



# TRABAJOS DISTINGUIDOS

VOLUMEN 24 / NUMERO 3 / AGOSTO 2024

## CARDIOLOGIA

Auspicio exclusivo



**Baliarda**

Serie **Cardiología**



Volumen 24, Número 3, agosto 2024

	Página		Página
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas .....	4	<b>Novedades seleccionadas</b>	
<b>Informes seleccionados</b>		<b>4 - Dapagliflozina y Días de Plena Salud Perdidos en la Insuficiencia Cardíaca</b>	
<b>Reseñas seleccionadas</b>		<i>Kondo T, Mogensen U, McMurray J y col.</i>	
<b>1 - Efectos de los Inhibidores de SGLT2 sobre la Función Cardíaca y el Estado de Salud en la Insuficiencia Cardíaca Crónica: Revisión Sistemática y Metanálisis</b>		<i>Journal of the American College of Cardiology</i>	
<i>Chen J, Xu X, Xu Y y col.</i>		83(20):1973-1986, May 2024 .....	10
<i>Cardiovascular Diabetology</i> 23(1):1-13, Ene 2024 .....	5	<b>5 - Tratamiento con Dosis Bajas de Rivaroxabán en las Enfermedades Cardiovasculares</b>	
<b>2 - Sacubitrilo/Valsartán en Pacientes Internados con Insuficiencia Cardíaca Descompensada</b>		<i>Bucci T, Pignatelli P, Pastori D y col.</i>	
<i>Morrow D, Velazquez E, Braunwald E y col.</i>		<i>Journal of Clinical Medicine</i> 13(7):1-14, Mar 2024 .....	11
<i>Journal of the American College of Cardiology</i>		<b>6 - Efecto Fin de Semana y Mortalidad por Insuficiencia Cardíaca</b>	
83(12):1123-1132, Mar 2024 .....	6	<i>Elola J, Fernández-Pérez C, Pérez-Villacastín J y col.</i>	
<b>3 - Hipertensión, Disfunción Neurovascular y Deterioro Cognitivo</b>		<i>Revista Española de Cardiología</i>	
<i>Santisteban M, Iadecola C, Carnevale D</i>		77(6):440-447, Ene 2024.....	12
<i>Hypertension</i> 80(1):22-34, Ene 2024.....	8	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 .....	1-6
Bioquímica.....	1-2
Cuidados Intensivos .....	1, 2, 4, 6
Diagnóstico por Imágenes.....	1, 3
Diagnóstico por Laboratorio .....	1-2
Educación Médica .....	1-6
Emergentología .....	1-2, 4-6
Endocrinología y Metabolismo .....	1, 3
Epidemiología.....	3
Farmacología.....	1, 4-5
Geriatría.....	1, 3-6
Hematología .....	5
Medicina Familiar .....	1, 3-5
Medicina Farmacéutica .....	1, 4-5
Medicina Interna .....	1-6
Neurología .....	5
Salud Mental.....	3
Salud Pública.....	3, 6



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

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

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

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

Información adicional en  
[www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com)

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

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php)

### Dirección Científica

Juan Gagliardi

### Comité de expertos

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

### Fuentes científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review	Canadian Medical Association Journal (CMAJ)	Journal of Invasive Cardiology
Acta Cardiológica Sinica	Cardiology in Review	Journal of Nuclear Cardiology
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)	Cardiovascular Drug Reviews	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
American Heart Association (AHA)	Chest	Journal of Vascular Surgery
American Heart Journal	Circulation	Journal of the American College of Cardiology (JACC)
American Journal of Cardiology	Circulation Research	Journal of the American Medical Association (JAMA)
American Journal of Cardiology of Cardiovascular Drugs	Clinical Cardiology	Journal of the American Society of Echocardiography
American Journal of Hypertension	Clinical Drug Investigation	Journal of the Hong Kong College of Cardiology
American Journal of Medicine	Coronary Artery Disease	Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	Critical Care Medicine	Lipids
American Journal of the Medical Sciences	Current Journal Review	Mayo Clinical Proceedings
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 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.

## 1 - Efectos de los Inhibidores de SGLT2 sobre la Función Cardíaca y el Estado de Salud en la Insuficiencia Cardíaca Crónica: Revisión Sistemática y Metanálisis

Chen J, Xu X, Xu Y y colaboradores

The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou; Sichuan Mental Health Center, Mianyang, China

[Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiac Function and Health Status in Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis]

**Cardiovascular Diabetology** 23(1):1-13, Ene 2024

*Los inhibidores de SGLT2 mejoran la función cardíaca y el estado de salud en la insuficiencia cardíaca crónica, de manera independiente de la presencia de diabetes tipo 2; los hallazgos brindan una guía valiosa para los profesionales que toman decisiones de tratamiento para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.*

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) se asocia con elevada morbilidad, y tasas altas de internación y mortalidad. El tratamiento médico convencional para la ICC tiende a mejorar el pronóstico a largo plazo de la ICC, pero la mejoría sintomática solo suele ser moderada. Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT2) son una de las formas de tratamiento innovador para la ICC. Los iSGLT2 se utilizan para controlar la diabetes tipo 2, ya que reducen las concentraciones de glucosa en plasma mediante una mayor excreción urinaria de glucosa. Sin embargo, los iSGLT2 se acompañan de beneficios terapéuticos adicionales; en las directrices actualizadas se recomienda el uso de iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina y sotagliflozina) para reducir la mortalidad por causas cardiovasculares y las nuevas hospitalizaciones por ICC en pacientes y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (clase I). Sin embargo, las recomendaciones para los iSGLT2 en otras formas de ICC son menos concluyentes (clase II). Por lo tanto, el objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis fue definir el papel del agregado de iSGLT2 a la terapia tradicional en la ICC, en enfermos diabéticos o sin diabetes.

### Métodos

Los artículos publicados hasta el 30 de junio de 2023 se identificaron mediante búsqueda bibliográfica en PubMed, EMBASE, CENTRAL, Scopus, la *Web of Science* y dos bases de datos chinas (CNKI y Wanfang). Se consideraron ensayos controlados y aleatorizados realizados con sujetos de 18 años o más con ICC. Las variables de valoración incluyeron los cambios en los niveles de péptido natriurético tipo B (BNP) o fragmento N terminal del propéptidonatriurético tipo B (NT-proBNP), la proporción de pacientes que logró una reducción significativa de los biomarcadores desde el inicio, los cambios en el estado de

salud, evaluado mediante el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) de 23 componentes individuales, incluido el *KCCQ Total Symptom Score* (KCCQ-TSS), el *KCCQ Overall Summary Score* (KCCQ-OSS) y el *KCCQ Clinical Summary Score* (KCCQ-CSS). También se determinó la proporción de pacientes que lograron una mejora significativa en  $\geq 5$  puntos en el KCCQ-TSS, el KCCQ-OSS o el KCCQ-CSS desde el inicio, el cambio en la distancia de caminata de 6 minutos (DC6M) desde el inicio, y el cambio en la FEVI desde el inicio. El riesgo de sesgo de los estudios se determinó con el método Cochrane. Se calcularon las diferencias de medias ponderadas (DMP) y los cocientes de riesgos (*risk ratios* [RR]) para las variables continuas y dicotómicas, respectivamente. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la prueba Q y el estadístico  $I^2$ . En ausencia de heterogeneidad estadística ( $I^2 < 50\%$  y  $p > 0.10$ ) se utilizó modelo de efectos fijos con el método de Mantel-Haenszel; en los casos restantes ( $I^2 \geq 50\%$  o  $p < 0.10$ ) se aplicó el modelo de efectos aleatorios. Se realizaron análisis de subgrupos o de sensibilidad para conocer las fuentes de la heterogeneidad.

