

JORGE THIERER<sup>MTSAC</sup>

### Riesgo cardiovascular y eventos en países de diferentes ingresos: estudio PURE

Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med* 2014;371:818-27. <http://doi.org/xcq>

Entre 1930 y 1950, la tasa de enfermedad cardiovascular (CV) aumentó en los países de ingresos altos, permaneciendo baja en aquellos de ingresos medios y bajos. Desde mediados de la década de los setenta, la mortalidad CV ha venido decreciendo en los países de ingresos altos (PIA), tal vez por disminución en la prevalencia de factores de riesgo coronario y por mejoras en la atención médica. Paralelamente se ha visto un aumento en la incidencia de enfermedad CV en los países de ingresos medios (PIM) y bajos (PIB) y hoy se estima que el 80% de la carga de enfermedad CV radica en estos países. ¿Cuáles son las causas y los mecanismos subyacentes? ¿Cuál es la incidencia y mortalidad asociada de la enfermedad CV? Para responder esta pregunta se diseñó el estudio prospectivo de cohorte PURE, que incluyó adultos de 628 comunidades urbanas y rurales en 17 países: 4 PIB (Bangladesh, India, Pakistán y Zimbabwe), 10 PIM (Argentina, Brasil, Chile, China, Colombia, Irán, Malasia, Polonia, Sudáfrica y Turquía) y 3 PIA (Canadá, Suecia y Emiratos Árabes Unidos).

En cada comunidad se seleccionaron viviendas en las que habitara al menos un adulto de entre 35 y 70 años que planeaba permanecer en el domicilio al menos 4 años más. Mediante cuestionarios estandarizados se recabaron datos nacionales, comunitarios, de la vivienda e individuales, estos últimos con el mismo cuestionario empleado en los estudios INTERHEART e INTERSTROKE. Se calculó para cada participante el puntaje (*score*) de riesgo INTERHEART (SI) en una versión que incluye datos sobre edad, sexo, tabaquismo, diabetes, hipertensión, antecedentes familiares, índice cintura-cadera, factores psicosociales, dieta y actividad física, pero no sobre colesterol. El puntaje va de 0 a 48 puntos y cuanto más alto implica más carga de factores de riesgo.

Se incluyeron 156.424 adultos, la mayor parte entre 2005 y 2009. El SI medio fue más alto cuanto mayores eran los ingresos del país: 12,49 en los PIA, 10,47 en los PIM y 8,48 en los PIB ( $p < 0,001$ ). En los PIA, el SI fue mayor en las áreas rurales; en los PIM y PIB fue mayor en las urbanas. El empleo de aspirina, estatinas, betabloqueantes y bloqueantes del sistema renina-angiotensina fue mayor cuanto mayor era el nivel de ingresos del país, en personas con y sin enfermedad CV prevalente. La patente fue similar para los procedimientos de revascularización. El seguimiento medio fue de 4,1 años (completo en el 97,5% en los PIA, en el 94,4% en los PIM y solo en el 85,9% en los

PIB). La mortalidad CV fue del 2,6%; entre los eventos no mortales, la incidencia de infarto de miocardio fue del 1,1%, la de accidente cerebrovascular del 0,8%, la de insuficiencia cardíaca del 0,3% y la de eventos CV no mayores que llevaran a internación, del 0,8%. Pese a su mayor SI promedio, la mortalidad fue menor en los PIA: 2,4‰/año frente a 5,59‰/año en los PIM y 9,23‰/año en los PIB ( $p < 0,001$ ). No cambió la tendencia tras ajustar por el SI. La misma patente se repitió para los eventos CV mayores, pero fue inversa para los no mayores (tasa de eventos más alta en los PIA). La proporción de participantes que falleció tras un evento CV fue mayor cuanto menores eran los ingresos del país. La tasa de eventos CV mayores y la mortalidad asociada con ellos fue mayor en las áreas rurales que en las urbanas en los PIM y PIB.

*El registro PURE ilumina la compleja relación entre factores de riesgo, enfermedad CV y su evolución: es en los países de menores ingresos donde, pese a menor carga de factores, es mayor la incidencia de eventos CV mayores y la mortalidad asociada. Es muy probable que el diferente acceso al sistema de salud de la población y las distintas modalidades de diagnóstico y tratamiento (estudiadas parcialmente en el registro) module la relación entre enfermedad CV y eventos graves, explicando así al menos parcialmente los hallazgos. Esa misma inequidad contribuye también a hacernos entender la diferencia entre áreas urbanas y rurales, solo detectable en los PIA. Una razón más para extremar la imaginación y desarrollar políticas de salud acordes a cada medio y cada situación que permitan reducir la brecha.*

### Estudio SIGNIFY: cuando más no es mejor

Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091-9. <http://doi.org/xcr>

La frecuencia cardíaca (FC) elevada es un factor pronóstico adverso en la población general y en el contexto de la insuficiencia cardíaca crónica y la enfermedad coronaria. La ivabradina (I) es una droga que, actuando sobre la corriente If, disminuye la FC sin generar hipotensión arterial ni trastornos de conducción. El estudio SHIFT demostró, en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $< 35\%$ , que la reducción de la FC con I se asociaba con disminución del punto final combinado de muerte o internación. ¿Será la I igualmente beneficiosa en pacientes coronarios crónicos, estables, con FEVI  $> 40\%$ ? El estudio aleatorizado SIGNIFY, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo (P) intentó responder esta pregunta.

