

JORGE THIERER<sup>MTSAC</sup>

### La espirolactona aparece como la mejor opción en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente. Estudio PATHWAY 2

Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;pii:S0140-6736(15)00257-3. <http://doi.org/9kq>

La hipertensión arterial resistente (HTAR) se define como el control subóptimo de la tensión arterial (TA) bajo tratamiento con tres familias de drogas: un diurético, un calcioantagonista y un antagonista/inhibidor del sistema renina-angiotensina. Afecta a aproximadamente un 10% de los hipertensos. Entre sus causas se postula la retención de sodio o un estado heterogéneo con diferentes etiologías. El estudio PATHWAY 2, llevado a cabo en el Reino Unido, exploró en pacientes con HTAR cuál sería la mejor alternativa como cuarta droga para lograr un control adecuado de la TA. Planteó como hipótesis primaria que dicha droga sería la espirolactona (E), a la que se comparó con un alfabloqueante, doxazosina (D), y un betabloqueante, bisoprolol (B). Incluyó pacientes con HTAR, con TA sistólica de al menos 140 mm Hg (135 mm Hg en diabéticos) en consultorio y 130 mm Hg en mediciones domiciliarias. Se realizaron todas las mediciones de TA con un monitor automático. Tras un período de 4 semanas de *run in* con placebo, los pacientes fueron asignados en orden aleatorio a 12 semanas de tratamiento con E, 12 con B, 12 con D y 12 con placebo. Durante las primeras 6 semanas en la etapa respectiva, los pacientes recibieron 25 mg de E, o 5 mg de B, o 4 mg de D o placebo; y en las siguientes 6 semanas se forzó la duplicación de la dosis de la droga correspondiente. En los 4 días previos a las visitas de las 6 y 12 semanas en cada una de las etapas se midió diariamente en domicilio la TA (3 mediciones matutinas y 3 vespertinas, para un total de 24 mediciones, de las cuales se consideró como expresión final un promedio de entre 6 y 18 mediciones tomadas entre los días 2 y 4); y el día de la visita se definió la TA en consultorio.

El estudio tuvo una duración completa de 1 año. Se analizaron los datos en forma jerárquica: primero se determinó si había diferencia significativa en el promedio de TA sistólica entre E y placebo; de ser así, entre E y el promedio de lo logrado con B y D; de ser así, finalmente, si había diferencia entre E y cada una de las otras dos drogas por separado.

Entre 2009 y 2014 se incluyeron 335 pacientes con edad promedio de 61 años, el 69% hombres. Su TA

promedio en domicilio era de 147,6/84,2 mm Hg, y en consultorio, de 157/90 mm Hg. Tenían buena función renal (filtrado glomerular medio de 90 ml/min) y el 14% eran diabéticos. Al cabo del estudio (análisis en 314 pacientes porque 21 se perdieron) hubo con el placebo una reducción de la TA sistólica de 4,1 mm Hg respecto de las cifras basales; y claramente mayor con las drogas: de 12,8 mm Hg con E, de 8,7 mm Hg con D y de 8,3 mm Hg con B. E fue superior a D (diferencia de 4,03 mm Hg) y B (diferencia de 4,48 mm Hg).

En un subanálisis considerando la actividad de renina plasmática (ARP) al inicio del estudio, se vio que el descenso tensional con E tuvo una relación inversa clara con la ARP, mientras que los efectos de D y B no se relacionaron con dicha medición. Con E se lograron efectos más marcados que con las otras dos drogas en casi todo el rango de ARP: solo en el extremo superior los efectos de las tres drogas fueron similares. En conjunto, con alguna de las drogas, el 68,9% logró el objetivo de TA sistólica < 135 mm Hg en domicilio, pero fue E la droga que permitió conseguirlo en una significativamente mayor proporción de los casos (58%). La tasa de eventos adversos fue muy baja; solo en el 2% de los pacientes hubo con E registros de potasemia mayor de 6 mEq/L.

