

Sesión bibliográfica



MAYO CLINIC PROCEEDINGS

Timoteo Cámara

Mayo-2025

Circulating Docosahexaenoic Acid and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality

Evan L. O'Keefe, MD; James H. O'Keefe, MD; Nathan L. Tintle, PhD; Jason Westra; Luc Albuissou; and William S. Harris, PhD

- ◊ Los niveles sanguíneos de ácidos grasos omega-3 como el ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) varían según la ingestión crónica de alimentos (pescados y mariscos) y/o suplementos que los contienen.
- ◊ En un metanálisis, el tto. con estos ácidos grasos omega-3 marinos, redujo el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular e infarto de miocardio fatal.¹
- ◊ Los niveles circulantes más elevados de omega-3 se vinculan con un “envejecimiento más saludable” (sobrevivir más de 65 años, libre de enfermedades crónicas y manteniendo un buen estado funcional).²
- ◊ La AHA recomienda aumentar la ingesta de omega 3 marinos.

1.- Khan SU, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;38:100997.

2.- Lai HT, et al. Serial circulating omega 3 polyunsaturated fatty acids and healthy ageing among older adults in the Cardiovascular Health Study: prospective cohort study. *BMJ*. 2018;363:k4067.

Método

- ◊ Objetivo: Evaluar la asociación de niveles del ácido DHA, con la mortalidad por todas las causas, cardiovascular (CV) y por cáncer.
- ◊ Análisis datos del Biobanco del Reino Unido. Incluye 117.702 sujetos con niveles plasmáticos basales de DHA. Periodo abril-2007 y diciembre-2010. Seguimiento hasta dic-2021.
- ◊ En análisis 2º, se fusionó con datos del metanálisis FORCE (Fatty Acid and Outcome Research Consortium) que incluyó 17 estudios de cohorte prospectivos y 42.702 individuos ³ => acumulando 160.404 individuos y 24.342 muertes.
- ◊ Categorías por quintil de niveles plasmáticos de DHA.
- ◊ End point 1º: mortalidad (cardiovascular, cáncer, otras)
- ◊ Modelos de riesgos proporcionales de Cox

3.- Harris WS, Tintle NL, Imamura F, et al. Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies. Nat Commun. 2021;12(1):2329.

Resultados

N = 117.702 sujetos.

Mediana de seguimiento = 12,7 años (máxima 14,6 años).

Edad media = 57 años

Sexo = 54% mujeres

Principalmente caucásicos (94%)

Tenían sobrepeso (IMC medio = 27 kg/m²).

Muertes en el seguimiento = 8622

muertes por ECV = 1831

muertes por cáncer = 4183

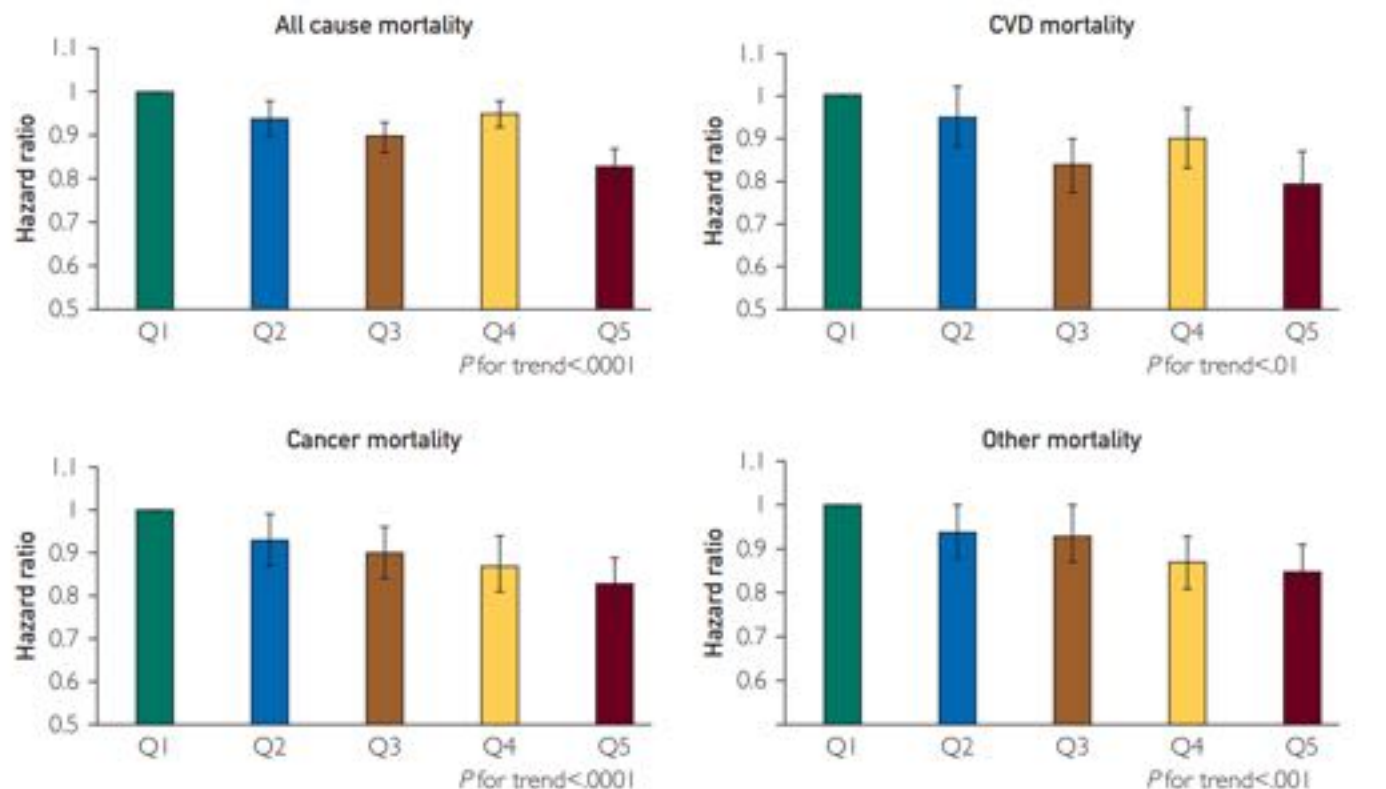
muertes por otras causas = 2609

La muestra era relativamente saludable al inicio, con una prevalencia de HTA, DM y dislipidemia inferior al 20%, y niveles de salud autoinformados de buenos o excelentes para casi tres cuartas partes.

TABLE 1. Plasma DHA% by Quintile^{a,b}

Quintile	DHA% range	Median DHA%	Estimated median omega-3 index, %	% Reporting fish oil supplement use
Q1	<1.47	1.25	3.75	18.3
Q2	1.47-1.79	1.64	4.96	23.8
Q3	1.79-2.08	1.93	5.86	29.6
Q4	2.08-2.48	2.26	6.89	37.9
Q5	>2.48	2.85	8.72	47.2

Asociación de niveles circulantes de DHA por quintil con mortalidad por todas las causas y por causas específicas.



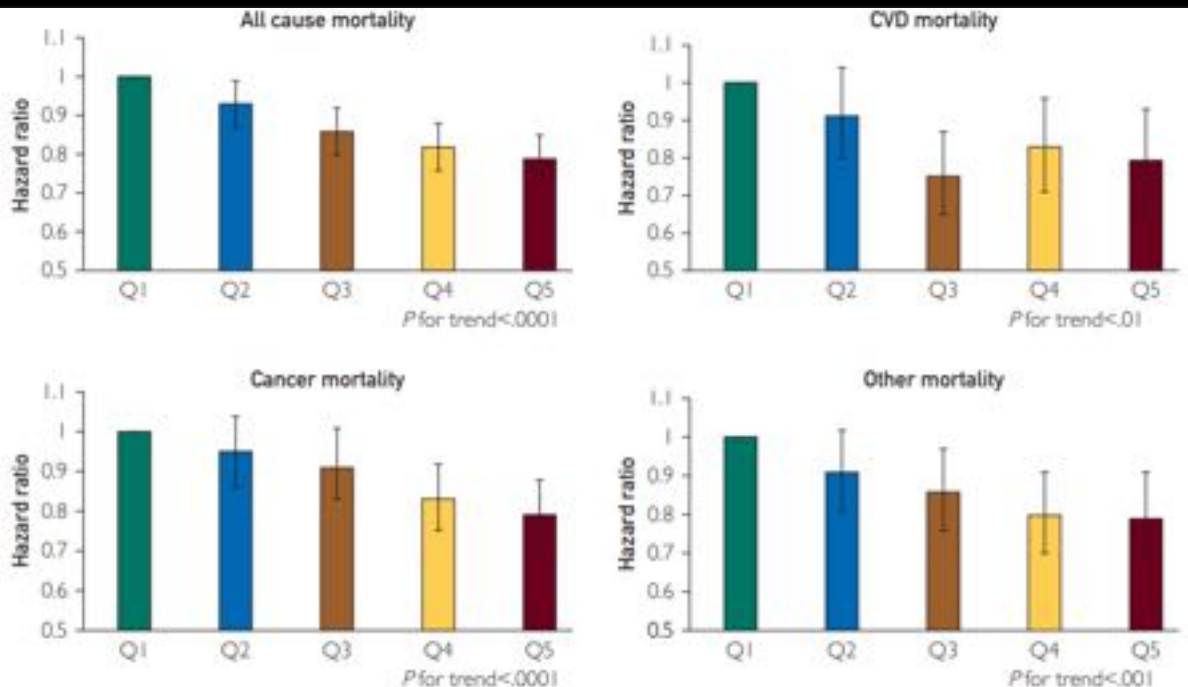
	All Cause Mortality HR (95% CI)	CVD mortality HR (95% CI)	Cancer mortality HR (95% CI)	Other mortality HR (95% CI)
Q1	1.0	1.0	1.0	1.0
Q2	0.93(0.87, 0.99)*	0.91(0.80, 1.04)	0.95(0.86, 1.04)	0.91(0.81, 1.02)
Q3	0.86(0.80, 0.92)****	0.75(0.64, 0.87)***	0.91(0.83, 1.01)	0.86(0.76, 0.97)*
Q4	0.82(0.76, 0.88)****	0.83(0.71, 0.96)*	0.83(0.75, 0.92)***	0.80(0.70, 0.91)***
Q5	0.79(0.74, 0.85)****	0.79(0.67, 0.93)**	0.79(0.71, 0.88)****	0.79(0.69, 0.91)***
P value for linear trend	P<0.0001	P<0.01	P<0.0001	P<0.001

Después del ajuste multivariable comparando los quintiles más bajos con los más altos de DHA hubo:

- un 21% menos de riesgo de mortalidad por todas las causas
- un 21% menos de riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular
- un 21% menos de riesgo de mortalidad por cáncer
- un 21% menos de riesgo de todas las demás mortalidades

Asociación de los niveles circulantes de DHA con mortalidad por todas las causas y por causas específicas en el metanálisis actualizado de 17 cohortes (+ 42.702 individuos, + 24.342 muertes, + 14 años de mediana de seguimiento)

	All-cause mortality HR (95% CI)	CVD mortality HR (95% CI)	Cancer mortality HR (95% CI)	Other mortality HR (95% CI)
Q1	1.0	1.0	1.0	1.0
Q2	0.94 (0.91-0.98) ^c	0.95 (0.88-1.02)	0.93 (0.89-0.99) ^d	0.94 (0.88-1.00)
Q3	0.90 (0.87-0.94) ^e	0.84 (0.77-0.90) ^e	0.90 (0.85-0.95) ^f	0.93 (0.87-1.00) ^d
Q4	0.94 (0.92-0.97) ^f	0.90 (0.83-0.97) ^c	0.86 (0.81-0.91) ^e	0.87 (0.81-0.93) ^e
Q5	0.83 (0.79-0.86) ^e	0.79 (0.73-0.87) ^e	0.81 (0.77-0.86) ^e	0.85 (0.79-0.91) ^e
P for linear trend	<.0001	<.001	<.0001	<.001



Después del ajuste multivariable, comparando los quintiles más bajos con los más altos de DHA hubo:

- un 17% menos de riesgo de mortalidad por todas las causas
- un 21% menos de riesgo de mortalidad por ECV
- un 19% menos de riesgo de mortalidad por cáncer
- un 15% menos de riesgo de todas las demás mortalidades

Conclusión

- ◆ Los niveles más elevados de DHA se asociaron con reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas, por ECV y por cáncer.
- ◆ El DHA (un omega-3 de origen marino), puede favorecer la salud cardiovascular y la longevidad.