Incluyó pacientes con las condiciones citadas, en ritmo sinusal, con FC  $> 70$  latidos por minuto (lpm),

de al menos 55 años, que tuvieran 1 factor pronóstico adverso mayor (angina de pecho en clase  $\geq 2$  según la Sociedad Canadiense de Cardiología, evidencia de isquemia o internación por evento coronario en el último año) o 2 menores (dislipidemia, diabetes, tabaquismo actual, enfermedad vascular periférica o edad  $\geq 70$  años). Tras un período de 2 a 4 semanas de *run in* con P para confirmar estabilidad clínica, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a I o P. La dosis inicial fue de 7,5 mg cada 12 horas (5 mg en los de 75 o más años) que, de acuerdo con la FC y los síntomas, se pudo reducir a 5 mg cada 12 horas, o incrementar a 10 mg cada 12 horas. La FC objetivo era 55 a 60 lpm. El punto final primario fue muerte cardiovascular o infarto no mortal. Fueron puntos secundarios cada uno de los componentes del primario por separado y muerte de cualquier causa.

Finalmente, el estudio incorporó 19.102 pacientes, con edad media de 65 años y FEVI media de 56,5%. El 43% eran diabéticos, el 73% tenían infarto previo y el 63%, angina en clase  $\geq 2$ . Se trataba de pacientes muy bien tratados: 91% con aspirina, 92% con estatinas, 83% con betabloqueantes, y otro tanto con inhibidores y antagonistas del sistema renina-angiotensina. La FC media al inicio del estudio era de 77 lpm. La FC media alcanzada a los 3 meses fue de 60 lpm con I y de 70 lpm con P.

En una mediana de seguimiento de 27 meses no hubo diferencia en el punto final primario: 6,8% con I, 6,4% con P (HR 1,08, IC 95% 0,96-1,20;  $p = 0,20$ ). Tampoco hubo diferencia significativa en ninguno de los puntos secundarios. Un resultado inesperado fue el peor pronóstico con I en los pacientes con angina en CF  $\geq 2$ : el punto final primario aconteció en el 7,6% con I y en el 6,5% con P (HR 1,18, IC 95% 1,03-1,35;  $p = 0,02$ ), con datos coincidentes para muerte cardiovascular (HR 1,16, IC 95% 0,97-1,40;  $p = 0,11$ ) e infarto no mortal (HR 1,18, IC 95% 0,97-1,42;  $p = 0,09$ ). Hubo mayor incidencia de efectos adversos con I, fundamentalmente bradicardia sintomática y asintomática (7,9% y 11%, respectivamente, frente a poco más del 1% para cada una con P), fosfenos (5,4% vs. 0,5% con P) y fibrilación auricular (5,3% vs. 3,8% con P).

*Los resultados del estudio ponen en entredicho, al menos parcialmente, la idea de que la FC elevada debe ser siempre un objetivo terapéutico. Tal vez en pacientes estables, con buena función ventricular y muy bien medicados, el efecto de la reducción de la FC es pobre. Como en otras condiciones y variables biológicas puede que, al menos en enfermos coronarios, haya curva en J y una reducción marcada de la FC sea perjudicial (¿hipoperfusión, fenómenos protrombóticos?), sobre todo en pacientes sintomáticos. Otra pregunta atañe a la dosis: ¿por qué se buscó una superior a la de los estudios previos? Quizás la dosis empleada de I fue excesiva (de hecho, la incidencia de bradicardia fue mayor que en estudios previos con la misma droga). Son necesarios nuevos análisis para descifrar el enigma. La elevación de la FC parece no tener una interpretación unívoca.*

### Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono: una causa de daño miocárdico

Selvin E, Lazo M, Chen Y, Shen L, Rubin J, McEvoy JW, et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. **Circulation** 2014;130:1374-82. <http://doi.org/xcs>

La diabetes y la prediabetes son predictores independientes de eventos coronarios, insuficiencia cardíaca y mortalidad. Son diferentes las razones que justifican este fenómeno: mayor prevalencia de factores de riesgo coronario, enfermedad coronaria más extensa e intensa, tratamiento inadecuado de factores concomitantes. Ahora bien, se postula que la hiperglucemia *per se* puede ejercer efectos perjudiciales: disfunción endotelial, inflamación y daño miocárdico. Un subanálisis reciente del estudio ARIC parece confirmar esta hipótesis.