*Este es el primer estudio que compara aleatoriamente diferentes opciones terapéuticas en pacientes con HTAR. Tiene un diseño metodológico preciso, con seguimiento estricto de los pacientes. Debe repararse en que, tratándose de pacientes con HTAR, la función renal es buena y la prevalencia de diabetes es baja. Ello puede contribuir a explicar la baja incidencia de eventos adversos, que podemos suponer superior en la práctica habitual. Si la E es superior a las otras opciones por su efecto diurético (en este caso podría plantearse un aumento de la dosis de un diurético) o si a ello se suma el hiperaldosteronismo presente en muchos pacientes, merece nuevos estudios. Con el uso de E hubo un descenso medio de la natremia de casi 2 mEq/L, dato que debe tenerse en cuenta al tratar a pacientes ancianos. Un interrogante que puede plantearse para el futuro: ¿Será a partir de ahora la E la mejor cuarta droga en el tratamiento de la HTAR, o la comunidad médica comenzará a emplearla más precozmente en el esquema terapéutico, e incluso en pacientes con HTA convencional? ¿Estaría ello justificado y sería beneficioso, sería indiferente o llegaría incluso a ser perjudicial? Nuevos estudios aleatorizados podrán contestar estas preguntas. Y para el final, la observación de que más tiempo de seguimiento parece esencial para verificar la incidencia de eventos adversos y la persistencia del efecto favorable.*

### Seguridad y eficacia en el uso de la digoxina: un metaanálisis exhaustivo

Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451. <http://doi.org/9kr>

Aunque empleada desde hace más de 200 años, el uso de la digoxina (D) sigue generando controversias. En el contexto del tratamiento de la insuficiencia cardíaca se llevaron a cabo siete estudios aleatorizados, siendo el más importante de todos ellos el estudio DIG, que data de 18 años, y que, como se recordará, evidenció un efecto neutro de la D sobre mortalidad, con reducción de la internación. En el contexto del tratamiento de la fibrilación auricular, no hay ensayo aleatorizado de D. Frente a esta escasez o lejanía de ensayos clínicos, diferentes registros han sugerido que el empleo de D se asocia con mayor riesgo de mortalidad (independientemente de las variables basales que inclinen a su prescripción, ya que la D tiende a ser utilizada en los pacientes más enfermos).

Una revisión sistemática y metaanálisis sobre el tema, que consideró toda la literatura médica publicada hasta el presente (estudios aleatorizados y observacionales), acaba de conocerse. Exploró las bases de datos Medline (desde 1960 hasta 2014), Embase (desde 1980 hasta 2014) y la colaboración Cochrane, y fuentes adicionales. Consideró inicialmente 1.916 publicaciones, de las cuales 52 cumplieron con los criterios para ser analizadas. Estas 52 publicaciones incluyeron en total 621.845 pacientes, con 2.248.775 pacientes-año de seguimiento. El 23,3% estaban medicado con D; el resto, según el tipo de estudio, con placebo o control. Los pacientes tratados con D eran en promedio 2,4 años mayores y tenían una prevalencia significativamente mayor de diabetes, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, uso de diuréticos y antiarrítmicos. Hubo en ellos tendencia a mayor prevalencia de mujeres, y un significativo menor empleo de betabloqueantes.

En 41 estudios se pudo hacer un análisis adecuado de mortalidad. En algunos estudios se hizo más de un tipo de comparación entre D y placebo o control, por lo que el total de las comparaciones fue de 75. La asociación del uso de D con mayor mortalidad varió según el diseño del estudio. En los estudios observacionales no ajustados (33 comparaciones), el uso de D se asoció con un RR o HR de 1,76 (IC 95% 1,57-1,97). En los estudios observacionales con ajuste multivariado, el RR (en 8 comparaciones) fue de 1,61 (IC 95% 1,31-1,97), mientras que el HR (en 14 comparaciones) fue de 1,17 (IC 95% 1,07-1,29). Cuando en estudios observacionales se intentó equiparar a pacientes tratados y no tratados por una serie de características basales en base a un puntaje de propensión al uso de D, el RR (en 6 comparaciones) fue de 1,18 (IC 95% 1,09-1,26), mientras que el HR (en 7 comparaciones) fue de 1,07 (IC 95% 0,96-1,19). Finalmente, en 7 estudios aleatorizados, el RR fue de 0,99 (IC 95% 0,93-1,05).

