

### **Déficit de vitamina D: ¿marcador o factor pronóstico?**

Tomson J, Emberson J, Hill M, Gordon A, Armitage J, Shipley M, et al. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12000 deaths. **Eur Heart J** 2013;34:1365-74. <http://doi.org/npr>

Diferentes estudios observacionales han demostrado asociación entre niveles bajos de 25-hidroxivitamina D [25(OH) D] y mayor mortalidad. El hecho de que las personas con concentraciones menores sean más enfermas y con menos exposición a la luz solar pone en entredicho su valor pronóstico independiente. Los magros resultados de estudios aleatorizados de administración de vitamina D en cuanto a logro de mejora pronóstica contribuyen a sembrar la duda acerca del verdadero significado de la asociación.

El estudio epidemiológico de Whitehall reclutó, entre 1967 y 1970, 19.019 empleados públicos varones de Londres. En 1997 se lanzó un reestudio que incorporó a los 8.448 sobrevivientes del estudio inicial. Presentamos ahora un subestudio que exploró el valor pronóstico de los niveles de 25(OH) D y su asociación con causas específicas de muerte. A 5.409 participantes en los que se pudo dosar 25(OH) D se los dividió en quintiles de acuerdo con concentraciones crecientes de 25(OH) D. A los incluidos en los quintiles I y V, a su vez, se los dividió en mitades para estudiar en detalle la asociación de valores extremos con el pronóstico. La edad media fue de 77 años. Concentraciones progresivamente decrecientes de 25(OH) D se asociaron con mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, diabetes y cáncer, con valores menores de colesterol y albúmina y mayores de proteína C reactiva y fibrinógeno. En un seguimiento medio de 13 años la mortalidad anual fue del 6,4% (2,7% de mortalidad vascular y 3,7% de mortalidad no vascular). Como en estudios previos, concentraciones menores de 25(OH) D se asociaron con mayor mortalidad total, pero por primera vez se demostró específicamente asociación con mayor mortalidad vascular y no vascular. Ajustando por edad, la duplicación de los valores de 25(OH) D se asoció con un riesgo 34% menor de mortalidad vascular y 36% menor de mortalidad no vascular. Un ajuste ulterior por enfermedad previa, factores de riesgo vascular, función renal y marcadores de inflamación llevó la reducción de riesgo al 20% y 23%, respectivamente, ambas altamente significativas desde el punto de vista estadístico. Un metaanálisis de todos los estudios observacionales publicados hasta 2012 incluyendo los datos propios confirmó la asociación de valores menores de 25(OH) D con mayor mortalidad total y vascular.

*La relación de valores bajos de 25(OH) D con peor pronóstico parece ya suficientemente evidenciada. Persisten sin embargo las dudas. ¿Existe relación causal, o valores bajos señalan personas con mayor carga de enfermedad que el análisis multivariado no alcanza a evidenciar? ¿Son factores confundidores los verdaderos responsables de la asociación? De ser la relación verdadera, ¿cuál es el mecanismo involucrado? La vinculación con diferentes causas de mortalidad genera cierta incerteza. Por otra parte, los metaanálisis de estudios de administración de vitamina D mostraron una reducción muy modesta de la mortalidad, o directamente un resultado neutro. ¿Las dosis fueron insuficientes o es que realmente no hay efecto con la suplementación? Nuevos estudios se están llevando a cabo. Mientras tanto, los datos presentados son desafiantes, pero no alcanzan para recomendar conducta alguna.*

### **Curva en U para la relación de hemoglobina glicosilada con pronóstico en diabetes tipo 2**

Nichols G, Joshua-Gotlib S, Parasarman S. Glycemic control and risk of cardiovascular disease hospitalization and all-cause mortality. **J Am Coll Cardiol** 2013;62:121-7. <http://doi.org/nps>

Históricamente se ha aceptado que el objetivo del tratamiento en la diabetes tipo 2 es lograr un valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 7%. Los estudios VADT, ACCORD y ADVANCE no pudieron demostrar que un control estricto de la glucemia con objetivo de HbA1c ≤ 6,5% se asociara con mejor evolución y, de hecho, en el estudio ACCORD hubo asociación con mayor mortalidad. Estudios observacionales en diabéticos ancianos o con insuficiencia cardíaca sugieren la existencia de una curva en U, en la que valores altos o bajos de HbA1c se vinculan con mayor mortalidad. Los resultados del registro que presentamos extienden estos hallazgos a una población de diabéticos más amplia y representativa del “mundo real”.