### Resultados

Un total de 18 estudios (15 en inglés y 3 en chino) cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron en el metanálisis (n: 23 953; 11 986 y 11 967 individuos asignados a los grupos de iSGLT2 y placebo, respectivamente). El seguimiento tuvo una duración de entre 12 y 169 semanas. La edad promedio de los enfermos fue de 69.3 años. En general, los estudios tuvieron riesgo bajo de sesgo. No se observó evidencia significativa de sesgo de publicación.

### Cambio en los niveles de NT-proBNP

En el metanálisis de nueve estudios, los iSGLT2 se asociaron con una reducción estadísticamente significativa de NT-proBNP en comparación con placebo ( $p = 0.021$ ). Los beneficios se observaron en pacientes con FEVI reducida y preservada, y fueron más pronunciados con la canagliflozina y en pacientes de 65 años o más.

Se observó una disminución  $\geq 20\%$  de la concentración de NT-proBNP en el 37.1% de los pacientes asignados a iSGLT2 y en el 27.1% en el grupo control (RR = 1.45; IC 95%: 0.92 a 2.29,  $p = 0.072$ ).

### Cambio en los niveles de BNP

En los tres ensayos aptos se observó heterogeneidad alta ( $p = 0.02$ ,  $I^2 = 75\%$ ). El análisis del modelo de efectos aleatorios no reveló una diferencia estadísticamente significativa entre los iSGLT2 y placebo.

### Cambio en la FEVI

Cinco ensayos investigaron los efectos de los iSGLT2 respecto de placebo sobre la FEVI. Estos fármacos se

asociaron con mejora importante de la FEVI del 2.79% (IC 95%: 0.18 a 5.39,  $p = 0.036$ ;  $I^2 = 81.9\%$ ). El modelo de efectos aleatorios no reveló una diferencia estadísticamente significativa en los efectos según los subgrupos por edad ( $< 65$  años y  $\geq 65$  años).

### Cambio en el KCCQ-CS

En el análisis de ocho ensayos, los iSGLT2 se asociaron con una mejora importante en la puntuación KCCQ-CS (DMP = 1.7; IC 95%: 1.67 a 1.73,  $p < 0.00001$ ). El aumento más pronunciado se observó con el uso de empagliflozina, en dosis de 10 mg una vez al día (aumento de 8 puntos durante un período de seguimiento de 6 meses). En comparación con el placebo, el RR para los iSGLT2 fue de 1.25 (IC 95%: 1.11 a 1.42,  $p < 0.00001$ ) para el aumento de la puntuación del KCCQ-CS  $\geq 5$  puntos, con 1404 casos (53.2%) en el grupo de iSGLT2 y 1160 casos (43.3%) en el grupo placebo. Se comprobó mejoría importante en pacientes con FEVI reducida y preservada, con empagliflozina y en pacientes  $< 65$  años.

### Cambio en la puntuación KCCQ-OS

A lo largo del período de seguimiento, los iSGLT2 se asociaron con un aumento promedio en la puntuación KCCQ-OS de entre 0.94 y 2.52 ( $p < 0.0001$  respecto de placebo). Cinco estudios refirieron aumento de la puntuación KCCQ-OS  $\geq 5$  puntos, con RR de 1.15 (IC 95%: 1.09 a 1.22;  $p < 0.00001$ ) en comparación con placebo, con 1445 (52%) casos en el grupo de iSGLT2 y 1253 casos (45.2%) en el grupo control.

### Cambio en la puntuación KCCQ-TS

Nueve ensayos evaluaron los efectos de los iSGLT2 en la puntuación KCCQ-TS. El tratamiento generó en una mejora significativa en la puntuación KCCQ-TS (DMP = 2.88; IC 95%: 1.7 a 4.06,  $p < 0.00001$ ), con heterogeneidad alta ( $I^2 = 79.8\%$ ,  $p = 0.0001$ ). En el análisis de metarregresión, la FEVI, el tipo de iSGLT2 y la edad contribuyeron en la heterogeneidad observada.

### Cambio en la DC6M


En general, los iSGLT2 aumentaron la DC6M en 23.98 m ( $I^2 = 90\%$ ,  $p < 0.00001$ ; IC 95%: 8.39 a 39.62,  $p = 0.003$ ) en comparación con placebo. En particular, la empagliflozina (10 mg una vez por día) se asoció con un aumento de 149.7 m durante 83 semanas.

En el EMPEROR-Preserved, la empagliflozina mejoró aún más el KCCQ-CSS en comparación con el placebo, con un cambio medio ajustado desde el inicio de 1.67 en pacientes con diabetes y de 0.99 en sujetos sin diabetes. En el EMBRACE-HF, la empagliflozina mejoró aún más el KCCQ-CSS, con un cambio medio ajustado desde el inicio de 7.3 en pacientes con diabetes y de 2.9 en pacientes sin diabetes; sin embargo, los valores de  $p$  para la interacción no fueron significativos. Una mayor proporción de pacientes tratados con dapagliflozina tuvieron una mejoría clínicamente significativa de  $\geq 5$  puntos en el KCCQ-OS o una reducción de por menos 20% en los niveles de

NT-proBNP, en comparación con placebo, de manera independiente de la presencia de diabetes.

### Conclusión

Este metanálisis tuvo como objetivo evaluar los efectos de los iSGLT2 sobre el estado de salud específico y la función cardíaca en pacientes con ICC. Los resultados sugieren que estos fármacos ofrecen una estrategia eficaz para mejorar los niveles de NT-proBNP, las puntuaciones del KCCQ y la DC6M en pacientes con ICC, con diabetes tipo 2 o sin diabetes.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/174885](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/174885)

## 2 - Sacubitrilo/Valsartán en Pacientes Internados con Insuficiencia Cardíaca Descompensada

Morrow D, Velazquez E, Braunwald E y colaboradores

Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston; Yale University School of Medicine, New Haven, EE. UU.

[Sacubitril/Valsartan in Patients Hospitalized with Decompensated Heart Failure]

Journal of the American College of Cardiology 83(12):1123-1132, Mar 2024

*En pacientes estabilizados, luego de un episodio de insuficiencia cardíaca descompensada, el tratamiento con sacubitrilo/valsartán se asocia con reducción más importante de los niveles plasmáticos de NT-proBNP y con mejor evolución clínica en comparación con el uso de enalapril o valsartán.*

En los Estados Unidos, el tratamiento con sacubitrilo/valsartán (S/V), un inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina, se utiliza en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) crónica sintomática. Los beneficios son incluso más pronunciados en sujetos con fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) por debajo de lo normal. Sin embargo, se dispone de muy poca evidencia para la seguridad y la eficacia de S/V en pacientes con IC aguda descompensada o poco después de un episodio de IC descompensada (ICD).

