

Artículo especial

Selección de temas de actualidad en riesgo vascular y rehabilitación cardiaca 2015



Vascular Risk and Cardiac Rehabilitation 2015: A Selection of Topical Issues

Almudena Castro Conde^{a,*}, Domingo Marzal Martín^b, Regina Dalmau González-Gallarza^c, Vicente Arrarte Esteban^d, Miren Morillas Bueno^e, Xavier García-Moll Marimón^f, Alejandro Berenguel Senén^g, Nekane Murga^h y Manuel Abeytuaⁱ

^a Servicio de Cardiología, Unidad de Rehabilitación Cardíaca, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Mérida, Mérida, Badajoz, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^d Unidad de Rehabilitación Cardíaca, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Osakidetza, Barakaldo, Vizcaya, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^g Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^h Servicio de Cardiología, Sección de Cardiología Clínica, Hospital de Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

ⁱ Servicio de Cardiología, Unidad de Rehabilitación Cardíaca, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Historia del artículo:

On-line el 12 de enero de 2016

DIETA

El interés de la nutrición en prevención cardiovascular (CV) se centra en la dieta mediterránea, de la que, con un altísimo nivel de evidencia científica, se ha demostrado una reducción del 30% de las complicaciones CV graves y la mortalidad total de sujetos con alto riesgo CV, según muestra el estudio PREDIMED¹.

Estos resultados no se explican exclusivamente por el efecto beneficioso en los factores de riesgo clásicos (perfil lipídico, hipertensión, perímetro de cintura, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 [DM2], ateromatosis carotídea)², sino por el control adicional de factores de riesgo emergentes (subestudios PREDIMED). Los antioxidantes, las moléculas anti-inflamatorias y los polifenoles³ mejoran la función endotelial y la síntesis de óxido nítrico y reducen la trombosis. La epigenética subraya el concepto de la modulación nutrigenómica⁴ implicada en la oxidación de lipoproteínas de baja densidad y en la trigliceridemia posprandial, determinando diferentes fenotipos de dislipemia intermedios y finales⁵. La dieta mediterránea es paradigma sostenible de prevención CV⁶. Pese a tener cerca esta dieta, el dato disponible es que más del 60% de la población española con alto riesgo CV se encuentra afectada de obesidad, que en fases avanzadas reduce la esperanza de vida 10 años por mortalidad CV, mortalidad total y cáncer⁷.

EJERCICIO FÍSICO

La importancia de practicar ejercicio físico es cada vez más contundente, no solo para la prevención de eventos isquémicos en sujetos con factores de riesgo CV, sino también para prevenir el desarrollo de insuficiencia cardíaca⁸. Sin embargo, empiezan a

aparecer estudios que responden a la pregunta sobre si existe curva en J en el ejercicio físico. Un estudio publicado recientemente⁹, con más de 1 millón de mujeres y seguimiento de 9 años, describe que 49.113 mujeres tuvieron un primer evento coronario; 17.822, un primer evento cerebrovascular y 14.550, un primer evento tromboembólico venoso. En comparación con las mujeres inactivas, las que declararon actividad moderada tenían un riesgo significativamente más bajo de las 3 condiciones ($p < 0,001$ para cada uno). Sin embargo, las mujeres que realizaban actividad física extenuante tuvieron mayor riesgo de eventos coronarios ($p = 0,002$), enfermedad cerebrovascular ($p < 0,001$) y eventos tromboembólicos venosos ($p < 0,001$) que las que hacían actividad moderada. Por lo tanto, parece que sí puede existir una curva en J también con el ejercicio físico.

Son cada vez más numerosas las iniciativas que promueven el «estilo de vida activo y cardiosaludable» precozmente, incluso entre la población infantil en las escuelas¹⁰.

TABACO

El tabaquismo sigue siendo la principal causa de muerte prevenible y el principal problema de salud pública. Según datos del Eurobarómetro 2015, la prevalencia de tabaquismo en España es del 29% (el 35% en varones y el 25% en mujeres), ligeramente superior al 26% de la media europea.

En 2014 se publicó la última revisión de «El tabaquismo y la salud: Informe del Comité Asesor de la Dirección General de Servicios de Salud Pública»; en él se recogen evidencias nuevas sobre el impacto del tabaquismo en la degeneración macular relacionada con la edad, la DM2 (riesgo un 30–40% mayor para los fumadores), cáncer colorrectal y de hígado, tuberculosis pulmonar, disfunción eréctil, hendiduras orofaciales en hijos de fumadoras, embarazo ectópico, artritis reumatoide, inflamación y deterioro de la función inmunitaria. Además, se atribuye a la exposición pasiva al humo un aumento de un 20–30% del riesgo de accidente cerebrovascular, además del riesgo de infarto agudo de miocardio, cáncer de pulmón, procesos respiratorios agudos y muerte súbita del lactante¹¹.