Es un estudio de cohorte retrospectivo del sistema de salud Kaiser Permanente, que incluyó 26.973 pacientes con diabetes tipo 2 diagnosticada entre 1997 y 2007, enrolados en un plan médico entre 2002 y 2011, y que no recibieron insulina en el primer año de tratamiento. Se excluyó a los que tuvieran enfermedad cardiovascular previa diagnosticada. Se consideró como valor de HbA1c al promedio de todas las determinaciones en cada paciente a lo largo del seguimiento. Se consideraron categorías de HbA1c de ≤ 6%, 6-6,4%, 6,5-6,9% y así sucesivamente, con incrementos de 0,5% hasta llegar a la categoría de valores ≥ 9%. Fueron puntos finales la internación de causa cardiovascular, la muerte de cualquier causa y un compuesto de ambos.

El seguimiento medio fue de 6 años. Durante él la tasa de internación de causa cardiovascular fue del 8,2% y la mortalidad de cualquier causa fue del 12,6%. Los resultados del seguimiento se ajustaron por edad, sexo, factores de riesgo coronario, duración de la diabetes y presencia de complicaciones macrovasculares y microvasculares, medicación hipoglucemiante y antihipertensiva y número de determinaciones de HbA1c.

Para hospitalización de causa cardiovascular y respecto de la categoría 7-7,4%, tomada como referencia (HR 1), los pacientes con HbA1c  $\leq$  6% tuvieron un HR de 1,68; y aquellos con HbA1c 6-6,4% o con HbA1c 6,5-6,9% tuvieron un HR de 1,18. De igual modo, los pacientes con HbA1c de 8,5-9% tuvieron un HR de 1,58, y con valores  $\geq$  9%, un HR de 1,98. En todos los casos el aumento del riesgo fue significativo.

Para mortalidad, y respecto de la categoría 7-7,4%, los pacientes con HbA1c  $\leq$  6% tuvieron un HR de 1,87; aquellos con HbA1c 6-6,4% tuvieron un HR de 1,45, y con HbA1c 6,5-6,9%, un HR de 1,15. Los pacientes con HbA1c  $\geq$  9% tuvieron un HR de 1,63. En todos estos casos el aumento del riesgo fue significativo.

*Si bien estudios observacionales previos ya habían señalado la existencia de una curva en U para la relación entre HbA1c y eventos en grupos de diabéticos seleccionados (ancianos, pacientes con insuficiencia cardíaca), el que presentamos extiende el hallazgo a una población más amplia. Como todo estudio observacional, en el que la población o la intervención no se adjudican aleatoriamente, es posible que haya mecanismos subyacentes y no considerados que sean responsables de los hallazgos. En todo caso, y si bien pareciera que alcanzar valores de HbA1c  $\leq$  7% se asocia con peor evolución, también es posible que haya pacientes en los que esos valores no sean perjudiciales. Un tratamiento con objetivos individualizados tomando en cuenta data de la diabetes, respuesta a los agentes empleados, función renal, etc., podría ser la opción preferible.*

### Pericarditis con o sin compromiso miocárdico: características clínicas y evolución

Imazio M, Brucato A, Barbieri A, Ferroni F, Maestroni S, Ligabue G, et al. Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement. Results from a multicenter, prospective cohort study. **Circulation** 2013;128:42-9. <http://doi.org/npt>

En numerosas ocasiones se presentan pacientes con un cuadro clínico sugestivo de pericarditis aguda, que suman alguna manifestación de compromiso miocárdico. Se habla entonces de miopericarditis o perimicarditis, y surgen las dudas acerca del manejo debido. Un estudio italiano contribuye a aclarar algunos conceptos.

