

JORGE THIERER^{MTSAC}

Correr, aunque sea poco, parece mejorar el pronóstico vital

Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:472-81.

Mucha gente sale a correr en su tiempo libre entendiéndolo que ello debe tener un efecto beneficioso sobre la salud. Las guías actuales recomiendan 150 minutos de actividad física moderada o 75 minutos de actividad intensa por semana. Sin embargo, no está claro que tiempos menores de actividad intensa se asocien con mejor evolución.

El ACLS es un estudio observacional, prospectivo de cohorte, diseñado para evaluar el efecto de la actividad física en el estado de salud. Incorpora personas que se someten a exámenes médicos periódicos preventivos en una clínica en Dallas, Texas. El análisis que presentamos incluyó personas mayores de 18 años que entre 1974 y 2002 hubieran sido sometidas al menos a un examen médico completo. En el examen inicial se interrogó a los participantes sobre su actividad física diaria en los últimos 3 meses y, en caso de que corrieran, los valores semanales de tiempo dedicado a la actividad, distancia recorrida, frecuencia y velocidad. Los participantes fueron clasificados en seis grupos: los no corredores (los cuales no respondieron a estas preguntas) y cinco quintiles de corredores en base a los valores referidos. Se consideró también la actividad física desarrollada en otras actividades. En base a guías y los valores citados se obtuvo para cada participante el monto de actividad en MET/minuto. Todos fueron evaluados objetivamente con una ergometría. El seguimiento se extendió hasta la muerte o hasta fines de 2003.

Se incluyeron 55.137 individuos (26% mujeres) con una edad media de 44 años. El 23,6% de ellos refirieron que corrían. Comparados con los no corredores, había mayor predominio de sexo masculino, eran más jóvenes, con menor índice de masa corporal, menos fumadores y más frecuentemente realizaban además otro tipo de actividad deportiva. En un seguimiento medio de 14,7 años, el HR para mortalidad total (ajustado por edad, sexo, factores de riesgo, consumo de alcohol, historia familiar y monto de actividad física en otros deportes) fue de 0,70 (IC 95% 0,64-0,77) y para mortalidad cardiovascular fue de 0,55 (IC 95% 0,46-0,55). No correr se asoció con una expectativa de vida 3 años menor. Considerando en los corredores cinco quintiles de acuerdo con el tiempo dedicado en la semana a esa actividad (< 51, 51-80, 81-119, 120-175 o > 175 minutos semanales), se vio que todos ellos tenían mejor pronóstico que los no corredores, pero... no hubo diferencia entre ellos en mortalidad global ni

cardiovascular, esto es que no se pudo demostrar una relación dosis-respuesta. El mejor pronóstico asociado con correr respecto de no hacerlo se vio también en las categorías más bajas de distancia semanal (< 9,6 km), de velocidad (< 9,6 km/hora) o de frecuencia (1-2 veces por semana). En 20.647 participantes que tuvieron dos exámenes en una media de casi 6 años se vio que el 65% seguían siendo no corredores, el 13% seguían corriendo, el 14% dejaron de correr y el 8% comenzaron a hacerlo. Comparados con los que nunca corrieron, la evolución de los otros tres grupos fue mejor, sobre todo los persistentemente corredores.

Este estudio sugiere que objetivos menores que los recomendados de actividad física intensa se asocian con mejor pronóstico, y en este sentido se suma a observaciones previas. Por tratarse de un estudio observacional no puede descartarse la confusión residual, es decir que factores no considerados en el ajuste sean los verdaderos responsables de los hallazgos. Es posible que los que corren estén más preocupados por su estado de salud, con un comportamiento y cuidados que contribuyan a la mejor evolución. No deja de ser llamativo que no haya beneficio adicional con actividad más intensa o duradera. Estudios aleatorizados podrán ofrecer evidencia más fuerte. Por ahora, y considerando que correr, sobre todo en gente de más edad y poco entrenada, se asocia con riesgo de lesiones e incluso eventos cardiovasculares cuando no se tiene la preparación adecuada, podemos recomendar sin duda caminar, y hacer actividad más intensa en forma paulatina y con consejo médico.

