

JORGE THIERER^{MTSAC}

Hipertensión arterial como causa de enfermedad cardiovascular: un registro poblacional de más de un millón de pacientes

Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;**383**:1899-911. <http://doi.org/f2r45b>

Es conocida la asociación de la hipertensión arterial (HTA) con la muerte de etiología coronaria y por accidente cerebrovascular (ACV). No existe la misma información respecto del vínculo con otras patologías cardiovasculares y su implicación pronóstica. Mediante un programa que permite obtener datos longitudinales de registros médicos electrónicos en Inglaterra, los autores del trabajo que presentamos accedieron a información de pacientes de atención primaria atendidos entre 1997 y 2010, con edad ≥ 30 años, libres de enfermedad cardiovascular. Se consideró que tenían HTA si su tensión arterial (TA) era $\geq 140/90$ mm Hg, si tenían diagnóstico previo o estaban medicados con drogas antihipertensivas; se definió HTA sistólica aislada a la tensión arterial sistólica (TAS) ≥ 140 mm Hg con tensión arterial diastólica (TAD) < 90 mm Hg, e HTA diastólica aislada a la TAD ≥ 90 mm Hg, con TAS < 140 mm Hg. El punto final fue la aparición de patología cardiovascular, considerando 12 formas de presentación: angina estable o inestable, infarto agudo de miocardio, muerte de origen coronario, insuficiencia cardíaca, muerte súbita cardíaca, ataque isquémico transitorio (AIT), ACV isquémico, hemorragias subaracnoidea e intracerebral, aneurisma de la aorta abdominal (AAA), enfermedad vascular periférica.

Se ingresaron 1.258.006 personas (58% mujeres), 43% con HTA, con una mediana de seguimiento de 5,2 años. El riesgo de presentar enfermedad cardiovascular en el resto de la vida fue, a los 30 años, del 63% para las personas con HTA y del 46% para aquellas con TA normal. A los 30 años, tener HTA se tradujo en la pérdida en el resto de la vida de 5 años de libertad de enfermedad cardiovascular y a los 80 años, en la pérdida de 1,6 años.

Cada incremento de 20 mm Hg en la TAS y de 10 mm Hg en la TAD (tomando como referencia 115/75 mm Hg) se asoció con un aumento significativo del riesgo de patología cardiovascular en general (HR ajustado por edad y sexo de 1,41 y 1,28, respectivamente). Sin embargo, el grado de asociación de la HTA con las diversas patologías fue heterogéneo. Las asociaciones más fuertes de la TAS fueron con la angina estable y las hemorragias subaracnoidea e intracerebral (con HR entre 1,41 y 1,44), y las más débiles fueron con el AAA (HR 1,08) y el AIT (HR 1,15). Las asociaciones más fuertes de la TAD fueron con las hemorragias subaracnoidea e intracerebral y el AAA (con HR entre

1,42 y 1,50), y las más débiles fueron con la enfermedad vascular periférica (HR 1,07) y el AIT (HR 1,15).

El ajuste por los otros factores de riesgo vascular no modificó sustancialmente los HR descriptos. El ajuste por tratamiento redujo entre un 20% y un 30% los HR, excepto para los ACV. La asociación de la HTA con la patología decreció con el aumento de la edad (HR más altos a los 30-59 años que a los 80 años o más). La HTA sistólica aislada fue más prevalente que la diastólica aislada (prevalencia del 35% vs. 10% entre los 30 y los 59 años, 64% vs. 0,6% a los 80 años o más) y su asociación con la aparición de patología cardiovascular fue mucho más fuerte.

La importancia de esta publicación radica en el alto número de pacientes estudiados y el amplio espectro de patologías consideradas. La presencia de HTA sigue señalando riesgo alto de incidencia de enfermedad cardiovascular, aun bajo tratamiento. Demuestra que no todas las patologías están igualmente ligadas a la HTA, iluminando la existencia de puntos finales hasta ahora poco tenidos en cuenta, a considerar en futuros ensayos clínicos de drogas o estrategias antihipertensivas, e invita a avanzar en la búsqueda de hipótesis fisiopatológicas que expliquen el porqué de las diferencias. El peso pronóstico radica en la HTA sistodiastólica y la sistólica aislada; poca relevancia se puede adjudicar, por prevalencia y riesgo, a la HTA diastólica aislada.