En el ensayo *Prospective comparison of ARNI with ARB Given following stabilization in DEcompensated HFpEF* (PARAGLIDE-HF) se evaluaron los efectos de S/V, en comparación con valsartán, en pacientes con IC, FE  $> 40\%$  y un evento reciente de ICD; el 69.5% de estos pacientes inició la terapia durante la internación. El objetivo principal del ensayo PARAGLIDE-HF fue conocer los cambios en los niveles del péptido natriurético. El ensayo *Comparison of Sacubitril/Valsartan versus Enalapril on Effect of NT-proBNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode* (PIONEER-HF) evaluó los efectos de S/V, respecto de enalapril, en pacientes con IC con FE  $\leq 40\%$ , internados por IC aguda.

El criterio principal de valoración fue el cambio proporcional promediado en el tiempo en los niveles de péptido natriurético durante 8 semanas.

En el presente análisis conjunto de los ensayos PIONEER-HF y PARAGLIDE-HF se analizan la seguridad

ya la eficacia de S/V cuando se inicia durante la hospitalización o poco después de un evento de ICD, en pacientes con IC.

## Pacientes y métodos

Los dos estudios fueron ensayos multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, con doble simulación y controlados con activo de S/V. En el ensayo PIONEER-HF se incluyeron pacientes con FE  $\leq$  40%, estabilizada después del ingreso hospitalario por ICD. Los pacientes se inscribieron  $\geq$  24 horas y hasta 10 días después de la presentación inicial, mientras aún estaban internados. En el ensayo PARAGLIDE-HF se inscribieron pacientes con FE  $>$  40% durante una hospitalización actual por ICD o en el transcurso de los 30 días posteriores a un evento de ICD. Todos los pacientes tenían niveles elevados de fragmento N-terminal de péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) o de péptido natriurético tipo B, pero estaban hemodinámicamente estables. La dosis inicial de S/V se determinó según la presión arterial sistólica. Se efectuaron controles en el día 7 (semana 1), el día 28 (semana 4) y el día 56 (semana 8) en ambos ensayos, y luego aproximadamente cada 112 días (16 semanas) en el ensayo PARAGLIDE-HF.

Los pacientes fueron seguidos hasta la aparición de las variables especificadas de antemano durante la duración del ensayo (8 semanas en el ensayo PIONEER-HF y hasta 20 meses en el ensayo PARAGLIDE-HF). El criterio principal de valoración de eficacia en ambos ensayos fue el cambio proporcional promediado en el tiempo en NT-proBNP desde el inicio hasta las semanas 4 y 8. En ambos ensayos se evaluó la incidencia de eventos adversos de especial interés: angioedema, hipotensión sintomática, hiperpotasemia (potasio  $>$  5.5 mEq/L) y agravamiento de la función renal.

El cambio proporcional promediado en el tiempo en NT-proBNP se analizó desde el inicio en una escala logarítmica natural usando un análisis de modelo mixto de covarianza con los datos promediados de las semanas 4 y 8, con ajuste según el valor inicial del biomarcador, el tratamiento y el ensayo. Las tasas de eventos acumulados se determinaron mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de rango logarítmico. Los HR se calcularon con modelo de riesgos proporcionales de Cox.

## Resultados

Para el presente análisis conjunto de los 2 ensayos se evaluaron 1347 pacientes ( $n = 881$  del ensayo PIONEER-HF y  $n = 466$  del ensayo PARAGLIDE-HF); la mediana de edad fue 66 años. En general, el 36% de los pacientes eran mujeres y el 31% fue de etnia negra. La mediana de la FE fue del 30% y el 92% tuvo una FE  $\leq$  60%. En el 34% de los pacientes, la ICD fue la forma de presentación de la IC.

La mediana del tiempo desde la presentación hasta la aleatorización fue de 3 días y el 89% de los pacientes fueron aleatorizados antes del alta hospitalaria. En general, el 68% de los pacientes comenzaron la terapia con la dosis más baja de S/V (nivel de dosis 1) al momento de la aleatorización y el 32% con el nivel de dosis 2. En la visita de la semana 8, las proporciones de pacientes que recibieron los niveles de dosis 1, 2 y 3 como dosis máxima fueron del 26%, 22% y 51%, respectivamente; un mayor

porcentaje de pacientes del estudio PIONEER alcanzó el nivel de dosis 3 (61% frente a 34%).

## Cambios en los niveles de NT-proBNP

Entre 1130 pacientes con datos disponibles, la reducción promedio en el tiempo en la concentración de NT-proBNP fue un 24% mayor en el grupo de S/V, respecto del grupo de control (cociente de cambio = 0.76; IC 95%: 0.69 a 0.83;  $p < 0.0001$ ). La reducción en la concentración de NT-proBNP con S/V se observó precozmente, en la visita de la semana 1 (cociente de cambio = 0.76; IC 95%: 0.70 a 0.83). Los beneficios de S/V se observaron en todos los subgrupos relevantes de pacientes; sin embargo, el efecto del tratamiento fue franco en el subgrupo de pacientes con FE por debajo de lo normal ( $\leq$  60%), pero no en aquellos con FE  $>$  60% ( $p$  para la interacción = 0.012). La proporción de cambio fue de 0.73 en el grupo con FE  $\leq$  60% y de 1.16 en el grupo con FE  $>$  60%.

## Variables clínicas

El parámetro integrado por la mortalidad por causas cardiovasculares y la internación por IC se redujo en un 30% con S/V, frente al control (HR: 0.70; IC 95%: 0.54 a 0.91;  $p = 0.0077$ ). El efecto clínico de S/V fue similar en aquellos que iniciaron la terapia durante la internación por IC o cuando el seguimiento se limitó a 8 semanas. Los resultados sugirieron que se podría evitar 1 evento clínico por cada 22 pacientes tratados con S/V durante las primeras 8 semanas. Los efectos favorables de S/V, respecto de la terapia control, fueron en general similares en todos los subgrupos; sin embargo, hubo evidencia de heterogeneidad significativa entre pacientes con FE  $\leq$  60% (HR: 0.59) y aquellos con FE  $>$  60% (HR: 1.53;  $p$  para la interacción = 0.008). No obstante, en pacientes con FE  $\leq$  60%, el efecto de S/V sobre la mortalidad cardiovascular o la internación por IC se observó en todo el rango de FE ( $p$  para la interacción = 0.50 para FE modelada como variable continua en sujetos con FE  $\leq$  60%).

## Tolerabilidad y seguridad

El S/V se asoció con mayor riesgo de hipotensión sintomática (cociente de riesgo de 1.35). La tasa de hiperpotasemia no difirió significativamente entre los grupos. El grupo de S/V tendió a una tasa más baja de agravamiento de la función renal (cociente de riesgo: 0.80). Se confirmó 1 evento de angioedema en el grupo de S/V y 7 en el grupo control. Se produjeron 27 muertes por cualquier causa en el grupo de S/V y 41 en el grupo control (HR: 0.66). La tasa de interrupción prematura del tratamiento por cualquier evento adverso no difirió significativamente entre los 2 grupos.

## Conclusión

En pacientes estabilizados luego de un evento de ICD, el tratamiento con S/V se asocia con mayor reducción del NT-proBNP plasmático y con mejor evolución clínica, respecto de la terapia control, en todo el espectro de FE  $\leq$  60%.