Discusión: mecanismos de los omega-3

- ◊ Mejora función cardiovascular: presión arterial, frecuencia cardíaca y tono vagal.
- ◊ Función inmunitaria, mejor cognición y aumento de la función neuromuscular.
- ◊ Alargamiento de los telómeros: relacionado con la edad, enf. neurodegenerativas, el cáncer...
- ◊ Reducción del estrés oxidativo y la inflamación sistémica crónica.
- ◊ Mejora muscular por aumento, no perdida y previene deterioro de respiración mitocondrial
- ◊ Se necesitan aprox. 130 gr/día de salmón para proporcionar 1,5 g de ácidos grasos omega-3 (para alcanzar quintil 5 del estudio). Otra forma de elevar los niveles de DHA y EPA en sangre son los suplementos de omega-3 => Omacor® (ésteres etílicos de ácidos omega-3), Vazkepa® (icosapento de etilo)...

contenido total de omega 3 (incluyendo AAL, DHA y EPA)

	Alimento	omega 3 (mg por 100 g)
1	Aceite de lino (1)	53304
2	Aceite de salmón (1)	35311
3	Semillas de lino (1)	22813
4	Aceite de hígado de bacalao (1)	19736
5	Semillas de chia (1)	17552
6	Nueces (1)	9079
7	Aceite de soja (1)	6789
8	Caballa (1)	2670
9	Salmón salvaje (1)	2018
10	Arenque (1)	1729
11	Anchoas (1)	1478
12	Aceite de maíz (1)	1161
13	Grasa de vacuno 100% pasto (2)	1070
14	Aceite de oliva (1)	761
15	Natto (1)	734
16	Yema de huevo de pasto (3)	660
17	Hígado de vacuno de pasto (4)	609
18	Atún (1)	243
19	Pollo de pasto suplementado con soja (5)	233
20	Yema de huevo convencional (1)	228
21	Pollo de pasto suplementado sin soja (5)	225
22	Aceite de girasol (1)	200

contenido de EPA+DHA

	Alimento	EPA+DHA (mg por 100 g)
1	Aceite de salmón (7)	19900
2	Aceite de hígado de bacalao (7)	18500
3	Caballa (7)	2500
4	Arenque (7)	1600
5	Anchoas (7)	1400
6	Atún (7)	1300
7	Salmón salvaje (7)	1200
8	Grasa de vacuno 100% pasto (2)	310
9	Hígado vacuno 100% pasto (4)	234
10	Grasa de vacuno cebado con cereal (2)	190
11	Hígado vacuno cebado con cereal (4)	49
12	Pollo convencional (8)	40
13	Carne magra de vacuno 100% pasto (6)	28,7
14	Carne magra de vacuno cebado con cereal (6)	16,8
15	Aceite de lino	0
16	Semillas de lino	0
17	Semillas de chia	0
18	Nueces	0
19	Aceite de soja	0
20	Aceite de maíz	0
21	Aceite de oliva	0
22	Natto	0
23	Aceite de girasol	0

◊ Pros

- ◊ N muy elevado.
- ◊ Seguimiento medio-largo
- ◊ Estudio de Cohortes
- ◊ Medición objetiva de DHA (no encuesta autoinformada de ingesta de pescado)

◊ Contras

- ◊ Solo de Reino Unido (en otros países se come mas pescado)
- ◊ La mayoría de los individuos eran blancos
- ◊ Falso prospectivo. Obtenido de base de datos previa y registros de mortalidad.
- ◊ Observacional => múltiples sesgos no medidos => no causalidad. Tan solo asociación
- ◊ Determinación única al inicio del estudio de DHA y las covariables . Ingesta de ácidos grasos omega-3 variables a lo largo del tiempo => puede llevar a sesgos.



Association of a Mediterranean Lifestyle With All-Cause and Cause-Specific Mortality: A Prospective Study from the UK Biobank

Javier Maroto-Rodriguez, MSc; Mario Delgado-Velandia, MSc; Rosario Ortolá, MD;
Aurora Perez-Cornago, PhD; Stefanos N. Kales, MD;
Fernando Rodríguez-Artalejo, MD; and Mercedes Sotos-Prieto, PhD

- ◈ Comportamientos en la dieta, actividad física o consumo de alcohol, tienen un papel fundamental en la prevención de enfermedades y muertes.
- ◈ En la Unión Europea, se podrían haber evitado más de 650.000 muertes con intervenciones de salud pública, como la mejora de factores ambientales, de estilo de vida o socioeconómicos ¹.
- ◈ Un estilo de vida saludable se asocia con menor mortalidad y mayor esperanza de vida ².
- ◈ El Índice de Estilo de Vida Mediterráneo (MEDLIFE) => evalúa la adherencia a un estilo de vida mediterráneo tradicional (alimentos, hábitos dietéticos, descanso adecuado, actividad física, comer en compañía y socializar con amigos) ³.
- ◈ Estudios en países mediterráneos demuestran que una mayor adherencia al MEDLIFE se asocia con menor riesgo de ECV, depresión, fragilidad, dolor, sdr. metabólico y muerte.
- ◈ Se sabe poco sobre la salud con un estilo de vida mediterráneo en poblaciones no mediterráneas.

1.- Eurostat. Preventable and treatable mortality statistics. Eurostat. Statistics Explained. 2022. Accessed July 20, 2022

2.- Li Y, et al. Impact of healthy lifestyle factors on life expectancies in the US population. Circulation. 2018; 138(4):345-355

3.- Sotos-Prieto M, et al. Design and development of an instrument to measure overall lifestyle habits for epidemiological research: the Mediterranean Lifestyle (MEDLIFE) index. Public Health Nutr. 2014; 18(6):959-967.

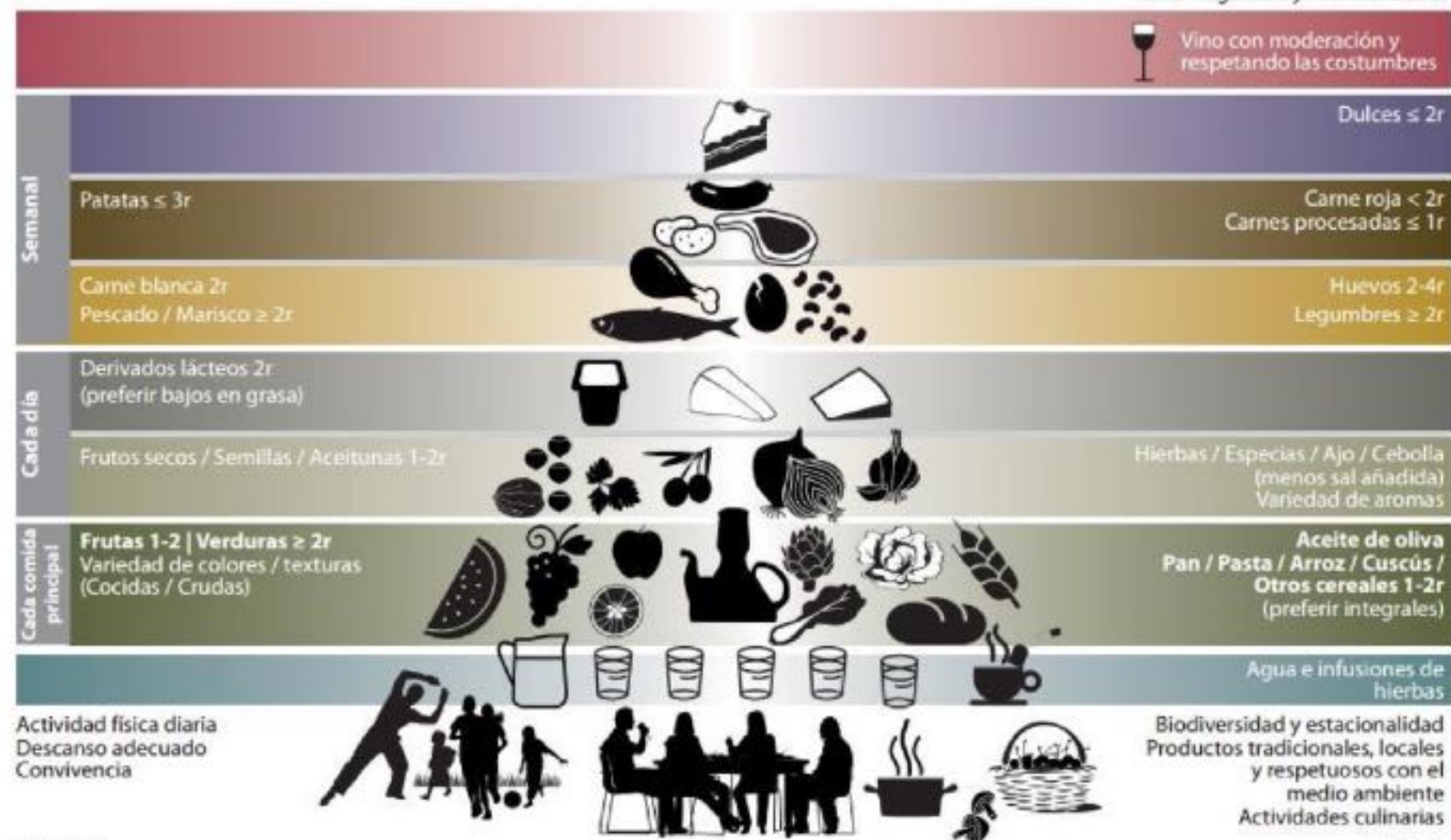
Método

- ◊ Objetivo: Examinar la asociación entre el estilo de vida mediterráneo y la mortalidad por todas las causas, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares (ECV) en una población británica.
- ◊ Registro de casos obtenido de Biobanco del Reino Unido y registro de ingresos y defunciones.
- ◊ Inclusión: personas de 40 a 75 años con al menos 2 evaluaciones de dieta, libres de ECV o cáncer. Periodo: 2009 a 2012. Seguimiento hasta 2021.
- ◊ Variables: dieta y estilo de vida mediterráneo (índice MEDLIFE). 3 bloques:
 - ◊ (1) “Consumo de alimentos mediterráneos”,
 - ◊ (2) “Hábitos dietéticos mediterráneos”
 - ◊ (3) “Actividad física, descanso, hábitos sociales y convivencia
- ◊ End point: mortalidad por todas las causas y específicas por ECV y cáncer.
- ◊ Modelos de regresión de Cox para analizar las asociaciones.

Pirámide de la Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual

Guía para la población adulta

Medida de la ración basada
en la frugalidad y hábitos locales



Índice MEDLIFE adaptado a UK Biobank

Supplemental Table 1. Description of the Mediterranean Lifestyle (MEDLIFE) index adapted to UK Biobank cohort ($N = 110,799$).

Index items	Components (serving size)	Criteria for 1 point in UK Biobank	% scoring 1 point
Block 1: <i>Mediterranean food consumption</i>			
1. Sweets	Cookies, chocolate cookies, pastries, donuts, homemade baked goods, store-bought baked goods, muffins (50 g), chocolates (30 g).	≤ 2 serv/wk	20.39
2. Red meat	Beef, pork, lamb (125 g).	≤ 2 serv/wk	53.28
3. Processed meat	Sausage, soft spicy sausage, bacon, cured ham, cooked ham, hamburger, liver, organ meats, pâté (42.5 g).	≤ 1 serv/wk	44.27
4. Eggs	Eggs (1 unit = 65 g).	≥ 2 to ≤ 4 serv/wk	14.37
5. Legumes	Lentils, beans, chickpeas, peas (150 g cooked).	≥ 2 serv/wk	17.02
6. White meat	Chicken/turkey with skin, chicken/turkey without skin, rabbit (125 g).	≤ 2 serv/wk	60.41
7. Fish/seafood	White fish, fatty fish, codfish, salted or smoked fish, shrimp, octopus, calamari, oysters and shellfish (125 g).	≥ 2 serv/wk	38.46
8. Potatoes	Baked or boiled potatoes (150 g).	≤ 3 serv/wk	37.98
9. Low-fat dairy products	Skim milk, low-fat milk (200 ml), low fat yogurt (125 g), fresh soft cheese (50 g).	2 serv/d	28.35
10. Nuts	Almonds, peanuts, hazelnuts, walnuts (30 g).	≥ 3 serv/wk	20.22
11. Sofrito	Sauce of olive oil with onion, pepper, other vegetables (250 g) and tomato (150 g)	$> 2/4$ ingredients above the median	---
12. Fruit	Orange, banana, apple, pear, kiwi, mango, avocado, peach, apricot, nectarine, clementine, strawberry, cherries, plums, figs, grapes, watermelon, melon (160 g), dates and dried fruits (30 g).	≥ 3 serv/d	9.21
13. Vegetables	Spinach, cauliflower, broccoli, lettuce, carrot, squash, green beans, eggplant, zucchini, cucumber, pepper, asparagus, gazpacho, garden salad, tomato, other vegetables (236.59 g for green leafy, half for others) (<i>excluding potatoes</i>).	≥ 2 serv/d	23.70
14. Olive oil	Olive oil (1 Tbsp = 13.5 g)	≥ 3 serv/d	---

no computado ítems de ingesta de aceite de oliva y consumo de sofrito

Block 2: <i>Dietary habits</i>			
15. Wine	Red/white wine (1 glass, 100 ml).	Women: > 0 to ≤ 1 serv/d Men: > 0 to ≤ 2 serv/d	25.94
16. Limit salt at meals	Do you add salt to your food? (<i>After cooking</i>).	"Never" or "Sometimes"	86.86
17. Low salt consumption	Low sodium-to-potassium ratio and low sodium consumption.	Na/K ratio ≤ 0.57 Na ≤ 2.000 mg/d	47.70
18. Preference for whole grain products	Fiber from whole grain cereals.	> 6 g/d fiber from cereals	15.23
19. Snacks	Potato chips, popcorn, or other chips (50 g).	≤ 1 serv/wk	61.83
20. Limit snacking between meals	Do you tend to snack in between meals or before going to bed?	No	---
21. Healthy beverages consumption	Coffee, decaffeinated coffee (1 cup = 50 ml) or tea (1 cup = 250 ml).	≥ 1 to ≤ 4 serv/d	70.70
22. Limited consumption of sugar-sweetened beverages	Sugar-sweetened beverages + juice (150 ml).	< 1/wk	19.15
Block 3: <i>Physical activity, rest social habits and conviviality</i>			
23. Physical activity	Brisk walking, jogging, running, climbing stairs, bicycling, stationary cycling, swimming, dance, aerobic exercise, martial arts, gymnastics, gardening, tennis, soccer, skiing, ice skating, team sports, and other physical activities or sports.	Any moderate or vigorous activity per week	76.38
24. Nap	Napping throughout the week.	"Usually" or "Sometimes" if time sleep is adequate	33.55
25. Hours of sleep	Sleeping throughout the week.	6-8 h/d	89.95
26. Limit sedentary activities	Watching TV, using internet or driving.	≤ 2 h/d	19.07
27. Eating in company	Do you have lunch or dinner with friends, family, or others?	Yes	---
28. Collective sports	Playing soccer, tennis, squash, basketball, or other team sports, running in group, jogging; etc.	≥ 1 h/wk	37.77
29. Socializing with friends or family	Frequency on what you see family (different from whom you live with) or friends (home, church, bars...).	≥ 3 times/wk	45.22

no computado picoteo fuera de las comidas y comer en compañía

Supplemental Figure 1. Flow diagram of included participants from the UK Biobank cohort.

