

JORGE THIERER<sup>MTSAC</sup>

### ¿Cuánto tiempo debe extenderse la doble antiagregación plaquetaria tras la colocación de un *stent*? Tres estudios, ¿una respuesta?

La doble antiagregación plaquetaria (DAP) con aspirina y una tienopiridina (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) se indica de rutina tras la colocación de un *stent*. Las guías de tratamiento sugieren en general DAP durante 1 mes cuando se trata de un *stent* metálico desnudo (SM) y 6 a 12 meses cuando se trata de un *stent* liberador de drogas (SLD). La complicación más temida de la colocación de un *stent* es la trombosis (TS), que aunque poco frecuente puede ser mortal. Paralelamente, la complicación más grave de la DAP es el sangrado, especialmente el mayor y el intracerebral. Lo cierto es que no está claro cuál es la duración óptima del tratamiento con DAP que pueda reducir todos los riesgos. Estudios observacionales habían mostrado que luego de la suspensión de la DAP el riesgo de TS aumenta. Diferentes estudios aleatorizados publicados en los últimos años sugirieron que la DAP durante tiempos cortos es no inferior, respecto de la ocurrencia de eventos, que terapia más prolongada; así ocurrió con el estudio PRODIGY (6 respecto de 24 meses) y el OPTIMIZE (3 respecto de 12). En esos estudios se emplearon SM y SLD de primera y segunda generación. Recientemente se publicaron tres estudios aleatorizados que agregan información y generan nuevos interrogantes.

#### Estudio ARCTIC fase Interrupción

Collet JP, Silvain J, Barthelemy O, Rangé G, Cayla G, Van Belle E, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. **Lancet** 2014;384:1577-85.

El estudio francés ARCTIC, multicéntrico, aleatorizado y abierto, incluyó también pacientes que hubieran sido sometidos a angioplastia con SLD. En la fase inicial (de Monitorización) comparó dos estrategias para la administración de DAP en el primer año post-intervención: una en la que se decidía la dosis de los antiagregantes en base a la realización de pruebas de reactividad plaquetaria y otra en la que la dosis se resolvía en forma convencional. Esta primera fase (entre 2009 y 2011) incluyó 2.440 pacientes y no pudo demostrar diferencia entre ambas estrategias. Los pacientes que en el transcurso del primer año no hubieran presentado evento isquémico o sangrado significativos ni hubieran requerido nuevo procedimiento fueron invitados a participar de la fase 2 (de Interrupción). En esta segunda fase fueron nuevamente asignados en forma aleatoria a otras dos estrategias: continuar con DAP o interrumpir la tienopiridina y seguir solo con aspirina. El punto final primario de eficacia fue un combinado de muerte de cualquier causa, infarto agudo

de miocardio (IAM), TS, accidente cerebrovascular (ACV) o revascularización urgente. El de seguridad fue sangrado mayor. Se calculó el tamaño de muestra esperando una incidencia del punto final primario de eficacia del 6% en los primeros 6 meses postsuspensión de la tienopiridina, con una reducción del 50% en los que continuaran con DAP.

De los pacientes incluidos en la primera fase, solo 1.259 (51,6%) participaron de la segunda. Eran en general pacientes de menor riesgo que la cohorte inicial (menos diabetes, enfermedad vascular periférica y menor reactividad plaquetaria). Su edad media era de 64 años; en poco más del 40% de los casos el SLD era de primera generación y en el resto, de segunda. La DAP incluyó clopidogrel en el 90% de los casos y prasugrel en el 10% restante.

En un seguimiento mediano de 17 meses, en la rama que continuó con DAP hubo, por distintas razones, abandono del clopidogrel en la quinta parte de los casos y del prasugrel en una tercera parte. En forma recíproca, en la rama que debía interrumpir la tienopiridina, un 15% retomó el clopidogrel y un 2% el prasugrel. No hubo finalmente diferencia en el punto final primario combinado de eficacia (4% en cada rama) ni en ninguno de sus componentes por separado. En cambio, la incidencia de sangrado mayor y menor fue significativamente más baja en la rama interrupción (1% vs. 2%;  $p = 0,04$ ).

Los autores realizaron un metaanálisis de seis estudios (incluyendo entre otros el ARCTIC) con 12.536 pacientes, que compararon continuación de DAP vs. interrupción tras alrededor de 6 a 12 meses, y cuyos resultados fueron coincidentes con los presentados: no hubo diferencia en la mortalidad, pero la continuación se asoció con el doble de riesgo de sangrado mayor.

*En este estudio, la cantidad de pacientes incluidos y la tasa de eventos fue menor que la calculada (por tratarse de pacientes de riesgo bajo y por haberse hecho la estimación de riesgo en base a datos de registros y estudios con SLD de primera generación), por lo cual el poder para detectar una diferencia fue bajo.*

#### Estudio SECURITY

Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, et al. Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed by 6- Versus 12-Month Dual Antiplatelet Therapy: The SECURITY Randomized Clinical Trial. **J Am Coll Cardiol** 2014;64:2086-97.