### 3 - Hipertensión, Disfunción Neurovascular y Deterioro Cognitivo

Santisteban M, Iadecola C, Carnevale D

Weill Cornell Medicine, Nueva York, EE. UU.; "Sapienza" University of Rome, Roma, Italia

[Hypertension, Neurovascular Dysfunction, and Cognitive Impairment]

Hypertension 80(1):22-34, Ene 2024

*La hipertensión arterial afecta a una proporción significativa de la población adulta y de edad avanzada y representa un factor de riesgo importante para el deterioro cognitivo vascular y la demencia en la vejez. La presión arterial alta crónica compromete la integridad estructural y funcional de la vasculatura cerebral.*

Según estimaciones de 2021 de la Organización Mundial de la Salud, 55.2 millones de personas vivían con demencia en todo el mundo en 2019, y se anticipa que la cifra aumente a 78 y 139 millones de personas para 2030 y 2050, respectivamente. Se considera que alrededor del 40% de los casos de demencia podrían prevenirse o retrasarse mediante el abordaje adecuado de los factores de riesgo asociados.

La hipertensión arterial (HA) tiene un papel importante en la fisiopatología de la demencia, ya que hasta el 50% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) presentan en la autopsia patología mixta con lesiones cerebrovasculares; además, la HA a mediana edad aumenta el riesgo de demencia en la vejez, de manera independiente del riesgo genético de demencia. Numerosos estudios demostraron los beneficios del control adecuado de la presión arterial (PA), pero los efectos no han sido concluyentes; por otra parte se desconoce si ciertas clases de fármacos antihipertensivos son más protectores que otros. Sin duda, la identificación temprana de pacientes en riesgo contribuiría a implementar estrategias preventivas para detener o, al menos, retrasar la progresión del deterioro cognitivo a demencia. En este sentido, los estudios por imágenes caracterizaron diversos marcadores neurorradiológicos sutiles de daño cerebral inducido por la HA, antes de que aparezcan los signos macroscópicos de la demencia. El objetivo de la presente revisión fue determinar los efectos de la HA en el cerebro, e identificar los mecanismos potencialmente involucrados en la disfunción cognitiva y su impacto traslacional.

#### Hipertensión y vasculatura cerebral

La vasculatura cerebral es el principal blanco del daño inducido por la HA. En modelos animales y en los seres humanos, la HA se vincula con alteraciones estructurales y funcionales de los vasos cerebrales. La HA está asociada o precedida por endurecimiento arterial, secundario al depósito de colágeno y la fragmentación de elastina; los cambios adaptativos están destinados a proteger la microcirculación. Diversos factores mecánicos, celulares y moleculares inducen remodelación eutrófica o remodelación hipertrófica de las células de músculo liso vascular. En los seres humanos se ha referido remodelación de los pequeños vasos cerebrales; la rigidez arterial se vincula con enfermedad de los pequeños vasos cerebrales, deterioro cognitivo y demencia. Los mecanismos que participan en la remodelación no se conocen por completo; sin embargo, los efectos promotores del

crecimiento y proinflamatorios de la angiotensina II (Ang II) y las especies reactivas de oxígeno (ERO) podrían ser de máxima importancia en este sentido. La HA induce la formación y acumulación de placas arterioscleróticas en las arterias carótidas, vertebrales y cerebrales intracraneales. La disfunción endotelial contribuye en el proceso arteriosclerótico, por medio del aumento de radicales libres y la reducción de la señalización del óxido nítrico (NO), efectos que aceleran la inflamación y la acumulación de células inmunitarias. La arteriosclerosis extracraneal aumenta el riesgo de deterioro cognitivo, mientras que la arteriosclerosis intracraneal se vincularía con la EA. En sujetos con EA o deterioro cognitivo leve y arteriosclerosis intracraneal se comprobó reducción de la plasticidad sináptica y mielinización aberrante como posibles mecanismos fisiopatogénicos en el deterioro cognitivo. La contribución de estos factores resultaría independiente de las placas de amiloide, de los ovillos neurofibrilares y de otras patologías cerebrales. La HA ocasiona daño de la microvasculatura o rarefacción microvascular, por mecanismos que todavía no se conocen. Las lesiones microvasculares asociadas con la HA se caracterizan por el depósito de material similar al vidrio en la pared del vaso (lipohialinosis) y la necrosis microvascular (necrosis fibrinoide), presentes sobre todo en las arteriolas de la sustancia blanca. De hecho, la HA es un importante factor en la enfermedad de los pequeños vasos cerebrales, un trastorno que se observa en arteriolas, capilares y vénulas de la sustancia blanca subcortical y periventricular, y una de las principales causas de deterioro cognitivo. Las características patológicas de la enfermedad de los pequeños vasos cerebrales, detectables mediante resonancia magnética (RM), consisten en hiperintensidades de la sustancia blanca, lagunas (lesiones pequeñas de la sustancia blanca de menos de 15 mm), microhemorragias y microinfartos, y colagenosis venosa. Otra característica de la enfermedad de los pequeños vasos cerebrales es el agrandamiento del espacio que rodea las arterias y venas intracerebrales (espacios perivascuales). Aunque hay evidencia de que el flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR) y del fluido intersticial se compromete en la HA, el papel de estas alteraciones de la eliminación de proteínas y metabolitos tóxicos en la fisiopatología de la enfermedad de los pequeños vasos cerebrales y en los efectos cognitivos nocivos de la HA aún no se conoce.

La autorregulación cerebrovascular es un mecanismo de protección para asegurar la perfusión cerebral adecuada, a pesar de las fluctuaciones de la PA, y para mantener el flujo sanguíneo cerebral relativamente constante dentro de un cierto rango, típicamente de alrededor de 20 mm Hg. Los trastornos de la autorregulación podrían ser reversibles con fármacos antihipertensivos de diversas clases. Es importante destacar que el flujo sanguíneo cerebral se mantiene constante o, incluso, aumenta con el tratamiento antihipertensivo, también en adultos mayores, lo que cuestiona la teoría de que la reducción de la PA conduciría a hipoperfusión cerebral en pacientes hipertensos. La autorregulación dinámica se evalúa mediante Doppler transcraneal en las grandes arterias cerebrales; la autorregulación dinámica suele estar preservada en pacientes con HA, pero no en la HA no tratada o maligna. Las células endoteliales participan en la regulación del tono vasomotor en el cerebro, al igual que

en otros órganos. La HA afecta la capacidad del endotelio para regular el flujo sanguíneo cerebral y se asocia con biodisponibilidad reducida de NO y con compromiso de la vasodilatación mediada por NO. La alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio en las arterias sistémicas se correlaciona con las hiperintensidades de la sustancia blanca y las microhemorragias en la RM, de modo que la disfunción endotelial también estaría presente en la microvasculatura cerebral. Las células endoteliales de la barrera hematoencefálica (BHE) participan en el intercambio bidireccional de moléculas entre la sangre y el cerebro. La HA se asocia con alteración de la BHE en ciertos modelos animales y, en los seres humanos, la degradación de la BHE podría ser un mecanismo central en la enfermedad de los pequeños vasos; además, es un biomarcador temprano de deterioro cognitivo. Estudios con animales sugieren que la alteración de la BHE no se vincularía con el aumento de la PA y que, en cambio, estaría mediada por la Ang II y las ERO.