El estudio ARIC fue un estudio de cohorte que se llevó a cabo en cuatro localidades de los Estados Unidos. Exploró la asociación de datos basales clínicos y paraclínicos con el pronóstico alejado en 15.792 participantes seleccionados por muestreo. La primera visita se llevó a cabo entre 1987 y 1989. Hubo tres visitas de seguimiento cada aproximadamente 3 años, y una quinta visita entre 2011 y 2013. En la segunda visita (1990-1992) se dosó troponina T ultrasensible (TnTus). En el análisis que presentamos se seleccionó a los 9.051 participantes que en esa segunda visita estaban libres de enfermedad cardiovascular clínica, con TnTus  $< 14$  ng/ml. El punto final fue la aparición de TnTus por encima de ese valor en la visita 4 (entre 1996 y 1998) en participantes que no hubieran desarrollado enfermedad cardiovascular clínicamente aparente; esto es, la incidencia de daño miocárdico subclínico. Se consideró diabéticos a aquellos con diagnóstico médico de la patología, a los tratados con hipoglucemiantes o con un valor de HbA1C  $> 6,4\%$ , y prediabéticos a aquellos con HbA1C entre 5,7% y 6,4%. En condiciones basales presentaba prediabetes el 23,1% de los participantes y diabetes el 7,8%. Prediabetes y diabetes se asociaron progresivamente con mayor edad y prevalencia de obesidad, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular y dislipidemia respecto de metabolismo hidrocarbonado normal. Aun dentro de valores normales, fue mayor en prediabéticos y diabéticos la presencia de TnTus límite (valores entre 9 y 13 ng/ml en el 9,6% y el 15,3%, respectivamente, frente al 6,2% en los normales).

En la visita de 1996-1998, 8.165 participantes no habían desarrollado enfermedad cardiovascular clínicamente aparente desde 1990-1992. La incidencia de TnTus  $\geq 14$  ng/ml fue del 3,7% en aquellos sin prediabetes ni diabetes, del 6,4% en los prediabéticos (RR 1,40, IC 95% 1,08-1,80) y del 10,8% en los diabéticos (RR 2,47, IC 95% 1,78-3,43). El ajuste por sexo, edad, factores de riesgo y tratamiento médico no modificó las relaciones halladas. Los pacientes con elevación de la TnTus tuvieron peor pronóstico alejado; en el análisis multivariado, la TnTus elevada fue predictor independiente de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca

y muerte. La combinación de diabetes con elevación de la TnTus fue un fuerte predictor de mal pronóstico, con HR de 3,84 (IC 95% 2,52-5,84) para enfermedad coronaria, de 6,37 (IC 95% 4,27-9,51) para insuficiencia cardíaca y de 4,36 (IC 95% 3,14-6,07) para mortalidad respecto de aquellos sin ninguna de ambas condiciones.

*Las razones por las cuales la incidencia de daño miocárdico es mayor en aquellos con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado son variadas: daño de la microcirculación, efecto directo sobre el músculo cardíaco, estado inflamatorio sistémico, activación de la proteincinasa C y promoción de hipertrofia ventricular. Este estudio señala al daño miocárdico independiente de la enfermedad cardiovascular clínicamente evidente como una de las razones por las cuales la diabetes y la prediabetes se asocian con peor evolución. Alternativamente puede pensarse que este daño miocárdico es la primera o una de las primeras manifestaciones de la enfermedad que luego se exteriorizará en forma tradicional. Resulta claro que deben explorarse mecanismos más allá de la prevención de la enfermedad aterosclerótica para mejorar el pronóstico de las personas con prediabetes y diabetes, y que la medición de TnTus puede ayudar a definir entre ellos una población de mayor riesgo.*

### **Escasa utilidad de los antialdosterónicos en el infarto de miocardio con supradesnivel del ST sin insuficiencia cardíaca: estudio REMINDER**

Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* 2014;35:2295-302. <http://doi.org/xct>

Los antagonistas de los receptores mineralocorticoides han demostrado reducción de la mortalidad en el contexto de la insuficiencia cardíaca (IC) crónica desde la CF II avanzada hasta la CF IV (estudios RALES y EMPHASIS) y en el del infarto agudo de miocardio (IAM) con baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), acompañado de diabetes o con manifestaciones de IC (estudio EPHEBUS). El estudio REMINDER, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo exploró su papel en el IAM con supradesnivel del segmento ST, en pacientes sin historia ni manifestaciones actuales de IC.