¿El empleo de doble mamaria debería ser la práctica habitual en cirugía de revascularización miocárdica?

Yi G, Shine B, Rehman SM, Altman DG, Taggart DP. Effect of bilateral internal mammary artery grafts on long-term survival: a meta-analysis approach. *Circulation* 2014;130:539-45. <http://doi.org/vp3>

En el contexto de la cirugía de revascularización miocárdica (CRM), el empleo de la arteria mamaria interna izquierda como puente destinado a la arteria descendente anterior es una práctica estándar. El resto de los puentes se hacen en general con venas, y a veces se emplea el injerto con arteria radial. La CRM empleando ambas mamas (DM) es una práctica poco difundida: < 10% de los cirujanos europeos y < 5% de los estadounidenses la tienen en cuenta. Sin embargo, un metaanálisis publicado en 2001 ya sugería que el uso de DM era superior en términos de supervivencia alejada al empleo de una sola mamaria (SM). Aquel metaanálisis tenía un seguimiento mediano de solo 4 años. Sus autores presentan ahora datos de una nueva revisión sistemática y metaanálisis con mayor tiempo de seguimiento.

Se analizaron nueve estudios (15.583 pacientes) publicados entre 1990 y 2012 que cumplieran con los siguientes criterios: comparación de sobrevida entre CRM con SM *versus* DM, seguimiento mayor de 9 años y al menos 100 pacientes por grupo. Ninguno de los estudios fue aleatorizado. En tres de los estudios los pacientes fueron apareados *a priori* para hacerlos comparables, en otros cinco se empleó un puntaje de propensión para ajustar por características basales y obtener pacientes similares en ambas ramas. Los pacientes con DM tuvieron menor mortalidad, con HR 0,79, IC 95% 0,75-0,84. En seis de los estudios se refirió la incidencia de infarto de miocardio en el seguimiento, en cinco de ellos con resultados favorables a DM. Cuatro estudios comunicaron la mortalidad hospitalaria, en dos de ellos con mayor incidencia en la rama SM, si bien en el análisis multivariado la diferencia no se sostuvo. Dos estudios informaron la incidencia de infección esternal, sin diferencia entre SM y DM. La arteria mamaria derecha fue empleada preferentemente como puente a la coronaria izquierda; solo en uno de los estudios se usó la mamaria derecha para revascularizar sistemáticamente la coronaria derecha.

El beneficio presunto de DM sobre SM podría deberse a mayor permeabilidad alejada y a la atenuación de la progresión de la enfermedad coronaria. Entre las razones para no emplear DM, los cirujanos cardiovasculares consideran el mayor riesgo de infección de la herida, mayor tiempo operatorio y falta de evidencia de estudio aleatorizado. Los resultados de este metaanálisis confirman, con mayor tiempo de seguimiento, los del anterior. Por tratarse de estudios observacionales no es posible excluir sesgos de selección, derivación y publicación en los estudios incluidos que expliquen al menos parcialmente los hallazgos, y que los métodos de corrección empleados no eliminen completamente desequilibrios basales que influyan en la evolución. De cualquier manera, el número de pacientes incluidos y el tiempo de seguimiento invitan a prestar atención a los resultados. En la actualidad se está llevando a cabo el estudio aleatorizado ART, que explora en 3.102 pacientes en ocho países la superioridad de la DM sobre SM en seguimiento a 10 años. Los datos iniciales muestran mortalidad perioperatoria y hasta el año similar con ambos abordajes. Por los mecanismos planteados, la ventaja de la DM requiere seguimiento extenso para manifestarse. Los resultados definitivos del estudio se conocerán en 2018.

El empleo de digoxina se asocia con peor pronóstico en los pacientes con fibrilación auricular
Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayr WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:660-8. <http://doi.org/f2th77>

La digoxina (D) se emplea en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) y la fibrilación auricular (FA).

El estudio aleatorizado DIG exploró su influencia en la sobrevida en el contexto de la IC. No hay estudio de similares características respecto de su uso en la FA.