El acoplamiento neurovascular se refiere al aumento local del flujo sanguíneo cerebral en respuesta a la actividad neuronal; está mediado por mecanismos complejos que involucran células vasculares y cerebrales. En presencia de una demanda energética aumentada durante la actividad neuronal, el incremento del flujo sanguíneo cerebral garantiza el suministro adecuado de glucosa y oxígeno, la eliminación de los productos tóxicos de la actividad metabólica. El acoplamiento neurovascular está atenuado en varios modelos de HA en ratones; asimismo, los pacientes con HA no tratada tienen reducción regional del flujo sanguíneo cerebral durante diversas tareas cognitivas. El envejecimiento exacerba el daño microvascular inducido por la HA. Aunque la terapia antihipertensiva puede revertir el compromiso del flujo sanguíneo cerebral, la cognición no siempre mejora, lo que sugiere la participación de otros factores, entre ellos la inflamación y el estrés oxidativo.

### Hipertensión, regulación inmune alterada y deterioro cognitivo

Las citoquinas, tanto en la circulación como en el cerebro, pueden afectar la función cerebrovascular y cognitiva, por medio de sus efectos proinflamatorios o antiinflamatorios. No obstante, aún no se ha establecido su papel en la lesión cerebral y el deterioro cognitivo inducidos por la HA. Los estudios con animales sugieren que las células inmunes residentes en el cerebro también contribuyen en los efectos cerebrovasculares y cognitivos de la hipertensión. Los estímulos hipertensivos activan rápidamente las células de la microglía, e inducen neuroinflamación y disfunción cerebrovascular. Los trastornos de la regulación inmunitaria tienen un papel decisivo en la HA y, por lo tanto, podrían participar también en las lesiones cerebrales y el deterioro cognitivo inducidos por la HA.

### Hipertensión y neurodegeneración

En estudios recientes se ha prestado especial atención al depósito de amiloide- $\beta$  (A $\beta$ ), el componente principal de las placas amiloides que se observan en la EA. En modelos de acumulación de amiloide cerebral en roedores, la hipertensión inducida por Ang II aumenta el depósito de A $\beta$  y la carga de microhemorragias, y acelera el deterioro cognitivo. La acumulación de amiloide cerebral en la EA esporádica se debe principalmente a una alteración en

la eliminación de A $\beta$  del cerebro. Además de las vías de eliminación perivascular, paravascular e intramural, el A $\beta$  también puede eliminarse por medio de transporte mediado por receptores a través de la BHE, como el receptor de productos finales de glucosilación avanzada. La identificación de biomarcadores tempranos de la progresión de la enfermedad es fundamental.

### Estudios por imágenes

La RM es la modalidad de imagen más utilizada para estimar las diversas manifestaciones de daño cerebral asociado con la HA. La lesión cerebral inducida por la HA se caracteriza típicamente por la progresión de las hiperintensidades de la sustancia blanca, y las alteraciones microestructurales y funcionales, que se correlacionan con el agravamiento de la función cognitiva. Sin embargo, estos trastornos con características del daño cerebral hipertensivo avanzado, de modo que se incorporaron técnicas para la detección de marcadores tempranos de cambios vasculares sutiles. Las imágenes con tensor de difusión (DTI, por su sigla en inglés) permiten definir patrones específicos de alteraciones que anticipan el daño macroscópico y se correlacionan con la disfunción cognitiva, mientras que la RM dinámica con contraste es útil para detectar cambios regionales sutiles en la integridad de la BHE. La RM funcional en estado de reposo es una herramienta sensible para detectar cambios en la actividad cerebral utilizando el contraste dependiente del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD); es eficaz para detectar alteraciones en la conectividad funcional entre regiones específicas asociadas con deterioro cognitivo sutil en la HA. La RM con medición de la irrigación sanguínea del cerebro (*arterial spin labeling* [ASL-MRI]) permite cuantificar de manera no invasiva el flujo sanguíneo regional y detecta reducciones focales o globales del flujo en reposo en pacientes hipertensos. La identificación temprana de los signos prodrómicos de la demencia en la vejez podría mejorar en gran medida la salud cognitiva de pacientes con HA. El *MarkVCID Consortium* tiene como objetivo identificar y validar biomarcadores útiles para la identificación de la enfermedad vascular cerebral y para conocer las contribuciones vasculares al deterioro cognitivo y la demencia. El programa utiliza los biomarcadores de sangre y LCR, y técnicas de neuroimagen que incluyen diversos protocolos de RM y angiografía por tomografía de coherencia óptica, una técnica que visualiza los capilares retinianos como un marcador de los capilares cerebrales.

### Conclusión

A pesar de los avances significativos en el tratamiento antihipertensivo, la HA representa uno de los principales factores que comprometen la salud del cerebro. Los profundos efectos de la PA crónicamente elevada sobre la vasculatura cerebral y el parénquima contribuyen sustancialmente al mayor riesgo de demencia observado en pacientes hipertensos. Se ha prestado especial atención al umbral óptimo de PA para el inicio de la terapia, la duración, la clase de fármaco y la intensidad del tratamiento. No obstante, se necesitan con urgencia nuevas estrategias terapéuticas para reducir el riesgo de lesión cerebral y el deterioro cognitivo inducidos por la HA.



## 4 - Dapagliflozina y Días de Plena Salud Perdidos en la Insuficiencia Cardíaca

Kondo T, Mogensen U, McMurray J y colaboradores

Journal of the American College of Cardiology 83(20):1973-1986, May 2024

En la mayoría de los ensayos que analizan nuevos tratamientos para la insuficiencia cardíaca (IC) se aplica el criterio principal de valoración integrado por la hospitalización por IC y la mortalidad por eventos cardiovasculares, como tiempo transcurrido hasta el primer evento. Sin embargo, este tipo de medición tiene limitaciones importantes, por ejemplo no considera el bienestar del paciente o el "estado de salud", a menudo muy deteriorado en estos pacientes. De hecho, la mejora de los síntomas y de la calidad de vida es particularmente importante para los pacientes. Los días potenciales de seguimiento perdidos por muerte y hospitalización, que es la contraparte de los días con vida y fuera del hospital (DAOH, por su sigla en inglés), es una medida alternativa de eficacia que incluye tanto la mortalidad, la hospitalización y la duración de la hospitalización. Si mejora, su interpretación es sencilla (menos días perdidos por muerte y hospitalización) y tiene relevancia clínica franca.

El *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure* (DAPA-HF) fue un ensayo que comparó dapagliflozina con placebo en pacientes con IC y fracción de eyección (FE) reducida. La dapagliflozina redujo el riesgo del criterio principal de valoración, integrado por la mortalidad cardiovascular, o el agravamiento de la IC. El objetivo del presente estudio *post hoc* fue cuantificar los días de salud plena perdidos por muerte, hospitalización y deterioro del bienestar, en relación con la asignación a dapagliflozina o placebo.