Se excluyeron los pacientes con FEVI < 40%, miocardiopatía hipertrófica, estenosis valvular significativa, filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o creatinina plasmática > 2,5 mg/dl. Los pacientes fueron asignados a recibir eplerenona (E) o placebo (P), con la primera dosis dentro de las 24 horas del comienzo de los síntomas, y de ser posible, dentro de las 12 horas. La dosis inicial fue de 25 mg, con la idea de aumentar a 50 mg a partir del segundo día. El punto final primario fue un compuesto de tiempo a muerte cardiovascular, rehospitalización, internación prolongada debida a taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventri-

cular, FEVI ≤ 40% a 1 mes o más de la aleatorización o un valor de NT-proBNP después del mes mayor de 450 pg/ml, 900 pg/ml o 1.800 pg/ml según que la edad del paciente fuera < 50, 50 a 70 o > 70 años, respectivamente. Los puntos finales secundarios fueron cada uno de los componentes del primario, más la colocación de un cardiodesfibrilador o resincronizador, o un re-IAM.

El cálculo inicial de la muestra (612 pacientes) consideró una tasa de eventos a los 6 meses del 42% en el placebo y del 33% en el grupo eplerenona, 22% de reducción de eventos con el tratamiento, poder del 80% y valor de p de 0,05. En análisis interino se constató una tasa de eventos entre ambas ramas de solo el 21%; para mantener la expectativa de reducción de eventos se aumentó el tamaño de la muestra a 1.012 pacientes, incorporados entre 2010 y 2012. La edad media era de 58 años, poco más del 80% eran hombres, el IAM fue anterior en el 38% de los casos. El 83% recibió inhibidores-antagonistas del sistema renina-angiotensina, el 88% betabloqueantes. El 86% fue sometido a angioplastia coronaria y un 5% a trombólisis. En seguimiento medio de 10,5 meses, el punto final primario ocurrió en el 18,2% con E y en el 29,4% con P (HR ajustado por covariables 0,58, IC 95% 0,45-0,76; p < 0,0001). La diferencia radicó exclusivamente en el aumento del NT-proBNP (16% con E vs. 25,9% con P). Ninguno de los otros componentes del punto final combinado mostró diferencia. Como en otros estudios con este tipo de drogas, hubo más hiperpotasemia con E (5,6% vs. 3,2%; p = 0,09) y más hipopotasemia con P (5,6% vs. 1,4%; p < 0,001)

*El estudio REMINDER es ilustrativo sobre cómo un punto final combinado puede diferir significativamente entre la intervención y su control y la diferencia ser traccionada por el componente menos importante. En pacientes con tan bajo riesgo clínico (predominio de IAM inferiores, alta tasa de reperfusión, ausencia de insuficiencia cardíaca, aproximadamente 2,5% de eventos anuales) es claro que se debería haber incluido un número mucho mayor de pacientes (más de 20.000 según el cálculo de los propios autores) para demostrar una reducción significativa del orden del 10% al 15% en eventos cardiovasculares de significación. E incluso en ese caso podríamos preguntarnos sobre el valor que para la práctica cotidiana tal hallazgo hubiera tenido. La demostración de menor ascenso en los niveles de NT-proBNP, sin evidencia de que ello se traduzca claramente en mejor evolución, no alcanza para justificar la indicación de antialdosterónicos en este tipo de pacientes.*

### **Revascularización arterial total en cirugía cardíaca: ¿debe ser el estándar de atención?**

Buxton BF, Shi WY, Tatoulis J, Fuller JA, Rosalion A, Hayward PA. Total arterial revascularization with internal thoracic and radial artery grafts in triple-vessel coronary artery disease is associated with improved survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1238-43; discussion 43-4. <http://doi.org/xcv>

Diferentes argumentos se han esgrimido para sostener que en el contexto de la cirugía de revascularización

miocárdica (CRM) el empleo exclusivo de puentes arteriales ofrecería ventajas respecto de la práctica habitual (puente mamario, generalmente a la descendente anterior, y puentes venosos al resto de los vasos). El trabajo que presentamos avanza en esta dirección.

Es un estudio retrospectivo en ocho centros de Australia. Sobre 6.059 pacientes con lesión de tres vasos sometidos a CRM desde 1995 hasta 2010, 2.988 (49,3%) recibieron revascularización arterial total (RAT), 786 (13%) recibieron un puente mamario y puentes venosos y los 2.285 restantes una mixtura de más de un puente arterial y puentes venosos. Estos últimos fueron excluidos del análisis.