¿Tienen utilidad los péptidos natriuréticos en la evaluación pronóstica de la estenosis aórtica?

Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2016-25. <http://doi.org/f2rstx>

En los pacientes con estenosis aórtica (EAo), la toma de decisiones sobre el tratamiento se basa en criterios clínicos y ecocardiográficos. Los péptidos natriuréticos expresan incremento del estrés parietal de ambos ventrículos y existe abundante información sobre su empleo en insuficiencia cardíaca. Es lícito preguntarse si tendrán utilidad en el contexto de la EAo. Presentamos un estudio de cohorte que intenta dar una respuesta.

Se reclutaron en forma consecutiva pacientes en los que se diagnosticó EAo moderada a grave, con área valvular aórtica (AVA) $\leq 1,5$ cm². Se excluyeron aquellos de etiología reumática o congénita, los pacientes con infarto de miocardio en las 8 semanas previas y aquellos con fibrilación auricular de alta respuesta. En todos ellos se recabaron datos clínicos, del ecocardiograma Doppler y un valor de péptido natriurético tipo B (BNP). Para cada paciente se determinó el cociente entre el BNP medido y el máximo esperado por sexo y edad. Si dicho cociente era > 1 , se interpretó que había

activación del BNP. El punto final primario del seguimiento fue mortalidad total y el secundario, mortalidad bajo tratamiento médico, censurando a los pacientes al momento de realizarse reemplazo valvular.

Se incluyeron 1.953 pacientes (60% sintomáticos); el AVA media fue de $1,03 \pm 0,26 \text{ cm}^2$ y la velocidad pico del jet aórtico, de $3,78 \pm 0,95 \text{ m/seg}$. La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) media fue del 57%, con un 22% de los pacientes con FEVI < 50%. El 75% de los pacientes tenían cociente de BNP > 1. La sobrevida global a los 2, 5 y 8 años fue del 73%, 49% y 34%, respectivamente. En un modelo multivariado (ajustando por edad, sexo, tensión arterial sistólica, superficie corporal, síntomas, AVA indexada, comorbilidades, creatinina, hemoglobina y FEVI), el cociente de BNP > 1 fue predictor independiente de mortalidad, con HR de 1,91 (IC 95% 1,55-2,35; $p < 0,0001$). El riesgo fue mayor cuanto más alto el cociente: entre 1 y 2, HR 1,49; entre 2 y 3, HR 2,12; mayor de 3, HR 2,43.

El valor pronóstico del BNP fue similar cuando se consideraron exclusivamente los pacientes bajo tratamiento médico: la mortalidad a los 8 años fue del 49% en los pacientes con cociente ≤ 1 y del 13% con cociente > 1 ($p < 0,0001$). De igual modo, en un subgrupo de 565 pacientes con EAo asintomática y FEVI > 50%, el BNP fue predictor independiente de mortalidad, con una sobrevida a los 8 años del 75% si el cociente era ≤ 1 y del 38% si era mayor (HR 2,35; IC 95% 1,57-3,56; $p < 0,0001$). En un análisis limitado a los pacientes con EAo asintomática grave (AVA < 1 cm^2 o velocidad pico > 4 m/seg), el valor pronóstico del BNP fue aún mayor, con HR de 3,02, 4,64 y 7,38 para cocientes de 1 a 2, 2 a 3 y > 3, respectivamente.

Un nuevo marcador pronóstico, expresión de compromiso ventricular o aumento de la poscarga, aparece en el contexto de la EAo. Si bien puede que no todas las características basales significativas se hayan tenido en cuenta, las consideradas en el análisis multivariado parecen suficientes para dar entidad clínica al aumento del BNP. Por supuesto, en el paciente individual el valor del péptido debe ser considerado en contexto. Es fundamental conocer el valor esperado para edad, pero otras variables (función renal, enfermedad cardiovascular, arritmia, peso) también influyen en la determinación, complicando la interpretación del aumento cuando este no es marcado. Con esta salvedad, la mayor utilidad parece ser la de auxiliar en la toma de decisiones en la EAo asintomática a la hora de decidir el tiempo quirúrgico. Estudios prospectivos basados en esta estrategia terminarán por confirmar si contribuye a mejorar el pronóstico.

