

JORGE THIERER<sup>MTSAC</sup>

### Antialdosterónicos en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada: ¿hay razón para emplearlos? Estudio TOPCAT

Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clagget B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-92. <http://doi.org/sq6>

Los antagonistas neurohormonales reducen la mortalidad en el contexto de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección deprimida (ICFED). En cambio, en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP), los resultados distan de ser los mismos. En diferentes estudios aleatorizados, inhibidores de la enzima convertidora y antagonistas de la angiotensina II no mejoraron el pronóstico. La hipótesis de que ello ocurriría con el antagonismo de la aldosterona motivó la realización del estudio TOPCAT.

Se incorporaron pacientes con al menos un signo y un síntoma de insuficiencia cardíaca (IC), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\geq 45\%$ , tensión arterial sistólica  $< 140$  mm Hg (o  $\leq 160$  mm Hg si eran hipertensos tratados con al menos tres drogas) y que cumplieran una de estas condiciones: internación por IC en el año previo o valores elevados de BNP ( $\geq 100$  pg/ml) o NT-proBNP ( $\geq 360$  pg/ml). Se asignaron aleatoriamente a espirolactona (E) desde 15 mg/día hasta un máximo de 45 mg/día o a placebo. El punto final primario fue un compuesto de muerte de causa cardiovascular, paro cardíaco resucitado o internación por IC.

Se incluyeron 3.445 pacientes de seis países (entre ellos, 123 de la Argentina), con medianas de edad y FEVI de 68,7 años y 56%, respectivamente. El 71,5% se incluyó por haber tenido una internación en el año previo y el 28,5% restante, por elevación de los valores de péptidos natriuréticos. La dosis media de E fue de 25 mg diarios. En seguimiento medio de 3,3 años no hubo diferencia en el punto final primario: 5,9% anual con E vs. 6,6% anual con placebo [HR 0,89, IC 95% 0,77-1,04;  $p = 0,14$ ]. Analizando por separado cada uno de los integrantes del punto final primario se vio falta de diferencia en la muerte de causa cardiovascular (2,8% vs. 3,1%, HR 0,89, IC 95% 0,73-1,12;  $p = 0,35$ ) y, en cambio, una diferencia significativa para la internación por IC (3,8% vs. 4,6%, HR 0,83, IC 95% 0,69-0,99;  $p = 0,04$ ). En el análisis de subgrupos, sobre 22 comparaciones planeadas, solo se encontró diferencia según el origen de la inclusión en el estudio: la E no redujo el punto final primario en los que ingresaron por internación previa por IC (HR 1,01, IC 95% 0,84-1,21;  $p = 0,92$ ), pero sí en aquellos ingresados por elevación de los péptidos natriuréticos (HR 0,65, IC 95% 0,49-0,87;  $p = 0,003$ ). De igual modo, la intervención pareció

efectiva en los pacientes ingresados en América, pero no en los de Europa Oriental (casi todos incluidos por internación en el año precedente). Como en otros estudios, el uso de E se asoció con más hiperpotasemia y menos hipopotasemia.

*El estudio TOPCAT confirma lo que suponíamos: siendo la ICFEP una entidad propia de gente añosa, con una tasa elevada de comorbilidades, era poco esperable que una única intervención dirigida a antagonizar la activación neurohormonal (apenas uno de los mecanismos involucrados, y muchas veces no el más importante) pudiera mejorar sensiblemente el pronóstico. Las diferencias en los resultados según la causa de ingreso no tiene explicación clara: los pacientes incluidos no por internación previa, sino por valores elevados de BNP y NT-proBNP eran en promedio 6 años mayores con función renal ligeramente peor y potasemia ligeramente inferior, pero ninguno de estos criterios fue a su vez un predictor de mejor respuesta. Considerando la posibilidad de más complicaciones cuanto mayores son la edad y la disfunción renal y que, en el mejor de los casos, solo se evitó menos de una internación al año por IC por cada 100 pacientes, abstenerse de emplear antialdosterónicos regularmente en la ICFEP parece una opción sensata. Análisis más exhaustivos con datos aún no presentados podrían ayudar a definir si existe un subgrupo de pacientes en quienes considerar su uso.*

### La terapia de desnervación renal no logra en los pacientes con hipertensión resistente los resultados esperados: estudio SIMPLICITY-HTN 3

Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-401. <http://doi.org/sq7>

Se entiende que la activación del sistema nervioso simpático es crucial en la fisiopatogenia de la hipertensión arterial (HTA), y fundamentalmente de los cuadros graves. Hasta tal punto ello es así que hace décadas se planteaba la simpaticectomía como alternativa terapéutica para casos refractarios. En los últimos años se desarrolló la técnica de desnervación renal, y estudios autocontrolados o con control no seleccionado aleatoriamente sugirieron que es una opción en casos de HTA grave refractaria, por haberse evidenciado en ellos un descenso significativo de las cifras tensionales.