En los 2.988 pacientes con RAT, la mamaria izquierda se empleó como puente en 2.978 (el 99,7%): a la descendente anterior en el 88% (en un 21% con puente secuencial a la diagonal) y a la circunfleja en el 12%. La mamaria derecha se empleó en 1.089 pacientes (36,4%), en la mitad de los casos *in situ* y en la mitad como injerto libre, para revascularizar la coronaria derecha en el 36% de los casos, la circunfleja en el 34% y la descendente anterior y diagonal en otro 34% (la suma > 100% se debe a su utilización en puentes secuenciales). Se empleó una arteria radial en el 50% de los casos y ambas en el 48%. Considerando este hecho y la elevada tasa de puentes secuenciales, un total de 4.858 anastomosis distales se realizaron empleando la arteria radial: el 45% con la coronaria derecha, el 42% con la circunfleja y el resto con la descendente anterior.

Comparados con los tratados con un puente mamario y puentes venosos, los pacientes con RAT eran más jóvenes, más frecuentemente hombres, con menor prevalencia de diabetes, enfermedad cerebrovascular e infarto de miocardio previo, y mejor función ventricular. En ellos fue también menor la prevalencia de lesión del tronco de la coronaria izquierda. Los tiempos quirúrgicos fueron ligeramente inferiores, y la mortalidad no ajustada a los 30 días fue menor: 1,3% vs. 3,2%, con menor incidencia de complicaciones periquirúrgicas. La sobrevida a los 15 años fue significativamente mayor en el grupo RAT: 62% ± 1% vs. 35% ± 2%; p < 0,0001.

Como la diferencia en la mortalidad inicial y alejada podría atribuirse a las características disímiles de ambos grupos, los autores recurrieron a dos procedimientos de corrección para definir si el diferente pronóstico de ambas estrategias se debía o no a la intervención. Primero realizaron análisis multivariado ajustando por las variables basales: en este análisis ya no hubo diferencia de mortalidad a los 30 días, pero a los 15 años se evidenció superioridad de la RAT, con HR 0,79, IC 95% 0,70-0,90; p < 0,001. Por otra parte, generaron un puntaje de propensión para RAT en base a las variables que predecían su empleo y formaron 384 pares de pacientes, cada uno con un paciente con RAT y otro sin RAT, pero con puntaje de propensión similar. Tampoco así hubo diferencia en la evolución temprana, pero sí en la alejada: sobrevida a los 15 años del 54% ± 3% con RAT vs. 41% ± 3% sin RAT.

*Este análisis retrospectivo sugiere ventaja en sobrevida para la RAT respecto de la práctica usual. Las razones para explicar este hallazgo son variadas: mayor permeabilidad alejada de los puentes arteriales por ser su endotelio menos permeable, mayor capacidad antitrombótica, producción de óxido nítrico y resistencia a las moléculas de adhesión. A ello puede sumarse que, por su menor calibre, los puentes arteriales generarían en la anastomosis y el vaso nativo menos flujo turbulento y por ende menor progresión de aterosclerosis. Queda la duda de cuál será, de haberla, la ventaja de la RAT respecto de una combinación de más de un puente arterial (p. ej., doble mamaria) y puentes venosos. Una limitación para el empleo de RAT es la percepción de muchos cirujanos de su mayor dificultad, riesgo de complicaciones e insumo de tiempo. En este análisis, la incidencia de eventos adversos fue similar con ambas estrategias. Lógicamente, habría que considerar el valor de la curva de aprendizaje. Ni el análisis multivariado ni el uso de puntaje de propensión pueden excluir en un estudio retrospectivo la presencia de confusión residual, variables no consideradas que justifiquen la diferencia. Serán estudios aleatorizados los que terminen de brindar evidencia más concluyente.*

#### **Metaanálisis de reserva fraccional de flujo**

Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. **J Am Coll Cardiol** 2014;64:1641-54. <http://doi.org/f2vk3p>

La medición de la reserva fraccional de flujo (RFF) es una herramienta que ayuda en la toma de decisiones al hallarse lesiones en la angiografía coronaria. Su valor oscila teóricamente entre 0 (ausencia absoluta) y 1 (RFF normal). Existe fuerte asociación entre un valor de RFF < 0,75-0,80 y la evidencia de isquemia en una prueba funcional. De allí que en estudios aleatorizados de uso o no de RFF frente a la práctica tradicional de estimación visual de la gravedad de la lesión se haya elegido como umbral para la toma de decisiones un valor de corte entre los mencionados. Sin embargo, como en el caso de toda medición continua, puede plantearse que en todo el rango de la variable RFF habrá, para cada valor, determinada relación entre la tasa de eventos a corto y a largo plazos si se opta por tratamiento médico (TM) o por revascularización coronaria (RC) con angioplastia o cirugía. Es posible que con valores de RFF cerca de la normalidad, el TM sea preferible a la RC, porque el riesgo del procedimiento supere los eventos esperables con TM, mientras que a medida que la RFF disminuye sea cada vez mayor la ventaja que ofrece la RC. ¿Los valores de corte mencionados son, entonces, los que mejor discriminan pronóstico entre TM y RC? ¿Existe un valor de RFF en que sea indiferente optar por uno u otro tratamiento? Estas preguntas son las que intentan responder los autores del metaanálisis que presentamos.