El estudio SECURITY se llevó a cabo con la idea de demostrar la no inferioridad de la DAP durante 6 versus 12 meses en pacientes tratados exclusivamente con SLD de segunda generación. Fue un estudio aleatorizado, internacional y multicéntrico. Incluyó pacientes

en los que se implantara al menos un SLD, con angina estable, inestable o isquemia silente. Excluyó pacientes con IAM con elevación del segmento ST en las últimas 48 horas o sin elevación del segmento ST en los 6 meses previos, y a aquellos con implante previo de un SLD o de un SM en los últimos 3 meses. No incluyó pacientes en los que debiera tratarse lesión del tronco de la coronaria izquierda no protegido, lesión en puente venoso o reestenosis *intrastent*. Los pacientes fueron asignados a 6 *versus* 12 meses de tratamiento con tienopridina y aspirina en forma indefinida. Inicialmente, el punto final primario fue TS, luego reemplazado por un compuesto de muerte, IAM, ACV, TS y sangrado mayor o mortal. El estudio comenzó en 2009. En el seguimiento, un análisis interino demostró que la incidencia del punto final primario era inferior a la supuesta: solo 4,5% al año. Ello hacía necesario un número de 1.370 pacientes por rama, mayor que el calculado originalmente. Por lenta inclusión de pacientes y restricciones presupuestarias se decidió finalmente terminar el estudio en junio de 2014.

Al momento de la finalización habían sido incluidos 1.399 pacientes, 682 en la rama 6 meses y 717 en la rama 12 meses. Su edad media era de 65 años, el 31% eran diabéticos, el 21% tenían antecedente de IAM y el 61% se encontraban estables en el momento del procedimiento. El 44% tenían lesión de más de un vaso y en casi el 70% el acceso fue radial. El seguimiento al año se completó en el 91% y a 2 años en el 82% de los pacientes. Al cabo del primer año seguía con DAP el 33,8% de los pacientes que debían haberla interrumpido a los 6 meses y el 96,1% de los asignados a 12 meses de DAP.

La incidencia del punto final primario a los 12 meses fue del 4,5% en la rama 6 meses y del 3,7% en la rama 12 meses (diferencia absoluta 0,8%, IC 95% -2,4% a 1,7%;  $p = 0,46$ ). El límite superior del IC 95% fue menor que el margen de no inferioridad calculado, 2%; por lo que se aceptó la no inferioridad de 6 respecto de 12 meses. No hubo diferencia en ninguno de los componentes individuales del punto final combinado ni en la incidencia de sangrado mayor o mortal a los 12 meses. La incidencia de TS fue baja: 0,3% *vs.* 0,4% a los 12 meses ( $p = ns$ ). En el análisis multivariado, la edad  $\geq 75$  años y factores vinculados a la complejidad de la lesión y el procedimiento (número, tamaño y longitud de los *stents*) fueron predictores independientes de eventos, no así la duración de la DAP.

*El estudio SECURITY fue en la dirección de otros estudios aleatorizados que sugieren que DAP de menor duración es no inferior a DAP más prolongada. Algunos datos merecen destacarse: la baja incidencia de eventos (atribuible a haber incluido pacientes de riesgo bajo con lesiones en general no complejas y a que la tasa de eventos mayores con SLD de segunda generación es inferior a la registrada con los de primera), el bajo reclutamiento y que la tercera parte de los pacientes de la rama 6 meses continuaran con DAP más allá del tiempo previsto. Todo ello llevó, como en el estudio anterior, a bajo poder para detectar diferencias.*

### Estudio DAPT

Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.

El estudio DAPT, internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, evaluó la seguridad y eficacia de continuar DAP más allá del año en pacientes a los que se les hubiera colocado un SLD. De casi 26.000 pacientes inicialmente considerados a los que se les colocó *stent*, 22.866 recibieron un SLD. Recibieron en forma abierta durante 1 año DAP, y si al cabo de este tiempo no habían presentado eventos mayores cardiovasculares o cerebrovasculares, revascularización repetida o sangrado moderado a grave, fueron asignados aleatoriamente a continuar con DAP hasta los 30 meses, o a seguir solo con aspirina y placebo de la tienopiridina. Una vez concluidos los 30 meses se observó a los pacientes durante 3 meses adicionales para ver el efecto de la suspensión de la tienopiridina en los que habían recibido DAP en forma prolongada. Los puntos finales coprimarios de eficacia fueron TS y la incidencia de eventos mayores: muerte, IAM o ACV entre los 12 y los 30 meses; el punto final primario de seguridad fue la incidencia de sangrado moderado o grave.