El estudio SIMPLICITY-HTN 3 seleccionó pacientes con HTA grave resistente (TA sistólica  $\geq 160$  mm Hg en consultorio y  $\geq 135$  mm Hg en monitoreo ambulatorio de 24 horas) pese al empleo de al menos tres drogas en dosis adecuadas, de las cuales una debía ser un diurético. Fueron criterios de exclusión la HTA secundaria, más de una hospitalización por HTA en el último año y,

en la arteria renal, estenosis > 50%, diámetro > 4 mm, segmento tratable < 20 mm de longitud o la presencia de aneurisma.

Todos los pacientes fueron sometidos a angiografía renal, pero la desnervación por radiofrecuencia se llevó a cabo aleatoriamente en una relación 2:1, es decir que de cada 3 pacientes 2 fueron realmente intervenidos y el restante fue control *sham* (palabra que puede traducirse, entre otras, como falso, fingido, ficticio). Se mantuvo el ciego para los pacientes y los que determinaron en el seguimiento las cifras de TA. Fueron puntos finales de eficacia: el primario, el cambio medio de TA sistólica en consultorio a los 6 meses en la rama activa en comparación con el control, con un margen de superioridad de 5 mm Hg; y el secundario, el cambio en la media de TA sistólica en el monitoreo ambulatorio comparando intervención con control a los 6 meses, con un margen de superioridad de 2 mm Hg. Fue punto final primario de seguridad un compuesto de muerte de cualquier causa, embolia con daño de órgano blanco, insuficiencia renal terminal, crisis hipertensiva dentro de los 30 días, complicaciones vasculares o nueva estenosis de la arteria renal > 70%.

Se incluyeron 535 pacientes con una edad media de 57,3 años y un promedio de cinco medicaciones antihipertensivas, cuatro de ellas en dosis máxima. A los 6 meses no hubo diferencia en los puntos finales de eficacia: ni en el primario (caída de 14,1 mm Hg  $\pm$  23,9 mm Hg en tratamiento activo *vs.* 11,7  $\pm$  25,9 mm Hg en el control, para una diferencia entre ambos de solo 2,4 mm Hg;  $p = 0,26$ ) ni en el secundario (caída de 6,7 mm Hg  $\pm$  15,1 mm Hg en tratamiento activo *vs.* 4,8  $\pm$  17,2 mm Hg en el control, para una diferencia entre ambos que no llegó a los 2 mm Hg esperados;  $p = 0,98$ ). La tasa de eventos adversos fue baja: 1,4% con tratamiento activo, 0,6% en el control.

*Los estudios que previamente demostraron efecto claro de la desnervación renal fueron de dos tipos: a) no aleatorizados autocontrolados: en los que es posible que la mejoría se debiera al fenómeno de regresión a la media, esperable cuando se hacen mediciones repetidas; b) aleatorizados controlados, pero no ciegos. Este estudio demuestra la importancia de que la asignación de la intervención sea aleatorizada y la determinación de eventos, ciega. Pone en entredicho la importancia de la activación simpática en la fisiopatogenia de la HTA grave resistente. Plantea la importancia del efecto placebo, reforzando la idea de que hay influencia del sistema nervioso sobre la TA. No debe descartarse que los pacientes control pudieron haber adherido a la medicación y dieta en forma más estricta, convencidos de haber recibido un tratamiento invasivo eficaz. Un dato llamativo fue que la intervención fue inefectiva en pacientes de raza negra y efectiva en el resto ( $p = 0,09$  para interacción), expresión de que diversos mecanismos y respuesta al tratamiento pueden esperarse en diferentes pacientes. Este estudio enfría el entusiasmo por la desnervación renal, y obliga a esperar análisis o estudios adicionales para saber si se debe recomendar, y a quién.*