Realizaron dos análisis: uno centrado en estudios aleatorizados y observacionales, el otro centrado en pacientes. En el análisis centrado en estudios incluyeron a los que informaran media o mediana de RFF para un grupo homogéneo de tratamiento (discriminado para cada uno en caso de tratarse de comparación entre TM y RC), excluyendo estudios en enfermedad no aterosclerótica o infarto agudo de miocardio (IAM), con seguimiento de al menos 180 días y comunicación de la incidencia de eventos mayores (EM): muerte, IAM o revascularización del vaso o la lesión culpable. Mediante la técnica de metarregresión se estableció para cada tipo de tratamiento la relación lineal entre RFF y EM y el punto de intersección entre ambas rectas, que señalaría el punto de indiferencia. Este análisis incluyó 51 estudios, con 90 cohortes diferentes (43 de pacientes sometidos a RC y el resto a TM), 8.418 pacientes y 9.173 lesiones analizadas. La mediana de RFF en las cohortes con RC fue de 0,69 (rango intercuartil 0,61-0,77). En más del 75% de los casos la RC fue por angioplastia. La mediana de RFF en las cohortes con TM fue de 0,87 (rango intercuartil 0,82-0,91). La intersección entre las rectas de regresión de EM respecto de RFF para ambas modalidades de tratamiento se dio con un valor de RFF de 0,75; pero ajustando por el tiempo de seguimiento subió a 0,90: por debajo de este valor, y más a medida que nos alejamos de él, la RC ofreció mejor evolución que el TM.

En el análisis centrado en pacientes, con criterios de inclusión similares, se basaron en aquellos casos en que pudieran disponer de los datos de cada paciente en forma individual, para llevar a cabo un metaanálisis que vinculara la RFF con los EM. Este análisis incluyó 37 estudios (22 de ellos empleados en el análisis precedente), con 6.061 pacientes (el 49% con RC, 9 de cada 10 por angioplastia) y 6.961 lesiones. La mediana de RFF en las lesiones con RC fue de 0,70 (rango intercuartil 0,59-0,76). La mediana de RFF en las lesiones con TM fue de 0,87 (rango intercuartil 0,83-0,92). La intersección entre las rectas de regresión de EM respecto de RFF para ambas modalidades de tratamiento se dio con un valor de RFF de 0,67; pero ajustando por el porcentaje de diámetro de la estenosis (única variable asociada estadística y clínicamente en forma significativa con la RFF) subió a 0,76. Por debajo de este valor, la RC ofreció mejor evolución que el TM.

Un metaanálisis de los 10 estudios que compararon estrategia basada en RFF ( $n = 4.893$ ) versus una basada en la anatomía ( $n = 10.688$ ) evidenció clara disminución en el número de procedimientos con la RFF (42% vs. 95%), al tiempo que una reducción en los EM (HR 0,83, IC 95% 0,78-0,87) y un aumento en la libertad de angina (HR 1,10, IC 95% 1,03-1,17). Hubo variaciones en el punto de intersección según la condición clínica y angiográfica (diabetes, lesión del tronco, lesión de puentes).

*Esta revisión sistemática y metaanálisis parece confirmar que un valor de RFF cercano a 0,80 es, en el caso de pacientes individuales, no solo el que mejor*

*discrimina la presencia de isquemia, sino que también diferencia pronóstico según el tratamiento instituido. Ahora bien, si en la inmensa mayoría de los casos ante una condición determinada se opta por una conducta (solo el 2% de la lesiones con RFF < 0,75 recibieron TM y solo el 10% de las lesiones con RFF > 0,80 fueron sometidas a RC: la tasa de EM en ambos contextos fue escasa), ello implica que es factible la confusión por indicación. El estudio FAME 2, recientemente publicado, viene a completar el cuadro, al demostrar en forma aleatorizada que en lesiones con RFF < 0,80 una estrategia de angioplastia mejora el pronóstico respecto del TM. Dos comentarios adicionales: no puede afirmarse con certeza que todo EM en la evolución se deba a la lesión considerada al estudiar RFF; el valor de 0,80 debería verse en contexto y no en forma rígida, como todo hallazgo biológico (¿TM con RFF 0,81, RC con RFF 0,79?).*

### Puntos finales

Stolker JM, Spertus JA, Cohen DJ, Jones PG, Jain KK, Bamberger E, et al. Rethinking composite end points in clinical trials: insights from patients and trialists. *Circulation* 2014;130:1254-61. <http://doi.org/xew>