En una amplia serie prospectiva para evaluar los efectos del tabaquismo y el cese tabáquico en una cohorte de más de 200.000

* Autor para correspondencia: Unidad de Rehabilitación Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, P.º de la Castellana 261, 28046 Madrid, España.
Correo electrónico: almudenacastroconde@yahoo.es (A. Castro Conde).

Full English text available from: www.revvespcardiol.org/en

Abreviaturas

CV: cardiovascular
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
DM: diabetes mellitus
SCA: síndrome coronario agudo

adultos estadounidenses¹², se describe que la mortalidad por cualquier causa es 3 veces mayor entre los fumadores que para los que nunca han fumado, con un acortamiento de la esperanza de vida de más de 10 años, fundamentalmente por neoplasias y enfermedades respiratorias y CV. El cese antes de los 40 años reduce el riesgo de muerte atribuible al tabaco en 90%.

Un aspecto que ha suscitado un enorme debate social, y cierta división de opiniones dentro del colectivo sanitario, es el del cigarrillo electrónico. Quienes defendían sus bondades como estrategia de prevención o de reducción de riesgos han tenido que enfrentarse al principio de precaución expresado por la Organización Mundial de la Salud, las principales sociedades científicas, incluida la Sociedad Española de Cardiología, y el Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo. No existe evidencia sólida que confirme que el cigarrillo electrónico sea una estrategia eficaz para dejar de fumar¹³, persisten dudas sobre su seguridad a largo plazo y, sobre todo, desde el punto de vista de la salud pública, preocupa que el cigarrillo electrónico se convierta en una puerta de entrada a la adicción a la nicotina. Por todo ello, y ante la existencia de estrategias que sí han demostrado seguridad y eficacia, de momento no se debería recomendar a los pacientes el cigarrillo electrónico para dejar de fumar¹⁴.

En cuanto al impacto del tabaquismo en la morbimortalidad CV de los diabéticos, una revisión sistemática atribuye a los que son fumadores una mortalidad CV hasta un 50% mayor, con una reducción significativa en los que consiguen el cese¹⁵.

El Informe a las Cortes Generales de evaluación del impacto en la salud pública de la Ley 42/2010 recoge los beneficios de esta en salud pública: reducción de la prevalencia de fumadores diarios (del 26,2% en 2009 al 24,0% en 2011), reducción del 90% en la contaminación por nicotina y partículas finas en lugares de ocio, reducción de las tasas de ingresos por infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica y asma. En el caso del infarto agudo de miocardio en población mayor de 24 años, se observan 2 descensos en las tasas de ingresos en los años de aplicación de la ley (2006) y su modificación (2011), de aproximadamente un 4% cada uno en varones, y una destacable reducción general entre 2005 y 2011 en ambos sexos (figura 1).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Recientemente se ha publicado una actualización del tratamiento para los pacientes con enfermedad coronaria, con la recomendación de incluir el correcto manejo de los demás factores de riesgo como tratamiento de la hipertensión, especialmente en el paciente con insuficiencia cardíaca, elegir el tratamiento antihipertensivo principal individualizado según la enfermedad concomitante y mantener los objetivos terapéuticos de presión arterial sistólica por debajo de 140/90 mmHg. En algunos casos seleccionados, se podría recomendar valores < 130/80 mmHg, siempre con reducción lenta de las cifras de presión arterial con el tratamiento médico. Para los octogenarios con ortostatismo, no se debe plantear objetivos tan bajos¹⁶.

Los nuevos ensayos clínicos presentados en el Congreso Europeo de Cardiología 2015 han demostrado la eficacia de la espironolactona por encima de la doxazosina o del bisoprolol en

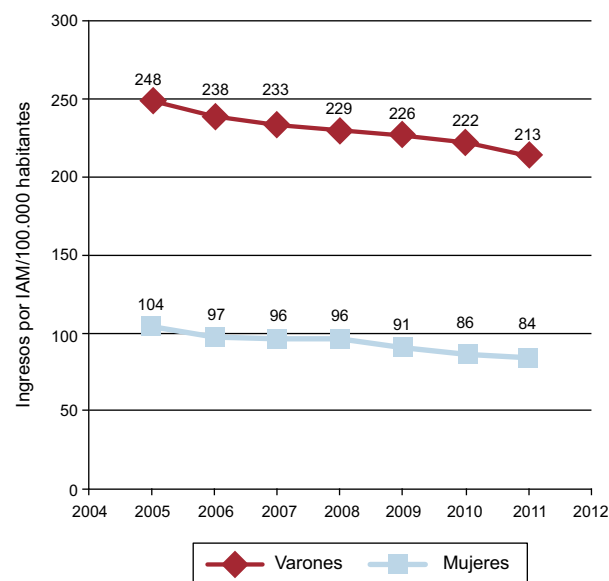


Figura 1. Evolución de la tasa de ingresos por infarto agudo de miocardio/100.000 habitantes ajustada por sexo y edad. IAM: infarto agudo de miocardio. Datos extraídos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>.

la hipertensión arterial resistente, definida como la no controlada a pesar del tratamiento con dosis máximas toleradas de 3 medicamentos antihipertensivos (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II, antagonistas del calcio y tiacidas) en el ensayo PATHWAY-2¹⁷ (tabla 1). El ensayo PATHWAY-3 demostró que la combinación de 2 diuréticos, amilorida e hidroclorotiazida, se tradujo en una reducción significativa de la presión arterial mayor que con cada fármaco utilizado solo, y tuvo un efecto beneficioso en el metabolismo glucídico y la concentración de potasio¹⁸. Por lo tanto, el tratamiento efectivo de la hipertensión arterial puede ser realmente barato según la evidencia actual.