Entre 2007 y 2011 fueron admitidos en tres centros de referencia en patología pericárdica 486 pacientes. Se hizo diagnóstico de pericarditis aguda (n = 346, el

71,2%) en presencia de al menos dos de estos signos o síntomas: dolor pericárdico, frote pericárdico, elevación difusa del segmento ST o depresión del segmento PR, o el hallazgo de derrame pericárdico nuevo o progresivo. Se diagnosticó miopericarditis (n = 114, el 23,5%) si al cuadro de pericarditis se sumaba elevación de biomarcadores sugestivos de daño miocárdico (troponina T o I o CPK-MB) pero sin evidencia de disfunción ventricular global o segmentaria. El hallazgo de esta última más la clínica de pericarditis y la elevación de biomarcadores llevó al diagnóstico de perimicarditis (n = 26, el 5,3%). En todos los casos se realizó un ecocardiograma, y en aquellos en los que se sospechaba compromiso miocárdico inflamatorio (cambios ECG localizados, cambios del ST-T atípicos para miocarditis, ondas Q, arritmia, elevación de biomarcadores, disfunción ventricular nueva o progresiva) se llevó a cabo una resonancia magnética nuclear (RMN) con gadolinio dentro de las 2 semanas.

Comparados con los pacientes con pericarditis aguda, aquellos con compromiso miocárdico fueron más jóvenes (mediana de edad inferior a 30 años frente a 41 años), más frecuentemente de sexo masculino (71% vs. 54%), con mayor prevalencia de cambios ECG (85% vs. 55%). Aunque de baja incidencia en general, en ellos también fueron más frecuentes la arritmia ventricular (5% vs. 0,3%) y la clínica de insuficiencia cardíaca (11,5% en perimicarditis, 3,5% en miopericarditis, 0% en pericarditis). Entre los pacientes con pericarditis, el 97% presentó dolor, el 55% cambios ECG y solo el 24% frote. El cuadro de inicio simuló un IAM en el 76,4% de los pacientes con compromiso miocárdico, frente al 2,3% de aquellos con pericarditis: en todos ellos se realizó una coronariografía para diagnóstico diferencial. Se hizo una RMN en los 140 pacientes con compromiso miocárdico (en todos ellos hubo realce tardío con gadolinio) y en las 115 pericarditis en las que dicho compromiso se sospechó (en el 90% se verificó realce con gadolinio). En un seguimiento mediano de 3 años no se registraron casos de insuficiencia cardíaca o muerte. Hubo recurrencia del cuadro en el 32% de los casos de pericarditis, frente al 11% en los otros pacientes. En el seguimiento se verificó disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $<$  55%) en el 1% de los casos de pericarditis, el 8% de los casos de miopericarditis y en el 15% de aquellos con perimicarditis.

*Los datos de este registro son valiosos, ya que exponen características diferenciales entre estos cuadros con compromiso pericárdico, ayudan a sospechar aquellos en que se suma afección miocárdica, y señalan el intrínseco buen pronóstico de todos ellos.*

### Riociguat: una nueva opción en el tratamiento de la hipertensión pulmonar

Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of

chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-29. <http://doi.org/npv>

Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-40. <http://doi.org/npw>

En la compleja patogénesis de la hipertensión pulmonar (HTP) desempeña un papel la disminución de la síntesis de óxido nítrico y por ende de la formación de GMPc vía la guanilato ciclasa soluble. Ello se traduce en disminución de la capacidad de vasodilatación. El riociguat forma parte de una nueva familia de agentes terapéuticos que actúan en forma dual: estimulan directamente la guanilato ciclasa soluble e incrementan su sensibilidad al estímulo del óxido nítrico. Al aumentar los niveles de GMPc ejercen acción vasodilatadora, antifibrótica y antiproliferativa. Recientemente se han conocido los efectos de esta droga en el tratamiento de dos grupos de HTP de acuerdo con la clasificación de Dana Point: el grupo 4 (HTP por tromboembolia crónica) y el grupo 1 (hipertensión arterial pulmonar).