El uso de D apareció asociado con una reducción del riesgo de internación del 8% (IC 95% 6-11), e información limitada por el número de observaciones sugirió que una digoxinemia de 0,5-0,9 ng/ml se asoció con menor mortalidad y cifras por encima, con peor pronóstico.

*Este análisis exhaustivo sugiere que los estudios con mayor riesgo de sesgo (los observacionales sin ajuste) son los que adjudican mayor riesgo a la D; a medida que el riesgo de sesgo es menor, la relación de D con mayor mortalidad va disminuyendo hasta que en los aleatorizados el exceso de riesgo es nulo. ¿Zanja esto definitivamente la discusión? Si los estudios aleatorizados incluyen población muy seleccionada, su validez interna es alta, pero la externa está amenazada. ¿Cuál sería el comportamiento de la D hoy, con un estándar de tratamiento de la insuficiencia cardíaca tan diferente al del estudio DIG, y con criterios de inclusión más amplios? ¿El mayor uso de betabloqueantes y antiadosterónicos permitiría que se manifiesten los efectos beneficiosos de la droga al disminuir el riesgo de arritmia y toxicidad digital o, por el contrario, haría de la D un tratamiento ineficaz, incapaz incluso de disminuir la internación? ¿Y qué resultados arrojaría su uso en el tratamiento de la fibrilación auricular, explorado en un ensayo clínico? Nuevos ensayos, más pragmáticos a la hora de incluir pacientes, parecen necesarios. ¿Y hasta que estos estudios se lleven a cabo o, peor aún, si eso no sucediera? Debemos ser cuidadosos a la hora de emplearla, teniendo en cuenta toda la evidencia disponible, incluyendo los datos observacionales, que aunque sesgados, también cuentan. Cuidadosos con la dosis, la función renal, el peso del paciente, el dosaje de electrolitos y la presencia de arritmia basal. El dosaje de digoxinemia puede ser, con sus limitaciones, en pacientes de más riesgo, una forma de aminorarlo.*

### Incidencia de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular: el riesgo de trabajar demasiado

Kivimaki M, Jokela M, Nyberg ST, Singh-Manoux A, Fransson EI, Alfredsson L, et al. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals. *Lancet* 2015;386:1739-46. <http://doi.org/9ks>

Si bien ya hay metaanálisis que demuestran un exceso de riesgo de incidencia de enfermedad coronaria en aquellos que trabajan más horas por semana, algunas dudas pueden plantearse: la posibilidad de sesgo de publicación (solo se publican los estudios con resultado positivo), la posibilidad de causalidad inversa (los pacientes con enfermedad previa no diagnosticada reducen su tiempo laboral, y son los que más frecuentemente presentan eventos, con lo que la posible asociación se debilita) y la falta de consideración que puede jugar el nivel socioeconómico como variable de confusión (en los países desarrollados las personas de mayor nivel socioeconómico trabajan más horas,

pero los más pobres son los de mayor incidencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular). Para superar estas limitaciones, los autores del estudio que presentamos llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis de estudios prospectivos de cohorte publicados y no publicados, y analizaron los datos en forma global, y también excluyendo a los que hubieran presentado eventos en los primeros 3 años de seguimiento (para dejar de lado el riesgo de causalidad inversa). Se consideró en forma uniforme exceso de horas trabajadas  $\geq 55$  horas semanales. Se incluyeron en total 25 estudios (6 de ellos publicados), de Europa, Israel, Estados Unidos y Australia.