En el estudio DAPA-HF se reclutaron pacientes con FE del ventrículo izquierdo  $\leq 40\%$  y clase funcional II a IV de la NYHA; los pacientes debían tener nivel de fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B  $\geq 600$  pg/ml ( $\geq 400$  pg/ml si la hospitalización por IC se produjo en los 12 meses previos,  $\geq 900$  pg/ml en pacientes con fibrilación auricular o aleteo auricular, independientemente del antecedente de internación por IC). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir dapagliflozina, 10 mg una vez por día o un placebo equivalente. El criterio principal de valoración fue el parámetro integrado por el agravamiento de la IC o la mortalidad por causas cardiovasculares.

El bienestar informado por el paciente se evaluó al inicio y a los 120 días, 240 días y 360 días y, luego, anualmente con el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), un instrumento de 23 ítems que permite conocer la percepción del paciente sobre su estado de salud. Para el presente estudio se utilizó el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire—Overall Summary Score* (KCCQ-OSS), que es la media de los dominios de síntomas, limitaciones físicas, limitaciones sociales y calidad de vida. Como medida adicional de la calidad de vida relacionada con la salud general se aplicó la escala analógica visual *EuroQol-5D* (EQ-5D VAS). Los días con pérdida de plena salud (y la proporción de días de pérdida de salud plena) se calcularon para cada paciente y se evaluaron con 6 mediciones integradas diferentes. Las comparaciones estadísticas se realizaron con prueba de chi-cuadrado para las variables

categorías y la prueba de la *t* de Student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas. Los cambios en los días de seguimiento con pérdida de plena salud y los DAOH (y estas proporciones) se analizaron con modelos de efectos mixtos para mediciones repetidas, con ajuste por tiempo, asignación de tratamiento e interacción entre tratamiento y tiempo. Se calcularon las diferencias de medias de mínimos cuadrados con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para 4235 de 4744 pacientes evaluados inicialmente (89.3%) se dispuso de datos sobre la duración de la hospitalización, al menos 360 días del período de seguimiento e información sobre el bienestar ("estado de salud").

En el grupo de dapagliflozina ( $n = 2127$ ), 149 (7%) pacientes murieron a los 360 días, en comparación con 188 (8.9%) en el grupo de placebo ( $n = 2108$ ); 122 (5.7%) y 158 (7.5%) pacientes murieron por causas cardiovasculares en el grupo de dapagliflozina y en el grupo de placebo, respectivamente. A los 360 días, los pacientes tratados con dapagliflozina perdieron 10.6 días (2.9%) del seguimiento posible debido a muerte cardiovascular y hospitalización por IC, en comparación con 14.4 días (4%) en el grupo placebo (diferencia de -3.8 días; IC 95%: -6.6 a -1 días;  $p = 0.009$ ), una reducción relativa del 26.4%. De manera similar, el número de días perdidos por muerte y hospitalización por cualquier causa a los 360 días fue menor en el grupo de dapagliflozina que en el grupo placebo (15.5 días frente a 20.3 días, diferencia: -4.8 días; IC 95%: -7.9 a -1.7 días;  $p = 0.003$ ), una reducción relativa del 23.6%. Los DAOH a los 360 días, la contraparte de los días perdidos por muerte y hospitalización, fue de 344.5 días (95.7%) en el grupo de dapagliflozina y de 339.7 días (94.4%) en el grupo de placebo.

Cuando se utilizó KCCQ-OSS para calcular los días adicionales perdidos debido al deterioro del bienestar, los pacientes del grupo de dapagliflozina tuvieron significativamente menos días perdidos en comparación con los del grupo de placebo a los 360 días (diferencia: -6.3 días; IC 95%: -10.8 a -1.7 días;  $p = 0.007$ ), una reducción relativa del 5.4%. Independientemente del método de cálculo se perdieron menos días en el grupo de dapagliflozina respecto del grupo de placebo a los 360 días.

Al observar la tendencia a lo largo del tiempo, el número de días perdidos aumentó proporcionalmente, al utilizar todas las mediciones desde los 120 días hasta los 360 días, al igual que las diferencias entre dapagliflozina y placebo. Cuando se evaluó según la región, el efecto de la dapagliflozina sobre los días potenciales de pérdida total de salud fue consistente en todas las regiones.

Los días perdidos por muerte por cualquier causa a los 360 días fueron menos en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo de placebo, con la mayor diferencia entre tratamientos (-3.4 días; IC 95%: -6.3 a -0.5 días;  $p = 0.021$ ). Los pacientes del grupo de dapagliflozina perdieron menos días debido a muerte cardiovascular que los pacientes del grupo de placebo, mientras que los días perdidos debido a muerte no cardiovascular fueron similares entre los 2 grupos. El número de días perdidos debido a la hospitalización también fue menor en el grupo de dapagliflozina que en el grupo de placebo; el mismo patrón se registró para los días de

internación por IC y los días de hospitalización sin IC; el número de días perdidos debido a un deterioro del bienestar a los 360 días fue similar entre los 2 grupos.

Los análisis convencionales de tiempo transcurrido hasta el primer evento no tienen en cuenta las hospitalizaciones recurrentes y el bienestar del paciente. Con el objetivo de superar esta limitación, en el presente estudio se aplicó una medida integrada que incluyó los días perdidos por muerte y hospitalización, y los días adicionales de salud plena perdidos por disminución del bienestar. El tratamiento con dapagliflozina redujo el total de días de pérdida potencial de salud plena debido a muerte, hospitalizaciones y deterioro del bienestar; este beneficio aumentó en el transcurso del tiempo durante el primer año.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/174884](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/174884)

## 5 - Tratamiento con Dosis Bajas de Rivaroxabán en las Enfermedades Cardiovasculares

Bucci T, Pignatelli P, Pastori D y colaboradores

Journal of Clinical Medicine 13(7):1-14, Mar 2024

La enfermedad coronaria (EC) y la enfermedad de las arterias periféricas (EAP) suelen estar presentes en un mismo paciente, como expresión común del proceso arteriosclerótico subyacente. Casi el 40% de los pacientes con EC tienen EAP y aproximadamente el 50% de los pacientes con EAP también tienen EC; la presencia simultánea de ambas entidades aumenta de manera muy importante el riesgo de eventos cardiovasculares (ECV), en comparación con cualquiera de estas dos afecciones por separado. La terapia con antiagregantes plaquetarios, única o doble, junto con estatinas, sigue siendo fundamental, en términos de la prevención secundaria en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, la alta tasa de ECV recurrentes en pacientes con EAP o EC sugiere que los antiagregantes plaquetarios, ya sea aspirina (AAS) o inhibidores de P2Y12 (o una combinación de ellos), no son suficientes para reducir el riesgo de eventos trombóticos recurrentes. Se observó que el uso de dosis bajas de rivaroxabán (DBR), de 2.5 mg dos veces al día, más AAS redujo la tasa de ECV, en comparación con el uso exclusivo de antiagregantes plaquetarios, a expensas de un aumento del riesgo de hemorragia mayor. No obstante, las principales directrices europeas y norteamericanas no proporcionan indicaciones precisas para el uso de DBR en pacientes con EC y EAP. En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue establecer conclusiones definitivas para pacientes con estas características.