El estudio retrospectivo de cohorte TREAT-AF incluyó pacientes tratados en el sistema de salud del Departamento de Veteranos, con FA diagnosticada por primera vez entre octubre de 2003 y septiembre de 2008. El análisis que presentamos incluyó a aquellos en quienes se diagnosticó por primera vez FA no valvular en ambulatorio o internación, fueron vistos en ambulatorio y recibieron prescripción de medicación dentro de los 90 días del diagnóstico inicial y tuvieron confirmación del diagnóstico de FA entre los 30 y los 365 días del primer diagnóstico. Se excluyó a los pacientes con diagnóstico de FA en los 4 años previos, a aquellos con patología tiroidea, trasplante renal o cirugía cardíaca dentro de los 30 días. Se consideró en ellos la exposición a D en los primeros 90 días del seguimiento ambulatorio y el punto final primario fue la muerte en el seguimiento desde los 90 días en adelante.

Se incluyeron 122.465 pacientes (98,4% hombres), de los cuales el 23,4% fue medicado con D. Comparados con el resto, los tratados con D eran ligeramente más jóvenes, con mayor prevalencia de IC y tratamiento con antagonistas neurohormonales, antiplaquetarios y anticoagulación oral. En seguimiento medio de casi 3 años, aquellos con D tuvieron mayor mortalidad (9,5% vs. 6,7% anual, HR ajustado 1,26, IC 95% 1,23-1,29; $p < 0,001$). Para corregir el desequilibrio de las características basales se hizo un análisis apareando pacientes tratados y no tratados con D de acuerdo con un puntaje de propensión para su uso. Se crearon 26.703 pares de pacientes, y nuevamente los tratados tuvieron mayor mortalidad (HR 1,21, IC 95% 1,17-1,25; $p < 0,001$). Considerar la adherencia al tratamiento y la función renal basal no varió los resultados. El pronóstico con D fue peor independientemente del sexo, la edad, la presencia de IC o el tratamiento con otras drogas.

Las guías de práctica clínica de FA siguen considerando a la D con indicación I o IIa para control de frecuencia. Dos análisis post hoc del estudio aleatorizado AFFIRM (que comparó control de ritmo vs. control de frecuencia) habían arrojado resultados contrapuestos: en uno de ellos el uso de D se asociaba con mayor mortalidad, en el otro no. Los resultados de este estudio de cohorte (el de mayor cantidad de pacientes con FA que explora el tema) sugieren que la recomendación se debería revisar. Es cierto que tiene limitaciones (estudio observacional, predominio casi absoluto de hombres, inclusión solo de FA de reciente diagnóstico), pero el tamaño de la muestra y la consistencia interna de los resultados, similares con diferentes aproximaciones, invitan a prestarle atención. Como siempre, es posible que variables no consideradas y fuertemente vinculadas con el uso de D sean responsables parciales de lo hallado. Hasta tanto el tema se haga más claro (¿estudio aleatorizado?), tal vez la D no debería considerarse sistemáticamente la primera elección en FA.

Una revolución en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: estudio PARADIGM

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004. <http://doi.org/vp4>

La neprilisina es una endopeptidasa neutra que degrada diferentes péptidos endógenos, entre ellos los péptidos natriuréticos, la bradiquinina y la adrenomedulina. La hipótesis de que su inhibición en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) se traduciría en mejora pronóstica no es novedosa: hace más de 10 años el estudio OVERTURE comparó omapatrilat, un inhibidor de la neprilisina, la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y la aminopeptidasa P, con enalapril (E) en pacientes con IC. El uso de omapatrilat no mejoró el pronóstico y se asoció frecuentemente con angioedema. El LCZ696 representa un avance en la misma línea: es un compuesto de sacubitril (inhibidor de la neprilisina pero no de la ECA o la aminopeptidasa P, con lo que el riesgo de angioedema disminuye) y valsartán.