En 22 de ellos (5 publicados y 17 no) se exploró la asociación de horas de trabajo con incidencia de enfermedad coronaria (muerte o infarto). Se consideraron 603.838 personas, libres de enfermedad coronaria conocida al momento de la inclusión, con seguimiento medio de 8,5 años. Comparada con el resto, la categoría de  $\geq 55$  horas semanales se asoció con un RR ajustado por edad, sexo y nivel socioeconómico de 1,13 (IC 95% 1,02-1,26;  $p = 0,016$ ). No hubo diferencias significativas a la hora de considerar región, que el estudio fuera publicado o no, así como que se tuvieran en cuenta o no los eventos de los primeros 3 años de seguimiento. En los estudios de alta calidad, un subanálisis arrojó un dato significativo: el trabajar muchas horas se asoció con un exceso claro de riesgo de eventos coronarios en los pacientes de nivel socioeconómico bajo (RR 2,18, IC 95% 1,25-3,81;  $p = 0,006$ ), no así en los de nivel intermedio o alto.

En 14 estudios (solo 1 publicado) se exploró la relación con la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV). Se consideraron 528.908 personas, libres de ACV al momento de la inclusión, con seguimiento medio de 7,2 años. La asociación con las horas de trabajo fue más fuerte que para coronariopatía. Comparada con el resto, la categoría de  $\geq 55$  horas semanales se asoció con un RR ajustado por edad, sexo y nivel socioeconómico de 1,33 (IC 95% 1,11-1,61;  $p = 0,002$ ). Al categorizar las horas trabajadas, se vio una relación dosis respuesta: en relación con los que trabajan 36-40 horas semanales, hubo tendencia progresivamente mayor a incidencia de ACV entre los que lo hacen 41-48 horas (RR 1,10;  $p = 0,024$ ), 49-54 horas (RR 1,27;  $p = 0,02$ ) y más de 54 horas (como ya vimos, RR 1,33).

*Este análisis señala cierto exceso de riesgo de enfermedad coronaria y más marcado de ACV para aquellos cuyas horas laborales por semana son  $\geq 55$ . Las razones de los autores son especulativas, y parten de considerar que los que trabajan más horas lo hacen sentados, vinculando entonces el tiempo de trabajo con la relación conocida entre inactividad física y riesgo vascular (por mayor actividad inflamatoria y neurohormonal, disfunción endotelial y riesgo de trombosis). Es de lamentar que no se haya podido ajustar el riesgo por la presencia de factores de riesgo coronario, así como que no esté considerada la influencia del tipo de trabajo sobre el riesgo. ¿Es igual el riesgo para los*

*que trabajan muchas horas en los que desarrollan un trabajo físico que para aquellos cuya labor es intelectual o dirigencial? El análisis del riesgo coronario según el nivel socioeconómico podría sugerir que no: el riesgo de los que trabajan mucho es bien alto en los de nivel bajo (en los que es de suponer un trabajo más activo físicamente), y no en los de nivel medio o alto (en los que es de presumir más horas sentado).*

*Por último, un comentario sobre la discusión: señalan los autores que considerando el exceso de eventos en este grupo debería prestarse en ellos más atención a la prevención primaria, trabajando sobre los factores de riesgo tradicionales. Llama la atención que no se aluda a pensar en mejorar las condiciones laborales de los que durante tantas horas desarrollan una labor sedentaria (p. ej., dando tiempo protegido para hacer algún tipo de actividad física) o hacer innecesario trabajar tantas horas para lograr una retribución adecuada en los de menor nivel socioeconómico.*

### **Formas contemporáneas de presentación de la enfermedad cardiovascular: ¿hay diferencias entre hombres y mujeres?**

George J, Rapsomaniki E, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, Herrett E, et al. How does cardiovascular disease first present in women and men? Incidence of 12 cardiovascular diseases in a contemporary cohort of 1 937 360 people. **Circulation** 2015;132:1320-8. <http://doi.org/9kt>