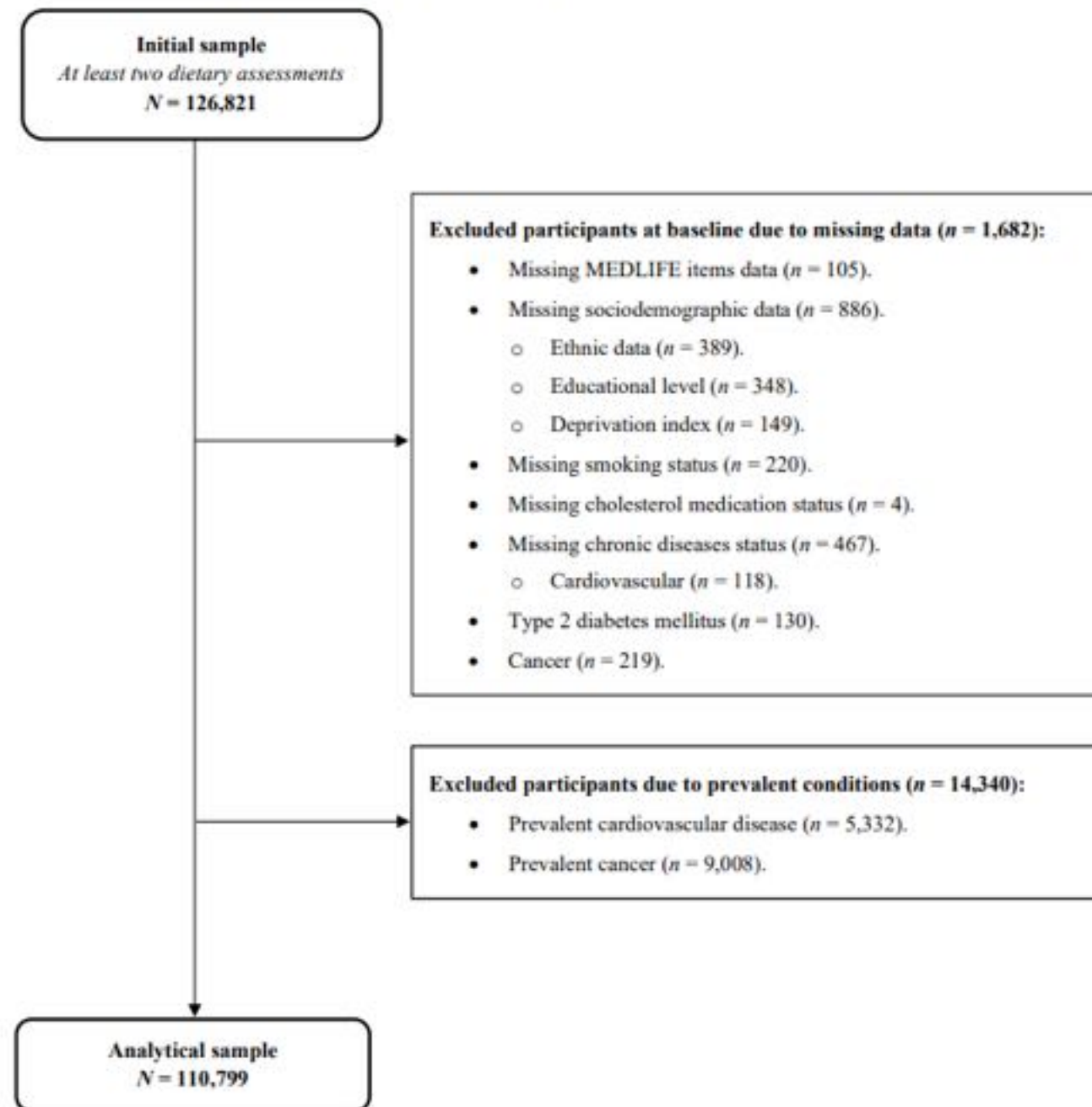


TABLE 1. Baseline Characteristics of the UK Biobank Cohort Participants With Two or More Completed Dietary Assessments, According to Quartiles of the MEDLIFE Score (N=110,799)^{a,b}

	MEDLIFE score				
	Quartile 1 0 - 7 p	Quartile 2 8 - 9 p	Quartile 3 10 - 11 p	Quartile 4 12 - 22 p	Total
n	18,823	29,517	32,414	30,045	110,799
Female	9,309 (49.46)	15,248 (53.35)	18,268 (56.36)	8,869 (62.80)	62,194 (56.13)
Age, y	57.30±8.03	58.21±7.91	58.89±7.83	59.36±7.64	58.56±7.87
Ethnicity					
White	18,221 (96.80)	28,559 (96.75)	31,347 (96.71)	29,070 (96.75)	107,197 (96.75)
Mixed	128 (0.68)	162 (0.55)	179 (0.55)	159 (0.53)	628 (0.57)
Asian	164 (0.87)	268 (0.91)	324 (1.00)	320 (1.07)	1,076 (0.97)
Black	171 (0.91)	272 (0.92)	294 (0.91)	197 (0.66)	934 (0.84)
Chinese	43 (0.23)	76 (0.26)	79 (0.24)	93 (0.31)	291 (0.26)
Other	96 (0.51)	180 (0.61)	191 (0.59)	206 (0.69)	673 (0.61)
Region of assessment					
England	17,070 (90.69)	26,943 (91.28)	29,710 (91.66)	27,658 (92.06)	101,381 (91.50)
Wales	643 (3.42)	974 (3.30)	956 (2.95)	869 (2.89)	3,442 (3.11)
Scotland	1,110 (5.90)	1,600 (5.42)	1,748 (5.39)	1,518 (5.05)	5,976 (5.39)
Education					
College or university degree	7,071 (37.57)	13,025 (44.13)	15,925 (49.13)	6,801 (55.92)	52,822 (47.67)
A levels/AS levels or equivalent	2,693 (14.31)	4,122 (13.96)	4,334 (13.37)	3,910 (13.01)	15,059 (13.59)
O levels/GCSEs or equivalent	4,377 (23.25)	6,294 (21.32)	6,184 (19.08)	4,813 (16.02)	21,668 (19.56)
CSFs or equivalent	1,018 (5.52)	1,169 (3.96)	1,039 (3.21)	711 (2.32)	3,967 (3.58)
NVQ or HND or HNC or equivalent	1,181 (6.27)	1,539 (5.21)	1,481 (4.57)	1,089 (3.62)	5,290 (4.77)
Other professional qualifications	836 (4.44)	1,416 (4.80)	1,608 (4.96)	1,461 (4.86)	5,321 (4.80)
None of the above	1,617 (8.59)	1,952 (6.61)	1,843 (5.69)	1,260 (4.19)	6,672 (6.02)
Deprivation index	-1.41±2.91	-1.69±2.80	-1.74±2.80	-1.64±2.84	-1.65±2.83
Smoking status					
Never	10,217 (54.28)	16,871 (57.16)	19,180 (59.17)	8,247 (60.73)	64,515 (58.23)
Former	6,489 (34.47)	10,339 (35.03)	11,315 (34.91)	10,427 (34.70)	38,570 (34.81)
Current	2,117 (11.25)	2,307 (7.82)	1,919 (5.92)	1,371 (4.56)	7,714 (6.96)
Energy intake, kcal/d	2176±517	2097±500	2040±487	1989±475	2064±497
Hypertension	3819 (25.43)	6215 (23.37)	7216 (21.81)	7324 (20.29)	24,574 (22.18)
Cholesterol medication	2057 (13.70)	3290 (12.32)	3784 (11.44)	3754 (10.40)	12,885 (11.63)
Diabetes	743 (4.95)	982 (3.69)	1046 (3.16)	915 (2.53)	3,686 (3.33)
Body mass index, kg/m ²	28.16±5.18	27.22±4.70	26.53±4.33	25.64±4.05	26.63±4.54
MEDLIFE index, 0-28 p	6.19±1.02	8.55±0.50	10.47±0.50	13.19±1.34	9.97±2.58
Block 1: Mediterranean food consumption, 0-13 p	2.01±1.07	2.92 (1.14)	3.82±1.20	5.30±1.43	3.68±1.69
Block 2: Mediterranean eating habits, 0-8 p	2.14±1.01	2.91 (1.04)	3.46±1.04	4.14±1.06	3.27±1.25
Block 3: physical activity, rest, social habits, and conviviality, 0-6 p	2.04±1.02	2.71 (1.03)	3.19±1.03	3.75±1.02	3.02±1.18

N = 110.799

Seguimiento medio de 9,4 años

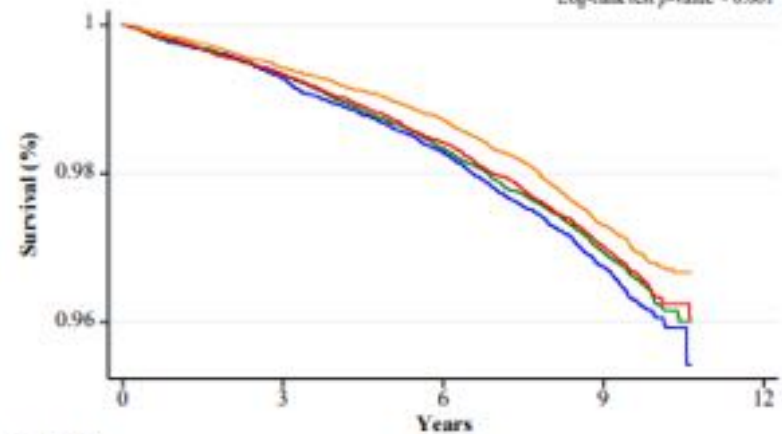
4247 muertes en total
2401 muertes por cáncer
731 muertes por ECV

TABLE 2. HRs (95% CI) for the Association Between MEDLIFE Index and All-Cause and Cause-Specific Mortality in the UK Biobank Cohort (N=110,799)^a

	Quartile 1 0 – 7 p	Quartile 2 8 – 9 p	Quartile 3 10 – 11 p	Quartile 4 12 – 22 p	P-trend	Per 2 points increase
All-cause mortality						
Deaths/n	848/18,823	1183/29,517	1228/32,414	988/30,045		4247/110,799
Model 1 ^b	Ref	0.86 (0.78-0.94) ^c	0.78 (0.71-0.85) ^d	0.67 (0.61-0.74) ^d	<.001	0.89 (0.87-0.92) ^d
Model 2 ^e	Ref	0.89 (0.81-0.97) ^c	0.81 (0.74-0.89) ^d	0.71 (0.65-0.78) ^d	<.001	0.91 (0.89-0.93) ^d
Model 3 ^f	Ref	0.92 (0.84-1.00)	0.86 (0.78-0.94) ^c	0.77 (0.70-0.85) ^d	<.001	0.93 (0.91-0.95) ^d
Cancer mortality						
Deaths/n	476/18,823	679/29,517	712/32,414	575/30,045		2442/110,799
Model 1 ^b	Ref	0.87 (0.77-0.98) ^g	0.79 (0.70-0.89) ^d	0.68 (0.60-0.77) ^d	<.001	0.90 (0.87-0.93) ^d
Model 2 ^e	Ref	0.90 (0.80-1.01)	0.83 (0.74-0.93) ^c	0.72 (0.64-0.82) ^d	<.001	0.91 (0.88-0.94) ^d
Model 3 ^f	Ref	0.92 (0.82-1.03)	0.87 (0.77-0.98) ^e	0.77 (0.68-0.88) ^d	<.001	0.93 (0.90-0.96) ^d
CVD mortality						
Deaths/n	135/18,823	197/29,517	213/32,414	186/30,045		731/110,799
Model 1 ^b	Ref	0.91 (0.73-1.13)	0.86 (0.69-1.07)	0.83 (0.66-1.04)	0.088	0.95 (0.89-1.00)
Model 2 ^e	Ref	0.94 (0.76-1.18)	0.90 (0.73-1.12)	0.88 (0.70-1.11)	0.267	0.96 (0.91-1.02)
Model 3 ^f	Ref	1.01 (0.81-1.25)	1.00 (0.80-1.25)	1.03 (0.82-1.30)	0.784	1.01 (0.95-1.07)