El estudio PARADIGM comparó LCZ696 con E en pacientes con IC en clase funcional II a IV, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 40\%$ (y, tras una enmienda, $\leq 35\%$) y BNP ≥ 150 pg/ml o NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (o, si había ocurrido una internación por IC en el último año, BNP ≥ 100 pg/ml o NT-proBNP ≥ 400 pg/ml). Se excluyeron los pacientes con hipotensión sintomática o tensión arterial sistólica < 100 mm Hg, potasemia $> 5,2$ mEq/L o filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m². Tras un período de tamizaje, los pacientes pasaron por un período simple ciego de dos semanas en el que recibieron 10 mg cada 12 horas de E y, de superarlo sin problemas, por otro período simple ciego de 4 a 6 semanas en el que recibieron LCZ696 (100 mg y luego 200 mg cada 12 horas). Cada dosis de 200 mg de LCZ696 equivale a 160 mg de valsartán. Tras sortear ambos períodos sin hipotensión arterial, hiperpotasemia u otros efectos adversos inaceptables, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una relación 1:1 a LCZ696 200 mg cada 12 horas o E 20 mg cada 12 horas. El punto final primario fue un combinado de muerte cardiovascular o internación por IC. Fueron puntos finales secundarios la mortalidad total, la incidencia de fibrilación auricular y la disfunción renal significativa.

Se incluyeron 8.442 pacientes entre 2009 y 2012, y finalmente fueron analizados 8.399. La edad media fue de 63,8 años y la FEVI media, del 29,5%; el 70,5% estaba en CF II y el 24% en CF III. El 93% estaba tratado con betabloqueantes y el 55,6% con antialdosterónicos. De acuerdo con criterios previamente establecidos, a fines de marzo de 2014 se suspendió el estudio al demostrarse en análisis interino superioridad manifiesta del LCZ696, con $p < 0,001$. La mediana de seguimiento fue de 27 meses. El punto final primario ocurrió en el 21,8% con LCZ696 y en el 26,5% con E (HR 0,80, IC 95% 0,73-0,87; $p < 0,001$). La muerte

cardiovascular ocurrió en el 13,3% versus el 16,5% (HR 0,80, IC 95% 0,71-0,89; $p < 0,001$) y la total en el 17% versus el 19,8% (HR 0,84, IC 95% 0,76-0,93; $p < 0,001$). La internación por insuficiencia cardíaca ocurrió en el 12,8% versus el 15,6% (HR 0,79, IC 95% 0,71-0,89; $p < 0,001$). Con LCZ696 fue más frecuente la hipotensión sintomática, pero hubo menos elevación de creatinina a valores $\geq 2,5$ mg/dl, hiperpotasemia o tos.

El estudio PARADIGM representa un verdadero progreso en el campo del tratamiento médico de la IC con FEVI baja, el más importante desde el estudio RALES. Por primera vez desde entonces se demuestra un efecto claro de reducción de la mortalidad con una intervención farmacológica. Por casi 30 años el uso de IECA fue indicación de clase I y estándar de calidad de atención en el contexto de la IC con FEVI deprimida. El LCZ696, representante de una nueva familia de drogas, ha demostrado en un estudio bien diseñado, con pacientes similares a los de otros ensayos y claramente ambicioso, que es superior. La publicación más minuciosa de las características basales y la evolución permitirá aventurar hipótesis sobre los mecanismos responsables de los hallazgos. En la interpretación fisiopatológica de la IC el rol de la neprilisinina parece adquirir singular importancia ¿Es para los IECA la hora del canto del cisne? Razones que van más allá de la fisiopatología, y que incluyen las fuerzas del mercado, costos y disponibilidad, tendrán que ver con la respuesta.

Enfermedad inflamatoria sistémica y riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular o diabetes tipo 2

Dregan A, Charlton J, Chowienczyk P, Gulliford MC. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation* 2014;130:837-44. <http://doi.org/vp5>

Diferentes estudios observacionales han sugerido la asociación de patologías inflamatorias sistémicas con mayor incidencia de eventos vasculares y diabetes. Diseños heterogéneos y número a veces escaso de observaciones conspiran contra una conclusión definitiva sobre el tema. Un estudio de cohorte de pacientes incluidos en una base de atención primaria de Gran Bretaña contribuye a echar luz sobre el particular. Incluyó pacientes con enfermedad inflamatoria diagnosticados entre 2002 y 2013, libres de diabetes tipo 2 e historia de eventos cardiovasculares en el momento de la inclusión.