LÍPIDOS

En el ámbito de los lípidos, destacan la publicación de los resultados del estudio IMPROVE-IT¹⁹ y los nuevos datos de eficacia, seguridad y eventos CV de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) que surgen de los estudios ODYSSEY LONG TERM²⁰ y OSLER²¹.

El estudio IMPROVE-IT evaluó la utilidad de la ezetimiba en pacientes tratados con estatinas tras un síndrome coronario agudo (SCA). Se aleatorizó a 18.144 pacientes a recibir simvastatina en monoterapia o simvastatina y ezetimiba, con una media de

Tabla 1
Objetivo primario del estudio PATHWAY 2

	Diferencia en PAS (casa) (mmHg)	p
Espironolactona frente a placebo	-8,70	< 0,001
Espironolactona frente a doxazosina/bisoprolol	-4,26	< 0,001
Espironolactona frente a doxazosina	-4,03	< 0,001
Espironolactona frente a bisoprolol	-4,48	< 0,001

PAS: presión arterial sistólica.

*Diferencia en la presión arterial sistólica (tomada en casa) y comparadores (n = 314).

Datos extraídos de Williams et al¹⁷.

Tabla 2

Resultados de eficacia del estudio IMPROVE-IT

Resultado	Simvastatina en monoterapia (%)	Simvastatina + ezetimiba (%)	HR (IC95%)	p
Evento primario*	34,7	32,7	0,936 (0,89-0,99)	0,016
Mortalidad por cualquier causa	15,3	15,4	0,99 (0,91-1,07)	0,78
Mortalidad por causas cardiovasculares	6,8	6,9	1,00 (0,89-1,13)	1
IM no mortal	14,4	12,8	0,87 (0,80-0,95)	0,002
Ictus isquémico	4,1	3,4	0,79 (0,67-0,94)	0,008

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio.

* Compuesto de muerte cardiovascular, IM no fatal, angina inestable con rehospitalización, revascularización coronaria (al menos 30 días tras la aleatorización) o ictus no mortal.

Reproducido con permiso de Cannon et al¹⁹.

seguimiento de 6 años. El objetivo primario fue un compuesto de muerte CV, infarto de miocardio no mortal, angina inestable con rehospitalización, revascularización coronaria (al menos 30 días tras la aleatorización) o ictus no mortal. En la hospitalización por SCA, la media de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) era 93,8 mg/dl; al año, era 69,9 mg/dl en el grupo de simvastatina en monoterapia y 53,2 mg/dl en el grupo de simvastatina-ezetimiba ($p < 0,001$), con una reducción del 24% en las cifras de cLDL utilizando ezetimiba combinada con simvastatina. En relación con la eficacia (tabla 2), la incidencia del objetivo primario a los 7 años fue del 32,7% en el grupo de simvastatina-ezetimiba comparado con el 34,7% en el grupo de simvastatina en monoterapia (reducción absoluta del riesgo, 2,0%; $p = 0,016$). No hubo diferencias significativas en la mortalidad CV y por cualquier causa. No hubo diferencias entre grupos en los datos de seguridad: elevación de enzimas hepáticas o efectos adversos musculares. La *hazard ratio* (HR) para el beneficio clínico por milimol de cLDL reducido con ezetimiba en el estudio IMPROVE-IT fue 0,80, comparable con el 0,78 observado con estatinas en los metanálisis CTT²².

Los resultados del subestudio sobrediabetes mellitus (DM) del estudio IMPROVE-IT²³ se presentaron en el Congreso Europeo de Cardiología de 2015, y contrastan con los resultados del estudio general. Se analizaron los datos de los 4.933 pacientes con DM en comparación con los 13.202 sin DM. Los pacientes con DM2 en la rama de ezetimiba/simvastatina tuvieron una reducción del cLDL de 43 mg/dl después de 1 año, en comparación con 23 mg/dl de reducción en los pacientes con DM2 de la rama placebo/simvastatina. El objetivo primario compuesto se produjo en el 40,0% de los diabéticos que tomaron ezetimiba/simvastatina, en comparación con el 45,5% de los que tomaron placebo/simvastatina (HR = 0,86; $p = 0,023$) (tabla 3). En contraste, no hubo

diferencia en el objetivo final primario en el nuevo análisis entre los no diabéticos que recibieron ezetimiba y los que recibieron placebo (tenía un evento el 30,2 frente al 30,8%). Tampoco hubo diferencias en ninguno de los objetivos secundarios predeterminados.