La estrategia de búsqueda se realizó según las guías PRISMA; solo se consideraron estudios realizados con adultos y publicados en inglés. El riesgo de sesgo se determinó con el instrumento Cochrane, en tanto que el sesgo de publicación se evaluó con gráficos en embudo. Los criterios principales de valoración de eficacia fueron el riesgo de ECV, infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), la mortalidad por causas cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa. Los criterios de valoración de seguridad fueron el

riesgo de hemorragia de cualquier tipo, hemorragia grave, hemorragia intracraneal y hemorragia mortal. Se estimaron los *hazard ratios* (HR); los metanálisis para cada criterio de valoración se realizaron por separado, con modelos bayesianos de efectos aleatorios, con el logaritmo de los HR. También se calcularon los números necesarios para tratar (NNT) y los números necesarios para dañar (NND) para el tratamiento con DBR+AAS respecto de AAS.

Se analizaron 45 836 pacientes, 34 276 con EC y 11 560 con EAP. La edad media fue de entre 54 y 70 años. La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios eran hombres (> 70% en todos los estudios). Durante el seguimiento promedio de 524 días se registraron 4247 ECV.

Para este análisis se incluyeron 4247 ECV y 3082 hemorragias mayores. El uso de DBR + cualquier antiagregante plaquetario disminuyó significativamente el riesgo de ECV (HR de 0.86; IC 95%: 0.79 a 0.93). En particular, DBR + cualquier antiagregante plaquetario se asoció con un riesgo significativamente menor de ACV (HR de 0.73, IC 95%: 0.60 a 0.88), mientras que el efecto protector contra el IAM (HR de 0.88, IC 95%: 0.77 a 1.02), la muerte por ECV (HR de 0.93, IC 95%: 0.84 a 1.03) y la mortalidad por cualquier causa (HR de 0.92, IC 95%: 0.82 a 1.03) fue menos pronunciado. El tratamiento con DBR se asoció con un mayor riesgo de hemorragia mayor (HR de 1.72, IC 95%: 1.42 a 2.08) y de hemorragia de cualquier tipo (HR de 1.45, IC 95%: 1.31 a 1.60), mientras que el riesgo de hemorragia intracraneal (HR de 1.14, IC 95%: 0.77 a 1.69) y de sangrado fatal (HR de 1.10, IC 95%: 0.71 a 1.73) no aumentó de manera significativa.

Se evaluaron 30 193 pacientes, 3290 ECV y 1831 eventos de hemorragia mayor. El tratamiento con DBR + AAS redujo el riesgo de ECV (HR de 0.86, IC 95%: 0.78 a 0.94) y de ACV (HR de 0.68, IC 95%: 0.55 a 0.84), pero no del IAM (HR de 0.86; IC 95%: 0.71 a 1.05), muerte por causas cardiovasculares (HR de 0.96; IC 95%: 0.86 a 1.06) y mortalidad por cualquier causa (HR de 0.95; IC 95%: 0.84 a 1.07). El riesgo de hemorragia mayor (HR de 1.71) y de hemorragia de cualquier tipo (HR de 1.53) aumentó, mientras que no se encontró una asociación significativa con el riesgo de hemorragia intracraneal (HR de 1.03) y de hemorragia fatal (HR de 1.24). El NNT para el grupo DBR + AAS para prevenir un ECV fue de 63, con un NND de 107.

En el análisis de sensibilidad con la consideración exclusiva de pacientes con EC, el uso de DBR se asoció con riesgo reducido de ECV y ACV cuando se asoció con cualquier antiagregante plaquetario (HR de 0.86 y HR 0.81, respectivamente) o con AAS (HR 0.86 y HR de 0.76, respectivamente). Se encontró un riesgo reducido de muerte por ECV (HR de 0.88) y de IAM (HR de 0.87) al considerar la terapia con DBR y cualquier antiagregante plaquetario, mientras que la magnitud del efecto protector en los tratados con AAS fue menor. El tratamiento con DBR se asoció con mayor riesgo de hemorragia de cualquier tipo y de hemorragia grave, independientemente del tipo de antiagregante plaquetario, pero no de hemorragia intracraneal o hemorragia fatal (análisis realizado solo con pacientes tratados con cualquier antiagregante plaquetario).

Todos los pacientes con EAP recibían AAS. En este contexto, el uso de DBR se asoció con un riesgo reducido de ECV (HR de 0.82) y con mayor riesgo de hemorragia mayor (HR de 1.53). Todos los estudios se consideraron con bajo riesgo de sesgo.

Los resultados sugieren que la combinación de DBR con antiagregantes plaquetarios reduce el riesgo de ECV y de ACV isquémico en pacientes con EC, EAP o ambas. El tratamiento combinado aumentó el riesgo de hemorragia grave, pero no de hemorragia intracraneal o hemorragia mortal. Por lo tanto, el beneficio clínico neto observado avala el uso combinado de DBR y antiagregantes plaquetarios en pacientes con riesgo cardiovascular muy elevado.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/174883

## 6 - Efecto Fin de Semana y Mortalidad por Insuficiencia Cardíaca

Eloia J, Fernández-Pérez C, Pérez-Villacastín J y colaboradores

Revista Española de Cardiología 77(6):440-447, Ene 2024

Diversos estudios evaluaron posibles asociaciones entre los ingresos hospitalarios durante los fines de semana y la mortalidad hospitalaria, en comparación con los ingresos en días laborables (efecto fin de semana [EFS]); si bien se han aplicado intervenciones importantes de política sanitaria para evitar este EFS, los resultados han sido muy controvertidos. El posible EFS sobre la calidad de la asistencia sanitaria, incluida la mortalidad, se analizó en el contexto del Sistema Nacional de Salud (SNS) de España. La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las principales causas de ingreso hospitalario en el SNS, con altas tasas de mortalidad hospitalaria, reingreso a los 30 días e internación prolongada. En este escenario confuso, el objetivo del presente estudio fue analizar si los ingresos no programados por IC en los días no laborables (DNL) y la duración de la asistencia reducida al ingreso se asocian con una mayor mortalidad hospitalaria.

Se analizaron pacientes de edad igual o superior a 18 años dados de alta con diagnóstico principal de IC en hospitales generales de agudos del SNS en los años 2018 y 2019. Los DNL al ingreso se definieron como los viernes a partir de las 14 horas, los sábados, los domingos y los días festivos, nacionales o regionales. Si había un solo día laborable entre 2 DNL, también se lo consideró un DNL. La duración de los DNL se abordó como variable continua independiente. Se analizó la mortalidad hospitalaria, el reingreso por enfermedades cardiovasculares a los 30 días y la duración de la internación para pacientes internados en DNL, respecto de pacientes ingresados en días laborables. Las comparaciones de variables continuas se hicieron mediante la prueba de la *t* de Student para 2 factores y análisis de varianza (ANOVA) con corrección de Bonferroni para 3 factores o más, en tanto que para las variables cualitativas se usaron la prueba de chi-cuadrado o el estadístico exacto de Fisher, según el caso. Se utilizaron las variables de ajuste definidas por los *Centers for Medicare and Medicaid Services* para elaborar modelos de ajuste según los riesgos de mortalidad por IC y de reingresos. Los modelos de regresión logística se ajustaron según las variables demográficas y clínicas, y las comorbilidades. La discriminación se evaluó con el área bajo la curva de las características operativas del receptor (AUROC). Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para la tendencia en la asociación entre los aumentos lineales de los DNL y la mortalidad hospitalaria por riesgo. Con el objetivo de reducir al mínimo el posible sesgo de selección en

la comparación de los resultados de los 2 grupos se aplicó emparejamiento mediante puntaje de propensión (PP) 1:1. Se calcularon la probabilidad de mortalidad hospitalaria, el efecto de las diferencias entre los grupos (efecto medio del tratamiento) y los *odds ratios* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

Se analizaron 235 281 ingresos no programados por IC en pacientes con una media de edad de 80.8 años (53.4% de sexo femenino). La mortalidad hospitalaria bruta fue del 11.1%, la mediana de estancia hospitalaria fue 6.9 días, y el 10.2% de los pacientes volvieron a ser internados por enfermedades circulatorias en el transcurso de los 30 días que siguieron al alta. Un total de 73 202 eventos (31.1%) fueron ingresos en DNL. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el perfil de los pacientes en función de la duración de los DNL.