El estudio incluyó 5.648 casos de psoriasis grave, 85.232 de psoriasis leve, 4.284 de enfermedad ampulosa de la piel, 7.628 de enfermedad de Crohn, 12.203 de colitis ulcerosa, 27.358 de artritis inflamatoria, 7.472 de enfermedad autoinmune y 6.283 de vasculitis sistémica. En total, 156.108 casos de enfermedad inflamatoria frente a 373.851 controles sin enfermedad inflamatoria, apareados por edad, sexo y práctica. Hubo diferencias basales según la patología (más mujeres en las enfermedades autoinmunes, hipertensión y

prescripción de corticoides en las vasculitis, obesidad en la psoriasis). La incidencia de los puntos finales fue mayor con patología inflamatoria: 7,42% para diabetes, 5,12% para enfermedad coronaria y 2,67% para accidente cerebrovascular frente a 5,32%, 4,06% y 2,15%, respectivamente, en los controles. La vasculitis sistémica, la enfermedad ampollosa y la artritis inflamatoria presentaron la mayor incidencia de eventos; la enfermedad de Crohn tuvo la mejor evolución. En análisis ajustado por edad, sexo, factores de riesgo vascular (excepto diabetes), función renal y tratamiento concomitante predijeron independientemente diabetes la psoriasis, la colitis ulcerosa y la vasculitis sistémica; coronariopatía la enfermedad ampollosa, las enfermedades autoinmunes y la vasculitis; y accidente cerebrovascular todas menos la enfermedad de Crohn y las autoinmunes sistémicas.

Estos datos confirman la asociación (no puede hablarse de causalidad) entre enfermedad inflamatoria y enfermedad vascular y diabetes; sugieren una relación dosis-respuesta (mayor riesgo en la psoriasis más grave y en los pacientes con valores más elevados de proteína C reactiva). Deben mencionarse algunas limitaciones: no se consideró gravedad de todas las patologías. No deben dejarse de mencionar los sesgos inherentes a los estudios observacionales: selección y recuerdo. De cualquier manera, ilumina mecanismos vinculados con la aparición de enfermedad vascular y robustece la asociación con fenómenos de inflamación crónica.

Cómo se vincula la ingesta de sodio y potasio con la evolución: estudio PURE

O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371:612-23.

Si bien es claro que la ingesta de sodio se asocia en forma positiva con los valores de tensión arterial (TA) en estudios poblacionales, y que en las sociedades con menor consumo las cifras de TA son menores, no lo es tanto que ello se asocie en forma inequívoca y lineal con la incidencia de muerte y eventos cardiovasculares. Incluso se ha publicado evidencia acerca de peor evolución en poblaciones con ingesta diaria de sodio < 3 g respecto de aquellas con consumo promedio de entre 3 y 6 g diarios.

El estudio epidemiológico de cohorte PURE incluyó 156.424 personas de 35 a 70 años residentes en 628 comunidades urbanas y rurales de 17 países (entre ellos la Argentina). En el subestudio que presentamos se incorporaron 101.945 participantes en los que se obtuvo en ayunas una muestra de orina en la mañana. Se empleó la fórmula de Kawasaki para estimar la excreción en 24 horas de sodio y potasio, y esa estimación se consideró un subrogante de la ingesta diaria de ambos. Se exploró la asociación de los citados con la incidencia de muerte y eventos cardiovasculares. Se realizó ajuste por edad, sexo, nivel educacional, origen asiático o no, tabaquismo, consumo de alcohol, diabetes, índice de

masa corporal, historia de eventos cardiovasculares y, en forma adicional, relación LDL/HDL, lo anterior más consumo calórico y de frutas y verduras, las variables de los dos modelos anteriores más la historia de hipertensión, tratamiento antihipertensivo y la TA sistólica.