Los resultados del estudio son positivos para los pacientes diabéticos tras un SCA. La pregunta ahora es si hay beneficio en añadir ezetimiba a los pacientes no diabéticos tras un SCA. La respuesta probablemente esté en el beneficio que pueden obtener los grupos de alto riesgo: pacientes mayores de 75 años, alto riesgo de ictus o con enfermedad vascular avanzada.

Respecto a los anticuerpos monoclonales que inhiben el receptor de la PCSK9, tanto alirocumab como evolocumab, han demostrado que reducen la concentración de cLDL entre un 40 y un 70% en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con estatinas.

El estudio ODYSSEY LONG TERM, con alirocumab, incluyó a 2.341 pacientes con alto riesgo CV (el 68,9% con historia de enfermedad coronaria y el 17,7% con hipercolesterolemia familiar heterocigota) y cLDL ≥ 70 mg/dl en tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada, con o sin otra terapia hipolipemiente (la media de cLDL calculado basal fue de 122 mg/dl). Se aleatorizó a los pacientes 2:1 a recibir alirocumab 150 mg o placebo durante 78 semanas. El objetivo primario de eficacia mostró a las 24 semanas una diferencia entre alirocumab y placebo en el porcentaje de cambio medio del cLDL frente al basal del -2% ($p < 0,001$), y esta permaneció a las 78 semanas. Asimismo, alcanzó el objetivo de cLDL < 70 mg/dl el 79,3% de los pacientes del grupo de alirocumab frente al 8,0% del grupo placebo ($p < 0,001$). Respecto a la seguridad, no se objetivaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos (el 81,0% con alirocumab y el 82,5% con placebo; $p = 0,40$), la retirada del tratamiento en relación

Tabla 3

Resultados del subestudio IMPROVE-IT en población diabética

Objetivo primario	HR	Placebo/simvastatina (%)	Ezetimiba/simvastatina (%)	p
CV				0,57
Sin DM	1,03	5,3	5,3	
Con DM	0,96	11,2	11,7	
IAM no mortal				0,028
Sin DM	0,93	12,7	12,0	
Con DM	0,76	20,8	16,4	
Ictus isquémico				0,031
Sin DM	0,91	3,4	3,2	
Con DM	0,61	6,5	3,8	
Muerte CV, IAM no mortal o ictus isquémico				0,016
Sin DM	0,96	17,7	17,0	
Con DM	0,80	29,9	24,9	

CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio.Reproducido con permiso de Giugliano et al²³.

con estos eventos adversos (el 7,2% con alirocumab y el 5,8% con placebo; $p = 0,26$), la incidencia de alteraciones neurocognitivas (el 1,2% con alirocumab frente al 0,5% con placebo; $p = 0,17$) o la elevación de enzimas hepáticas. Si se objetivó mayor incidencia de mialgias en el grupo de alirocumab (el 5,4 frente al 2,9%; $p = 0,006$). En un análisis *post hoc*, la incidencia de eventos CV mayores (muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no mortal, ictus isquémico mortal o no mortal u hospitalización por angina inestable), que es el objetivo primario preespecificado en el estudio ODYSSEY OUTCOMES (NCT01663402) que está en marcha, fue menor con alirocumab que con placebo (el 1,7 frente al 3,3%; HR = 0,52; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,31-0,90; $p = 0,02$).

El estudio OSLER incluyó a 4.465 pacientes que habían completado uno de los 12 estudios de fase 2 o 3 de evolocumab. Independientemente del estudio de base al que se los hubiera asignado, se aleatorizó a los pacientes 2:1 a recibir evolocumab (140 mg cada 2 semanas o 420 mg mensuales) más la terapia estándar o terapia estándar sola; tuvieron una media de 11,1 meses de seguimiento y se valoraron las concentraciones de lípidos, la seguridad y los eventos CV (muerte, infarto de miocardio, angina inestable, revascularización coronaria, ictus, accidente isquémico transitorio e insuficiencia cardíaca). A las 12 semanas, el evolocumab redujo el cLDL un 61% (desde una media de 120 a 48 mg/dl) frente a la terapia estándar ($p < 0,001$). Asimismo, el 73,6% de los pacientes alcanzaron cifras de cLDL < 70 mg/dl con evolocumab, frente al 3,8% con la terapia estándar. No se objetivaron diferencias significativas en los eventos adversos (el 69,2% con evolocumab y el 64,8% con la terapia estándar), aunque la incidencia de alteraciones neurocognitivas fue mayor con evolocumab (el 0,9 frente al 0,3%). Se observó una reducción de los eventos CV al año con evolocumab (el 0,95 frente al 2,18%; HR = 0,47; IC95%, 0,28-0,78; $p = 0,003$).