Se incluyeron 9.961 pacientes (el 43,6% de los inicialmente considerados). La edad promedio fue algo inferior a los 62 años, el 75% eran hombres, el 31% diabéticos. El 26% fueron sometidos a la angioplastia en el contexto de un IAM, y casi un 17% adicional por angina inestable. Cerca del 51% de los pacientes tenían al menos un factor de riesgo clínico o angiográfico para presentar TS. El 65% de los pacientes recibieron clopidogrel, el resto prasugrel. En el 47,2% de los casos el *stent* liberaba everolimus y en el 26,7%, paclitaxel; en el resto de los casos, sirolimus o zotarolimus.

En el seguimiento de 18 meses, el grupo que continuó con DAP presentó una incidencia menor de TS (0,4% *vs.* 1,4%; HR 0,29, IC 95% 0,17-10,48;  $p < 0,001$ ) y de eventos mayores (4,3% *vs.* 5,9%; HR 0,71, IC 95% 0,59-0,85;  $p < 0,001$ ). Fue menor la incidencia de IAM (2,1% *vs.* 4,1%), no solo la del vinculado a TS, sino la del no relacionado con este fenómeno (1,8% *vs.* 2,9%). Un dato para tener en cuenta es que la incidencia de IAM (relacionado o no con TS) aumentó en los 3 meses posteriores a la suspensión de la tienopiridina, ocurriera ello a los 12 o a los 30 meses. La reducción de eventos mayores pareció más marcada cuando el SLD era de paclitaxel que de everolimus, aunque debe recordarse que la elección del SLD no fue aleatoria.

La incidencia de muerte de causa cardíaca (0,9% *vs.* 1%), muerte de causa vascular (0,1% en ambos grupos) y ACV (0,8% *vs.* 0,9%) no difirió significativamente entre ambos grupos. E incluso la muerte de cualquier causa fue más incidente en la rama DAP prolongada (2% *vs.* 1,5%; HR 1,36, IC 95% 1-1,85;  $p = 0,05$ ). En un análisis secundario que consideró seguimiento hasta el

meses 33 (incluyendo los 3 meses posteriores a la suspensión de la tienopiridina), las cifras de mortalidad fueron 2,3% vs. 1,8%;  $p = 0,04$ . Las muertes de causa no cardiovascular fueron responsables de las diferencias observadas, sobre todo las debidas a sangrado mortal (11 vs. 3, la mayor parte en el contexto de trauma) y las vinculadas a cáncer (31 vs. 14). Un análisis *post hoc* mostró que pese a la aleatorización había habido desequilibrio en la cantidad de pacientes con cáncer entre los dos grupos, con mayor número en la rama DAP prolongada. Al excluir a esos pacientes, las diferencias de mortalidad desaparecieron.

Fue mayor con DAP prolongada la incidencia de sangrado al menos moderado (2,5% vs. 1,6%; HR 1,61, IC 95% 1,21-2,16;  $p = 0,001$ ), sin diferencia en la incidencia de sangrado grave o mortal.

*Un punto que debe resaltarse es que la población seleccionada era de riesgo bajo: tuvo un primer año tras la colocación del stent sin complicaciones ni eventos mayores. Los pacientes que tal vez más se hubieran beneficiado (por haber presentado evento mayor en el primer año) no fueron incluidos. Cuando la evidencia previa apuntaba a reducir la duración de la DAP, este estudio sugiere que podría haber algún beneficio en su prolongación, aunque con datos nebulosos sobre la mortalidad y con mayor riesgo de sangrado (aunque no grave ni mortal). Un metaanálisis realizado por los autores considerando este y otros estudios que compararon DAP breve ( $\leq 6$  meses) con DAP prolongada, concluye que esta última no se asocia con mayor mortalidad, con HR 1,05, IC 95% 0,96-1,19;  $p = 0,33$ .*

*¿Qué hacer, en conclusión? Todos los estudios, con mayor o menor poder, concluyen que el riesgo de sangrado es mayor cuanto más prolongada es la DAP. En este sentido, parece prudente acortar su duración en pacientes con mayor riesgo de sangrado. En pacientes de riesgo isquémico alto deberíamos inclinarnos por DAP más prolongada, ya que el estudio DAPT señala que más allá de la reducción del 70% en el riesgo de TS hay reducción del IAM no relacionado. Del balance adecuado entre ambos riesgos, y de la consideración del tipo de lesión, contexto y tipo de SLD (por la información que debe confirmarse sobre incidencia de TS distímil según la droga liberada, amén de diferencias ya conocidas si el SLD es de primera generación o ulterior), puede surgir la decisión final: desde DAP durante pocos meses a una que se extienda sin límite definido, hasta que nuevos datos y un seguimiento más extenso aún contribuyan a aclarar algo más el panorama.*

### **Efectos contrapuestos del control intensivo de la glucemia en pacientes diabéticos: aumento de la mortalidad, reducción de eventos coronarios.**

#### **Estudio ACCORD**

Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, Largay J, McDonald C, Lochnan HA, et al. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014;384:1936-41.

Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen riesgo incrementado de desarrollar enfermedad coronaria, cuya incidencia aumenta con el incremento de los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Intuitivamente, una estrategia intensiva (EI) dirigida a conseguir en ellos un descenso marcado de las cifras de HbA1c debería traducirse en mejor pronóstico que el logrado con los cuidados usuales. Sin embargo, estudios aleatorizados conocidos a fines de la década pasada pusieron en entredicho este supuesto, al demostrar que la EI se asocia con mayor mortalidad, hallazgo aparentemente contradictorio con el hecho de que al mismo tiempo es capaz de generar reducción en la incidencia de eventos coronarios no mortales.

Uno de los estudios más importantes entre los citados fue el ACCORD, llevado a cabo en los Estados Unidos y Canadá. Incluyó 10.251 pacientes con diabetes tipo 2 y HbA1c  $\geq 7,5\%$ , entre 40 y 79 años con enfermedad cardiovascular, o entre 55 y 79 años con factores de riesgo coronario, hipertrofia ventricular, albuminuria o evidencia de enfermedad aterosclerótica. Se aleatorizaron a alcanzar valores de HbA1c entre 7% y 7,9% (terapia estándar, TE) o  $< 6\%$  (EI). El punto final primario fue un compuesto de muerte de origen cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal y accidente cerebrovascular (ACV) no mortal. La muerte de cualquier causa fue punto final secundario. La mediana de seguimiento fue de 3,7 años, al cabo de los cuales la mediana de HbA1c fue del 6,4% con EI y del 7,5% con TE. Con EI se empleó más medicación antidiabética y fueron más frecuentes los episodios de hipoglucemia; no hubo diferencia significativa en el punto final primario (6,9% vs. 7,2%), pero sí mayor incidencia de muerte de cualquier causa (5% vs. 4%;  $p = 0,04$ ), lo que llevó a la interrupción precoz del estudio. Los pacientes de la rama EI pasaron entonces a TE, y el seguimiento se extendió una mediana de 1,1 años más, con medianas finales de HbA1c de 7,1% en la rama EI y de 7,6% en la rama TE.

El subestudio que presentamos explora el efecto de la EI sobre la incidencia de eventos coronarios. Durante los 3,7 años de comparación entre ambas estrategias, la incidencia anual de IAM no mortal fue menor con EI (1,08% vs. 1,35%; HR 0,78, IC 95% 0,65-0,94;  $p = 0,01$ ) y hubo tendencia a menor incidencia de angina inestable y necesidad de revascularización. Considerando los 4,8 años de seguimiento completo, fue significativamente menor la incidencia anual de IAM no mortal (1,18% vs. 1,42%; HR 0,81, IC 95% 0,71-0,95;  $p = 0,01$ ), angina inestable (0,83% vs. 1%; HR 0,81, IC 95% 0,67-0,97;  $p = 0,02$ ) y la de revascularización coronaria (2,41% vs. 2,81%; HR 0,84, IC 95% 0,75-0,94;  $p = 0,003$ ). Hubo en ambos períodos considerados tendencia a exceso de IAM mortal (0,10% vs. 0,06% en los primeros 3,7 años, 0,09% vs. 0,05% en el seguimiento completo). El punto interesante de estos hallazgos es que al ajustar por el valor de HbA1c logrado en la fase activa del estudio todas las diferencias de evolución entre ambas estrategias desaparecieron.

*Un metaanálisis de cuatro grandes estudios de EI versus TE confirma que la primera reduce la incidencia de eventos coronarios. Esto, sumado a que el ajuste por el valor de HbA1c diluye las diferencias entre ambas modalidades, sugiere fuertemente que la glucemia elevada puede actuar como factor de riesgo per se para el desarrollo de enfermedad coronaria en los diabéticos, más allá de la coexistencia con hipertensión, otros factores metabólicos y tratamiento insuficiente. La reducción de la incidencia de enfermedad coronaria no es una razón para instituir en todos los pacientes una terapia hipoglucemiante agresiva, si se tiene en cuenta el aumento de la mortalidad total. Ahora bien, como todo en medicina, es factible que haya pacientes en los que la EI se justifique: pacientes más jóvenes, con menos tiempo de evolución de la enfermedad y menor daño de órgano blanco, en los que un tratamiento más agresivo retarde su aparición.*

### **La mayor aptitud física en la adolescencia se asocia con menor riesgo de infarto agudo de miocardio en la adultez**

Högström G, Nordström A, Nordström P. High aerobic fitness in late adolescence is associated with a reduced risk of myocardial infarction later in life: a nationwide cohort study in men. *Eur Heart J* 2014;35:3133-40. <http://doi.org/f2wh25>

Numerosos estudios de cohorte coinciden en señalar que la mayor aptitud o capacidad de esfuerzo aeróbico se asocia con menor riesgo cardiovascular. En general, el seguimiento en estos estudios ha sido corto y existe la posibilidad de que en realidad sean personas con enfermedad cardiovascular subclínica las que tienen menor capacidad de esfuerzo, poniendo en duda una relación causal. Demostrar que menor capacidad física precede en varios años a la incidencia de eventos cardiovasculares podría contribuir a demostrar esta relación. Un registro nacional sueco de conscriptos estudiados entre 1969 y 1984 viene a aportar pruebas en este sentido.