El tratamiento trombolítico reduce la mortalidad en la tromboembolia de pulmón de riesgo intermedio: un metaanálisis de 16 estudios aleatorizados

Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major

bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. **JAMA** 2014;311:2414-21. <http://doi.org/trc>

La efectividad del tratamiento trombolítico (TT) en la tromboembolia de pulmón (TEP) es un punto discutido. No ha habido hasta ahora demostración clara de reducción de mortalidad respecto de los anticoagulantes, y por eso la indicación suele reservarse para las TEP con inestabilidad hemodinámica y compromiso marcado de la función del ventrículo derecho (VD). La indicación es mucho más difusa para cuadros menos graves, por el riesgo asociado de sangrado y la falta de evidencia franca de beneficio. La mayoría de los estudios han incluido un número bajo de pacientes (en general, menos de 100). Desde la última revisión sistemática de la Colaboración Cochrane (en 2009) se han publicado nuevos estudios aleatorizados, entre ellos el PEITHO (1.005 pacientes). Ello justifica volver a evaluar el efecto del TT en la TEP, y especialmente en los cuadros que no son de riesgo alto.

Un metaanálisis recientemente publicado consideró todos los estudios aleatorizados en los que en pacientes con TEP se comparara TT con terapia anticoagulante (heparina no fraccionada o de bajo peso, antagonistas de la vitamina K o fondaparinux) y en los que el punto final fuera mortalidad. Fue punto final primario de eficacia la mortalidad total, y secundario la recurrencia de TEP; y punto final primario de seguridad el sangrado mayor, y secundario la hemorragia intracraneal. Los pacientes fueron considerados de riesgo bajo (hemodinámicamente estables, sin disfunción del VD), de riesgo intermedio (hemodinámicamente estables, con evidencia objetiva de disfunción del VD), de riesgo alto (inestabilidad hemodinámica y/o tensión arterial sistólica < 90 mm Hg) o inclasificables (cuando el estudio no daba datos).

Se consideraron 16 estudios publicados entre 1970 y 2014, con 2.115 pacientes (9,9% de riesgo bajo, 70,9% de riesgo intermedio, 1,5% de riesgo alto y el resto inclasificables). En un seguimiento medio de 81 días, la mortalidad fue significativamente menor con TT: 2,17% vs. 3,89% con anticoagulantes (OR 0,53, IC 95% 0,32-0,88), con un número necesario a tratar (NNT) de 59 para evitar una muerte. Hubo también reducción de la TEP recurrente: 1,17% vs. 3,04% (OR 0,40, IC 95% 0,22-0,74). El beneficio fue notable en los pacientes de riesgo intermedio (la mayoría de los incluidos), con un OR de 0,39 (IC 95% 0,19-0,82).

Pero, en contrapartida, con el TT se vio exceso de sangrado mayor: 9,24% vs. 3,42% (OR 2,73, IC 95% 1,91-3,91), con un episodio en exceso cada 18 pacientes tratados; y exceso de hemorragia intracraneal: 1,46% vs. 0,19% (OR 4,63, IC 95% 1,78-12,04).

Hubo en general beneficio clínico neto con el uso de TT (diferencia entre el exceso de mortalidad con los anticoagulantes y el exceso de hemorragia intracraneal con TT).

Un análisis tomando en cuenta la edad de los pacientes mostró que en los pacientes de hasta 65 años

hubo una reducción significativa de la mortalidad, pero no exceso de sangrado; en cambio, en los mayores de 65 años la situación fue la inversa, con una reducción de la mortalidad que no llegó a la significación estadística plena (OR 0,55, IC 95% 0,29-1,05), pero con un incremento significativo del sangrado mayor: 12,9% vs. 4,1% (OR 3,10, IC 95% 2,10-4,56).