El estudio CHEST-1 incluyó pacientes del grupo 4 que a juicio de los médicos tratantes fueran inelégibles para ser sometidos a endarterectomía pulmonar (la terapéutica de elección en estos casos) o en los que esta hubiera fracasado. Debían tener resistencia pulmonar mayor de 300 dinas.seg.cm<sup>-5</sup> y una prueba de la caminata de 6 minutos de entre 150 y 450 metros. Excluyó a pacientes que hubieran recibido tratamiento con bloqueantes de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o análogos de prostaciclina en los 3 meses previos. Fueron adjudicados en forma aleatoria y doble ciego a recibir riociguat o placebo en relación 2:1 durante 16 semanas. El punto final primario fue cambio en la caminata de 6 minutos, y fueron puntos secundarios la variación de parámetros clínicos, hemodinámicos y de NT-proBNP. Se incluyeron 261 pacientes (173 en la rama riociguat, 88 en placebo), con una edad media de 59 años, el 66% mujeres, el 31% en CF II y el 64% en CF III. Al cabo de 16 semanas la media de la caminata de 6 minutos aumentó 39 metros con droga y cayó 6 metros con placebo ( $p < 0,0001$ ); la media de resistencia pulmonar cayó 226 dinas.seg.cm<sup>-5</sup> con droga y aumentó 23 dinas.seg.cm<sup>-5</sup> con placebo ( $p < 0,0001$ ). También fue significativa la diferencia en los valores de NT-proBNP. La incidencia de eventos adversos serios que motivaran el abandono del estudio fue del 2%, similar con droga activa o placebo.

El estudio PATENT-1 incluyó 443 pacientes del grupo 1 (formas idiopática, familiar, asociada con enfermedad del tejido conectivo) con criterios de ingreso similares a los del CHEST-1 y los asignó aleatoriamente a placebo ( $n = 126$ ) o riociguat en dosis de hasta 2,5 mg ( $n = 254$ ) o 1,5 mg ( $n = 63$ ) 3 veces

por día. Aceptó pacientes tratados con bloqueantes de la endotelina o prostanoides por vía oral; excluyó a los tratados con inhibidores de la fosfodiesterasa 5. En el seguimiento de 12 semanas la media de la caminata de 6 minutos aumentó 30 metros y la media de resistencia pulmonar cayó 223 dinas.seg.cm<sup>-5</sup> con droga con la dosis de 2,5 mg 3 veces diarias, frente a caídas de 6 metros y 9 dinas.seg.cm<sup>-5</sup> con placebo ( $p < 0,0001$  en ambos casos). La incidencia de eventos adversos fue significativamente menor con riociguat (1% vs. 6% con placebo).

*Una nueva clase de drogas aparece en el firmamento del tratamiento de la HTP. No queda claro aún si es superior al tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y cuál será, más allá de cambios en la prueba funcional y parámetros hemodinámicos, su repercusión en la evolución natural de la enfermedad. Son necesarios más estudios para esbozar una respuesta.*

### Trombosis valvular protésica: ¿cirugía o trombólisis? Resultados de un metaanálisis

Karthikeyan G, Senguttuvan NB, Joseph J, Devasenapathy N, Bahl VK, Airan B. Urgent surgery compared with fibrinolytic therapy for the treatment of left-sided prosthetic heart valve thrombosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J* 2013;34:1557-66. <http://doi.org/npz>

La trombosis de válvula protésica mecánica (TPM) del lado izquierdo del corazón es una complicación potencial en pacientes pobremente anticoagulados, con consecuencias sumamente graves a muy corto plazo: embolia cerebral o sistémica, insuficiencia cardíaca y muerte. Diferentes guías postulan conductas diversas ante su ocurrencia, desde la fibrinólisis como regla general hasta la cirugía como tratamiento casi excluyente. La falta de resultados de estudios aleatorizados hace más difícil la elección.