En las últimas décadas hemos asistido a una disminución en los países desarrollados de la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV). Sin embargo, otras manifestaciones de la enfermedad cardiovascular (ECV) como la angina de pecho no parecen haber tenido la misma evolución. Se entiende que una vez manifestada la ECV termina la etapa de prevención primaria y empieza la de prevención secundaria. ¿Es diferente la forma de presentación de la ECV en hombres y mujeres? ¿Es el sexo masculino un factor de riesgo igualmente fuerte para todos los cuadros que expresan dicha enfermedad? A responder estos interrogantes se consagró el estudio de esta cohorte inglesa contemporánea. Presenta como punto de interés que se basó en el análisis de registros vinculados de datos electrónicos: un registro de atención primaria que representa al 4% de la población inglesa, y que es representativo de ella en términos de edad, sexo y nivel socioeconómico; uno de internación por síndrome coronario agudo; uno de los diagnósticos y procedimientos electivos y de urgencia en los hospitales del sistema nacional de salud inglés, y las estadísticas de mortalidad.

Se seleccionaron 1.937.360 pacientes de al menos 30 años de edad, libres al momento de su registro inicial (entre 1997 y 2010) de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular conocida, y con un seguimiento de por lo menos 1 año. Se consideró punto final primario a la presentación inicial de la ECV en alguna de las

siguientes manifestaciones: angina estable, angina inestable, IAM no mortal, insuficiencia cardíaca (IC), muerte coronaria no esperada, un compuesto de paro cardíaco, muerte súbita y arritmia ventricular, ataque isquémico transitorio (AIT), ACV isquémico o hemorrágico, aneurisma de la aorta abdominal (AAA), enfermedad vascular periférica (EVP) y los casos de ACV o enfermedad coronaria no especificados. Para el análisis se consideraron la edad (por década) y el sexo, y se ajustó por edad como variable continua la presencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, el tratamiento con estatinas y drogas antihipertensivas y, en las mujeres, por el uso de anticonceptivos.

Como corresponde a una población de prevención primaria, la cohorte era joven (el 41,5% tenía entre 30 y 39 años, y un 20,9% adicional entre 40 y 49 años; solo el 10,4% tenía 70 años o más), con predominio del sexo masculino hasta los 49 años y del femenino en edades más avanzadas. La prevalencia de hipertensión arterial aumentó con la edad, con más mujeres que hombres tratados en todo el rango etario; el empleo de estatinas fue bajo, con más hombres que mujeres medicados.

En un seguimiento con mediana de 6 años, el 6% de los integrantes de la cohorte presentó alguna manifestación de ECV: el 52% de los casos ocurrieron en hombres. El cuadro de presentación difirió según edad y sexo. La forma de presentación más frecuente en hombres fue el IAM no mortal (casi el 20% de los casos frente a poco más del 10% en las mujeres, y con incidencia mayor en todos los grupos etarios hasta igualarse recién en los mayores de 80 años). Lógicamente, cuanto mayor la edad, menor fue la incidencia de IAM como manifestación inicial de la enfermedad; por ello, en los de entre 30 y 39 años, el IAM no mortal representó el 27,9% de los eventos en hombres y el 11,2% en las mujeres; en hombres y mujeres de 80 años o más, en cambio, rondó el 10%. La presentación como angina estable o inestable fue similar en hombres y mujeres, y tendió a disminuir con la edad. En cambio, la incidencia de IC como expresión primera de la ECV aumentó en ambos sexos a partir de los 60 años hasta ser la forma más frecuente de presentación inicial en los mayores de 80 años. De igual modo, la presentación como AIT o ACV aumentó con la edad, y fue más frecuente en las mujeres.

Ahora bien, las mujeres eran más añosas que los hombres. Un análisis de la asociación del sexo con la presentación inicial de la ECV ajustado por edad demostró que el sexo masculino no es igualmente fuerte como predictor para todos los cuadros: el HR fue de < 1,5 para el AIT, el ACV hemorrágico y la angina inestable; de entre 1,5 y 2 para la angina estable, el ACV isquémico, la IC, la EVP y la muerte súbita; y de entre 3,6 y 5 para el AAA, el IAM no mortal y la muerte coronaria no anunciada. Solo en el caso de la hemorragia subaracnoidea el sexo masculino apareció como factor protector, con un HR ajustado por edad de 0,69.