DIABETES MELLITUS

Este año se han publicado estudios relevantes en el área de los fármacos antidiabéticos: los estudios TECOS²⁴, ELIXA²⁵ y EMPA-REG OUTCOME²⁶.

El estudio TECOS incluyó a 14.671 pacientes (7.332 en el grupo sitagliptina y 7.339 en el grupo placebo), y se analizó la seguridad del uso de sitagliptina comparado con un grupo «placebo». Su diseño es de no inferioridad y está dirigido a valorar su seguridad CV. No es un tipo de estudio al que se esté habituado en cardiología, ya que la variable que controlar con el tratamiento (glucemia, glucohemoglobina [HbA_{1c}]) debe estar igual de controlada en ambos grupos de tratamiento (sitagliptina y «placebo», grupo en el que se administran otros antihiper glucemiantes para lograr un buen control glucémico). De esta forma se descarta que cualquier hallazgo entre grupos sea atribuible a una diferencia en el control glucémico (que se consideraría como un fracaso del estudio) y, por lo tanto, serán atribuibles a la molécula estudiada.

Respecto a los estudios sobre inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 publicados previamente, TECOS es el estudio con seguimiento más largo, con cifras basales de HbA_{1c} más bajas (7,2%) y con un tiempo de evolución de la DM > 11 años. Los resultados han demostrado que con un control glucémico similar (se observan diferencias estadísticamente significativas pero no clínicamente relevantes) no se observan diferencias en ninguno de los objetivos CV definidos (objetivo CV principal compuesto de muerte CV, nuevo infarto de miocardio, nuevo accidente cerebrovascular e ingreso por angina inestable) ni en los ingresos por insuficiencia cardíaca (definidos de modo similar que en los estudios previos con saxagliptina²⁷ y alogliptina²⁸) o en la incidencia de pancreatitis, neoplasia pancreática u otras neoplasias, con una tasa de

hipoglucemia muy baja y similar en ambos grupos. En el grupo sitagliptina sí se observó menor requerimiento de otros fármacos antihiper glucemiantes, más tiempo hasta añadir nuevos fármacos y menor tasa de insulización (y realizada más tarde).

ELIXA es el primer estudio de seguridad CV realizado con análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. El estudio incluyó a 6.068 pacientes, con un seguimiento de 2,1 años, aleatorizados a doble ciego a lixisenatida o a estrategia placebo, dirigido por eventos, en pacientes diabéticos en los primeros 180 días tras el SCA (angina inestable, 17%; infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, 43%; infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, 39%). El objetivo principal compuesto del estudio era valorar muerte CV, infarto agudo de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal e ingreso por angina inestable. Se valoraron otros objetivos secundarios de interés cardiológico: ingresos por insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria y mortalidad de cualquier causa. La dosis inicial de lixisenatida fue de 10 µg/día, incrementable hasta 20 µg/día según control glucémico (una inyección en el desayuno). El análisis estadístico inicial era de no inferioridad y, si se cumplía, de superioridad. La HbA_{1c} basal era del 7,6%, con un tiempo de evolución de la DM de 9,4 años (con un porcentaje destacable de pacientes con diagnóstico de DM reciente durante el ingreso índice por SCA). El tratamiento basal y el control de factores de riesgo CV fueron muy correctos. Se observó una reducción de HbA_{1c} del 0,27% en el grupo de lixisenatida (estadísticamente significativo, pero no clínicamente). La pérdida de peso fue de 0,7 kg (en 2 años; estadísticamente significativo, pero no clínicamente), como también ocurrió con la presión arterial (descenso de 0,8 mmHg en la sistólica). La frecuencia se incrementó en 0,4 lpm. La tasa de hipoglucemias fue similar en ambos grupos, sin que se observaran diferencias significativas en el objetivo principal compuesto CV, los secundarios, el número de ingresos por insuficiencia cardíaca ni en pancreatitis o neoplasias pancreáticas u otras neoplasias. Si se observaron más episodios adversos gastrointestinales en el grupo de lixisenatida (sobre todo náuseas y vómitos). Quienes tenían basalmente insuficiencia cardíaca tienen mucho peor pronóstico en ambos grupos de tratamiento (4 veces peor).