Un metaanálisis reciente intenta ayudar a decidir cómo comportarnos. Consideró estudios publicados hasta 2012 que hubieran comparado cirugía de urgencia y trombólisis en pacientes con TPM y que comunicaran la restauración completa de la función valvular y la presencia o ausencia de complicaciones. Debían haber incluido al menos 5 pacientes en cada rama. Se consideraron 7 estudios, con 690 episodios en 598 pacientes. La edad media osciló entre 52 y 63 años, entre el 60% y el 82% eran mujeres y la válvula involucrada fue la mitral entre el 65% y el 95% de los casos. Todos los estudios fueron retrospectivos, y la decisión sobre el tratamiento implementado a discreción de los médicos tratantes. Se empleó cirugía en 446 casos (en 64 de ellos tras haber fracasado la trombólisis, razón por la cual fueron considerados por los autores de los trabajos individuales como pertenecientes a la rama quirúrgica) y trombólisis en 244. Hubo fuerte tendencia a tasa de



éxito mayor con cirugía (86,5% vs. 69,7%, OR 2,53, IC 95% 0,94-6,78;  $p = 0,066$ ). En el grupo quirúrgico la mortalidad fue mayor (13,5% vs. 9%), pero la diferencia no fue significativa (OR 1,95, IC 95% 0,63-5,98;  $p = 0,24$ ). Si hubo diferencia clara en la incidencia de eventos adversos, que fue significativamente menor con cirugía: 1,4% vs. 5% para sangrado mayor, 1,6% vs. 16% para embolia cerebral o sistémica, 7,1% vs. 25,4% para recurrencia de trombosis valvular. No se verificó qué pacientes más graves por sus características basales o cuadro de ingreso hubieran sido preferentemente sometidos a algún tipo de cirugía.

*Este metaanálisis tiene algunas limitaciones derivadas de la naturaleza de los estudios incluidos: observacionales, retrospectivos, con puntos finales no siempre preespecificados y heterogeneidad en los resultados. No puede excluirse que factores confundidores desconocidos sean los responsables de la mejor evolución con cirugía, si bien la diferencia amplia en la tasa de complicaciones embólicas sí parece un dato definitivo. Sugiere que, al menos en centros con experiencia quirúrgica, la cirugía sería preferible a la trombólisis, pero debe reconocerse que estudios aleatorizados (si alguna vez se realizan...) podrían dar una respuesta más categórica.*

### ¿Sirve un programa intensivo de pérdida de peso en la diabetes tipo 2?

The Look-AHEAD Research Group. Cardiovascular effect of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54. <http://doi.org/np3>

En los pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso u obesidad suele recomendarse descenso de peso para mejorar el control glucémico, el perfil de riesgo cardiovascular y disminuir el riesgo de otras patologías relacionadas con la obesidad. Sin embargo, los datos sobre mejora del pronóstico cardiovascular con esta intervención no son concluyentes. El estudio Look AHEAD fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto (pero con adjudicación ciega de eventos) que se planteó responder este interrogante.

Incluyó pacientes con diabetes tipo 2 y un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 25$  en general, y específicamente  $\geq 27$  en los tratados con insulina, con cifras de tensión arterial  $\leq 160$ -100 mm Hg, HbA1c  $\leq 11\%$  y triglicéridos  $\leq 600$  mg/dl. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un programa intensivo de descenso de peso (PIDP) o control. El PIDP consistió en: a) reuniones de apoyo, grupales o individuales, semanales los primeros 6 meses y luego con frecuencia decreciente, b) un objetivo dietético de 1.200 a 1.800 calorías diarias, con  $< 30\%$  provenientes de grasas, c) actividad física moderada a intensa de al menos 175 minutos semanales. El objetivo de la intervención fue alcanzar y mantener

un descenso  $\leq 7\%$  del peso corporal. El grupo control recibió tres sesiones grupales por año entre los años 1 y 4 y luego una anual, enfocadas en consejos sobre dieta y ejercicio y soporte social. Inicialmente el punto final primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no mortal, con un seguimiento previsto de 11,5 años. La tasa baja de eventos hizo que al cabo del segundo año se agregara al punto final la hospitalización por angina y se extendiera el seguimiento a 13,5 años.