A. All-cause mortality

Log-rank test p -value < 0.001

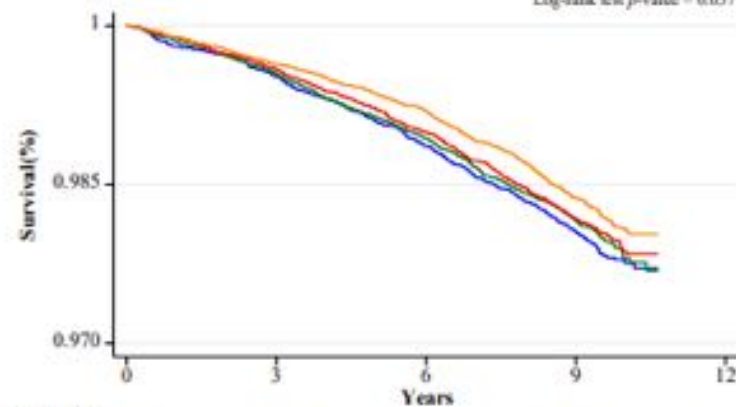


Number at risk

Q1	19248	19107	18917	17351	0
Q2	33189	32966	32637	29983	0
Q3	38284	38032	37678	34807	0
Q4	40322	40087	39807	36483	0

B. Cancer mortality

Log-rank test p -value = 0.057

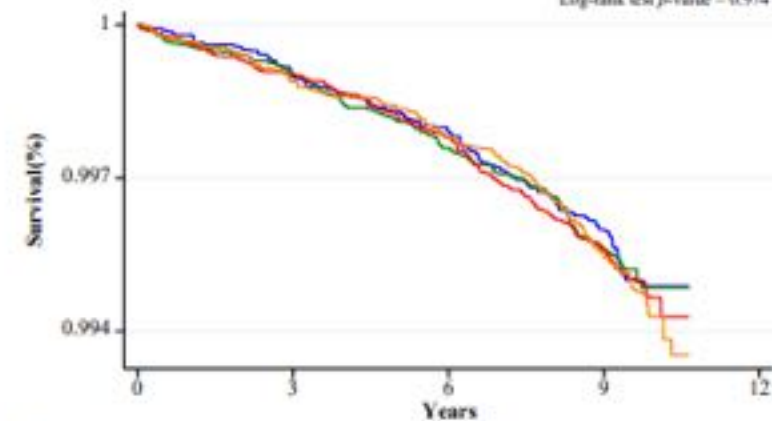


Number at risk

Q1	19309	19165	18972	17420	0
Q2	32530	32310	31981	29402	0
Q3	37114	36865	36519	33573	0
Q4	38911	38681	38400	35235	0

C. CVD mortality

Log-rank test p -value = 0.974



Number at risk

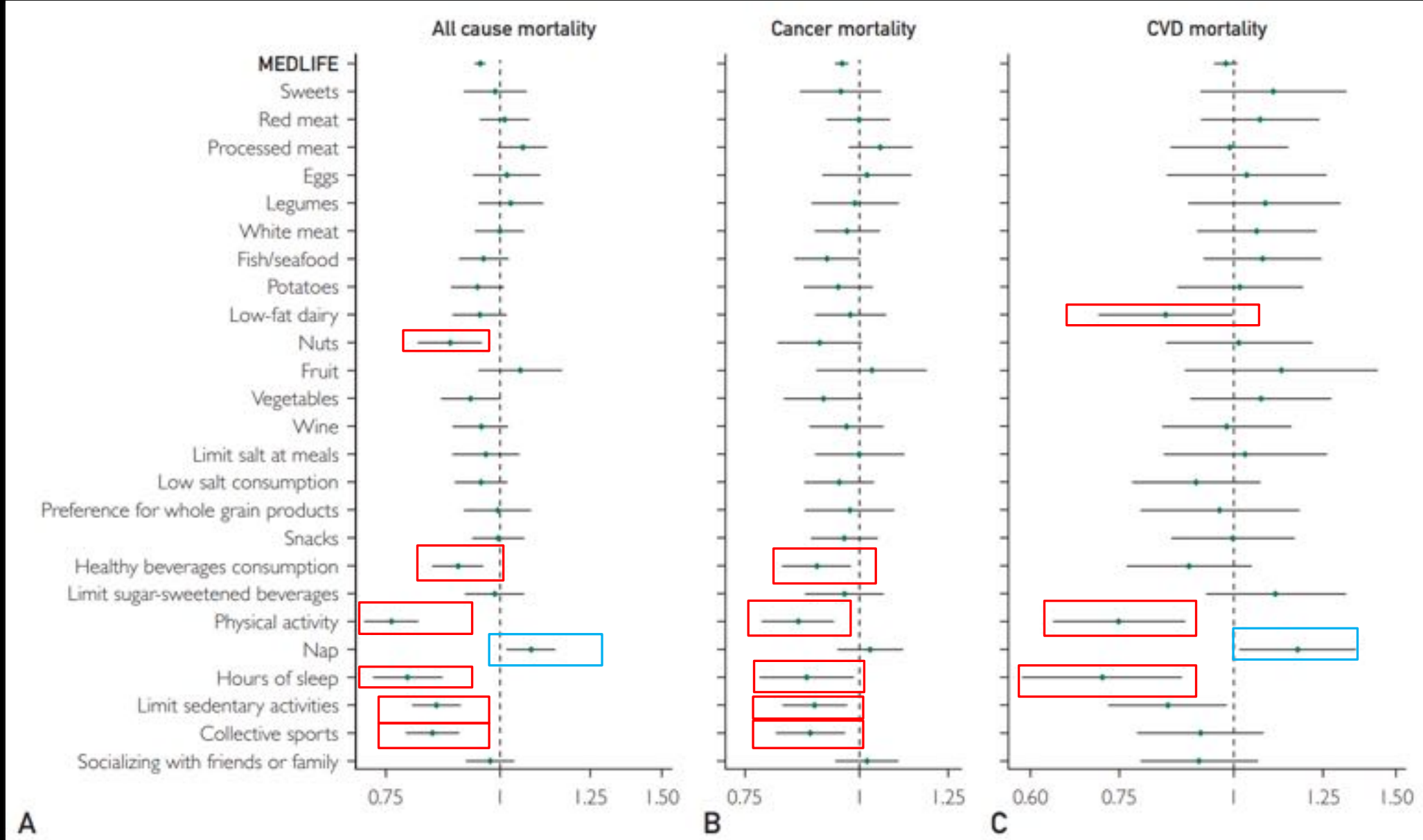
Q1	24099	23930	23700	21786	0
Q2	39524	39269	38900	35829	0
Q3	43765	43485	43093	39674	0
Q4	42178	41936	41654	38262	0

TABLE 3. HRs (95% CIs) for the Association Between MEDLIFE Blocks (Per 2 Point Increase) and All-cause and Cause-specific Mortality in the UK Biobank Cohort (N=110,799)^a

	All-cause mortality	Cancer mortality	CVD mortality
Deaths	4,247	2,442	731
Block 1: Mediterranean food consumption			
Model 1 ^b	0.95 (0.92-0.99) ^c	0.93 (0.89-0.98) ^c	1.04 (0.95-1.13)
Model 2 ^d	0.95 (0.92-0.99) ^e	0.94 (0.89-0.99) ^e	1.04 (0.96-1.14)
Model 3 ^f	0.97 (0.93-1.00)	0.95 (0.90-1.00) ^e	1.07 (0.98-1.17)
Block 2: Mediterranean dietary habits			
Model 1 ^b	0.88 (0.84-0.92) ^c	0.87 (0.862-0.93) ^c	0.90 (0.80-1.02) ^e
Model 2 ^d	0.92 (0.87-0.97) ^c	0.91 (0.85-0.97) ^c	0.95 (0.84-1.07)
Model 3 ^f	0.95 (0.90-1.00) ^e	0.94 (0.87-1.00)	1.01 (0.89-1.14)
Block 3: physical activity, rest, social habits, and conviviality			
Model 1 ^b	0.82 (0.77-0.86) ^g	0.86 (0.80-0.92) ^g	0.83 (0.73-0.94) ^c
Model 2 ^c	0.82 (0.78-0.86) ^g	0.87 (0.81-0.93) ^g	0.84 (0.74-0.95) ^c
Model 3 ^d	0.85 (0.80-0.90) ^g	0.89 (0.83-0.95) ^c	0.89 (0.79-1.01)

Todos los bloques del índice MEDLIFE se asociaron de forma independiente con un menor riesgo de muerte por todas las causas y por cáncer, y el bloque 3 se asoció con una menor mortalidad por ECV.

Componentes individuales del MEDLIFE y su relación con muerte por distintas causas



Conclusión

- ◈ Una mayor adherencia al estilo de vida mediterráneo se asoció con una menor mortalidad por todas las causas (29%) y por cáncer (28%), pero no con una menor mortalidad por ECV, en adultos británicos con una relación dosis-respuesta.
- ◈ Cada uno de los tres bloques del índice MEDLIFE se asoció con un menor riesgo de muerte por todas las causas y por cáncer, y el bloque 3 (actividad física, descanso, hábitos sociales y convivencia) con una menor mortalidad por ECV.
- ◈ Adoptar un estilo de vida mediterráneo adaptado a las características locales otras poblaciones puede ser posible y saludable.

Discusión: posibles mecanismos

- ◊ La dieta mediterránea tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes => pueden proteger contra la agregación plaquetaria, mejorar la función endotelial, permitir una mayor longitud de los telómeros, retardando la proliferación celular, la angiogénesis y la metástasis, y prevenir daños al ADN
- ◊ La actividad física tiene efectos antienvjecimiento => mejoría de la inflamación, la disfunción mitocondrial, el agotamiento de las células madre o la homeostasis alterada...
- ◊ Alteraciones del sueño y descanso inadecuado se han relacionado con un aumento de los marcadores inflamatorios, la morbilidad y la mortalidad.
- ◊ Apoyo social e integración podrían disminuir las reacciones inflamatorias inducidas por el estrés.

◊ Pros

- ◊ Estudio de cohorte
- ◊ Prospectivo => basado en un registro prospectivo
- ◊ Gran tamaño de muestra => N elevado
- ◊ Seguimiento medio o prolongado

◊ Contras

- ◊ Estudio observacional => sesgos no controlados. No causalidad
- ◊ Realizado por base de datos (Registro Biobanco) => retrospectivo o falso prospectivo
- ◊ Solo de Reino Unido
- ◊ Basado en cuestionarios a los pacientes => subjetivo
- ◊ No evalúa cambios en el estilo de vida
- ◊ No incluye a menores de 40 años. No evalúa llevar un estilo de vida desde la juventud
- ◊ Índice MEDLIFE mejorable
- ◊ No incluido el aceite de oliva => puede subestimar el verdadero efecto



Carpal Tunnel Syndrome and Transthyretin Amyloidosis in the *All of Us* Research Program

Naman S. Shetty, MD; Akhil Pampana, MS; Nirav Patel, MD, MSPH;
Mathew S. Maurer, MD; Parag Goyal, MD, MSc; Peng Li, PhD; Garima Arora, MD;
and Pankaj Arora, MD

- ◈ El depósito de proteína amiloide en el corazón aumenta el riesgo de ICC y mortalidad.
- ◈ La amiloidosis por transtirretina (ATTR) esta infradiagnosticada => la ICC se manifiesta en etapas tardías de la vida (edad media aprox 75 años).
- ◈ El inicio temprano de las terapias modificadoras de la enfermedad (Tafamidis..) se asocia con mejores resultados.
- ◈ Esfuerzos para detección de síntomas que preceden a la aparición de disfunción cardíaca.
- ◈ El síndrome del túnel carpiano (STC) tiene una prevalencia del 50% en pacientes con ATTR (tanto de tipo salvaje como hereditaria) y precede a la aparición de disfunción cardíaca entre 5 y 10 años ¹.
- ◈ Puede ser de valor determinar el riesgo de STC en individuos con variantes genéticas patógenas TTR

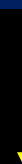
Método

- ◈ Objetivo: evaluar el riesgo de amiloidosis e ICC en individuos con STC (o con manifestaciones neurológicas de amiloidosis) y evaluar el riesgo de STC en portadores de variantes genéticas patógenas de TTR.
- ◈ Estudio de cohorte prospectivo
- ◈ Inclusión: estadounidenses de ≥ 18 años, con datos genotípicos inscritos en el Programa de Investigación All of Us (base de datos nacional con datos fenotípicos y genéticos) entre 2017 y 2022
- ◈ Exclusión: individuos con amiloidosis, ICC o en diálisis.
- ◈ End point: aparición de ICC y amiloidosis
- ◈ Modelos de Cox ajustados multivariantes.