Incluyó 743.498 conscriptos con una edad media de 18,5 años. Como parte de los estudios al ingreso al servicio militar se determinaron en ellos condiciones clínicas basales, su índice de masa corporal (IMC), la capacidad aeróbica evaluada con cicloergómetro (en los 620.089 incorporados desde 1972) y expresada en watts (W), y la fuerza muscular evaluada con dinamómetro y expresada en newtons. El IMC promedio fue de  $21,5 \pm 2,7$ . Los individuos con menor capacidad aeróbica y fuerza muscular presentaron menor IMC, mayor prevalencia de patologías crónicas, y en los 20 años siguientes tuvieron menos ingresos anuales y educación universitaria.

En una mediana de seguimiento de 34 años, en aquellos con menor capacidad aeróbica fue mayor la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM). Considerando cinco quintiles según los W alcanzados en la ergometría, y tomando como referencia el más

alto (HR 1), el riesgo se incrementó progresivamente a medida que caía la capacidad funcional (HR desde 1,27 en el quintil inmediatamente inferior hasta 2,15 en el más bajo; p para tendencia < 0,001), en análisis ajustado por edad, IMC y año de conscripción. Un análisis ulterior considerando además educación, factores socioeconómicos y las patologías basales redujo algo la fuerza de la asociación, pero mantuvo la significación estadística. El análisis de la asociación de fuerza muscular con incidencia de IAM mostró resultados no tan nítidos y con HR menores. En un análisis en el que se consideraron conjuntamente capacidad aeróbica, fuerza muscular y las covariables citadas, se mantuvo la asociación de la primera con la incidencia de IAM, pero se perdió la vinculada con la fuerza muscular. En cualquier escalón de aptitud física, los obesos a los 18 años (IMC > 30) tuvieron mayor incidencia de IAM en el seguimiento que los delgados (IMC < 18,5). Un obeso en el cuartil más alto de capacidad aeróbica tuvo, de cualquier manera, significativamente más riesgo que un delgado en el cuartil más bajo.

*Las razones que explican menor riesgo de evento coronario en los más entrenados son varias y se vinculan con el efecto del ejercicio sobre la presión arterial, la resistencia a la insulina, el perfil lipídico, la incidencia de diabetes, la activación neurohormonal, inflamación y los parámetros hemorreológicos. Lo novedoso de este estudio epidemiológico es que sugiere que, en principio, mayor capacidad aeróbica en la adolescencia puede conducir a reducir significativamente la incidencia de IAM en la edad media de la vida. En ese sentido, es un dato a favor de alentar la actividad física regular en niños y adolescentes. Como faltan datos acerca de la actividad física en el seguimiento, uno puede suponer que la capacidad aeróbica creciente a los 18 años señala a aquellos que por hábito continuarán practicando deporte o entrenándose en forma regular a lo largo de la vida. Si, en cambio, la actividad física regular hubiera disminuido o desaparecido tras la adolescencia, pese a lo cual persistiera un riesgo bajo de IAM, podrían suponerse factores genéticos o metabólicos que vinculan capacidad aeróbica y riesgo de eventos.*

### **Efecto de los betabloqueantes en los pacientes con insuficiencia cardíaca, fracción de eyección baja y fibrilación auricular. Un metaanálisis**

Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235-43. <http://doi.org/f2xnh6>

El advenimiento de los betabloqueantes (BB) al tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección deprimida (ICFED) señaló un cambio notable en la evolución de los pacientes y el pronóstico de la enfermedad. Varios estudios aleatorizados demostraron en forma indubitable que los BB disminuyen significativamente la mortalidad y la internación en estos

pacientes. Por ello los BB son, en todas las guías de tratamiento de la ICFED, una indicación IA.

La fibrilación auricular (FA) es una entidad cuya incidencia y prevalencia (al igual que la de la IC) aumenta con la edad. La FA y la IC comparten factores etiológicos comunes (hipertensión arterial, enfermedad valvular, activación neurohormonal e inflamatoria), y cada una de ellas es a su vez predictora de mayor incidencia de la otra. Si hasta hace 15 años se sostenía que ante la coexistencia de ICFED y FA la droga de elección era la digoxina, por su capacidad de controlar la respuesta ventricular y reducir la reinternación, en la última década y media, y a la luz de los estudios citados, se hizo carne en todos que en ICFED, con ritmo sinusal (RS) o FA, se deben prescribir BB. Un metaanálisis recientemente publicado viene a cuestionar fuertemente este supuesto.