Entre 2001 y 2004 se enrolaron 5.145 pacientes (2.570 en PIDP y 2.575 en control). La edad media fue de 58,7 años, casi el 60% eran mujeres, el IMC medio, 36; la media de HbA1c fue 7,3% y el 16% recibía insulina. En septiembre de 2012, tras un seguimiento mediano de 9,6 años, y por haberse concluido en un análisis interino en la futilidad de la intervención, el estudio fue suspendido. Si bien en el transcurso del primer año hubo diferencias notables entre ambos grupos en parámetros metabólicos, de obesidad y capacidad física (p. ej., un descenso de peso del 8,6% en PIDP y de solo el 0,7% en control), al cabo del seguimiento esas diferencias se redujeron francamente, sobre todo por pérdida de lo inicialmente logrado en la rama PIDP. De manera que el efecto promedio neto de la intervención consistió, respecto del control, en un descenso de 0,22 de la HbA1c, de 3,2 cm en la circunferencia de la cintura, del 4% en el peso (y de solo el 2,5% hacia el final del estudio) y un aumento de apenas 0,6 MET en la capacidad de esfuerzo. No hubo diferencia en el punto final primario (1,9% anual en control frente a 1,8% en PIDP) ni en ninguno de sus componentes por separado.

*¿A qué atribuir la falta de diferencias en la evolución entre ambas ramas? Se pueden esbozar diferentes teorías, desde que el tratamiento farmacológico en el grupo control fue tan bueno que volatilizó cualquier posible ventaja del PIDP, hasta que en realidad el objetivo propuesto en esta última rama fue en realidad poco ambicioso. A la luz de los datos del seguimiento da la impresión de que en realidad el fracaso radica en la capacidad de mantener lo ganado al principio. Los resultados no debieran leerse como evidencia de la inutilidad del cambio de estilo de vida en esta población, sino como el fracaso de sostener la motivación en el intento.*

### Predicción de mortalidad en insuficiencia cardíaca: el puntaje MAGGIC

Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404-13. <http://doi.org/npz>

Que se pueda predecir la evolución de pacientes con una enfermedad crónica permite decidir desde la realización

de pruebas diagnósticas hasta la implementación de tratamientos diversos. En el campo de la insuficiencia cardíaca se han desarrollado diferentes reglas de predicción clínica. Presentamos aquí el puntaje MAGGIC, sin duda el más ambicioso en cuanto a su desarrollo y alcance.

Este puntaje se desarrolló en base al metaanálisis de 6 estudios aleatorizados y 24 observacionales, con 39.372 pacientes; el 40,2% de ellos murieron en el seguimiento medio de 2,5 años. Considera 13 variables clínicas de fácil obtención y alta significación estadística lograda merced al gran número de observaciones (la mayor cantidad de pacientes y muertes jamás registrada en una publicación sobre insuficiencia cardíaca).

Las variables incluidas en el puntaje y la puntuación correspondiente son: 1) la FEVI: con un valor de 0 puntos si es  $\geq 40\%$  y que llega hasta 7 si es menor del 20%; 2) la edad: 0 puntos en menores de 55 años, con puntaje creciente a medida que la edad aumenta hasta llegar a 80 años; 3) la tensión arterial sistólica, con puntuación de 0 si es  $\geq 150$  mm Hg, y creciente a medida que la tensión arterial disminuye hasta llegar a menos de 110 mm Hg; 4) el índice de masa corporal, con 0 puntos si es  $\geq 30$ , y valores crecientes hasta llegar a 6 si el valor es inferior a 15; 5) la creatinina, con 0 puntos si su valor es de 1,02 mg/dl o menor, llegando hasta 8 si el valor es  $\geq 2,84$  mg/dl; 6) la clase funcional, desde 0 puntos para la CF I hasta 8 para la CF IV; 7) el sexo masculino, el tabaquismo actual y no estar medicado con inhibidores de la enzima convertidora o antagonistas de la angiotensina II otorgan 1 punto cada uno; 8) la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y que el diagnóstico de insuficiencia cardíaca se haya hecho en los últimos 18 meses dan 2 puntos cada una; 9) la diabetes y no estar tratado con betabloqueantes, 3 puntos cada uno.

Este puntaje tiene como mérito el tener en cuenta el fenómeno de interacción, es decir que algunas variables pronósticas pesan diferentemente según el estrato de otras. Por ejemplo, mayor edad implica siempre peor pronóstico, pero ello es más notable en los pacientes con FEVI más alta. Así, tener 80 años suma 10 puntos si la FEVI es  $< 30\%$ , pero 15 puntos si la FEVI es  $\geq 40\%$ .