El seguimiento medio fue de 3,7 años, la excreción diaria media de sodio fue de 4,93 g y la de potasio de 2,2 g. Respecto del sodio, en comparación con la categoría de referencia (excreción diaria de 4-5,99 g), una excreción estimada ≥ 7 g se asoció con más muerte y eventos cardiovasculares (OR 1,15, IC 95% 1,02-1,30), muerte de cualquier causa (OR 1,25, IC 95% 1,07-1,48), muerte cardiovascular (OR 1,54, IC 95% 1,21-1,95) y accidente cerebrovascular grave (OR 1,29, IC 95% 1,02-1,63). Hubo interacción con la presencia de hipertensión arterial: la excreción alta de sodio tuvo valor pronóstico en los pacientes hipertensos y no en los que no lo eran. Tras el ajuste por hipertensión arterial, solo mantuvo significación estadística la asociación con muerte de cualquier causa. También una excreción estimada < 3 g se asoció con exceso de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares (OR 1,27, IC 95% 1,12-1,44), muerte de cualquier causa (OR 1,38, IC 95% 1,15-1,66), muerte cardiovascular (OR 1,77, IC 95% 1,36-2,31) y accidente cerebrovascular grave (OR 1,37, IC 95% 1,07-1,76). En este caso, tras ajustar por las cifras de TA todas las asociaciones mantuvieron significación estadística. Para evitar el riesgo de causalidad inversa se llevaron a cabo análisis adicionales en los que se excluyeron los pacientes con historia de eventos cardiovasculares, con cáncer o eventos en los primeros 2 años del seguimiento, sin cambio en las tendencias citadas.

Respecto de la categoría de referencia para la excreción de potasio (< 1,5 g diarios), cifras progresivamente mayores se asociaron con disminución significativa de la incidencia de eventos, sobre todo por reducción del riesgo de muerte.

Los datos de este gran estudio de cohorte contribuyen a explicar la asociación entre consumo de sodio y potasio y pronóstico. La relación de consumo alto de sodio con los eventos aparece mediada por la elevación de la TA. La asociación de consumo bajo con mala evolución, independiente de la TA, implica otros fenómenos (¿activación simpática y del sistema renina-angiotensina?). Resulta claro que asociación lineal de consumo de sodio con la TA no implica a su vez asociación lineal con los eventos: la curva en J ilustra acerca de los múltiples involucrados, y cómo la fisiopatología rara vez recorre caminos predecibles. La mejora pronóstica con incremento del consumo de potasio parece vincularse con sus efectos sobre la TA o reflejar hábitos más saludables. De cualquier manera, debe entenderse que estos datos no son definitivos: surgen de un estudio observacional, en el que el consumo de sodio no se adjudica en forma aleatoria, y por lo tanto se están comparando poblaciones con diferente consumo basal, que más allá de los ajustes realizados pueden reflejar en realidad diferencias no consideradas, verdaderas responsables de lo hallado. Habrá que esperar estudios aleatorizados para llegar a la certeza.

Curva en J para la relación entre tensión arterial y mortalidad y falla renal

Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. **J Am Coll Cardiol** 2014;64:588-97. <http://doi.org/f2tf3g>

Si bien es claro que en pacientes con hipertensión arterial (HTA) bajar las cifras tensionales mejora el pronóstico, existe aún discrepancia acerca de los valores de tensión arterial (TA) que deberían buscarse como objetivo. En hipertensos con otras patologías como diabetes o insuficiencia renal crónica, un descenso agresivo de la TA no ha demostrado que sea beneficioso para la evolución, e incluso se ha asociado con una tasa mayor de eventos. Un análisis de cohorte retrospectivo de la Kaiser Permanente, una organización de salud californiana parece confirmar estas presunciones.