Este metaanálisis contribuye a robustecer la indicación de TT en las TEP de riesgo intermedio, en las que hasta ahora no había claridad. Incluso el estudio PEITHO, el de mayor número de pacientes incluidos, no había llegado a demostrar reducción de la mortalidad. El tema de la edad parece importante a la hora de tomar decisiones. De cualquier manera, debe decidirse caso por caso, habida cuenta de que en los mayores de 65 años hubo tendencia a efecto favorable. Se pueden plantear como limitaciones el hecho de que no se trata de un metaanálisis de datos individuales y la variabilidad en definiciones, tipos y dosis de trombolíticos en los diferentes estudios. Por escasa representación de los pacientes de riesgo bajo, no pueden sacarse conclusiones definitivas sobre estos últimos.

¿Somos certeros en nuestra clasificación clínica de la fibrilación auricular?

Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2840-8. <http://doi.org/f2skx7>

Con ligeras variaciones en la definición, las guías de tratamiento de la fibrilación auricular (FA) coinciden en clasificarla clínicamente en *paroxística* (la que termina espontáneamente en < 7 días), *persistente* (aquella con duración > 7 días o que requiere alguna terapia de cardioversión, eléctrica o farmacológica) y *permanente* (cuando se acepta la arritmia como instalada, se abandona la idea de control del ritmo y se adopta como estrategia el control de la frecuencia). La clasificación sirve como criterio de ingreso a ensayos clínicos e influye en la toma de decisiones. Cuanto menor la duración de la FA, mayor la probabilidad de escoger una estrategia de control del ritmo, cuyo éxito se juzgará de acuerdo con la reaparición o no de la arritmia, y que esta sea paroxística o persistente.

Ahora bien, ¿la clasificación clínica es certera? Un análisis de dos estudios observacionales (OMNI y TRENDS) de pacientes con distintos dispositivos colocados por razones diversas, pero capaces de sensar la presencia de FA (marcapasos, cardiodesfibriladores, resincronizadores), pone en duda este supuesto. Incluyó 1.195 pacientes con FA, en 1.091 clínicamente definida como paroxística y en los restantes 104 como persistente, con al menos registro de 180 días y un seguimiento máximo de 365 días. A la clasificación clínica (CC) de FA se sumó otra derivada de los registros

del dispositivo (CD), en la que se consideraron cuatro categorías: *no FA* (ningún día con > 5 minutos de FA); *paroxística* (al menos 1 día con FA > 5 minutos, pero < 7 días consecutivos con FA > 23 horas); *persistente* (al menos 7 días consecutivos con FA > 23 horas) y *permanente* (todos los días con FA > 23 horas, o FA > 95% del tiempo total de monitorización).

De los pacientes que en la CC tenían FA paroxística, la CD reveló el mismo diagnóstico solo en el 46,6%; hubo ausencia de FA en el 34,5%, FA persistente en el 16,8% y FA permanente en el 2,1% restante. De los pacientes que en la CC tenían FA persistente, la CD reveló el mismo diagnóstico solo en el 32,7%; hubo ausencia de FA en el 21,1%, FA paroxística en el 32,7% y FA permanente en el 13,5% restante. La escasa concordancia entre la CC y la CD se refleja en un coeficiente kappa de solo 0,12.

Si bien la proporción de tiempo en FA fue significativamente diferente entre la FA paroxística y la persistente (medianas de 0,1% y 4% del tiempo total, respectivamente), hubo, para cualquier proporción de tiempo en FA, una superposición considerable entre ambas formas clínicas con escasa capacidad para discriminar entre ambas, de manera que el área bajo la curva ROC fue de solo 0,67.

Algunos factores parecieron influir significativamente en la CC: así, por ejemplo, mayor proporción de tiempo en FA, peor fracción de eyección ventricular izquierda y etiología no coronaria se asociaron independientemente con el diagnóstico de FA persistente.

La publicación no analiza si cambios en el tratamiento a lo largo del seguimiento influyeron en la discordancia entre la CC inicial y las determinaciones del dispositivo a lo largo del año siguiente. Un tratamiento antiarrítmico exitoso, o corrección de patología acompañante, podrían explicar por qué un tercio de los cuadros paroxísticos y la quinta parte de las FA persistentes según la CC no presentaron FA en el año de seguimiento. Más allá de esta duda, los datos presentados ponen sobre el tapete la escasa correspondencia entre lo que creemos y lo que realmente es en el contexto de la FA. Obviamente no podemos plantear el uso de dispositivos para zanjar la duda, pero tal vez consultas y monitorización electrocardiográficas más frecuentes y un mayor índice de sospecha ayuden a acortar la brecha.