El estudio EMPA-REG OUTCOME marca un hito dentro de los estudios con antidiabéticos orales: la empagliflozina se convierte en el primer antidiabético oral que reduce el riesgo CV en pacientes con DM2 y alto riesgo de eventos CV. Fue un estudio multicéntrico y a doble ciego en el que se aleatorizó a 7.034 pacientes a recibir empagliflozina (a dosis de 10 o 25 mg una vez al día) o placebo. El objetivo primario fue la variable compuesta por mortalidad CV, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal. El objetivo secundario incluyó hospitalización por angina inestable. La mediana de duración de tratamiento fue de 2,6 años. El resultado primario ocurrió en 490 (10,5%) de los 4.687 pacientes del grupo de empagliflozina y en 282 (12,1%) de los 2.333 pacientes del grupo placebo (HR = 0,86; IC95%, 0,74-0,99; $p = 0,04$ para superioridad). No hubo diferencias significativas en la incidencia de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular. La mortalidad CV se redujo de manera significativa en el grupo de empagliflozina (reducción del riesgo relativo, 38%; HR = 0,62; IC95%, 0,49-0,77). No hubo diferencias en la hospitalización por angina inestable (HR = 0,99; IC95%, 0,74-1,34). En el grupo de empagliflozina, se encontró una reducción del riesgo relativo del 35% de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (el 2,7 frente al 4,1%) y del 32% en la muerte por cualquier causa (el 5,7 frente al 8,3%). Tanto la dosis de 10 como la de 25 mg de empagliflozina mostraron una magnitud similar de reducción de la mortalidad CV, la mortalidad por cualquier causa y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

A raíz de la publicación del estudio SMART²⁹, se cuestiona la relación entre valor de HbA_{1c} y eventos CV en los pacientes con

Tabla 4

Relación entre eventos cardiovasculares y glucohemoglobina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin enfermedad cardiovascular establecida

	DM2 y enfermedad vascular (n = 1.156)		DM2 sin enfermedad vascular (n = 531)	
	HR (IC95%)	Eventos, n	HR (IC95%)	Eventos, n
Mortalidad vascular	1,11 (0,97-1,26)	161	1,25 (0,99-1,60)	28
Mortalidad no vascular	1,16 (0,98-1,38)	87	1,01 (0,81-1,25)	39
Infarto de miocardio	0,90 (0,75-1,09)	77	1,32 (0,98-1,78)	46
Ictus isquémico	1,03 (0,81-1,31)	49	1,40 (1,01-1,94)	13

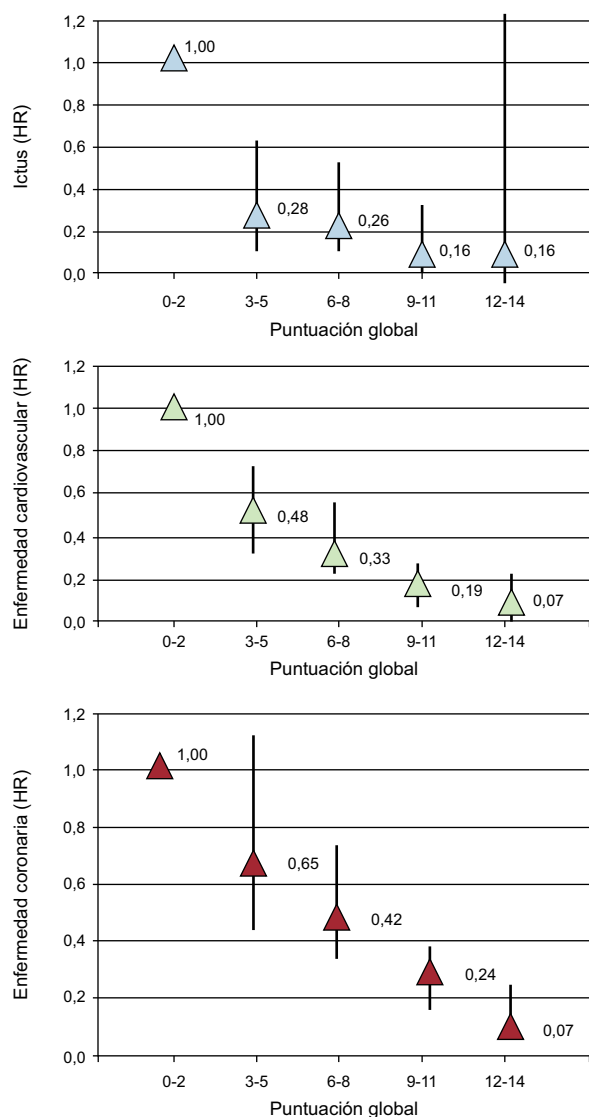
DM2: diabetes mellitus tipo 2; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.Modificado con permiso de Kranenburg et al²⁹.

Figura 2. Escala de salud cardiovascular. Puntuación global de salud según el estudio EPIC-Norfolk. La puntuación global de la salud cardiovascular se calculó sobre la base de estos siete indicadores de salud: índice de masa corporal; dieta sana (> 4 alimentos sanos/día, ideal; 3-2, intermedio; < 2, pobre); actividad física (activa, ideal; algo activa, intermedio; inactiva, pobre); tabaquismo (nunca fumó, ideal; ex fumador, intermedio; fumador actual, pobre); presión arterial (< 120/80 mmHg, ideal; 120-129/80-89, intermedio; > 140/90, pobre); glucohemoglobina (< 5,7%, ideal; 5,8-6,4%, intermedio; > 6,5%, pobre); y colesterol (< 200 mg/dl, ideal; 200-240, intermedio; > 240, pobre). Se dio 2 puntos al valor ideal, 1 punto al valor intermedio y 0 puntos al mal cumplimiento de este valor. La puntuación global para la escala de salud cardiovascular fue entre 0 y 14 y se dividió en 5 categorías: 0-2 (poco saludable), 3-5, 6-8, 9-11 y 12-14 (comportamiento saludable). HR: *hazard ratio*. Modificada con permiso de Lachman et al³⁷.