### Frecuencia cardíaca elevada: un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca

Opdahl A, Ambale Venkatesh B, Fernandes VR, Wu CO, Nasir K, Choi EY, et al. Resting heart rate as predictor for left ventricular dysfunction and heart failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). **J Am Coll Cardiol** 2014;63:1182-9. <http://doi.org/f2q426>

La frecuencia cardíaca en reposo (FCR) elevada se vincula con la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad cardíaca y no cardíaca. Desde el punto de vista fisiopatológico, la FCR es relacionada con la prevalencia de hipertensión arterial, diabetes y aterosclerosis. Nueva evidencia demuestra ahora su asociación con la incidencia de insuficiencia cardíaca (IC).

El estudio observacional MESA incorporó, entre los años 2000 y 2002, a 6.814 personas de 45 a 84 años, de diferentes etnias, libres de enfermedad cardiovascular al momento de la inclusión, de seis comunidades de los Estados Unidos. Se realizó en ellos una resonancia magnética cardíaca (RMC), que se repitió en un subgrupo a los 5 años. El estudio estuvo dirigido a explorar la asociación de variables basales clínicas y paraclínicas con el desarrollo de enfermedad aterosclerótica y eventos de distinta índole.

Este subestudio hace hincapié en la FCR basal y su relación con la incidencia de IC clínica y la aparición de disfunción ventricular. Consideró 5.000 personas con RMC técnicamente evaluable. Fueron divididas en cuartiles según la FCR: 36-56, 57-62, 63-69 y 70-130 latidos/minuto. Se definió la incidencia en el seguimiento de IC clínica. En 942 participantes con RMC repetida a los 5 años se evaluó el cambio en la FEVI y en el *strain* circunferencial, como expresión de variación en la contractilidad.

Comparados con los individuos del cuartil más bajo (FC media de 52  $\pm$  4 latidos/minuto), los del cuartil mayor (FC media de 76  $\pm$  6 latidos/minuto) fueron más frecuentemente mujeres y diabéticos, con cifras mayores de índice de masa corporal y tensión arterial diastólica, y FEVI y *strain* circunferencial ligeramente inferiores. En seguimiento mediano de 7 años, el 2,2% desarrolló IC. Ajustando por covariables demográficas, factores de riesgo coronario, tratamiento y variables ecocardiográficas, la FCR fue un predictor independiente de la incidencia de IC. Cada incremento de 1 latido/minuto significó un aumento de riesgo del 4% (IC 95% 2%-6%); considerados los cuartiles de FCR como categorías, y respecto del cuartil más bajo, el HR ajustado fue para el cuartil 2 de 2,62 (IC 95% 1,41-4,87), para el cuartil 3 de 2,57 (IC 95% 1,36-4,89) y para el cuartil más alto de 3,76 (IC 95% 2-7,07). La FCR fue predictor de IC independientemente de la incidencia de enfermedad coronaria o enfermedad pulmonar obstructiva, y se vinculó linealmente con la caída de la FEVI y el estrés circunferencial.

*Ya es conocido el cuadro de taquicardiomiopatía, en el que la FC persistentemente elevada, en general en el contexto de arritmia supraventricular, puede*

generar deterioro de la función ventricular. El trabajo que presentamos va un paso más allá: demuestra que en personas libres de IC, una FRC "normal" (recordemos que la media de FC en el cuartil más alto fue de  $76 \pm 6$  latidos/minuto) incrementa su incidencia. La FC creciente se asocia con mayor activación neurohormonal e inflamatoria; y patologías como anemia, hipertiroidismo, enfermedad respiratoria y disfunción renal, que predisponen a la IC. Pero, además, la FC elevada genera por sí efectos perjudiciales: incremento de la carga hemodinámica, alteración de la geometría arterial, aumento del estrés de fricción, y del consumo miocárdico de  $O_2$  (con mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica e isquemia); y por otra parte, disrupción de la matriz extracelular, pérdida de miocitos, depleción de fosfatos de alta energía y desmanejo del calcio. Seguramente varios mecanismos coexistentes explican los hallazgos del estudio. El análisis multivariado parece querer establecer una relación causal, pero no es posible afirmarlo con certeza. Y un interrogante queda flotando: ¿la FRC debería ser un objetivo terapéutico en prevención primaria, como lo son otros factores de riesgo?