Esclerosis aórtica: una entidad con significado clínico

Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2852-61. <http://doi.org/f2skxp>

Se denomina esclerosis aórtica (EscAo) al engrosamiento y calcificación de la válvula aórtica que no llega a producir compromiso hemodinámico. Por definición, la EscAo es asintomática. Se llega al diagnóstico tras realizar un estudio por imágenes, en nuestro país

fundamentalmente un ecocardiograma en sus diversas variantes. Su prevalencia es mayor en población añosa. Pese a ser un hallazgo relativamente frecuente en este grupo etario, no está del todo claro cuál es su evolución y si su presencia entraña un pronóstico adverso.

Para responder estos interrogantes se llevó a cabo una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales. Se incluyeron 22 estudios prospectivos en los que se exploró prevalencia, incidencia, factores asociados y pronóstico de la EscAo.

De 19 estudios, con poco más de 43.000 participantes, se obtuvieron datos sobre prevalencia. Se vio clara relación de esta con la edad promedio de la población considerada. Cuando la edad media fue inferior a los 60 años, la prevalencia en general estuvo por debajo del 10%, pero alcanzó el 41% en un estudio en el que la población tuvo una edad promedio de 81 años. En metarregresión se definió un aumento en la prevalencia de la EscAo del 1,5% por cada año que aumenta la edad.

Sobre incidencia se obtuvieron datos de 5 estudios. En los que emplearon tomografía, la incidencia anual varió entre el 1,7% y el 4,1%; en los que emplearon ecocardiografía las cifras fueron superiores, con una variación entre el 7,5% y el 8,8%. También de 5 estudios se consiguió información sobre la progresión a estenosis aórtica, evaluada clínicamente o por imágenes. La tasa fue baja, entre 1,8% y 1,9% anual.

Datos sobre pronóstico surgieron de 6 estudios. Hubo relación de la EscAo con eventos adversos coronarios, accidente cerebrovascular (ACV), muerte total y muerte de origen cardíaco. Ajustar por los factores de riesgo tradicionales redujo la fuerza de asociación, pero no se perdió significación estadística. Así, la presencia de EscAo implicó para eventos adversos coronarios un HR ajustado de 1,68 (IC 95% 1,31-2,15), para ACV un HR ajustado de 1,27 (IC 95% 1,01-1,60), para muerte de cualquier causa un HR ajustado de 1,36 (IC 95% 1,17-1,59) y para muerte cardiovascular un HR ajustado de 1,69 (IC 95% 1,32-2,15). En uno de los trabajos con tomografía, al ajustar por puntaje de calcio la EscAo dejó de ser un predictor independiente de eventos coronarios, pero no de mortalidad.

La EscAo es un hallazgo frecuente en la práctica cotidiana cuando los pacientes son añosos. Solemos desjerarquizarla, explicando que se trata de un fenómeno propio del envejecimiento, y en general no nos mueve a adoptar conducta alguna. En este sentido, este metaanálisis es revelador, al demostrar que su presencia es un marcador de riesgo incrementado de eventos, incluso corrigiendo por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular. Un tema interesante es que la tasa de progresión a estenosis aórtica es baja, lo cual sugiere que el mal pronóstico asociado no se debe a su transformación en una valvulopatía grave. Tal vez sea más una expresión de enfermedad endotelial vascular diseminada. Más estudios acerca de su historia natural parecen necesarios.

Fibrilación auricular: pobre acuerdo entre el riesgo de embolia y sangrado que señalan las reglas de predicción y el que estiman los médicos

Steinberg BA, Kim S, Thomas L, Fonarow GC, Hylek E, Ansell J, et al. Lack of concordance between empirical scores and physician assessments of stroke and bleeding risk in atrial fibrillation: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Circulation* 2014;129:2005-12. <http://doi.org/trd>

La decisión de anticoagular a un paciente con fibrilación auricular (FA) depende del riesgo estimado de accidente cerebrovascular (ACV) embólico y otras embolias sistémicas. El puntaje CHADS₂ es uno de los preferentemente utilizados en la práctica cotidiana para adjudicar al paciente un riesgo determinado de acuerdo con la presencia de ciertas variables: edad, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, ACV previo. En los últimos años se ha recomendado el CHADS₂ Vasc, que agrega a la evaluación el género femenino y el antecedente de enfermedad vascular.