La tasa bruta de mortalidad fue del 10.7% entre pacientes ingresados en días laborables y del 11.7% de los ingresados en DNL ( $p < 0.001$ ). Las tasas brutas de mortalidad para 1, 2, 3 o más DNL al ingreso fueron del 12%, 12.2%, 12.5 y 12.8%, respectivamente ( $p < 0.001$ ). El modelo ajustado tuvo un AUROC de 0.69 (IC 95%: 0.69 a 0.70) y una buena calibración. Cuando se incluyeron los periodos de DNL en el modelo de la mortalidad hospitalaria, en comparación con el ingreso en días laborables, 1 DNL aumentó en un 11% la probabilidad de mortalidad hospitalaria (OR = 1.11; IC 95%: 1.07 a 1.16); 2 DNL la aumentaron en un 13% (OR = 1.13; IC 95%: 1.09 a 1.17); 3 días, en un 16% (OR = 1.16; IC 95%: 1.05 a 1.27) y 4 días o más, en un 20% (OR = 1.20; IC 95%: 1.09 a 1.32). Aunque las diferencias entre los grupos de DNL no fueron estadísticamente significativas, se observó una asociación estadísticamente significativa entre el aumento lineal de los DNL y la mayor mortalidad hospitalaria, ajustada por riesgo ( $p$  para la tendencia = 0.0002). La tasa bruta de reingresos por causa cardiovascular a los 30 días aumentó con la duración de los DNL, de 10% cuando el ingreso se produjo en un día laborable a 11.4% cuando el periodo de DNL fue de 4 días o más. El modelo ajustado mostró una discriminación baja (AUROC de 0.58) con una buena calibración. Al considerar el periodo de DNL al modelo de reingresos hospitalarios a los 30 días, en comparación con el ingreso en día laborable, 1 DNL aumentó el riesgo de reingreso a los 30 días en un 11% (OR = 1.10; IC 95%: 1.05 a 1.16); 2 días lo hicieron en un 7% (OR = 1.07; IC 95%: 1.03 a 1.11); 3 días, en un 9% (OR = 1.09; IC 95%: 0.98 a 1.22) y 4 días o más, en un 16% (OR = 1.16; IC 95%: 1.04 a 1.3;  $p < 0.001$ ), aunque las diferencias entre los grupos de DNL no fueron estadísticamente significativas. En los análisis con emparejamiento por PP, los pacientes con IC ingresados en DNL presentaron una mortalidad hospitalaria superior a la de los pacientes con IC ingresados en días laborables (OR = 1.11;  $p < 0.001$ ). La estancia hospitalaria de los pacientes con 1 o más DNL fue inferior a la de los pacientes ingresados en días laborables ( $p < 0.001$ ). En el presente estudio retrospectivo se observó una asociación entre los ingresos por IC descompensada durante DNL y una mayor mortalidad intrahospitalaria. El exceso de mortalidad no se explicó por diferencias en la gravedad de la enfermedad. También se comprobó que el EFS aumentó en la medida en que el número de DNL se incrementó.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/174877

# Contacto directo

Trabajos Distinguidos Cardiología 24 (2024) 13

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

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

Médico o institución consultante .....

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional .....

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

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

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

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

.....

Firma

.....

Aclaración

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

## con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
1	Efectos de los Inhibidores de SGLT2 sobre la Función...	● Dr. X. M. Xu. Sichuan Mental Health Center Department of Endocrinology, The Third Hospital of Mianyang, Mianyang, Sichuan, China
2	Sacubitrilo/Valsartán en Pacientes Internados...	● Dr. DA Morrow. Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School TIMI Study Group, Boston, Massachusetts, EE. UU.
3	Hipertensión, Disfunción Neurovascular y Deterioro...	● Dra. D. Carnevale. "Sapienza" University of Rome, Department of Molecular Medicine, Roma, Italia
4	Dapagliflozina y Días de Plena Salud Perdidos...	● Dr. J. J. V. McMurray. University of Glasgow British Heart Foundation, Research Centre, Glasgow, Reino Unido
5	Tratamiento con Dosis Bajas de Rivaroxabán...	● Dr. P. Pignatelli. Sapienza University of Rome Department of Clinical, Internal Medicine, Anaesthesiological and Cardiovascular Sciences, Roma, Italia
6	Efecto Fin de Semana y Mortalidad por Insuficiencia...	● Dr. J.Elola. Fundación Instituto para la Mejora de la Asistencia Sanitaria, Madrid, España

# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 24 (2024) 14

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) que se benefician a partir del tratamiento con inhibidores de SGLT2?	A) Los pacientes con diabetes tipo 2. B) Los pacientes sin diabetes tipo 2. C) Ambos grupos. D) Ningún caso. E) Solo las mujeres con diabetes de larga data.
2	Señale el enunciado correcto para el tratamiento con sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca:	A) El tratamiento con sacubitrilo/valsartán se asocia con reducción más importante de los niveles de NT-proBNP, en comparación con el uso de enalapril o valsartán. B) El tratamiento con sacubitrilo/valsartán se asocia con mejor evolución clínica en comparación con el uso de enalapril o valsartán. C) Los beneficios son particularmente pronunciados en pacientes con fracción de eyección > 60%. D) Todos los enunciados son correctos. E) El tratamiento con sacubitrilo/valsartán se tolera muy mal.
3	¿Cuáles son los efectos sobre el sistema nervioso de la presión arterial elevada de manera sostenida?	A) Compromiso de la integridad estructural y funcional de la vasculatura cerebral. B) Rarefacción, disfunción microvascular, desacople neurovascular y alteración del suministro de sangre cerebral. C) Compromiso de la integridad de la barrera hematoencefálica. D) Neuroinflamación y depósito de amiloide. E) Todos ellos.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Ambos grupos.	Los inhibidores de SGLT2 mejoran la función cardíaca y el estado de salud en la ICC, de manera independiente de la presencia de diabetes tipo 2.	C
2	Todos los enunciados son correctos.	Un análisis conjunto de los estudios PARAGLIDE-HF y PIONEER-HF confirmó los beneficios del tratamiento con sacubitrilo/valsartán.	D
3	Todos ellos.	Estos son algunos de los efectos de la hipertensión arterial que contribuyen en la aparición de deterioro cognitivo y demencia.	E