TABLE 1. Baseline Characteristics Stratified by Presence of Carpal Tunnel Syndrome

	Overall (N=166,987)	Carpal tunnel syndrome (n=12,407)	Controls (n=154,580)	P value
Age, years	54 (38-66)	60 (50-69)	53 (37-65)	<.001
Body mass index, kg/m ²	28.1 (24.3-33.1)	30.4 (26.1-35.7)	27.9 (24.1-32.9)	<.001
Female	105,279 (63.0)	9,051 (73.0)	96,228 (62.2)	<.001
Race and ethnicity				
Non-Hispanic White	92,780 (55.6)	7,582 (61.1)	85,198 (55.1)	<.001
Non-Hispanic Black	30,044 (18.0)	2,115 (17.0)	27,929 (18.1)	
Hispanic or Latino	31,709 (19.0)	1,986 (16.0)	29,723 (19.2)	
Others	12,454 (7.5)	724 (5.8)	11,730 (7.6)	
Income ≤\$35,000	52,323 (39.1)	4,060 (40.3)	48,263 (39.0)	.01
College education and above	116,935 (71.5)	8,697 (71.5)	108,238 (71.5)	.89
Smoking status				
Current smoker	25,802 (15.9)	1,606 (12.9)	24,196 (15.7)	<.001
Former smoker	38,702 (23.9)	3,703 (29.9)	34,999 (22.6)	
Never smoker	97,607 (60.2)	6,733 (54.3)	90,874 (58.8)	
Lipid-lowering medication	46,416 (27.8)	5,988 (48.3)	40,428 (26.2)	<.001
Diabetes	29,092 (17.4)	4,000 (32.2)	25,092 (16.2)	<.001
Hypertension	115,551 (69.2)	10,639 (85.8)	104,912 (67.9)	<.001
Outcomes				
Heart failure	3,731 (2.2)	440 (3.5)	3,291 (2.1)	<.001
Amyloidosis	94 (0.1)	22 (0.2)	72 (0.05)	<.001
Carriers of pathogenic <i>TTR</i> gene variants	1,307 (0.8)	126 (1.0)	1,181 (0.8)	.003

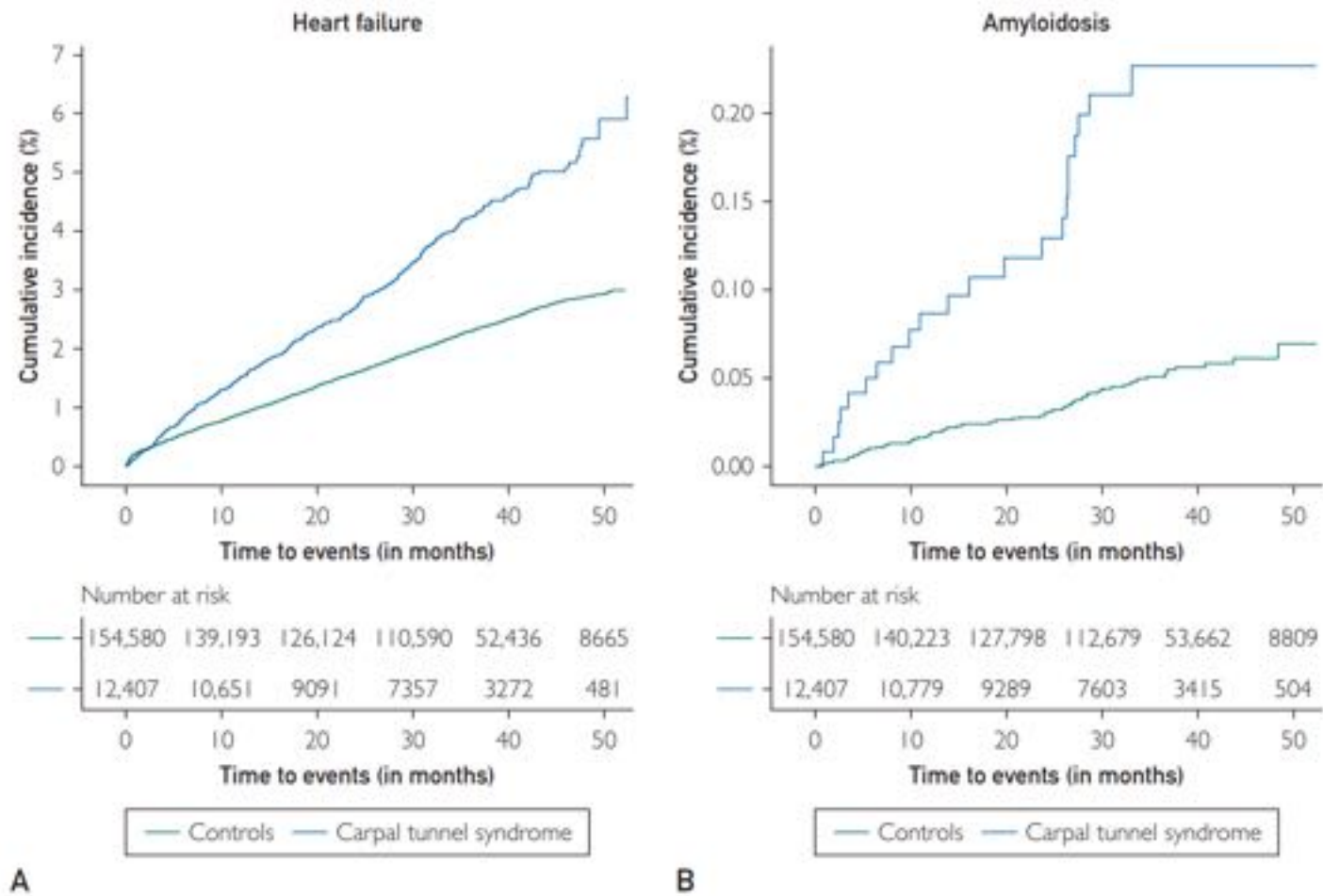
El Programa de Investigación All of Us incluyó a 413.376 participantes



Tras exclusiones quedó N = 166.987

Personas con STC = 12.407 (7,4%)

Seguimiento medio de 2,9 años (2,4-3,5)



Hubo 3.731 (2,2%) eventos de ICC:
 440 (3,5%) en individuos con STC
 3.291 (2,1%) en individuos sin STC

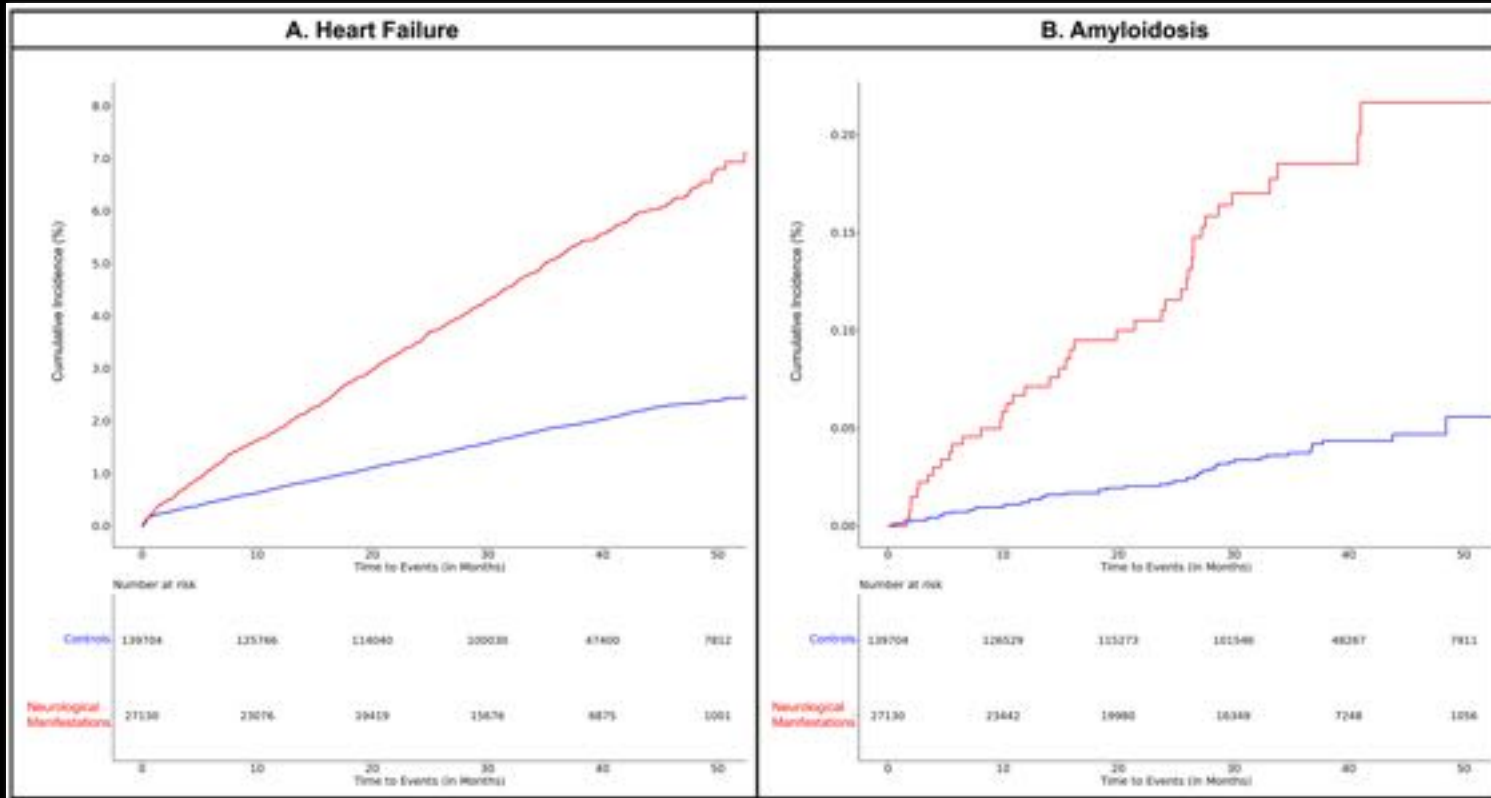
Hubo 94 (0,06%) eventos de amiloidosis:
 22 (0,2%) en individuos con STC
 72 (0,05%) en individuos sin STC

- El riesgo de ICC fue un 13% mayor para aquellos con STC
- El riesgo de amiloidosis fue aprox. 3 veces mayor en personas con STC

TABLE 2. Association of Carpal Tunnel Syndrome With Study Outcomes

Primary outcome	Model 1	Model 2	Model 3
Heart failure	1.84 (95% CI, 1.67-2.03)	1.52 (95% CI, 1.38-1.68)	1.13 (95% CI, 1.02-1.26)
Amyloidosis	4.20 (95% CI, 2.61-6.78)	3.41 (95% CI, 2.11-5.53)	2.86 (95% CI, 1.71-4.77)

Asociación de manifestaciones neurológicas de la amiloidosis (STC, polineuropatía y estenosis espinal lumbar) con la aparición de ICC y amiloidosis



Eventos de ICC:

1157 (4,3%) en individuos con manifestaciones neurológicas de amiloidosis
2424 (1,7%) en indiv. sin manifestaciones neurológicas de amiloidosis

Eventos de amiloidosis:

41 (0,15 %) en indiv. con manifestaciones neurológicas de amiloidosis
50 (0,04 %) en indiv. sin manifestaciones neurológicas de amiloidosis

- El riesgo de ICC fue 49% mayor en individuos con una manifestación neurológica de amiloidosis.
- El riesgo de amiloidosis fue de casi el triple en individuos con una manifestación neurológica de amiloidosis.

TABLE 3. Transthyretin Variant Carriers Stratified by Presence of Carpal Tunnel Syndrome

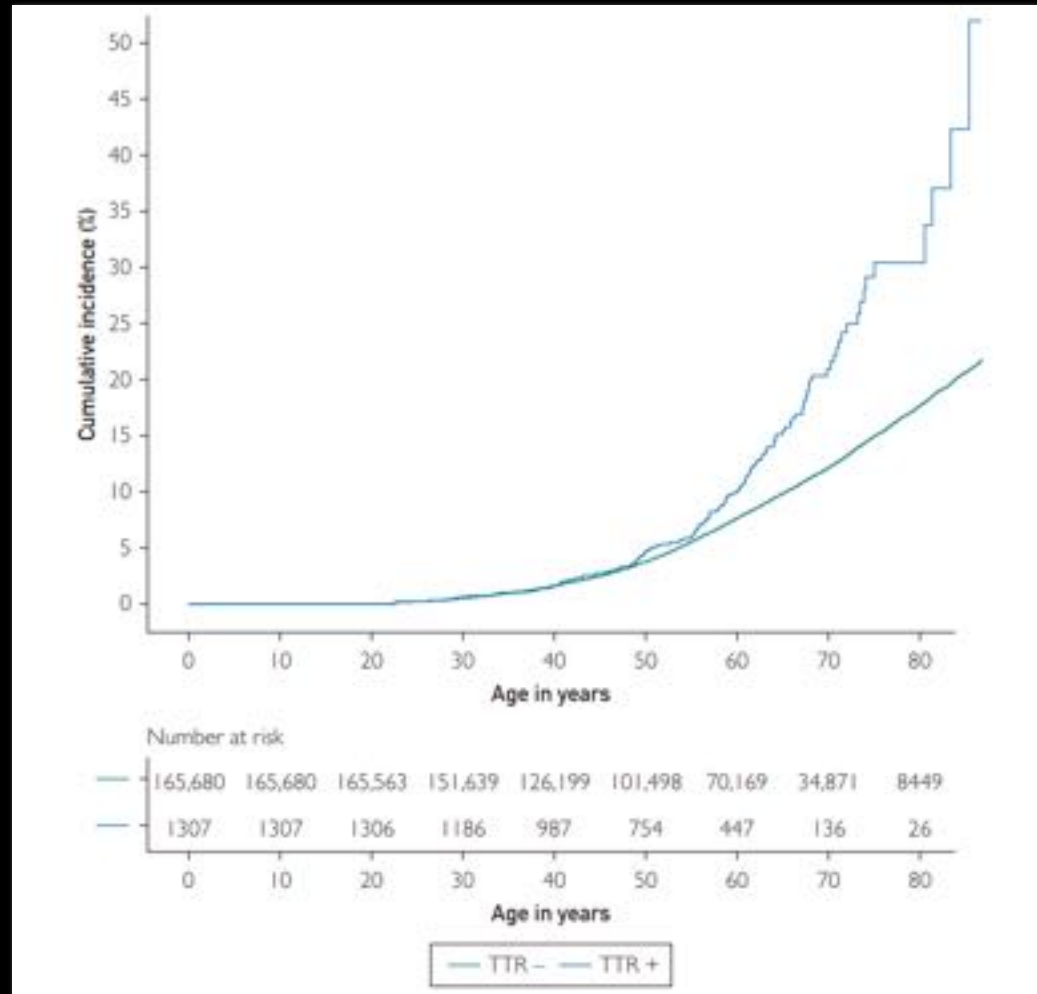
TTR variants	Overall (N=167,094)	Carpal tunnel syndrome (n=12,425)	Controls (n=154,669)
V142I	1,255 (0.8)	123 (1.0)	1,122 (0.7)
V50M	25 (0.02)	1 (0.008)	24 (0.02)
S70I	9 (0.005)	1 (0.008)	8 (0.005)
T80A	4 (0.002)	0	4 (0.003)
D38E	3 (0.002)	0	3 (0.002)
F84L	2 (0.001)	0	2 (0.001)
V142del	2 (0.001)	0	2 (0.001)
P44S	1 (0.001)	0	1 (0.002)
L32V	1 (0.001)	0	1 (0.001)
G73R	1 (0.0006)	0	1 (0.0006)
L75M	1 (0.0006)	0	1 (0.0006)
T80I	1 (0.0006)	1 (0.008)	0
I88L	1 (0.0006)	0	1 (0.0006)
E109Q	1 (0.0006)	0	1 (0.0006)
Carriers of any pathogenic variant in the <i>TTR</i> gene	1,307 (0.8)	126 (1.0)	1,181 (0.8)