La elección de un punto final combinado (PFC) como PF primario de un estudio clínico es cada vez más frecuente en los ensayos aleatorizados. La intención de demostrar efecto de sobre un PF individual va quedando en el pasado. El progreso del tratamiento médico, entre otras razones, ha disminuido la incidencia de cada PF aislado; un PFC permite aumentar el poder para hallar un efecto estadísticamente significativo y, por lo tanto, disminuir costos. Idealmente, la importancia de los distintos componentes del PFC debería ser similar, pero muchas veces aparecen eventos duros como muerte combinados con otros no tan determinantes (hospitalización) y otros claramente de menor jerarquía (alteraciones ecocardiográficas o bioquímicas). Se ha propuesto que los PFC tengan sus distintos integrantes sopesados, con un valor para cada uno de acuerdo con la repercusión que se le adjudica que contribuya de distinta manera a la valoración del efecto. Pero, ¿cómo definir con certeza el peso relativo de cada componente? ¿Coinciden pacientes e investigadores?

Los autores del trabajo que presentamos diseñaron una encuesta acerca del valor relativo de cinco componentes que habitualmente forman parte de un PFC en un ensayo clínico cardiovascular: muerte, infarto de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), revascularización coronaria e internación por angina de pecho. El PFC tenía un valor final de 25 puntos, que cada encuestado debía distribuir de acuerdo con su percepción de la importancia relativa, entre los cinco componentes (p. ej.: 9, 5, 6, 3 y 2, para los cinco PF aislados en el orden en que los citamos). Cada puntaje fue luego llevado de la escala sobre 25 a una sobre 100 (en el mismo ejemplo, entonces, 36, 20, 24, 12 y 8). Se estableció luego el valor relativo de cada uno de los PF

no muerte respecto de muerte, mediante su cociente (p. ej.: si a muerte se adjudicaba 36 puntos y a IAM 20, el cociente IAM/muerte era  $20/36 = 0,55$ ). Cada encuesta permitió entonces conocer el peso adjudicado a cada uno de los componentes del PFC y el peso relativo de cada uno respecto de muerte.

La encuesta se aplicó: a) presencialmente a pacientes seleccionados aleatoriamente en sala de espera de consultorio o de alguna práctica diagnóstica en un centro asistencial y académico en Kansas dedicado a la medicina cardiovascular, y b) vía correo electrónico a investigadores responsables de ensayos clínicos sobre estatinas o revascularización coronaria entre 2000 y 2009. Respondieron a la encuesta 785 pacientes (más del 95% de los invitados) y 164 investigadores (aproximadamente el 60% de los invitados).

Entre los pacientes, el 54% eran hombres, el 54% de al menos 65 años, el 25% con IAM previo, un 33% con angioplastia y un 18% con cirugía coronarias previas. Las medianas de peso sobre una escala de 100 para cada componente del PFC fueron: para muerte 25 puntos, para IAM 28, ACV 27, revascularización 12 e internación por angina 7. Nótese cómo en la valoración de los pacientes IAM y ACV pesaron ligeramente más que muerte, con cocientes de 1,12 y 1,08 respectivamente. Los cocientes para revascularización y hospitalización fueron 0,48 y 0,28. En el análisis multivariado hubo discrepancia significativa según la edad (los < 45 años vieron a la muerte 2 veces más grave que el IAM o el ACV; entre los de 45 y 64 años vieron a los tres PF igualmente temibles; entre los de al menos 65 años el IAM y el ACV fueron más graves que la muerte, hasta más de 2 veces peor en los > 85 años), el ingreso anual (más preocupación por la muerte en los de ingresos altos, por IAM y ACV en los de ingresos bajos) y la raza (los pacientes de raza negra valoraron más grave al IAM).

Entre los investigadores, el 70% estaba al menos a 20 años de su etapa de formación médica. No hubo diferencias entre ellos según la rama de la cardiología a la que se dedicaban o el tiempo dedicado a la asistencia en el análisis multivariado. En sus encuestas, las medianas de peso para los PF sobre una escala de 100 fueron: para muerte 40 puntos, para IAM 25, ACV 21, revascularización 8 e internación por angina 5. Los cocientes de importancia para los otros cuatro PF respecto de muerte fueron la mitad de los adjudicados por los pacientes, con  $p < 0,001$ .