**Los factores de riesgo coronario se asocian con deterioro cognitivo ya en la edad media de la vida**  
Yaffe K, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Hoang TD, Launer LJ, Whitmer R, et al. Early adult to midlife cardiovascular risk factors and cognitive function. *Circulation* 2014;129:1560-7. <http://doi.org/sq8>

La relación entre factores de riesgo coronario (FRC) en la edad media de la vida y el deterioro cognitivo en edad avanzada se ha demostrado en numerosos estudios observacionales. Pero ¿es esa relación más precoz, de manera que mayor prevalencia de FRC en personas jóvenes y mayor carga acumulada a lo largo de los años se traduce en peor función cognitiva ya en la madurez?

El estudio CARDIA incluyó, entre 1985 y 1986, 5.115 personas de entre 18 y 30 años, de cuatro ciudades estadounidenses. Se determinaron los valores basales y en mediciones repetidas a lo largo de los años de la tensión arterial (TA), glucemia en ayunas y colesterol plasmático. El seguimiento previsto fue de 25 años, y en la última visita se realizaron tres tests cognitivos que exploran memoria, atención, velocidad psicomotriz y función ejecutiva.

El subestudio que presentamos incluye a las 3.381 personas que completaron los 25 años de seguimiento, tuvieron al menos dos mediciones de los FRC y realizaron los tests cognitivos. Su edad media era de 50 años y el 84% tenía un nivel educativo mayor que el secundario. Las medias de TA sistólica y diastólica, glucemia y colesterolemia eran de 119,7 y 74,8 mm Hg, 99,5 y 192,1 mg/dl, respectivamente.

En el análisis ajustado por edad, sexo, raza y educación, mayor carga de TA sistólica se asoció con peores resultados de los tres tests, y mayor carga de TA diastólica se asoció negativamente con todos los parámetros

cognitivos excepto memoria verbal. Un ajuste ulterior por diabetes, tabaquismo e índice de masa corporal no varió los resultados.

Los efectos acumulativos de la glucemia mostraron también asociación con peores resultados en los tests, pero al ajustar por diabetes se perdió la significación estadística. En el caso del colesterol, la asociación fue menos consistente: en el análisis multivariado solo presentó relación estadísticamente significativa con la memoria verbal.

Si bien en el análisis no ajustado se relacionó con deterioro cognitivo la exposición a los FRC en todo el rango de las mediciones de ellos, tras el ajuste por edad, sexo, raza y educación la asociación solo fue significativa para los valores de TA sistólica  $\geq 120$  mm Hg, TA diastólica  $\geq 80$  mm Hg, glucemia en ayunas  $\geq 100$  mg/dl y colesterol  $\geq 200$  mg/dl.

Los mecanismos por los cuales los FRC pueden afectar la función cognitiva son variados: inflamación, estrés oxidativo, promoción de isquemia y daño estructural cerebral (se ha señalado su vinculación con mayor deposición de sustancia amiloide) fundamentalmente a nivel subcortical. Este estudio tiene como limitación el hecho de que no hubo una determinación basal de la cognición, por lo que no puede establecerse la relación de los FRC con los cambios en ella. El efecto de cada FRC por separado fue pequeño, pero la coexistencia de dos o más de ellos señala, como para los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, un grupo de mayor riesgo. El gran mérito de la publicación es el de señalar que el efecto perjudicial se inicia en etapa temprana, es evidenciable ya en personas en edad media de la vida y es mayor cuanto mayor es la exposición. Otra razón más para insistir en las medidas de prevención y control de los FRC.

**¡A caminar! Posible asociación de la actividad física con mejor pronóstico en pacientes con intolerancia a la glucosa. Un subestudio de NAVIGATOR**

Yates T, Haffner SM, Schulte PJ, Thomas L, et al. Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis. *Lancet* 2014;383:1059-66. <http://doi.org/qpv>

Las modificaciones en la dieta y mayor actividad física disminuyen la incidencia de diabetes en individuos de riesgo alto con intolerancia a la glucosa. No estaba claro hasta ahora que en pacientes como estos la actividad física más intensa se tradujera en menor riesgo cardiovascular. Un análisis *post hoc* del estudio NAVIGATOR viene a aportar evidencia en este sentido.