Las variantes patógenas de TTR más prevalentes fueron pV142I (96%) y pV50M (1,9%)

El desarrollo del STC fue más probable en individuos portadores de una variante patógena/probablemente patógena de TTR (9,6 %) en comparación con los no portadores (7,4 %).

Las personas portadoras de una variante patógena de TTR tenían un riesgo aproximadamente 40% mayor de desarrollar STC.

Incidencia acumulada del STC estratificada por la presencia de la variante patogénica de TTR



el riesgo de desarrollar STC en personas con una variante patógena de TTR aumenta alrededor de los 50 años en comparación con los no portadores

Conclusión

- ◈ Las personas con STC tenían un mayor riesgo de desarrollar ICC y amiloidosis.
- ◈ La presencia de cualquier manifestación neurológica de amiloidosis (el STC, la polineuropatía y la estenosis espinal lumbar), también se asoció con ICC y amiloidosis.
- ◈ Las personas portadoras de una variante patógena de TTR tienen un riesgo aprox. de un 40 % mayor de desarrollar STC y aumenta a partir de los 50 años de edad.
- ◈ Los programas de detección ATTR cardíaca pueden utilizar el STC como evento centinela y utilizar pruebas genéticas para identificar a las personas con mayor riesgo.

◊ Pros

- ◊ N elevado
- ◊ Prospectivo
- ◊ población multiétnica de Estados Unidos complementados con la presencia de datos genéticos.

◊ Contras

- ◊ Naturaleza observacional => factores de confusión no medidos => no demuestra efectos causales
- ◊ Registro de base de datos no aleatoria, ni cegada
- ◊ Falso prospectivo?
- ◊ Número limitado de casos de amiloidosis
- ◊ No distinción entre amiloidosis AL y ATTR
- ◊ Solo de USA
- ◊ Seguimiento corto de 3 años (no mas de 4 años)

Efficacy of Sacubitril-Valsartan on Survival and Cardiac Remodeling in Hypotensive Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Multicenter Study

Chien-Yi Hsu, MD, PhD; Fa-Po Chung, MD, PhD; Chieh-Ju Chao, MD;
Ying-Ju Chen, MPH; Cho-Kai Wu, MD, PhD; Yen-Wen Wu, PhD;
Jin-Long Huang, MD, PhD; Pao-Hsien Chu, MD; Charles Jia-Yin Hou, MD;
Hung-Yu Chang, MD; and Chung-Lieh Hung, MD, MSc, PhD

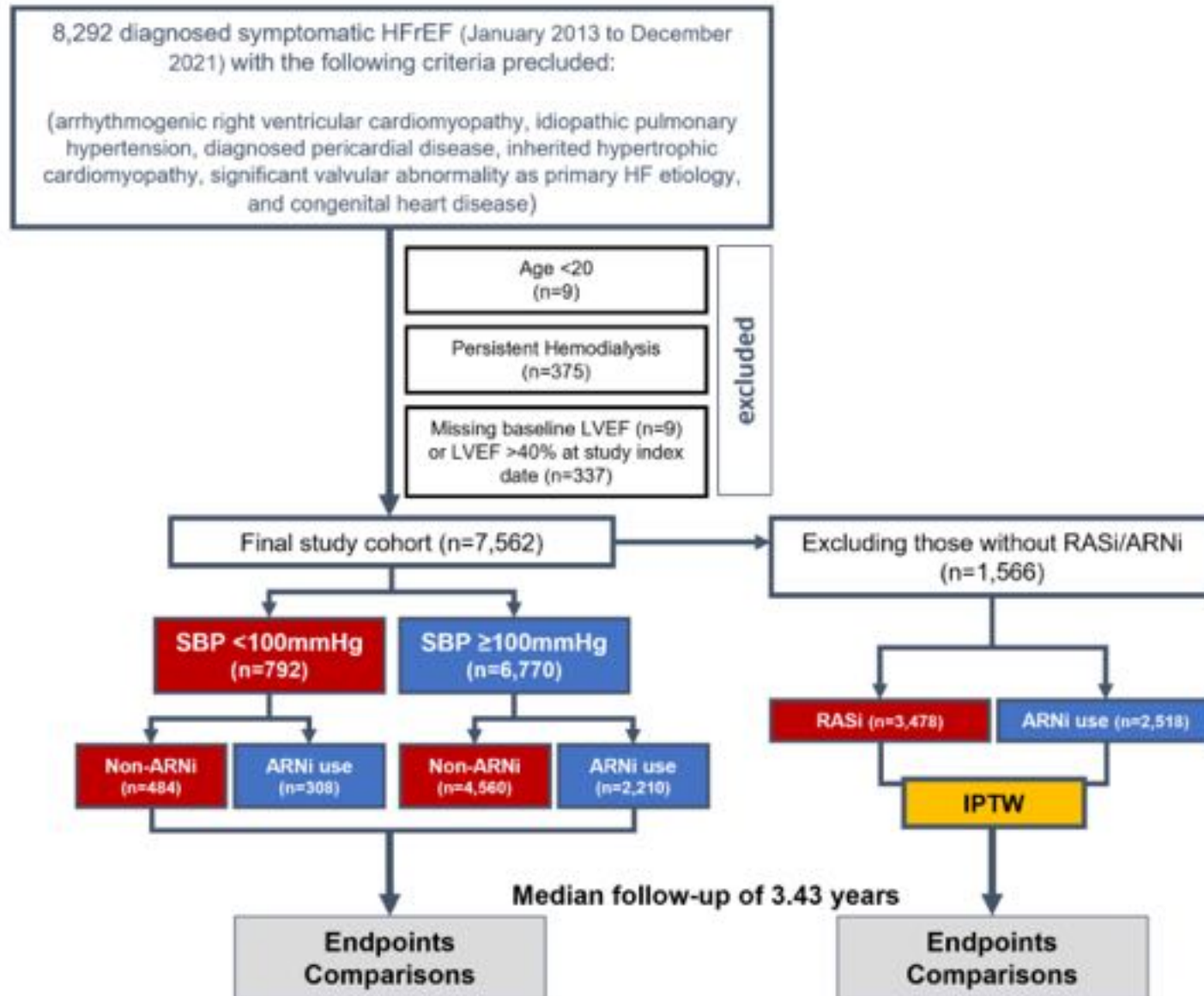
- ◈ La hipotensión es común y factor de mal pronóstico en la ICFeR.
- ◈ Limita el inicio y aumento de dosis de terapias como β -bloq., inhibidores del sistema renina-angiotensina..
- ◈ El principal efecto adverso del inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNi) es la hipotensión ¹
- ◈ En ensayos clínicos de ARNi (PARADIGM-HF) incluyeron solo pacientes con TAs ≥ 100 mmHg => no se respalda el inicio de ARNi en pacientes con TAs <100 mmHg ¹
- ◈ El ARNi es potente para revertir la remodelación cardíaca => podría restaurar la presión vascular y revertir la hipotensión
- ◈ ¿La implementación de ARNi en individuos hipotensos con ICFeR podría conducir a un deterioro funcional renal más rápido?

1,- Vardeny O, et al. Incidence, predictors, and outcomes associated with hypotensive episodes among heart failure patients receiving sacubitril/valsartan or enalapril: the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). Circ Heart Fail. 2018;11(4):e004745.

Método

- ◆ Objetivo: Investigar si los pacientes hipotensos con ICfEr podrían beneficiarse de los ARNi en la práctica real
- ◆ Estudio multicéntrico retrospectivo (revisión de registros médicos electrónicos). Taiwan. Periodo inclusión: 1-1-2013 al 31-12-2021.
- ◆ Inclusión: pacientes consecutivos de ≥ 20 años, con ICfEr ($FEVI \leq 40\%$). Se agruparon por TAs (hipotensión se definió como TAs < 100 mmHg) y uso de ARNi.
- ◆ End point: combinación de muerte CV e ICC y muerte por cualquier causa
- ◆ Ponderación de probabilidad inversa del tto. para equilibrar las características basales

Diagrama de flujo



N = 7562

grupo 1: hipotensos/sin ARNi (n = 484)

grupo 2: hipotensos/con ARNi (n = 308)

grupo 3: no hipotensos/sin ARNi (n = 4560)

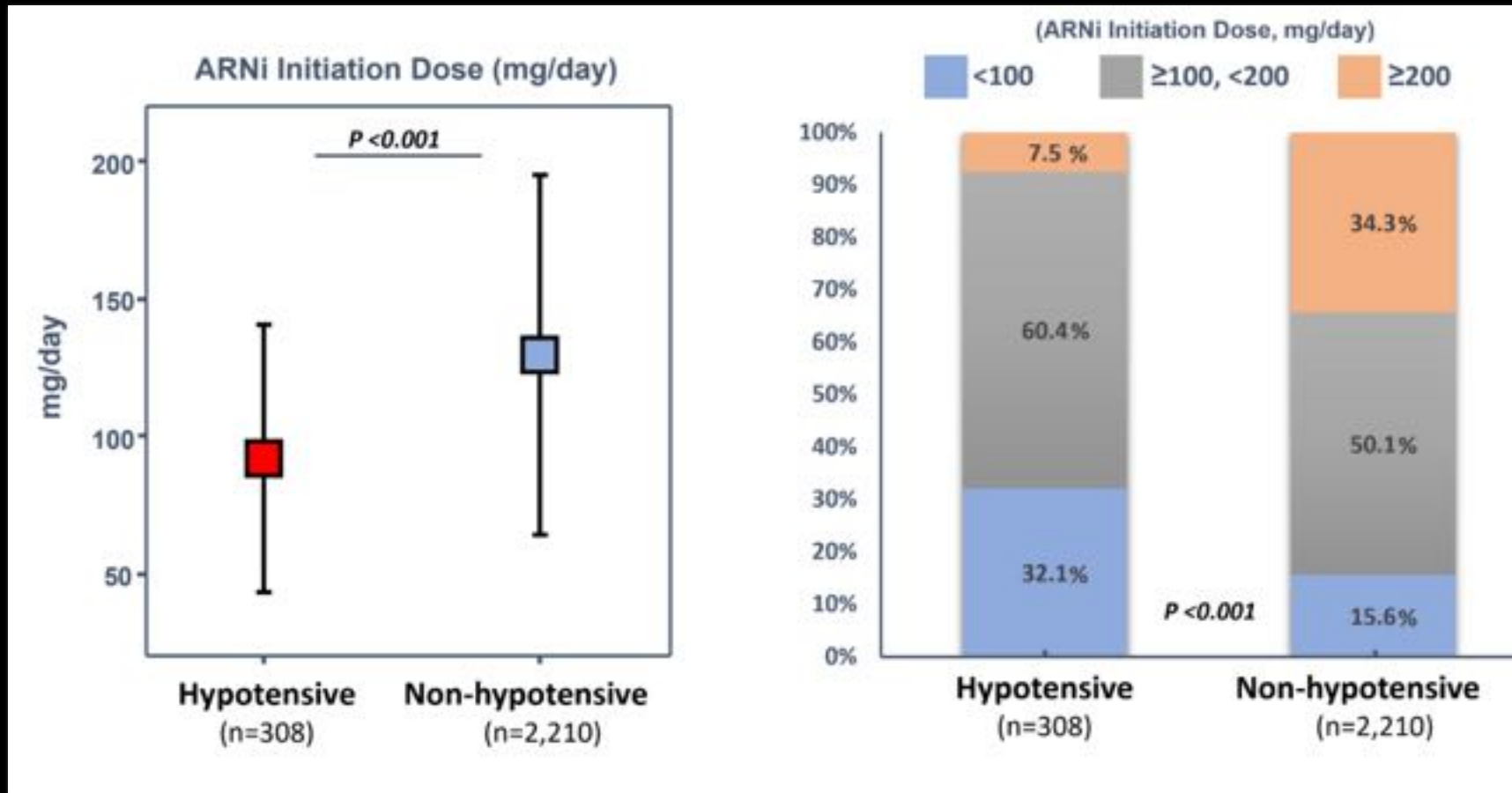
grupo 4: no hipotensos/con ARNi (n = 2210)