Se trata de un metaanálisis de datos individuales que incluyó los estudios MDC (metoprolol de liberación rápida), MERIT HF (metoprolol de liberación prolongada), CIBIS I y II (bisoprolol), SENIORS (nebivolol), BEST (bucindolol), ANZ, US-HF, CAPRICORN y COPERNICUS (carvedilol). El propósito fue explorar el efecto diferencial de los BB en pacientes con ICFED, con FA *versus* ritmo sinusal. El punto final primario fue mortalidad de cualquier causa; fueron puntos finales secundarios la muerte de origen cardiovascular y un compuesto de muerte e internación cardiovascular.

En total se incluyeron 18.254 pacientes, de los cuales 13.946 (76%) tenían RS y 3.066 (17%), FA. Estos dos grupos constituyen la base del presente reporte. El 7% restante tenía otros ritmos en el ECG o datos no interpretables.

Comparados con los pacientes con RS, aquellos con FA eran 5 años mayores, más frecuentemente en CF III-IV y con más tratamiento con diuréticos, digoxina, amiodarona, antialdosterónicos y anticoagulación oral. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) era la misma (mediana de 27%), y similares la frecuencia cardíaca (FC), con medianas de 81 *versus* 80 latidos/minuto, y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Durante la extensión de los estudios, la mortalidad cruda fue del 18% con FA *versus* el 14% con RS; prolongando el seguimiento a la fase inmediata postterminación de los estudios, las cifras fueron del 21% y el 16%, respectivamente. En los pacientes con FA, la mediana de duración de internación fue entre 1,5 y 2 días mayor.

En los pacientes con RS, y ajustando por edad, sexo, FEVI, FC y uso de IECA, los BB redujeron significativamente el tiempo a la mortalidad total (HR 0,73; IC 95% 0,67-0,80), la cardiovascular (HR 0,72; IC 95% 0,65-0,79), la primera hospitalización cardiovascular (HR 0,78; IC 95% 0,73-0,83) y la primera hospitalización por IC (HR 0,71; IC 95% 0,65-0,77). En cambio, en los pacientes con FA, los HR respectivos fueron en todos los casos mayores de 0,90 (reducción del riesgo inferior al 10%) y carecieron sistemáticamente de significación estadística. Resultados similares se hallaron

en diferentes análisis de sensibilidad y con diferentes modelos para realizar el metaanálisis.

*¿Cuál es la razón para explicar estos hallazgos? Los pacientes con FA son más graves, pero ello no es una razón para explicar el fracaso de los BB. De hecho, en los pacientes del estudio COPERNICUS, muy enfermos y con FEVI media de 20%, el carvedilol produjo una reducción de la mortalidad de tal magnitud que el estudio debió ser suspendido. En este metaanálisis, la FEVI y la FC basal fueron similares en RS y FA, y también lo fue la FC alcanzada (si bien hay en este sentido alguna flaqueza porque no contamos con la FC inmediatamente anterior a la muerte, sino con la medida en la última visita). Un punto para destacar es que solo el 58% de los pacientes con FA estaban anticoagulados. Ello implica un riesgo de eventos embólicos, algunos mortales, que los BB no pueden evitar. Más allá de eso surgen varios interrogantes. ¿Pueden los mecanismos de muerte ser diferentes en FA y RS, de manera que los BB sean más efectivos en un contexto que en el otro? ¿Representa lo mismo reducir la FC en uno y otro caso? Estudios llevados a cabo en pacientes con FA (en su mayoría con buena FEVI) sugieren que un objetivo de FC  $\leq 80$  latidos/minuto no es mejor que uno  $\leq 110$  latidos/minuto. Si el descenso de la FC per se no alcanzara a mejorar el pronóstico en la ICFED con FA, ¿el resto de las propiedades de los BB (antiisquémica, antiarrítmica, antirremodelación, metabólicas, etc.) son suficientes? ¿Qué corta es la duración de las verdades eternas en medicina!*

**Factores de riesgo, afección cardiovascular subclínica y biomarcadores: ¿una relación unívoca?** Xanthakis V, Enserro DM, Murabito JM, Polak JF, Wollert KC, Januzzi JL, et al. Ideal cardiovascular health: associations with biomarkers and subclinical disease and impact on incidence of cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2014;130:1676-83. <http://doi.org/zcf>

Un perfil favorable de factores de riesgo (FR) vascular se ha asociado en todos los estudios observacionales con mejor evolución clínica. Se entiende que la manifestación clínica de daño cardíaco y vascular es precedida por la presencia de compromiso subclínico. En los últimos años hemos asistido al descubrimiento y análisis de numerosos biomarcadores (BM) que expresan activación de fenómenos anteriores incluso al compromiso preclínico, en algunos casos responsables al menos en parte de dichos fenómenos. Si todas estas premisas son correctas, es de suponer que mayor presencia de FR debe asociarse con más alteración de los BM, y que este perfil desfavorable debe vincularse inicialmente con mayor compromiso subclínico y en el tiempo con mayor tasa de eventos. A confirmar esta hipótesis se consagró el estudio observacional que presentamos, en el contexto del seguimiento de la cohorte de Framingham.