También influye en la decisión de anticoagular el riesgo percibido de sangrado con el tratamiento instituido. Nuevamente, algunos puntajes nos auxilian en la decisión, entre ellos el ATRIA y el HAS BLED. Idealmente, del balance entre riesgo de embolia y de sangrado debería surgir la conducta definitiva. Ahora bien, ¿cuánto influyen en la decisión los puntajes citados? ¿Definen su accionar los médicos de acuerdo con ellos, o deciden en base a criterios propios y una evaluación subjetiva de uno y otro riesgo?

El registro estadounidense ORBIT AF incluyó pacientes ambulatorios con FA manejados por médicos de atención primaria, cardiólogos o electrofisiólogos. En el trabajo que presentamos se incluyeron pacientes con FA no reversible, en la que se pudieran calcular los puntajes CHADS₂ (considerando riesgo bajo al puntaje de 0, intermedio al de 1 y alto al ≥ 2) y ATRIA (donde riesgo bajo corresponde a un puntaje ≤ 3 , intermedio a 4 y alto a uno ≥ 5). Por otra parte, se pidió a los médicos que definieran subjetivamente el riesgo de embolia y sangrado para cada paciente como bajo (si entendían que era $< 3\%$ anual), intermedio (3-6%) o alto ($> 6\%$). Estos valores de corte fueron elegidos prospectivamente para correlacionar adecuadamente con las categorías definidas por los puntajes.

El estudio reunió 10.094 pacientes. El CHADS₂ arrojó riesgo bajo, intermedio y alto en el 6%, el 22% y el 72%, respectivamente; pero para los médicos las cifras correspondientes fueron 41%, 43% y 16%. La evaluación de riesgo según los médicos coincidió con la del puntaje en el 78% de los pacientes de CHADS₂ bajo, en el 33% de los de CHADS₂ intermedio (62% de estos fueron considerados de riesgo bajo por los médicos) y solo en el 21% de los de CHADS₂ alto (coeficiente de acuerdo kappa entre ambas clasificaciones muy bajo: 0,10). En análisis multivariado se vio que el juicio médi-

co fue menos influido por edad, diabetes, hipertensión e insuficiencia cardíaca (4 de los 5 componentes del puntaje) y muy influido por el antecedente de ACV, síntomas de FA marcados y que el paciente no viviera en forma independiente. Los médicos emplearon anticoagulantes orales en el 52% de los pacientes de riesgo bajo por CHADS₂ y en el 70% de los de riesgo bajo definido clínicamente, frente a 80% y 81%, respectivamente, en el riesgo alto.

El ATRIA arrojó riesgo bajo, intermedio y alto en el 74%, el 9% y el 17%, respectivamente; pero para los médicos las cifras correspondientes fueron 59%, 34% y 7%. La evaluación de riesgo según los médicos coincidió con la del puntaje en el 63% de los pacientes de ATRIA bajo, en el 33% de los de ATRIA intermedio (58% de estos fueron considerados de riesgo bajo por los médicos) y solo en el 13% de los ATRIA alto. Nuevamente, el coeficiente kappa fue muy bajo: 0,11. La anemia pesó poco en el juicio médico, que tuvo más en cuenta, entre otros, la insuficiencia cardíaca, el antecedente de sangrado gastrointestinal y la fragilidad. Los médicos emplearon anticoagulantes orales en el 77% de los pacientes de riesgo bajo por ATRIA y en el 73% de los de riesgo bajo definido clínicamente, frente a 73% y 68%, respectivamente, en el riesgo alto.