Incorporó pacientes con diagnóstico de HTA, identificados a lo largo de 2006-2007, seguidos hasta fines de 2010, bajo tratamiento antihipertensivo con documentación de este y de la TA en cada consulta. Excluyó a aquellos con insuficiencia cardíaca, diálisis o trasplante renal. Para cada paciente se consideró el promedio de todas las tomas ambulatorias de TA. El punto final primario fue un combinado de muerte e insuficiencia renal terminal (necesidad de diálisis o trasplante). Se consideró la relación de la TA sistólica (en intervalos de 10 mm Hg, desde < 110 a ≥ 170) y de la TA diastólica (en intervalos de 10 mm Hg, desde < 50 a ≥ 100) con los eventos tomando como categorías de referencia 130-139 mm Hg para la TA sistólica y 80-89 mm Hg para la diastólica.

Se incorporaron 398.419 pacientes hipertensos tratados (80% con diuréticos, 70% con inhibidores de la enzima convertidora, 44% con betabloqueantes), con edad media de 64 años, el 55% mujeres, el 30% diabéticos. La media de TA fue de 131/73 mm Hg. En una mediana de seguimiento de 4,5 años, el punto final combinado ocurrió en el 7,3% de los casos. Respecto de los pacientes con TA sistólica de 130-139 mm Hg (incidencia del punto final 5,6%), el riesgo fue progresivamente mayor (siempre con $p < 0,001$) en los intervalos superiores, con HR ajustado (por edad, sexo, raza, índice de masa corporal, diabetes, insuficiencia renal y comorbilidades) desde 1,44 para aquellos con TA sistólica de 140-149, hasta 4,91 para aquellos con TA sistólica ≥ 170 mm Hg. Lo mismo ocurrió con los valores menores: HR ajustado desde 1,12 para aquellos con TA sistólica de 120-129, hasta 4,10 para aquellos con TA sistólica < 110 mm Hg. Para mortalidad se repitió la tendencia del punto final combinado; en cambio, la insuficiencia renal terminal creció progresivamente en los intervalos mayores que la referencia, pero osciló poco en los menores.

Considerando como categoría de referencia para la TA diastólica 80-89 mm Hg (donde la incidencia fue del 5,6%), el riesgo de eventos fue progresivamente mayor

(siempre con $p < 0,001$) en los intervalos superiores, con HR ajustado de 1,56 para aquellos con TA diastólica entre 90-99, y de 3,30 para aquellos con TA diastólica ≥ 100 mm Hg. En cambio, se vio que valores menores, entre 60 y 79 mm Hg, se asociaban con un HR menor que la referencia, y el riesgo aumentó para aquellos con TA diastólica entre 50 y 59 mm Hg y aquellos con valores < 50 mm Hg (HR ajustados de 1,12 y 2,54, respectivamente).

Un análisis ulterior reveló como valores óptimos con el menor riesgo para el punto final combinado 137/71 mm Hg; los valores óptimos fueron menores en los diabéticos (131/69 mm Hg) que en los que no lo eran (142/73 mm Hg), y difirieron en los menores de 70 años (131/76 mm Hg) respecto de los mayores (140/70 mm Hg).

La evidencia de este estudio retrospectivo se refiere a pacientes hipertensos tratados, no a población general. Por su naturaleza observacional está sujeto a sesgos. Es posible que un mayor monto de enfermedad sea responsable de cifras menores de TA, y no a la inversa (causalidad inversa). Se quiso corregir este fenómeno al excluir del análisis los valores de TA de los 60 días previos a la muerte, pero puede que no sea una corrección completa. Tampoco es claro cómo influye el tratamiento empleado. Más allá de las diferentes propiedades de cada droga, es posible que los más enfermos reciban más frecuentemente combinaciones que bajan más la TA (p. ej., betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora en pacientes con antecedente de infarto o disfunción ventricular). Si bien no definitivas, las observaciones de este estudio echan luz sobre los objetivos de tratamiento que deberían buscarse, y coinciden con lo recomendado por el JNC 8: cifras tensionales por debajo de 140/90 mm Hg en los menores de 60 años y de 150/90 en los mayores.

Factores asociados con mejores resultados con cirugía que con tratamiento médico en el estudio STICH

Panza JA, Velazquez EJ, She L, et al. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in LV dysfunction. **J Am Coll Cardiol** 2014;64:553-61.