Fueron incluidos inicialmente 2.680 participantes (muestra 1), libres de enfermedad cardíaca y vascular

manifiesta, con creatinina < 2 mg/dl y con índice de masa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>) ≥ 18,5, que entre 1995 y 1998 fueron sometidos a evaluación clínica y medición de BM. Entre ellos hubo además información sobre compromiso cardiovascular subclínico en 1.842 (muestra 2) y datos completos que permitieron explorar la relación con el pronóstico en 1.826 (muestra 3).

Las determinaciones llevadas a cabo fueron:

1) Perfil de salud cardiovascular, evaluado con el puntaje de 7 puntos propuesto por la American Heart Association (AHA), que otorga 1 punto por cada una de estas condiciones: no tabaquismo o su abandono hace más de 1 año; dieta saludable; actividad física habitual (al menos 150 minutos semanales de ejercicio moderado o 75 de ejercicio intenso); IMC < 25; tensión arterial < 120/80 mm Hg, colesterol sérico < 200 mg/dl y glucemia en ayunas < 100 mg/dl, todo ello en ausencia de tratamiento específico. Siete puntos implican perfecta salud cardiovascular.

2) Determinación de compromiso subclínico, presente si al menos una de las siguientes condiciones estaba presente: hipertrofia ventricular en ECG o ecocardiograma; fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 50%; índice albúmina-creatinina urinario ≥ 25 µg/mg en hombres y 35 µg/mg en mujeres; índice tobillo-brazo ≤ 0,9; grosor íntima-media carotídeo ≥ percentil 80 o lesión carotídea ≥ 25%.

3) BM que expresan inflamación (proteína C reactiva), activación neurohormonal [renina, aldosterona, péptido natriurético B (BNP) y fragmento N terminal del péptido proatrial natriurético], factores hemostáticos [fibrinógeno, dímero D, inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI1)], disfunción endotelial (homocisteína), estrés cardíaco [troponina I de alta sensibilidad, ST2 y factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF5)].

4) Seguimiento, con punto final evento coronario, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o isquémico transitorio, o claudicación intermitente.

De los participantes de la muestra 1, el 55% eran mujeres; la edad media fue de 58 años. Aproximadamente el 30% de los participantes tuvieron un puntaje entre 0 y 2; el 52% entre 3 y 4 y solo el 18% entre 5 y 7 (apenas el 1,4% de las mujeres y el 0,4% de los hombres tuvieron el máximo puntaje). El puntaje promedio fue algo mayor entre las mujeres: 3,4 ± 1,4 vs. 3 ± 1,2. De los 12 BM, solo la renina, el ST2 y la troponina no mostraron asociación con el puntaje AHA. Ajustando por edad y sexo, todos los BM mostraron valores más altos cuanto más bajo era el puntaje (expresando mayor activación de fenómenos biológicos cuanto peor el perfil clínico de salud cardiovascular), excepto los péptidos natriuréticos (PN), con valores mayores cuanto más alto era el puntaje.

Entre los 1.842 participantes de la muestra 2 se demostró asociación inversa entre el puntaje AHA y el compromiso subclínico. En seguimiento máximo de 16 años, de los 9 BM asociados con el puntaje AHA, solo el PAI1, el BNP y el GDF 5 fueron marcadores pronósticos

independientes. El puntaje de salud cardiovascular fue predictor de eventos clínicos, con mayor puntaje asociado con mejor evolución, ajustando por edad, sexo, compromiso subclínico y los tres BM citados.

*Este estudio intentó validar varias hipótesis. Confirma que un mejor perfil de riesgo se asocia en general con mejor perfil de BM, pero presenta el dato inesperado de una relación directa entre el puntaje AHA y los valores de los PN, lo cual no hace sino confirmar la complejidad de su interpretación. ¿Cómo se explica este dato? Porque entre los pacientes con puntaje AHA alto predominaron las mujeres (tienen valores de PN mayores que los hombres) y porque los PN tienen mayor valor, a igual FEVI, en los delgados que en los obesos, y no ser obeso es un criterio para tener mejor puntaje. Otro punto para destacar es que solo 3 de 12 BM tuvieron valor pronóstico independiente, confirmando que medir muchos de ellos para tener mejor aproximación pronóstica y terapéutica es, cuando menos, errado. Y por último, vale destacar que incluso ajustando por compromiso subclínico y los BM, el puntaje de salud cardiovascular conserva valor pronóstico: lo que expresa va más allá de nuestra capacidad actual para explicarlo. Factores no considerados están inmersos en ese puntaje, tan sencillo de obtener, y todavía no desentrañado.*