NAVIGATOR fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo con un diseño factorial  $2 \times 2$ , en el que pacientes con intolerancia a la glucosa, de 50 años o más y con enfermedad cardiovascular, o de 55 años o más y con al menos algún factor de riesgo adicional, fueron asignados a recibir nateglinide, valsartán, ambos o ninguno. Incluyó 9.306 pacientes entre

2002 y 2004 y tuvo un seguimiento medio de 6 años. Todos los pacientes fueron incluidos en un programa destinado a modificar su estilo de vida, con el objetivo de reducir su peso un 5% o más y realizar al menos 150 minutos de actividad física por semana. Se entregó a los pacientes un podómetro para que lo usaran durante 7 días consecutivos, a fin de medir la cantidad de pasos dados por día, en una determinación basal y otra al año. Se consideró como punto final un combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no mortales. Se consideró cambio en la actividad física a la diferencia entre el promedio de los pasos diarios dados a los 12 meses y la determinación inicial.

Quedaron definidos cuatro grupos: los que en el año disminuyeron la actividad  $\geq 1.500$  pasos/día, los que disminuyeron 0-1.500 pasos/día, los que aumentaron 1 a 1.500 pasos/día y los que aumentaron  $> 1.500$  pasos/día. Se exploró el valor pronóstico de este cambio para el punto final primario, ajustando por características basales demográficas, clínicas y de laboratorio, tratamiento adjudicado en el estudio, tratamiento farmacológico adicional, índice de masa corporal basal y su cambio a los 12 meses, cambios en el filtrado glomerular e incidencia de angina inestable al año.

Como no se contó con los datos basales de actividad ambulatoria en el 25% de los casos, y de la actividad a los 12 meses en el 45%, los datos faltantes fueron imputados por complejos procedimientos estadísticos. El análisis presentado incluye datos de 9.018 pacientes. En la cohorte completa no hubo variación significativa de la actividad ambulatoria, pero lógicamente hubo dentro de la cohorte quienes aumentaron, mantuvieron o disminuyeron su actividad. El análisis multivariado demostró que ya la determinación basal de actividad tenía valor pronóstico: el HR para el punto final primario por cada diferencia de 2.000 pasos diarios adicionales fue de 0,90 (IC 95% 0,84-0,96;  $p = 0,002$ ); y un cambio en la actividad que representara un aumento respecto del basal, de 2.000 pasos al año se asoció con un HR de 0,92 (IC 95% 0,86-0,99;  $p = 0,035$ ). Cada una de las determinaciones tuvo valor pronóstico independiente.

*Los resultados del estudio son plausibles desde el punto de vista fisiopatológico, ya que el ejercicio atenúa la resistencia a la insulina y la activación neurohormonal e inflamatoria. Avanza respecto de otros por haber objetivado la actividad física, y por la cuidadosa y bastante completa consideración de las características basales de los pacientes. Son limitaciones para considerar: a) la estrategia de imputación en una proporción alta de los casos (por lo que los valores del número de pasos no son los reales, sino los predichos por ecuaciones complejas, en base a las características basales y evolución de cada uno); b) que los pacientes no eran ciegos a la determinación del podómetro y conocer sus resultados podría traducirse en cambios en otras conductas que coadyuvaran al mejor pronóstico; y c) por tratarse de datos observacionales, no puede excluirse completamente que la diferente evolución se deba, al*

*menos parcialmente, a factores no considerados. Hasta tanto contemos con datos de estudios aleatorizados, esta es la mejor evidencia disponible respecto de la actividad física y su relación con el pronóstico en intolerantes a la glucosa. Aun cuando no es definitiva, por las razones expuestas creemos que basta para la recomendación del título.*

### **Aumento del índice de masa corporal y relación con eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.**

#### **Metaanálisis de 97 estudios en 1.800.000 pacientes**

Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. **Lancet** 2014;**383**:970-83. <http://doi.org/f2qmmj>

El aumento del índice de masa corporal (IMC) que se traduce en sobrepeso [IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) entre 25 y  $< 30$ ] y obesidad (IMC $\geq 30$ ) es un factor de riesgo claro para la ocurrencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Gran parte de sus efectos nocivos son mediados por la hipertensión arterial (HTA), el aumento del colesterol y alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado asociados. Si bien hay medidas claras para combatir la HTA y descender las cifras de colesterol, con capacidad para mejorar el pronóstico vascular, no sucede lo mismo con la obesidad. Las dietas no parecen efectivas a largo plazo, las medidas farmacológicas en general no tienen un perfil de seguridad adecuado y la cirugía se reserva para pacientes graves.