*Esta encuesta tiene datos reveladores: para los pacientes, edad, ingresos y raza pesan en la valoración de los eventos cardiovasculares, y la muerte no siempre es lo peor; para los investigadores, la muerte es claramente el mayor de los males y su valoración de los otros destinos posibles no es tan mala como la de los pacientes. Podemos preguntarnos si esa diferencia se debe a que los investigadores están más cerca de parecerse a los pacientes más jóvenes y de mayores ingresos, o si, independientemente de ello, tienen por su condición e inclinaciones una valoración diferente de la de los pacientes. Lamentablemente, falta este análisis en el*

*trabajo. Pero lo que sí es claro es que si, como parece, los PFC seguirán siendo moneda corriente, y en el marco de una medicina centrada en los pacientes, las preferencias y creencias de estos deberían ser consideradas a la hora de sopesar riesgos y decidir el valor de una intervención.*

### **La obesidad en niños no es signo de salud: estudio de Bogalusa**

Lai CC, Sun D, Cen R, Wang J, Li S, Fernandez-Alonso C, et al. Impact of long-term burden of excessive adiposity and elevated blood pressure from childhood on adulthood left ventricular remodeling patterns: the Bogalusa Heart Study. **J Am Coll Cardiol** 2014;**64**:1580-7. <http://doi.org/f2vhzk>

La obesidad y la hipertensión arterial son fuertes predictores de aparición de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), a su vez claramente vinculada con mayor morbimortalidad cardiovascular. Cuatro estudios de cohorte en niños seguidos hasta la adultez han demostrado que el riesgo se remonta a la infancia. Uno de estos estudios, el de Bogalusa, Louisiana, agrega ahora nuevos datos acerca de la carga de factores de riesgo para la aparición de HVI y cómo pesan esos factores en la transición de la niñez a la edad adulta.

Entre 1973 y 2010, el Estudio de Corazón de Bogalusa llevó a cabo 9 estudios transversales en niños de entre 4 y 18 años y 10 estudios transversales de adultos de entre 19 y 52 años que ya habían sido examinados cuando niños. Esta modalidad de estudios transversales periódicos permite, cuando son aplicados a los mismos participantes, tener de ellos una visión longitudinal. El análisis que presentamos considera 1.061 participantes que en el período mencionado tuvieron al menos cuatro exámenes clínicos con determinación de tensión arterial (TA) e índice de masa corporal (IMC), con al menos dos de esos exámenes en la infancia (la primera determinación en promedio alrededor de los 10 años) y dos en la edad adulta (la última determinación en promedio alrededor de los 38 años), y que además entre 2004 y 2010 fueron, ya adultos, sometidos a un ecocardiograma. En él se determinó por fórmula la masa ventricular izquierda y se indexó por altura<sup>2,7</sup>, obteniéndose así el índice de masa ventricular izquierda (IMVI). Se definió HVI a un IMVI > 46,7 g/m<sup>2,7</sup> en mujeres y > 49,2 g/m<sup>2,7</sup> en hombres. También se obtuvo el valor del espesor parietal relativo (EPR), calculado como la suma de los espesores septal y de pared posterior dividida por el diámetro de fin de diástole del VI. La geometría del VI se consideró concéntrica si el EPR era > 0,42.

En base a lo antedicho quedaron definidas cuatro patentes: a) normal, sin HVI y con EPR ≤ 0,42, b) remodelación concéntrica, sin HVI y con EPR > 0,42, c) HVI excéntrica, con HVI y EPR ≤ 0,42 y d) HVI concéntrica, con HVI y EPR > 0,42. Por otra parte, se definió un área bajo la curva (ABC) considerando las mediciones repetidas de TA e IMC desde la infancia hasta la adultez, ajustada por años de seguimiento. La prevalencia de remodelación concéntrica, HVI ex-

céntrica y concéntrica fue, respectivamente, del 9,1%, 10,2% y 4,2%. Hubo mayor prevalencia de HVI de ambos tipos en adultos de raza negra que en blancos. Ajustando por edad, sexo y raza, el primer valor de la niñez, el último valor de adulto, el ABC total y el ABC incremental, tanto de la TA sistólica como del IMC fueron predictores del IMVI; y en regresión logística de la aparición de HVI, sobre todo de la excéntrica. Consistentemente, el IMC fue un predictor más fuerte de HVI que la TA sistólica.

*Este estudio confirma el rol del sobrepeso y la obesidad en la génesis de la HVI y da información novedosa sobre el rol de la carga de enfermedad. Las razones por las cuales la obesidad puede originar HVI son variadas: activación simpática e inflamatoria, resistencia a*

*la insulina, retención de sodio, disfunción endotelial y, lógicamente, hipertensión arterial. Sin embargo, en diferentes análisis realizados, el IMC no presentó interacción significativa con las cifras de TA en su efecto sobre el IMVI, sugiriendo un papel claramente independiente. Los pacientes con tratamiento antihipertensivo, en los que cabía esperar mayor repercusión de la TA en la alteración de la geometría del VI, fueron excluidos del análisis. Esto puede haber sesgado los resultados hacia una sobrestimación del papel de la obesidad, pero de ninguna manera descarta los hallazgos. El sobrepeso y la obesidad en la infancia no pueden ser vistos como un fenómeno gracioso o expresión de salud: son la primera expresión de una enfermedad que debemos aprender a detener.*