Este registro de la práctica cotidiana en los Estados Unidos revela prácticas bien alejadas de los estudios aleatorizados. La decisión médica reposa más en criterios subjetivos que en los validados por la evidencia. Los médicos infravaloran el riesgo de ACV, toman en cuenta para su decisión diferentes factores que los puntajes y consideran más el riesgo de ACV que el de sangrado. Considerando los datos, y en base al CHADS₂, podemos estimar, por cada 100 pacientes, 4 de riesgo bajo anticoagulados y 15 de riesgo alto que no lo están. Que la decisión final sea guiada más por el riesgo de ACV que por el de sangrado (hay diferencia notable para el uso de anticoagulantes con riesgo de ACV alto vs. bajo, pero no con riesgo de sangrado alto vs. bajo) podría ser adecuado, habida cuenta del beneficio clínico neto logrado en la mayoría de las situaciones con la anticoagulación.

Accidente cerebrovascular criptogénico: en busca de la fibrilación auricular

Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. EMBRACE Investigators. *N Engl J Med* 2014;**370**:2467-77. <http://doi.org/trf>
Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. CRYSTAL AF Investigators. *N Engl J Med* 2014;**370**:2478-86. <http://doi.org/trg>

Entre el 20% y el 40% de los accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos y hasta un 50% de los ataques isquémicos transitorios (AIT) según diferentes series quedan sin demostración clara de su etiología a pesar de la evaluación inicial y se denominan criptogénicos. Una de las causas probables en estos casos es una fi-

brilación auricular (FA) paroxística desapercibida en el momento del ACV. Demostrar que la FA ha sido la causa del ACV tiene implicación terapéutica, porque es indicación de anticoagulación oral (ACO). La ACO reduce la incidencia de un nuevo ACV en forma mucho más marcada que los antiagregantes plaquetarios en presencia de FA. Dos estudios recientes sugieren que en muchos pacientes con ACV criptogénico puede demostrarse la presencia de FA.

El estudio EMBRACE enroló 572 pacientes de 55 años o más (edad media 72,5 años), con ACV isquémico o AIT en los últimos 6 meses, no portadores de FA conocida, sin diagnóstico etiológico tras haber sido sometidos a examen clínico, ECG, ECG Holter de al menos 24 horas, ecocardiograma e imágenes cerebrales y neurovasculares. Fueron asignados en forma aleatoria (a una media de 75 ± 38 días del evento índice) a un nuevo ECG Holter de 24 horas o a monitorización con un grabador de ritmo electrocardiográfico adjunto a un cinturón en torno del pecho durante 30 días. El punto final primario fue la detección de FA o aleteo auricular de al menos 30 segundos de duración, clínicamente o por los métodos descritos, dentro de los 90 días de la aleatorización. Un episodio de FA fue detectado en el 3,2% de los pacientes con ECG Holter convencional frente al 16,1% de aquellos con monitorización prolongada ($p < 0,001$). Solo el 0,5% de los casos se detectó por clínica; el resto se detectó por los métodos citados. A mayor duración de la monitorización, mayor rédito diagnóstico: se diagnosticó FA en el 7,4% en la primera semana, y se llegó al 14,8% en la cuarta semana. La detección de FA fue mayor cuando la monitorización se llevó a cabo dentro de los 3 meses del evento índice: 18,5% vs. 9% en los que se realizó después ($p < 0,05$).

El estudio CRYSTAL AF incluyó 441 pacientes de 40 años o más (edad media 61,5 años), con diagnóstico de ACV isquémico o AIT criptogénico (tras haber sido sometidos a los estudios usuales) en los últimos 90 días, no portadores de FA conocida. Fueron aleatorizados (a una media de 38 ± 27 días del evento índice) a seguimiento clínico, con realización de ECG Holter a discreción del médico tratante, o la inserción de un dispositivo de monitorización cardíaca. El punto final primario fue la detección de FA dentro de los 6 meses de la aleatorización. Un episodio de FA fue detectado en el 8,9% de los pacientes con monitorización prolongada vs. 1,4% en el grupo control (HR 6,4, IC 95% 1,9-21,7; $p < 0,001$). Más del 70% de los casos de FA detectados con el dispositivo fueron asintomáticos.

En ambos estudios la detección de más casos de FA se tradujo en mayor utilización de ACO en las ramas de monitorización prolongada.