En este trabajo se realizó un análisis de 97 estudios prospectivos de cohorte llevados a cabo entre 1948 y 2005 en diferentes países de Asia, Europa, América y Oceanía, con 1.800.000 participantes. Todos ellos tuvieron determinación basal del IMC y de al menos uno de los mediadores de riesgo vinculados con él (TA, colesterol o glucosa, medidos en forma continua o categórica) y determinación de eventos coronarios y accidente cerebrovascular (ACV) en seguimiento de al menos 1 año. Se excluyó a los que tuvieran IMC  $< 20$ . El análisis se ajustó por edad, sexo, tabaquismo y por factores adicionales según los datos disponibles en cada cohorte.

La mediana de seguimiento fue de 13,3 años, con rango entre 2,7 y 55,7 años. Cada incremento de 5 puntos en el IMC se asoció con un HR ajustado de 1,27 (1,23-1,31) para evento coronario y de 1,18 (IC 95% 1,14-1,22) para ACV. Ajustar por HTA llevó el HR para evento coronario a 1,19 (IC 95% 1,16-1,22) y el HR para ACV a 1,06 (IC 95% 1,03-1,09). El ajuste por disglucemia llevó el HR para evento coronario a 1,23 (IC 95% 1,19-1,27) y el HR para ACV a 1,13 (IC 95% 1,09-1,18). Ajustar por los tres mediadores llevó el HR para evento coronario a 1,15 (IC 95% 1,12-1,18) y el HR para ACV a 1,04 (IC 95% 1,01-1,08). El sobrepeso se asoció con un exceso de riesgo del 26% para evento coronario y del 13% para ACV, y el ser obeso, del 69% y el 47%, respectivamente.

La HTA explicó un 31% del riesgo coronario que acarrea la obesidad y el 65% del riesgo de ACV. Los tres mediadores conjuntos, el 46% del riesgo coronario y el 76% del riesgo de ACV cuando el IMC se exploró en forma continua. En caso de sobrepeso, los tres mediadores conjuntos explicaron el 50% del riesgo coronario y el 98% del riesgo de ACV; en los obesos, el 44% del riesgo coronario y el 69% del riesgo de ACV. Ello implica que el riesgo *per se* debido al aumento del IMC, independientemente de los mediadores, es mayor cuanto mayor es el exceso de peso.

*Este metaanálisis tiene el enorme mérito de haber considerado estudios llevados a cabo en diferentes poblaciones a lo largo de casi 60 años, con un número de observaciones que asegura precisión al cuantificar el riesgo. Permite definir la contribución del aumento del IMC al mal pronóstico vascular independientemente de los factores de riesgo conocidos, que, en rigor de verdad, solo pueden ser considerados mediadores si su aparición es posterior a la del aumento del IMC. Confirma el papel fundamental de la HTA en la génesis del ACV, pero enciende una luz de alarma al demostrar que en sobrepeso y obesidad la mitad del riesgo coronario se puede atribuir a dichas condiciones. Queda claro que para bajar el riesgo cardiovascular, evitar engordar y mantener el peso adecuado es vital, considerando la falta de éxito de muchas de las estrategias que se adoptan para adelgazar.*

### **Nuevos anticoagulantes: eficacia y seguridad. Metaanálisis de los cuatro grandes estudios aleatorizados en el contexto de fibrilación auricular no valvular**

Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. **Lancet** 2014;383:955-62. <http://doi.org/f2qmmh>

De los nuevos anticoagulantes orales (NACO) son cuatro los que se han comparado con warfarina (W) en el contexto de la fibrilación auricular (FA) no valvular: un inhibidor directo de la trombina, dabigatrán (D) en el estudio RE-LY, y tres inhibidores del factor Xa: apixabán (A) en el estudio ARISTOTLE, rivaroxabán (R) en el estudio ROCKET AF y edoxabán (E) en el estudio ENGAGE. Ahora, la publicación de un metaanálisis de los cuatro estudios viene a cuantificar con exactitud el efecto de los NACO sobre la evolución de los pacientes.