mediana seguimiento = 3,43 años

TABLE 1. Baseline Characteristics of the Study Population ^{a,b}				hipoTA (10,5%)				
Variable	Non-ARNi (n=5044)	ARNi (n=2518)	P value	Group 1 ^c (n=484)	Group 2 ^c (n=308)	Group 3 ^c (n=4560)	Group 4 ^c (n=2210)	P value (ANOVA)
Baseline demographics								
Age (y)	66.2±15.7	62.8±14.7 ^c	<.001	66.7±15.5	62.0±15.4 ^d	66.2±15.8 ^e	62.9±14.6 ^{cd}	<.001
≥65	2778 (55.1)	1134 (45.0)	<.001	270 (56.0)	125 (40.6)	2508 (55.0)	1009 (45.7)	<.001
Male	3448 (68.4)	1889 (75.0)	<.001	322 (66.5)	228 (74.0)	3126 (68.6)	1661 (75.2)	<.001
Body mass index	25.1±5.2	26.2±5.3 ^d	<.001	23.7±4.6	24.8±5.2 ^c	25.2±5.2 ^d	26.4±5.2 ^{cd}	<.001
Systolic blood pressure (mm Hg)	130.4±25.3	123.9±21.5 ^d	<.001	90.9±6.9	90.4±7.0	134.6±22.8 ^{c,e}	128.5±18.6 ^{cd}	<.001
≥120	3270 (64.8)	1457 (57.9)	<.001	0 (0)	0 (0)	3270 (71.7)	1457 (65.9)	<.001
≥140	1601 (31.7)	526 (20.9)	<.001	0 (0)	0 (0)	1601 (35.1)	526 (23.8)	<.001
Diastolic blood pressure (mm Hg)	76.3±16.8	73.9±15.0 ^c	<.001	58.9±13.3	57.1±10.4	78.1±16.1 ^{d,e}	76.2±13.9 ^{cd}	<.001
≥80	1918 (38.1)	798 (31.7)	<.001	38 (7.9)	11 (3.6)	1880 (41.3)	787 (35.6)	<.001
≥90	963 (19.1)	343 (13.6)	<.001	27 (5.6)	7 (2.3)	936 (20.5)	336 (15.2)	<.001
NYHA Fe III-IV	1039 (20.6)	550 (21.8)	.21	111 (22.9)	76 (24.7)	928 (20.4)	474 (21.5)	.17
Heart rate (beats/min)	81.5±27.5	76.9±20.8 ^c	<.001	84.0±26.5	76.3±21.9 ^d	81.3±27.6 ^e	76.9±20.6 ^{cd}	<.001
Comorbid conditions								
Diabetes	2110 (41.8)	1147 (45.6)	.001	170 (35.1)	116 (37.7)	1940 (42.5)	1031 (46.7)	<.001
History of hypertension	1814 (36.0)	1268 (50.4)	<.001	115 (23.8)	111 (36.0)	1699 (37.3)	1157 (52.4)	<.001
Prior myocardial infarction	1876 (37.2)	776 (30.8)	<.001	198 (40.9)	100 (32.5)	1678 (36.8)	676 (30.6)	<.001
Coronary artery disease	2626 (52.1)	1345 (53.4)	.20	253 (52.3)	170 (55.2)	2373 (52.0)	1175 (53.2)	.60
Cerebrovascular disease	462 (9.2)	302 (12.0)	<.001	35 (7.2)	48 (15.6)	427 (9.4)	254 (11.5)	<.001
Atrial fibrillation	1402 (27.8)	648 (25.7)	.112	167 (34.5)	93 (30.2)	1235 (27.1)	555 (25.1%)	<.001
Chronic obstructive pulmonary disease	640 (12.7)	761 (30.4)	.004	53 (11.0)	42 (13.6)	587 (12.9)	219 (9.9)	<.01
ICD implant	21 (0.4)	78 (3.1)	<.001	2 (0.4)	16 (5.2)	19 (0.4)	62 (2.8)	<.001
Laboratory data								
Hemoglobin (g/dL) ^e	12.4±2.5	13.3±2.3 ^d	<.001	12.1±2.5	13.0±2.6 ^c	12.4±2.5 ^e	13.3±2.3 ^{cd}	<.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	54.6±37.4	62.2±43.5 ^c	<.001	55.4±36.0	65.4±46.2 ^d	55.0±37.6 ^e	61.9±30.2 ^{cd}	<.001
High BNP/NT-proBNP ^f (n=6029)	1540 (36.8)	604 (32.8)	.003	155 (39.6)	94 (40.7)	1385 (36.5)	510 (31.7)	<.01
Guideline-directed medications for HFrEF								
Ongoing RASi use (ARNi excluded)	3478 (69.0)	0 (0)	<.001	298 (61.6)	0 (0)	3180 (69.8)	0 (0)	<.001
BB use	3345 (66.3)	2010 (79.8)	<.001	273 (56.4)	220 (71.4)	3072 (67.4)	1790 (81.0)	<.001
MRA use	2729 (54.1)	1833 (72.8)	<.001	247 (51.0)	236 (76.6)	2482 (54.4)	1597 (72.3)	<.001
Echocardiographic measures								
IVS (mm)	9.8±1.8	9.9±1.9	.096	9.6±1.9	9.4±2.0	9.9±1.8 ^{d,e}	10.0±1.9 ^{cd}	<.001
LV internal dimension (mm)	55.2±8.3	58.7±8.6 ^d	<.001	54.3±9.5	59.8±9.2 ^c	55.3±8.2 ^e	58.5±8.5 ^{cd}	<.001
LVEF (%)	31.0±6.2	28.6±6.4 ^d	<.001	29.6±6.7	26.5±6.6 ^c	31.0±6.1 ^e	28.8±6.0 ^{cd}	<.001
Echocardiographic measures, continued								
RWT (%)	37.0±8.1	34.4±7.6	<.001	36.8±9.2	32.4±8.1 ^d	37.1±8.0 ^e	34.7±7.5 ^{cd}	<.001
LVMi (g/m ²)	119.0±39.9	124.4±38.2 ^d	<.001	114.6±42.4	126.1±40.4 ^c	119.4±39.6	124.0±37.9 ^{cd}	<.001

edad media 65,1 años

Dosis de inicio del ARNi

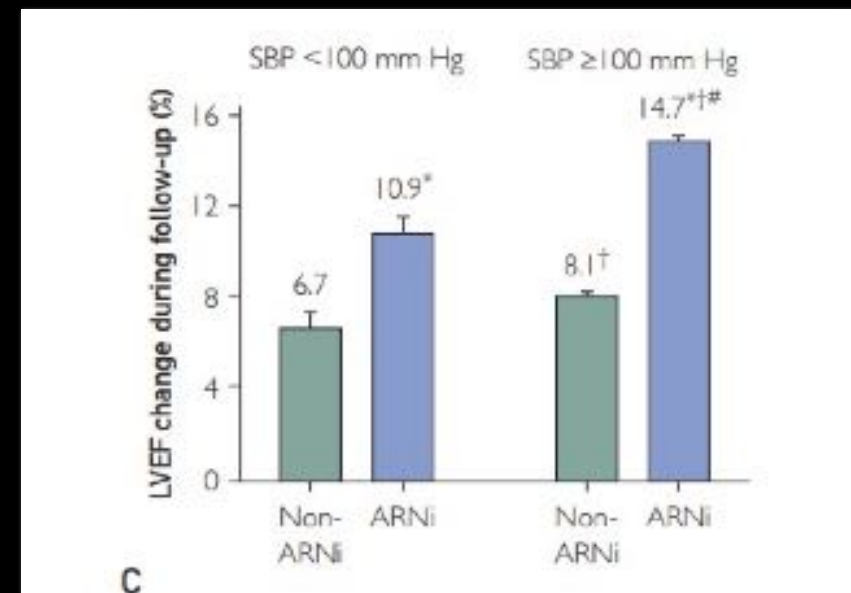
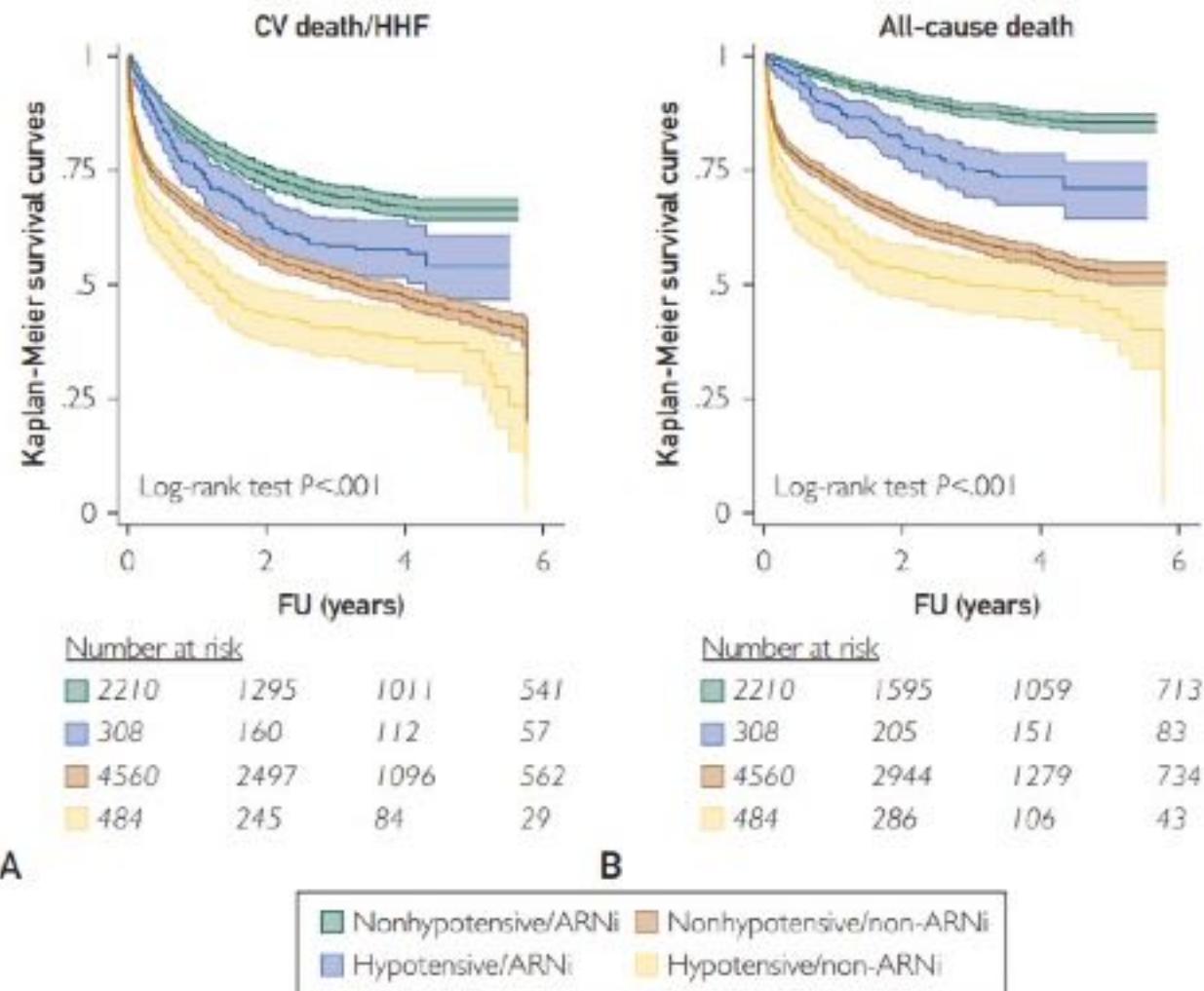


Los pacientes con TA más baja tuvieron una dosis de inicio de ARNi significativamente menor (91,6 mg frente a una dosis diaria de 129,6 mg en promedio)

TABLE 2. Cox Proportional Hazards Models for Various Primary Clinical End Points and Survival Analysis Across Four HFrEF Strata by ARNi Use and Blood Pressure Category^a