*Este estudio de cohorte revela la importancia de contar con registros de calidad y el nivel de información que puede lograrse cuando se cuenta con ellos. Conocer la*

*diferente incidencia de cuadros cardiovasculares según la edad y el sexo ayuda a tomar decisiones adecuadas desde el manejo de la salud pública, y también en la práctica individual en el consultorio. Justamente una de las fortalezas de este estudio es que no consideró solamente pacientes hospitalizados. Los datos presentados plantean el interrogante acerca de si es adecuado emplear el mismo puntaje de riesgo cardiovascular en todos los pacientes en prevención primaria, sin considerar la incidencia diferencial de las diversas patologías según la edad y el sexo, a fin de tomar en cada caso decisiones más correctas. Por ejemplo, en el caso de la hipertensión arterial, privilegiar el uso de antagonistas o inhibidores del sistema renina-angiotensina, si lo que prima es el riesgo de IC. Nuevas reglas de predicción más específicas para distintas ECV podrían ser necesarias; aunque no deja de ser cierto que debemos todavía trabajar en lograr una implementación más amplia de aquellas armas con las que ya contamos.*

### **Hipotensión ortostática, factor o marcador de peor pronóstico al que prestamos poca atención**

Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Shah AD, Denaxas S, Herrett ES, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. **Eur Heart J** 2015;36:1609-17. <http://doi.org/9kt>

Se define hipotensión ortostática (HO) a la caída de la tensión arterial sistólica  $\geq 20$  mm Hg o de la diastólica  $\geq 10$  mm Hg cuando se adopta la posición erguida o en un *tilt test* a 60°. Su prevalencia es variable, y suele asociarse con patología cardiovascular, renal, neurodegenerativa o metabólica. Expresa compromiso del sistema nervioso autónomo, estructural (en menos del 10% de los casos) o funcional. Puede deberse en este caso a la acción de drogas (bloqueantes alfa y beta, antiarrítmicos, antidepresivos, vasodilatadores, etc.) o a condiciones de hipovolemia. En la tercera parte de los casos no se encuentra causa demostrable. Si bien puede generar síntomas vinculados con la hipoperfusión cerebral, llegando hasta el síncope, muchas veces pasa inadvertida para el paciente, lo que lleva a subdiagnóstico. Hasta ahora no estaba clara su repercusión pronóstica. Un metaanálisis de estudios observacionales viene a llenar este vacío.

Seleccionó estudios publicados en inglés entre 1966 y 2013, en los que hubiera un seguimiento mínimo de 6 meses, al menos 100 casos de HO, y en los que se refiriera la evolución de los pacientes en cuanto a mortalidad, incidencia de enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca y/o accidente cerebrovascular. Se incluyeron 13 estudios de 12 cohortes de Estados Unidos y Europa, con un total de 121.913 pacientes y una mediana de seguimiento global de 6 años. La prevalencia de HO osciló entre el 4,6% y el 42,5%.

En 10 estudios (n = 65.174) se exploró la relación de la HO con la mortalidad total, hallándose un RR de 1,50 (IC 95% 1,24-1,81). La asociación fue mayor en

los menores de 65 años, con un RR de 1,78 (IC 95% 1,25-2,52), que en los mayores, donde se bordeó la significación estadística (RR 1,26, IC 95% 0,99-1,62). Hubo elevada heterogeneidad en los resultados.

En 4 estudios (n = 49.512) se evaluó la asociación de la HO con la incidencia de enfermedad coronaria. Si bien en forma global la asociación fue positiva (RR 1,41, IC 95% 1,22-1,63) vale señalar que solo se evidenció en 2 de los 4.