Considera 42.411 pacientes con NACO y 29.272 con W. En forma global, la edad media de los pacientes fue de 71,5 años y la prevalencia de mujeres de casi el 38%, sin gran variación entre los estudios. Respecto del puntaje CHADS2 basal, sí se verificaron diferencias: en forma global presentaron un valor 0-1 el 17% de los pacientes, pero mientras en RE-LY y ARISTOTLE la cifra osciló según la rama entre 31% y 34%, fue de 0% en ROCKET y < 1% en ENGAGE. La mediana de tiempo en rango terapéutico (TRT) para los pacientes de la

rama W fue del 65%, pero en ROCKET fue del 58%, y osciló entre el 66% y el 68% en los otros tres estudios.

Como se recordará, en el RE-LY se evaluaron dos dosis diarias de D: 150 mg y 110 mg cada 12 horas; y en el ENGAGE también se consideraron dos esquemas: 60 mg o 30 mg diarios de E. Los otros dos estudios evaluaron una única dosis del NACO respectivo. Para evitar mezclar los efectos de las dosis altas y bajas, se hicieron dos análisis: en ambos se consideraron, comparados con W, las dosis únicas de A y R; en uno además se tomaron en cuenta las ramas de dosis alta de D y E y en el otro, las dosis bajas.

a) Análisis de A, R, y dosis altas de D y E: comparados con W, los NACO generaron disminución del punto final primario de accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica: RR 0,81 (IC 95% 0,73-0,91;  $p < 0,0001$ ). Ello se logró a expensas del ACV hemorrágico (RR 0,49, IC 95% 0,38-0,64;  $p < 0,0001$ ) sin reducción del ACV isquémico. Se verificó reducción de la mortalidad total (RR 0,90, IC 95% 0,85-0,95;  $p = 0,0003$ ) y de la hemorragia intracraneal (RR 0,48, IC 95% 0,39-59;  $p < 0,0001$ ). No hubo heterogeneidad para estos resultados entre los estudios individuales. Se verificó aumento del sangrado gastrointestinal (RR 1,25, IC 95% 1,01-1,55;  $p = 0,043$ ), pero hubo al mismo tiempo tendencia a reducción del sangrado total (RR 0,86, IC 95% 0,73-1,00;  $p = 0,06$ ), con fuerte heterogeneidad entre los estudios: reducción franca con A y E, falta de efecto con D y R.

No hubo diferencia significativa en la eficacia de los NACO respecto de W según la edad dicotomizada en 75 años, el género, la función renal, el puntaje CHADS2 o que el TRT de los tratados con W fuera < 66% o  $\geq 66\%$ . Esta última condición sí influyó en la reducción del sangrado, significativa en los centros en los que el TRT era < 66% y no en aquellos con un valor mayor.

b) Análisis de A, R, y dosis bajas de D y E: comparados con W, los NACO no disminuyeron el punto final primario de ACV y embolia sistémica (RR 1,03, IC 95% 0,84-1,27;  $p = 0,74$ ). Hubo sí reducción del ACV hemorrágico (RR 0,33, IC 95% 0,23-0,46;  $p < 0,0001$ ), pero aumento del riesgo de ACV isquémico (RR 1,28, IC 95% 1,02-1,60;  $p = 0,045$ ) y de infarto agudo de miocardio (RR 1,25, IC 95% 1,04-1,50;  $p = 0,019$ ). Se constató reducción de la mortalidad total (RR 0,89, IC 95% 0,83-0,96;  $p = 0,003$ ) y de la hemorragia intracraneal (RR 0,31, IC 95% 0,24-0,41;  $p < 0,0001$ ). No se verificó aumento del sangrado gastrointestinal y hubo fuerte tendencia a reducción del sangrado total (RR 0,65, IC 95% 0,43-1,00;  $p = 0,05$ ).

Análisis de sensibilidad considerando solo los inhibidores del factor Xa arrojaron resultados similares.