### **Función ventricular y pronóstico tras la realización de una angioplastia coronaria**

Mamas MA, Anderson SG, O’Kane PD, Keavney B, Nolan J, Oldroyd KG, et al. Impact of left ventricular function in relation to procedural outcomes following percutaneous coronary intervention: insights from the British Cardiovascular Intervention Society. **Eur Heart J** 2014;35:3004-12a. <http://doi.org/zcg>

Estudios observacionales han sugerido que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida (FED) es un factor pronóstico adverso en pacientes sometidos a angioplastia coronaria (AC). Entre el 10% y el 30% de las AC se realizan en pacientes con FED, en general con enfermedad coronaria más extensa y mayor tasa de comorbilidades que aquellos con FE conservada. Muchos de los estudios citados son de una o dos décadas atrás, y mucho han progresado desde entonces tanto la técnica del procedimiento como el tratamiento de la FED, por lo que no se contaba con datos actuales que confirmaran o no las observaciones previas. Una publicación reciente viene a actualizar el conocimiento sobre el tema.

Se trata del registro de la Sociedad Británica de Intervención Cardiovascular, que colecta datos sobre todas las AC llevadas a cabo en el Reino Unido. En el estudio de cohorte que comentamos fueron incluidas las AC realizadas entre 2006 y 2011. Se categorizó el dato de FE en conservada (FEC, ≥ 50%), moderadamente deprimida (FEM, 30-49%) o pobre (FEP, < 30%). El punto final primario fue mortalidad a los 30 días, 1 año y 5 años. Se consideró también la incidencia de eventos mayores (EM) cardiovasculares y cerebrovasculares, y

la de sangrado mayor periprocedimiento. Se analizaron los datos ajustando por edad, sexo, antecedentes, factores de riesgo y extensión de la enfermedad coronaria, complicaciones durante la AP y necesidad de soporte circulatorio. Se estableció el pronóstico según el tipo de procedimiento, electivo (E), angina inestable (AI), infarto agudo de miocardio sin o con elevación del ST (IAMSEST o IAMCEST).

De 460.124 AC en el período citado, hubo datos sobre la FE en 230.464 (el 50,1%), que son la base del presente análisis. Se verificó FEC en el 69,7% de los casos, FEM en el 24,7% y FEP en el restante 5,6%. Peor FE se asoció con mayor edad, prevalencia de sexo masculino y diabetes y CF III-IV, y antecedentes coronarios más floridos. También fue más frecuente en los pacientes con FED que la AC se llevara a cabo en el contexto de un síndrome coronario agudo. Específicamente en los pacientes con FEP fue menos utilizado el acceso radial, y más frecuente la angioplastia en más de un vaso. A los 30 días la mortalidad no ajustada fue del 0,5% con FEC, del 2% con FEM y casi del 10% con FEP ( $p < 0,0001$ ). En el análisis multivariado, y tomando a los pacientes con FEC como referencia, el HR para mortalidad para FEM fue de 2,91 (IC 95% 2,43-3,49) y para FEP de 7,25 (IC 95% 5,87-8,96),  $p < 0,0001$  en ambos casos. Excluir a los pacientes con *shock* cardiogénico o necesidad de

soporte circulatorio no varió los resultados. Hubo un gradiente de mortalidad según el cuadro clínico y la FE, desde 0,22% en los pacientes E con FEC hasta 23,3% en aquellos con IAMCEST y FEP. La influencia de la FEM sobre el pronóstico no varió según el cuadro clínico considerado: consistentemente duplicó el riesgo de mortalidad respecto de la FEC. En cambio, la FEP implicó, respecto de la FEC, un HR para mortalidad de 3,7 en los pacientes E, de 5 en aquellos con AI/IAMSEST y de 8,2 en los pacientes con IAMCEST. La incidencia de EM y sangrado aumentó también en forma significativa a medida que empeoraba la FE. La influencia pronóstica de la FE sobre mortalidad se mantuvo al año y a los 5 años.

*Por diferentes razones, la FED puede asociarse con peor pronóstico ya dentro del primer mes siguiente a una AC: pacientes más enfermos, diabéticos y con enfermedad coronaria más difusa y compleja, menor tolerancia a la isquemia preprocedimiento y periprocedimiento, mayor riesgo de sangrado, presencia más frecuente de cuadros agudos y más graves. Es claro que la presencia de FED debe ser motivo de alerta al momento de realizar la AC, y que debería ser valorada en toda su magnitud como marcador de riesgo, más allá de la anatomía coronaria y los cambios electrocardiográficos.*