DM2, tengan enfermedad vascular establecida o no. En este estudio se examinó la relación entre el control de la HbA_{1c} y la incidencia de nuevos eventos CV y mortalidad en 1.687 pacientes con DM2 con o sin enfermedad CV, seguidos durante una media de 6,1 años. Los resultados mostraron en todos los pacientes para cifras de HbA_{1c} y eventos CV HR = 1,06 (IC95%, 0,97-1,17). Se concluye que en los pacientes con DM2 hay relación, pequeña pero no significativa estadísticamente, entre cifras de HbA_{1c} y eventos CV. Esta relación no fue diferente para los pacientes con y sin manifestación clínica de la enfermedad (tabla 4).

REHABILITACIÓN CARDIACA

En los últimos años, la rehabilitación cardíaca está evolucionando de un enfoque hospitalario puro a un control mixto hospitalario-domiciliario o puramente domiciliario con apoyo telemático. Las nuevas tecnologías colaboran de manera importante en esta adaptación al cambio de los tiempos. Así, en un reciente análisis de la Cochrane³⁰, se comparó la rehabilitación intrahospitalaria con la realizada desde casa por pacientes de bajo riesgo, y se concluyó que ambas son igual de eficaces. Esto apoya el desarrollo de programas domiciliarios para los pacientes que lo demanden, en lugar del programa clásico hospitalario, lo que permitiría obtener un mayor grado de adherencia. Es cierto que el desarrollo de este tipo de programas no solo abarca el campo de la cardiopatía isquémica, sino que cada vez se trata a más pacientes con insuficiencia cardíaca e incluso enfermedad vascular periférica. En este último campo, otro estudio también comparó el ejercicio supervisado con el ejercicio en casa no controlado³¹, y concluye que el ejercicio supervisado es más efectivo en mejora de la distancia recorrida.

Otra opción terapéutica es añadir ejercicio domiciliario controlado en fase III tras un programa de fase II. En este estudio³² sobre pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional III de la *New York Heart Association* tratados con resincronización, la mejora fue transitoria en los primeros meses y no se mantuvo después de 12 meses en comparación con el tratamiento clásico de la fase II. Respecto a la telerrehabilitación, es prometedora, pero la evidencia todavía es escasa³³. Sin embargo, ya se estudian con resultados prometedores las camisetas con monitorización y soporte de *software* para vigilancia a distancia³⁴ e incluso la vigilancia domiciliar controlada con teléfonos inteligentes³⁵.

Con las nuevas tecnologías se podría crear un nexo entre la consulta médica preventiva y un programa de rehabilitación cardíaca. Desde la sección de Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología se insta a crear un modelo integral entre cardiología preventiva y rehabilitación cardíaca que optimice los resultados a largo plazo para los pacientes³⁶.

CONCLUSIONES

Hay cada vez más evidencia de que la prevención no debe centrarse en un único factor de riesgo y que los fármacos son

insuficientes para lograr el control óptimo de los factores de riesgo CV. Los cambios en el estilo de vida tienen gran impacto en la reducción de la morbimortalidad CV. Así lo demuestra el estudio EPIC-Norfolk³⁷, en el que, con pequeñas mejoras de solo 7 indicadores de salud (índice de masa corporal, dieta sana, actividad física, tabaquismo, presión arterial, HbA_{1c} y colesterol total), se consiguen grandes reducciones del riesgo vascular de hasta un 93% (figura 2). Por lo tanto se debe seguir insistiendo en la mejora de la educación de los pacientes a través de programas de prevención secundaria que los ayuden a adquirir hábitos de vida cardiosaludables y, consecuentemente, el control óptimo de los factores de riesgo CV.