*Este metaanálisis entrega certeza sobre hallazgos esbozados en los estudios individuales, y ofrece algunas novedades. Aunque fue punto final secundario de los estudios, tanto considerando las dosis altas de D y E como las bajas junto con las dosis únicas de A y R, se demuestra reducción de la mortalidad total de alrededor del 10%. Se confirma que el efecto fundamental de los*

*NACO es reducir el riesgo de ACV hemorrágico respecto de W, a la mitad si se consideran en el análisis las dosis altas de D y E, a un tercio al considerar las bajas. En cambio, no son mejores que la W para reducir el ACV isquémico, e incluso al considerar las dosis bajas de D y E pueden aumentar su incidencia y, paralelamente, la de infarto de miocardio. Un capítulo vital es el de la seguridad: más allá del aumento de sangrado gastrointestinal al tomar en cuenta las dosis altas de D y E, hay fuerte tendencia a reducir el sangrado total. La edad y la función renal no aparecen como limitantes de la eficacia de los NACO. Puede plantearse entonces el empleo de A, R, y D o E en dosis altas, reservando D o E en dosis bajas para aquellos pacientes en los que se presume riesgo alto de sangrado.*

### **La elevación de la troponina T señala peor pronóstico en pacientes con enfermedad vascular periférica**

Linnemann B, Sutter T, Herrmann E, Sixt S, Rastan A, Schwarzwaelder U, et al. Elevated cardiac troponin T is associated with higher mortality and amputation rates in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1529-38. <http://doi.org/f2rdp9>

La troponina T elevada (TnTE) señala peor pronóstico en diferentes situaciones clínicas (síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, tromboembolia de pulmón, entre otras) y también en la población general. La publicación que presentamos remarca su importancia en el contexto de la enfermedad vascular periférica sintomática (EVPS).

Se trata de un estudio retrospectivo de pacientes que a lo largo de 2007 fueron admitidos en un único centro de Alemania para revascularización endovascular periférica urgente o electiva. Se excluyó a los que hubieran presentado cuadros clínicos o procedimientos que causaran aumento de la troponina T (TnT) en los últimos 14 días. Se midió al ingreso TnT de cuarta generación y se definió TnTE a un valor > 0,01 ng/ml. Se hizo seguimiento a 12 meses. El punto final primario fue muerte o amputación.

Quedaron definidos 1.041 pacientes, con edad media de 70,7 ± 10,8 años, el 62,7% hombres. Se detectó

TnTE en el 21,3% de los pacientes, que comparados con el resto fueron más añosos, hombres, diabéticos y con peor función renal. En los pacientes con TnTE, la EVPS fue más grave y el compromiso más distal; el 75,7% de ellos presentaban isquemia crítica de los miembros frente al 30,5% en los pacientes con TnT normal.

En el seguimiento de 1 año la mortalidad fue del 31,7% con TnTE frente al 3,9% con TnT normal, HR no ajustado de 9,87, IC 95% 6,49-15; p < 0,001. Ajustando por edad, función renal, tabaquismo, diabetes, isquemia crítica de los miembros y excluyendo a los pacientes con cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia, el HR fue de 8,14 (IC 95% 3,77-17,6; p < 0,001). Es interesante señalar que en los pacientes con TnTE también fue mayor la tasa de amputación al año: 10,1% vs. 2,4% (HR no ajustado de 4,92, IC 95% 2,68-9,03; p < 0,001). Ajustar por las variables ya citadas, excepto el ECG, hizo que la relación de riesgo para amputación mostrara solo tendencia (HR 1,86, IC 95% 0,92-3,74; p = 0,08), pero tras un ajuste ulterior por los cambios electrocardiográficos se recuperó la significación estadística, con HR de 3,71, IC 95% 1,33-10,3 p = 0,012.

*Dada la fuerte asociación de enfermedad coronaria con EVP, surge como primera explicación la suposición de más inflamación y apoptosis, isquemia silente y oclusión de pequeños vasos coronarios en los pacientes con más EVP, y por ende mayor prevalencia de TnTE. Podríamos suponer que en la EVPS más grave (con mayor riesgo de amputación) hay más sufrimiento miocárdico (expresado por la TnTE), y por ende mayor mortalidad. Una explicación adicional, posible tal vez en alguno de los casos, es que en algunas miopatías esqueléticas o rabdomiólisis puede liberarse TnT de origen muscular a la circulación; en este caso, la TnTE podría expresar daño muscular grave por la EVP y explicar así el mayor riesgo de amputación. El carácter retrospectivo y unicéntrico del trabajo le resta algo de fortaleza a los hallazgos; los IC 95% son amplios, reduciendo la precisión de la estimación. De cualquier manera hay un mensaje que no debe desecharse: hay más contacto entre las coronarias y las arterias de los miembros inferiores de lo que creemos.*

REV ARGENT CARDIOL 2014;82:261-266. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v82.i3.4501>