisis de sensibilidad al igual que el análisis de replicación arrojaron resultados concordantes con el análisis primario.

Los resultados de esta investigación permiten esclarecer y comprender el papel de las lipoproteínas en la aterosclerosis. Las LRT/colesterol remanente fueron un fuerte predictor del riesgo de enfermedad coronaria, independientemente de la apoB y el LDLc. Además, se identificaron dos grupos principales de SNP que tenían diferentes efectos genéticos sobre las LRT/colesterol remanente en relación con el LDLc. Asimismo, el incremento en el riesgo de enfermedad coronaria por partícula (por apoB) fue aproximadamente dos veces mayor en el grupo de SNP con mayor efecto sobre LRT/remanentes. Estas observaciones indican que las partículas de LRT/remanentes tienen una aterogenicidad sustancialmente mayor que las LDL. Se demostraron aspectos genéticos de la regulación de los niveles de LRT/remanentes. El grupo 1 de SNP incluía SNP vinculados

a genes que alteran la actividad de las vías de los receptores de lipoproteínas y, para estas variantes, el cambio en LRT/colesterol remanente provocó alteraciones en los niveles de LDLc y apoB. Estos SNP influyen en la eficiencia de las vías receptoras y probablemente alteran, en conjunto, la lipoproteína remanente y la depuración de LDL. El efecto de los SNP del grupo 1 sobre los triglicéridos fue modesto, posiblemente porque los genes asociados no impactan en los niveles de LRT ricas en triglicéridos recién secretadas que ingresan a la circulación. El grupo 2 de SNP incluyó SNP en genes relacionados con la lipólisis de LRT, y los cambios en las LRT/colesterol remanente de una magnitud similar a los observados en el grupo 1 no se acompañaron de cambios tan pronunciados en los niveles de LDLc y apoB. Es probable que estos SNP influyan en la tasa de formación de remanentes. Los autores destacan que el potencial aterogénico de las LRT y sus remanentes no se explica por sí solo por el contenido de colesterol, y pueden estar relacionados con las apoproteínas presentes en la superficie del remanente o la presencia de lisofosfolípidos, glicéridos parcialmente digeridos o lípidos menores como la ceramida.

La fuerza de asociación de la apoB con el riesgo de enfermedad coronaria no es uniforme y depende de la partícula en la que reside la apoB. Las LRT y sus remanentes tienen mayor aterogenicidad que las LDL. Además, parecen tener diferentes asociaciones cuantitativas con el riesgo de enfermedad coronaria en comparación con el LDLc. Esto permite pensar que las intervenciones dirigidas a regular las lipoproteínas remanentes pueden resultar beneficiosas, especialmente cuando se aborda el riesgo residual asociado con las LRT y sus remanentes en pacientes tratados con estatinas. Las LRT/colesterol remanente se asociaron con mayor riesgo de enfermedad coronaria por incremento de 1 mmol/l en comparación con el LDLc, pero los *odds ratios* por desviación estándar para estas dos variables lipídicas fueron similares. Dado que las concentraciones de LRT/colesterol remanente fueron casi cinco veces más bajas que las de LDLc, esta última contribuirá cuantitativamente más al riesgo de enfermedad coronaria que las LRT/remanentes, sobre una base poblacional, pero el impacto relativo cambiará a medida que aumenten los niveles de triglicéridos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/173941

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-A	¿Cuál es el mecanismo de acción del pema fibrato?	A) Modulación selectiva de los PPAR. B) Inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa. C) Bloqueo de la recaptación enterohepática de las sales biliares en la luz intestinal. D) Inhibición de la ATP citrato liasa. E) Inhibición de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos.
1-B	Señale el enunciado correcto para el tratamiento antidiabético en relación con el riesgo cardiovascular:	A) En pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida se recomienda el uso de inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa, o de agonistas de los receptores de péptido similar al glucagón. B) Se desaconseja la utilización de glibenclamida para el tratamiento de la hiperglucemia. C) En pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo de insuficiencia cardíaca (IC) se desaconseja el uso de saxagliptina. D) En pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo de IC se desaconseja el uso de tiazolidindionas. E) Todos los enunciados son correctos.
2	¿Cómo es el rendimiento predictivo de las escalas de riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico en pacientes con fibrilación auricular?	A) Malo. B) De malo a deficiente. C) Excelente. D) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta. E) Muy deficiente.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1-A	Modulación selectiva de los PPAR.	El pema fibrato es el primer modulador selectivo de los PPAR. Se diferencia fundamentalmente de otros fibratos por su actividad farmacológica, mayor potencia y selectividad, diferente perfil de unión a cofactores, y por el perfil de seguridad renal y hepática.	A
1-B	Todos los enunciados son correctos.	Estas son algunas de las recomendaciones establecidas por la Sociedad Argentina de Cardiología.	E
2	C y D son correctos.	En un metanálisis con los datos individuales de pacientes incluidos en estudios clínicos controlados y aleatorizados, el uso de inhibidores del SGLT2 se asoció con riesgo reducido de hipotensión grave, en individuos con diabetes tipo 2 y riesgo alto de eventos cardiovasculares, de manera independiente de la función renal.	E