Probablemente la tasa de FA concomitante con el ACV esté subrepresentada en ambos estudios por el tiempo transcurrido desde el ACV hasta la monitorización prolongada. No es posible afirmar con certeza que el hallazgo de FA explique en todos los casos la causa del ACV. Es en realidad un indicio. Pero sí es cierto que implica una duda razonable, y orienta hacia el uso de

ACO. La diferencia de incidencia de FA entre ambos estudios puede explicarse por los 11 años de diferencia en la edad media. La pregunta es si podría definirse una población de mayor riesgo en la que el empleo de monitorización prolongada esté más justificado. Falta, por último, un análisis de costo-efectividad que defina mejor el punto.

Beneficio de la terapia de resincronización a largo plazo en pacientes en CF I-II y la importancia del bloqueo de rama izquierda. Seguimiento a 7 años del MADIT CRT

Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370:1694-701. <http://doi.org/trh>

El estudio MADIT-CRT se llevó a cabo en 1.820 pacientes en ritmo sinusal con indicación de cardiodesfibrilador (CDI), en CF I-II si eran coronarios, en CF II si no lo eran. La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) debía ser $\leq 30\%$ y el ancho del QRS ≥ 130 mseg. Fueron aleatorizados en una relación 3:2 a CDI con resincronizador o solo CDI. La FEVI media era del 24%, el 71% tenía bloqueo de rama izquierda (BRI) y más del 65% un QRS ≥ 150 mseg. El punto final primario fue muerte o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (necesidad de internación o de uso de diuréticos intravenosos en la guardia). En seguimiento medio de 2,4 años el punto final primario ocurrió en el 25% de los pacientes con CDI solo, frente al 17% de los pacientes con CDI y resincronizador. La reducción del riesgo radicó fundamentalmente en los nuevos eventos de insuficiencia cardíaca: casi 23% en la rama CDI, 14% en la rama CDI-resincronizador. En cambio, la mortalidad fue la misma: aproximadamente del 7% en cada grupo.

El estudio finalizó en junio de 2009; se decidió un seguimiento extendido de los 1.691 sobrevivientes hasta septiembre de 2010 (fase 1), y luego prolongarlo

aún más, tarea cumplida hasta septiembre de 2013 en 854 pacientes de los centros que consintieron participar (fase 2). El punto final primario fue muerte de cualquier causa y el secundario, un evento no mortal vinculado con insuficiencia cardíaca, o el compuesto de muerte y evento no mortal. La mediana de seguimiento posfinalización del estudio fue de 5,6 años.

Al considerar el seguimiento desde la inclusión inicial (en los 1.818 pacientes con ECG de ingreso disponible) hasta la finalización de la fase 2 en los 854 pacientes citados, surgió clara diferencia en la evolución de acuerdo con la presencia o no de BRI en seguimiento total a 7 años. Entre los 1.281 pacientes con BRI a los 7 años la mortalidad de cualquier causa fue del 18% en la rama CDI-resincronizador y del 29% en la rama CDI (HR ajustado 0,59, IC 95% 0,43-0,80; $p < 0,001$). De igual modo, hubo reducción de la incidencia de eventos no mortales, con HR ajustado de 0,38 (IC 95% 0,30-0,48; $p < 0,001$). Estos resultados se vieron independientemente de la etiología, el género y el ancho del QRS.

En cambio, en los 537 pacientes sin BRI no hubo diferencia de mortalidad ni de eventos no mortales en el seguimiento a 7 años. Incluso, tras el ajuste por características basales, pareció haber exceso de mortalidad en el grupo CDI-resincronizador, con HR 1,57 (IC 95% 1,03-2,39; $p = 0,04$).

Este estudio revela que en pacientes no tan enfermos era necesario el paso del tiempo para evidenciar beneficio en puntos finales duros. Los datos pueden contribuir a aumentar la fuerza de indicación en pacientes en CF I-II. La diferencia a favor de los pacientes con BRI, evidente en otros estudios, puede explicarse por más disincronía mecánica, o la localización de la zona de máximo retardo justo en la zona a la que se llega con el electrodo en el ventrículo izquierdo. Debemos ser cuidadosos con el supuesto aumento de mortalidad si no hay BRI: surge de análisis multivariado, discutible cuando estamos en presencia de un estudio aleatorizado.