Outcomes		Cox proportional hazards regression models									
		Crude model				Model 1 ^b			Model 2 ^c		
		Group 1 ^d (Reference)	Group 2 ^d	Group 3	Group 4	Group 2	Group 3	Group 4	Group 2	Group 3	Group 4
CV death + HHF (event rate) ^e		22.5	18.1	17.4	11.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CV death + HHF	HR	1.0	0.61	0.77	0.41	0.73	0.80	0.49	0.70	0.86	0.55
	(95% CI)		(0.49-0.76) ^f	(0.66-0.88) ^f	(0.35-0.48) ^f	(0.58-0.91) ^f	(0.70-0.93) ^f	(0.42-0.58) ^f	(0.55-0.88) ^f	(0.75-0.98) ^f	(0.47-0.65) ^f
All-cause death (event rate) ^e		13.5	8.9	9.4	4.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
All-cause death	HR	1.0	0.54	0.74	0.25	0.63	0.77	0.29	0.66	0.84	0.37
	(95% CI)		(0.41-0.70) ^f	(0.63-0.87) ^f	(0.20-0.30) ^f	(0.47-0.83) ^f	(0.66-0.91) ^f	(0.24-0.35) ^f	(0.49-0.87) ^f	(0.71-0.97) ^f	(0.30-0.46) ^f
CV death (event rate) ^e		11.4	7.7	7.8	2.6	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CV death	HR	1.0	0.54	0.69	0.19	0.64	0.73	0.23	0.70	0.82	0.31
	(95% CI)		(0.40-0.73) ^f	(0.58-0.83) ^f	(0.15-0.24) ^f	(0.47-0.86) ^f	(0.61-0.87) ^f	(0.18-0.28) ^f	(0.52-0.96) ^f	(0.68-0.98) ^f	(0.25-0.39) ^f
HF readmission (event rate) ^e		16.6	15.1	12.8	10.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
HHF	HR	1.0	0.75	0.81	0.60	0.86	0.79	0.61	0.75	0.81	0.60
	(95% CI)		(0.59-0.98) ^f	(0.57-0.98) ^f	(0.49-0.74) ^f	(0.67-1.12)	(0.66-0.94) ^f	(0.50-0.74) ^f	(0.59-0.98) ^f	(0.57-0.98) ^f	(0.49-0.74) ^f
Renal replacement (event rate) ^e		2.6	1.2	2.1	1.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Renal replacement	HR	1.0	0.53	0.82	0.45	0.58	0.83	0.49	0.78	0.67	0.59
	(5% CI)		(0.24-1.15)	(0.48-1.39)	(0.26-0.80) ^f	(0.27-1.28)	(0.48-1.41)	(0.28-0.87) ^f	(0.34-1.82)	(0.37-1.20)	(0.31-1.09)

- El uso de ARNi redujo un 52 % de muerte por cualquier causa y 23 % de muerte por causa CV e ICC.
- En comparación con el grupo 1 (hipotensor/sin ARNi), los pacientes en otros grupos tuvieron reducciones significativas en la muerte por todas las causas, la muerte CV y la muerte CV/ICC.
- Solo el Grupo 4 (no hipotensos/con ARNi) mostró un beneficio clínico de la terapia de reemplazo renal

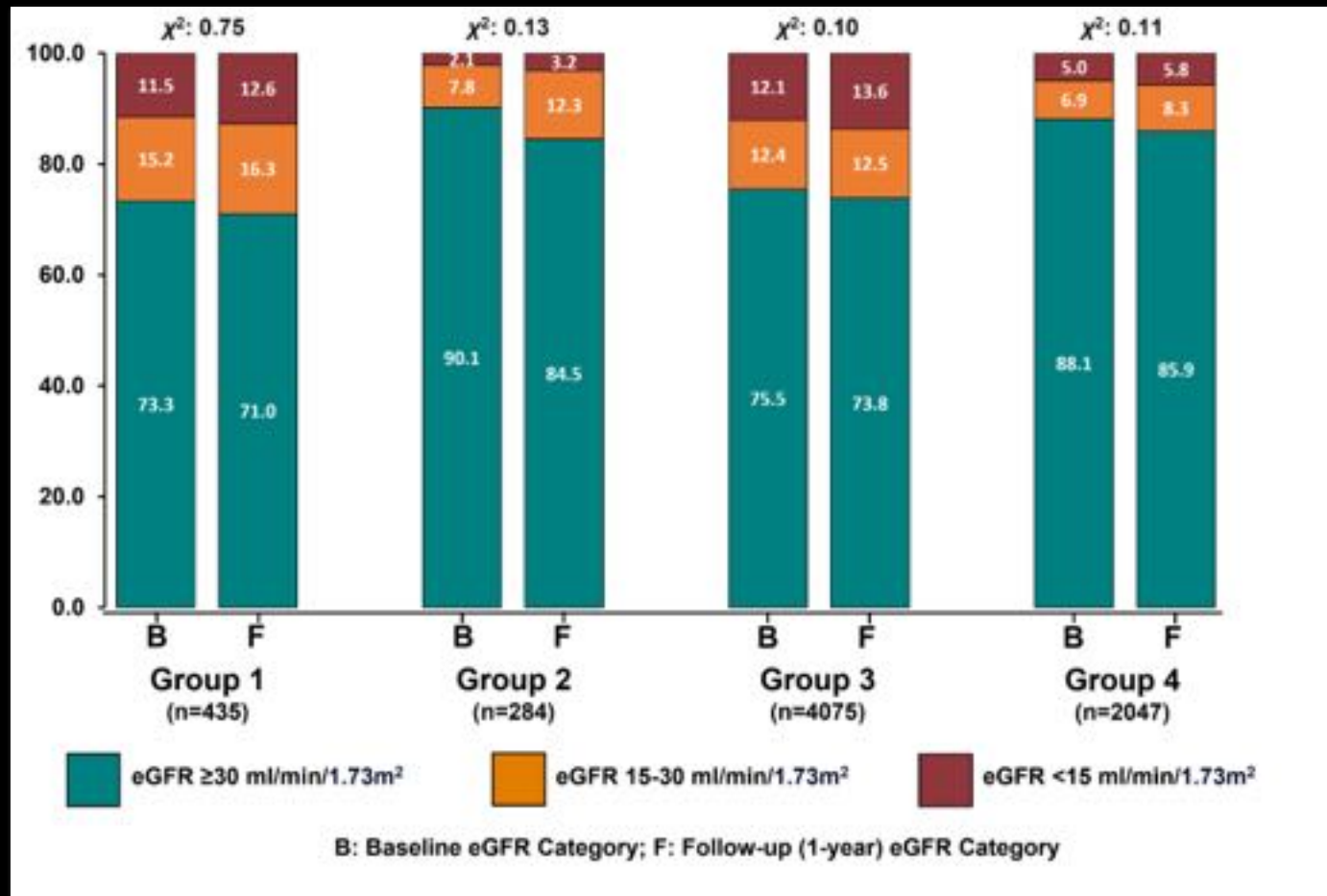


Ambos grupos con ARNi (hipotensos o no hipotensos) tuvieron mejora significativamente mayor de la FEVI

Tras aplicar ponderación de probabilidad inversa del tratamiento

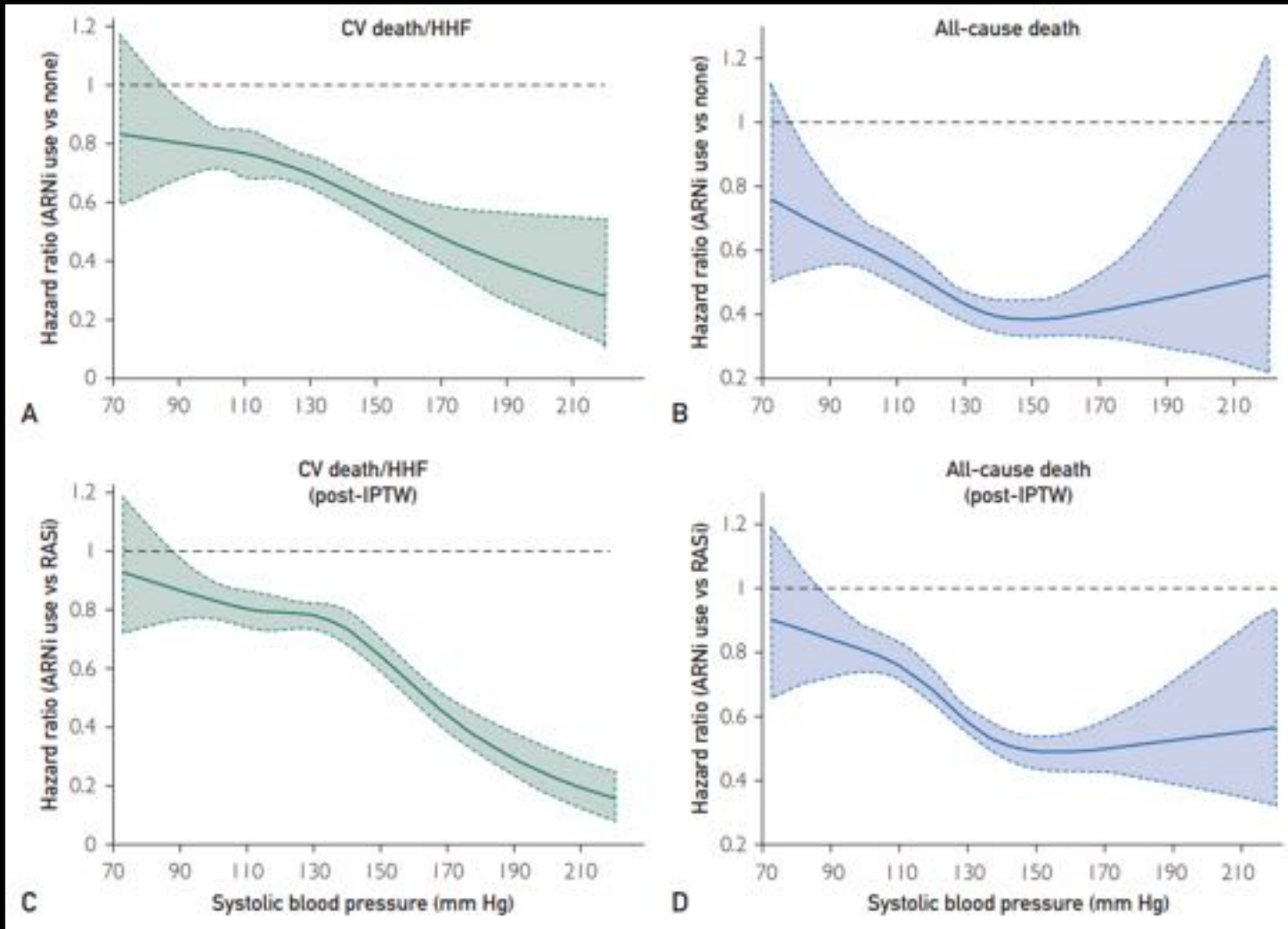
TABLE 3. Cox Proportional Hazards Models Post-IPTW for Various Primary Clinical End Points and Survival Analysis Across ARNi Use and Blood Pressure Category (n=5996) ^a					
Cox proportional hazards regression models post-IPTW					
Outcomes		Group 1 (hypotensive, non-ARNi)	Group 2 (hypotensive, ARNi)	Group 3 (nonhypotensive, non-ARNi)	Group 4 (nonhypotensive, ARNi)
CV death + HHF	HR (95% CI)	1.0	0.74 (0.66-0.83) ^b	0.82 (0.75-0.91) ^b	0.53 (0.48-0.59) ^b
	P value		<.001	<.001	<.001
All-cause death	HR (95% CI)	<u>1.0</u>	0.56 (0.36-0.88) ^b	0.75 (0.57-0.97) ^b	0.24 (0.17-0.33) ^b
	P value		.01	.03	<.001
CV death	HR (95% CI)	1.0	0.63 (0.54-0.73) ^b	0.73 (0.65-0.83) ^b	0.20 (0.17-0.23) ^b
	P value		<.001	<.001	<.001
HHF	HR (95% CI)	1.0	0.81 (0.52-1.25)	0.84 (0.74-0.95) ^b	0.79 (0.69-0.90) ^b
	P value		.34	<.01	<.001
Renal replacement	HR (95% CI)	1.0	0.96 (0.64-1.46)	1.14 (0.81-1.62)	0.80 (0.56-1.16)
	P value		.86	.46	.24

Cambios en el filtrado glomerular



los cambios en las categorías del eGFR no difirió significativamente antes y después del tratamiento de la IC en cada grupo

Curvas que muestran el efecto del ARNi sobre la muerte CV/hospitalización por ICC y la supervivencia general durante el seguimiento en el conjunto de datos original (A y B) y después de ponderación de probabilidad inversa del tto. (C y D)



El límite inferior del tto. efectivo con ARNi para la muerte por todas las causas y la muerte CV/ICC compuesta fue de 79 mm Hg y 85 mm Hg, respectivamente.

Solo se interrumpió permanentemente el ARNi en el 2,2 % (55 de 2518) => baja proporción de pacientes intolerantes a la hipotensión

Conclusión

- ◆ Los pacientes con ICfEr e hipotensión pueden beneficiarse igualmente del tratamiento con ARNi.
- ◆ La supervivencia general en pacientes con ICfEr hipotensos/con ARNi fue comparable a la de no hipotensos/sin ARNi, lo que demuestra que el uso de ARNi fue beneficioso
- ◆ Eficacia CV y seguridad renal de ARNi entre pacientes con ICfEr hipotensos
- ◆ Los pacientes con ICfEr hipotensos no deben ser excluidos de forma rutinaria del uso de ARNi en un entorno del mundo real.
- ◆ Sugerimos que no se retire el ARNi en pacientes ambulatorios con ICfEr si la hipotensión es clínicamente tolerable.

◊ Pros:

- ◊ N elevado
- ◊ Análisis de múltiples factores
- ◊ Estudio basado en Vida real

◊ Contras:

- ◊ Diseño retrospectivo
- ◊ Observacional => sesgos no medidos de factores sociales (fragilidad, función cognitiva, apoyo familiar, estado económico..)
- ◊ Información y datos obtenida de registros
- ◊ Decisiones de tto. basado en la práctica real de cardiólogos
- ◊ Solo de Taiwan.
- ◊ Seguimiento medio-corto
- ◊ Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) no estaban ampliamente disponibles en el país (no reembolsables por el seguro nacional) => no usados en el análisis de supervivencia.