CONFLICTO DE INTERESES

X. Moll Marimón: remuneración de MSD por ponencias y consultoría.

BIBLIOGRAFÍA

- Ros E, Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*. 2014;5:330S–6S.
- Peñalvo JL, Oliva B, Sotos-Prieto M, Uzhova I, Moreno-Franco B, León-Latre M, et al. La mayor adherencia a un patrón de dieta mediterránea se asocia a una mejora del perfil lipídico plasmático: la cohorte del Aragon Health Workers Study. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:290–7.
- Medina-Remón A, Tresserra-Rimbau A, Pons A, Tur JA, Martorell M, Ros E, et al; PREDIMED Study Investigators. Effects of total dietary polyphenols on plasma nitric oxide and blood pressure in a high cardiovascular risk cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:60–7.
- Konstantinidou V, Covas MI, Muñoz-Aguayo D, Hymenets O, De la Torre R, Saez G, et al. In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial. *FASEB J*. 2010;24:2546–57.
- Corella D, Sorlí JV, Estruch R, Coltell OI, Ortega-Azorín C1, Portolés O, et al. MicroRNA-410 regulated lipoprotein lipase variant rs13702 is associated with stroke incidence and modulated by diet in the randomized controlled PREDIMED trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:719–31.
- Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E, et al. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58:50–60.
- Elliott L, Cifu AS. Healthy lifestyle counseling in persons with cardiovascular risk factors. *JAMA*. 2015;314:398–9.
- Del Gobbo LC, Kalantarian S, Imamura F, Lemaitre R, Siscovick DS, Psaty BM, et al. Contribution of major lifestyle risk factors for incident heart failure in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JACC Heart Fail*. 2015;7:520–8.
- Armstrong ME, Green J, Reeves GK, Beral V, Cairns BJ; Million Women Study Collaborators. Frequent physical activity may not reduce vascular disease risk as much as moderate activity: large prospective study of women in the United Kingdom. *Circulation*. 2015;131:721–9.
- Mura G, Rocha NB, Helmich I, Budde H, Machado S, Wegner M, et al. Physical activity interventions in schools for improving lifestyle in European countries. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2015;11 Suppl 1 M5:77–101.
- Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU. Las Consecuencias del tabaquismo en la salud: 50 años de progreso. Informe de la Dirección General de Servicios de Salud de los EE. UU. Rockville: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU.; 2014. Disponible en: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/50th-anniversary/pdfs/executive-summary-spanish.pdf
- Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostrom B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368:341–50.
- Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1629–37.
- Fernández de Bobadilla J, Dalmau R, Saltó E. El cardiólogo ante el cigarrillo electrónico. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:286–9.
- Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Circulation*. 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926>
- Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al; American Heart Association; American College of Cardiology; American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1998–2038.
- Williams B, MacDonald T, Brown M; PATHWAY Investigators. Optimal treatment of drug resistant hypertension. PATHWAY-2. Principal Results. The European Society of Cardiology Congress, London, August 31, 2015. Abstract 4137. Available at: http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/Press%20releases/2015/Congress/PATHWAY%202_Williams.pdf
- Brown M, Williams B, MacDonald T; British Hypertension Society's PATHWAY Investigators. Amiloride-hydrochlorothiazide versus individual diuretic effects on glucose tolerance and blood pressure. PATHWAY-3. Principal Results. The European Society of Cardiology Congress, London, August 31, 2015. Abstract 4140. Available at: http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/Press%20releases/2015/Congress/PATHWAY%203_Brown-web%20version.pdf
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489–99.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500–9.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81.
- Giugliano R. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with vs without diabetes: the IMPROVE-IT Trial. The European Society of Cardiology Congress, London, August 30, 2015. Abstract 1947.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al; for the TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–42.
- Pfeffer MA. The evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome—the results of the ELIXA trial. En: Symposium at the 75th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Boston, June 8, 2015.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317–26.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327–35.
- Kranenburg G, Van der Graaf Y, Van der Leeuw J, Nathoe H, De Borst GJ, Kappelle LJ, et al; SMART Study Group. The relation between HbA_{1c} and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes with and without vascular disease. *Diabetes Care*. 2015;38:1930–6.
- Taylor RS, Dalal H, Jolly K, Zawada A, Dean SG, Cowie A, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD007130.
- Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V, Schmit K, Banks A, Heidenfelder B, et al. Supervised vs unsupervised exercise for intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2015;169:924–37.
- Smolis-Bak E, Dąbrowski R, Piotrowicz E, Chwyczo T, Dobraszkiewicz-Wasiłowska B, Kowalik I, et al. Hospital-based and telemonitoring guided home-based training programs: effects on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure (NYHA class III) and cardiac resynchronization therapy. A randomized, prospective observation. *Int J Cardiol*. 2015;199:442–7.
- Hwang R, Bruning J, Morris N, Mandrusiak A, Russell T. A systematic review of the effects of telerehabilitation in patients with cardiopulmonary diseases. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015;35:380–9.
- Skobel E, Martínez-Romero A, Scheibe B, Schauer P, Marx N, Luprano J, et al. Evaluation of a newly designed shirt-based ECG and breathing sensor for home-based training as part of cardiac rehabilitation for coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:1332–40.
- Varnfield M, Karunanithi M, Lee CK, Honeyman E, Arnold D, Ding H, et al. Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in postmyocardial infarction patients: results from a randomised controlled trial. *Heart*. 2014;100:1770–9.
- Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:664–81.
- Lachman S, Peters R, Lentjes M, Mulligan A, Luben R, Wareham N, et al. Ideal cardiovascular health and risk of cardiovascular events in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Prev Cardiol*. 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487315602015>