El estudio STICH intentó responder una serie de dudas vinculadas con la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) en pacientes con disfunción ventricular izquierda de etiología coronaria. Incorporó pacientes con coronariopatía pasible de revascularización por lechos adecuados y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) < 35%. Una de las hipótesis que evaluó fue que la CRM más el tratamiento médico (TM) óptimo es en estos pacientes mejor que el TM exclusivo. En esta rama del estudio, 602 pacientes recibieron TM y 610 TM más CRM. La edad promedio fue de 60 años, la inmensa mayoría de los pacientes era de sexo masculino, casi el 80% tenían infarto previo, el 40% eran diabéticos, el 37% de los pacientes se encontraban

en insuficiencia cardíaca en CF III-IV y el resto en CF I-II. La FEVI mediana fue del 26,7%; la mediana de índice de volumen de fin de sístole (IVFS) fue de 78,6 ml/m²; el 60% tenían lesión de tres vasos (L3V). En una mediana de seguimiento de 56 meses, hubo tendencia pero no diferencia significativa de mortalidad entre ambas estrategias: 41% con TM, 36% con CRM ($p = 0,12$). Dentro de los 30 días, la mortalidad fue mayor en la rama CRM y recién después de los 2 años hubo ventaja significativa para dicho grupo. La muerte cardiovascular se redujo con CRM del 33% al 28%, en el límite de la significación, y otros puntos secundarios como la combinación de muerte de cualquier causa u hospitalización por insuficiencia cardíaca mostraron claro beneficio con la cirugía. Numerosas veces se alzaron contra los resultados del estudio haciendo hincapié en lo difícil de incorporar pacientes, lo cual siembra dudas sobre la validez externa de los resultados, así como en el cruce entre ambas estrategias (17% pasaron de la rama TM a CRM, y 9% de la rama CRM a TM sin operarse), que puede haber diluido posibles diferencias.

El análisis *post hoc* que presentamos buscó definir si hay una subpoblación que se beneficie claramente con la CRM. Centró su atención en tres factores: la L3V, y la FEVI y el IVFS, dicotomizados en la mediana respectiva. Se consideró en los pacientes la presencia de L3V, FEVI por debajo e IVFS por arriba de la mediana y se dividieron según tuvieran 0-1 *versus* 2-3 factores. En los pacientes con L3V, la CRM disminuyó significativamente la muerte total y la cardiovascular,

cosa que no sucedió con enfermedad menos extensa. La CRM fue significativamente superior al TM en los pacientes con FEVI inferior a la mediana, pero no con FEVI más alta; y por último, la CRM mostró tendencia a reducción de la mortalidad total en los pacientes con IVFS por arriba de la mediana, sin efecto sobre la muerte cardiovascular, pero no evidenció efecto en los pacientes con IVFS menor. En los pacientes con 0-1 factores pronósticos presentes la CRM no redujo la mortalidad total ni la cardiovascular respecto del TM, pero sí en aquellos con 2-3 factores (HR 0,71 y 0,72 para muerte total y cardiovascular, ambos significativos). A pesar de una anatomía más adversa, los pacientes con 2-3 factores asignados a CRM tuvieron mortalidad perioperatoria similar a la de aquellos con 0-1 factores, en el orden del 3,6%; pero en ellos, luego de los 2 años, fue evidente la mejoría pronóstica respecto del TM, y no en los pacientes con 0-1 factores.

Los resultados de este análisis del STICH son intuitivamente creíbles. Parecen confirmar lo que creemos: que se benefician especialmente con la CRM los pacientes más enfermos, con mayor extensión de enfermedad coronaria y disfunción ventricular. Debe, sin embargo, recordarse que se trata de un análisis retrospectivo, en el que los valores de corte de FEVI e IVFS surgen a posteriori de realizado el estudio, no han sido definidos prospectivamente. Todo lo que se pueda inferir surge de un estudio que tiene los vicios señalados al inicio. La decisión individualizada parece ser, luego del estudio, la mejor opción.