El puntaje tiene un valor probable entre 0 y 52 puntos. Un puntaje de 10 implica una mortalidad predicha a los 3 años del 10% y uno de 40, del 84%.

*Es interesante resaltar cómo marcadores pronósticos tradicionales (frecuencia cardíaca, natremia) no forman parte del puntaje, tal vez porque sí están incluidos los antagonistas neurohormonales con los que se encuentran vinculados (la frecuencia cardíaca con el uso de betabloqueantes, la natremia con el de antagonistas del sistema renina-angiotensina). Merece también un comentario el valor que adquiere la presencia de comorbilidades y el estado nutricional.*

*Aunque los autores no consideran necesaria la validación externa de este puntaje, por tratarse de un metaanálisis de estudios suficientemente diversos en su origen y características, con pacientes en todo el rango de fracción de eyección, no puede dejarse de pensar que, más allá de la excelencia metodológica en su confección, deberá demostrarse que la comunidad médica lo encuentra "amigable". La página [www.heartfailurerisk.org](http://www.heartfailurerisk.org) permite calcular el puntaje con los datos del paciente.*

### **Mantener la anticoagulación oral en el perioperatorio de cirugía de marcapasos, mejor que cruzar a heparina: estudio BRUISE CONTROL**

Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013;368:2084-93. <http://doi.org/np2>

Cuando en un paciente anticoagulado debe colocarse un marcapasos (MCP) o un cardiodesfibrilador (CDI), la conducta habitual es suspender la anticoagulación oral y reemplazarla por heparina en el periprocedimiento. Ello implica costos extra en visitas al hematólogo y controles, riesgo de que la transición se traduzca en falta de anticoagulación adecuada durante cierto tiempo, y la posibilidad de hematoma del bolsillo, que cuando es significativo se vincula con riesgo de infección, prolongación de la internación, la necesidad de suspender la anticoagulación o recirugía. El estudio BRUISE CONTROL comparó la estrategia usual con la de continuar el tratamiento con el anti-coagulante oral.

Fue un estudio multicéntrico y simple ciego, en el que pacientes que venían anticoagulados con warfarina por un riesgo anual predicho de tromboembolia  $\geq 5\%$  y en los que debía colocarse en forma programada un MCP o CDI fueron asignados aleatoriamente a dos ramas: a) continuar con warfarina, con una RIN objetivo  $\leq 3$  ( $\leq 3,5$  en aquellos con válvula protésica) durante el periprocedimiento, o b) suspender la warfarina 5 días antes de la colocación, e iniciar 3 días antes anticoagulación con heparina sódica (hasta 4 horas antes de la colocación) o heparina de bajo peso (hasta la mañana del día previo al procedimiento). El punto final primario fue la incidencia de hematoma significativo del bolsillo. Para evitar sesgo en la adjudicación de eventos, ya que la administración de ambos tratamientos no se hizo en forma ciega, el grupo médico responsable del manejo preoperatorio y de la cirugía fue diferente del encargado del seguimiento posoperatorio.

En la rama heparina se empleó la de bajo peso en el 90% de los casos. La mediana de RIN el día de la cirugía fue de 1,2 en la rama heparina y de 2,3 en la rama warfarina. Cuando se habían incluido 681 pacientes, el estudio se suspendió debido a que el segundo análisis

interino evidenció que el punto final primario se había alcanzado en el 3,5% de los casos en la rama warfarina y en el 16% en la rama heparina (RR 0,19, IC 95% 0,10-0,36;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencia significativa en la incidencia de eventos embólicos o muerte.

*Los resultados de este estudio son en cierto sentido inesperados, porque desafían nuestro “sentido común” y la inercia de nuestro comportamiento médico. La posibilidad de que continuar con anticoagulación plena*

*desnude cualquier posibilidad de sangrado en la cirugía y favorezca su resolución inmediata, mientras que un estado de coagulación normal impida la detección temprana de este fenómeno, que se hará notable solo cuando la anticoagulación se reanude, es mencionada por los autores como una razón posible. Más allá de la explicación, la evidencia luce lo suficientemente rotunda como para justificar un cambio en las guías de práctica y el hacer cotidiano.*