En 3 estudios (n = 50.096) se demostró una fuerte asociación de la HO con la incidencia de insuficiencia cardíaca (RR 2,25, IC 95% 1,52-3,33). Y finalmente, en 5 estudios (n = 58.300) se evidenció la asociación con incidencia de enfermedad cerebrovascular (RR 1,64, IC 95% 1,13-2,37), pero debe tenerse en cuenta que el hallazgo se dio en 3 de los 5 estudios.

En análisis multivariado no se pudo demostrar la influencia de la edad, el sexo, los factores de riesgo tradicionales, la calidad de los estudios o el tiempo de seguimiento en las asociaciones encontradas.

*Las razones por las cuales la HO aparece asociada con peor pronóstico son variadas. Existe una asociación con el envejecimiento, la diabetes, la enfermedad de Parkinson, la aterosclerosis carotídea y la utilización de diversas drogas, que no puede soslayarse y que no fue completamente explorada en el metaanálisis. Que la HO señale mayor riesgo en los pacientes más jóvenes parece indicar que en ellos tiene un rol más primario o indica enfermedad de base más grave, mientras que en los ancianos es una expresión más de envejecimiento. Entre los mecanismos que posiblemente expliquen su efecto en la evolución pueden citarse la activación simpática y de la endotelina que acompañan a la disfunción autonómica, muchas veces en forma de "estallidos" que implican mayor activación plaquetaria y riesgo de evento trombotico, así como episodios repetidos de isquemia cerebral o miocárdica. No termina de quedar del todo claro si la HO es un verdadero factor de riesgo, un intermediario de otros mecanismos o simplemente un marcador de patología más grave. Sí parece evidente que es un aspecto que debemos explorar en la práctica cotidiana, sobre todo a la hora de decidir tratamiento antihipertensivo, diurético o vasodilatador.*

**La hipertensión arterial es un predictor de la aparición de diabetes: resultados de un estudio de cohorte de más de 4 millones de personas y un metaanálisis de estudios observacionales**

Emdin CA, Anderson SG, Woodward M, Rahimi K. Usual blood pressure and risk of new-onset diabetes: evidence from 4.1 million adults and a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1552-62. <http://doi.org/f3jg8j>

La asociación de hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) es por demás conocida. No es tan claro, en cambio, que la HTA sea un predictor de la aparición de DM 2. Los resultados de los estudios de cohorte no son concluyentes; en algunos la asociación no

existe, en otros sí, pero con distinta fuerza. Presentamos un estudio de cohorte realizado en el Reino Unido, sobre una base de datos de registros electrónicos de personas vistas en atención primaria, libres al momento de la primera consulta de enfermedad vascular o DM. Se incluyó a aquellos vistos entre 1990 y 2013, de edad entre 30 y 90 años y que hubieran tenido al menos una medición de la tensión arterial (TA). Se exploró la asociación entre la medición inicial de la TA y la incidencia de DM 2 en el seguimiento. Para evitar el sesgo de dilución por regresión a la media (el hecho de que una medición sola de TA puede tener error en la estimación, en defecto o exceso, de la TA habitual) se emplearon los valores de TA en el seguimiento para, mediante un procedimiento estadístico complejo, estimar, teniendo en cuenta tanto la TA medida inicialmente como las mediciones siguientes, la "TA usual" al momento de la inclusión.

Se incluyeron 4.132.138 individuos. La mediana de edad fue de 46 años y el 55,9% eran mujeres. El seguimiento tuvo una mediana de 6,8 años. La TA basal fue un predictor independiente de incidencia de DM 2. Ajustando por edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, tratamiento antihipertensivo y uso de estatinas, cada incremento de 20 mm Hg en la TA sistólica se asoció con un HR de 1,58 (IC 95% 1,57-1,60) y cada incremento de 10 mm Hg en la TA diastólica, con un HR de 1,52 (IC 95% 1,51-1,54) para la incidencia de DM 2. En el caso de la TA sistólica, la asociación fue máxima entre valores de 120 mm Hg y 150 mm Hg. La relación quedó amesetada con valores menores de 120 mm Hg y mayores de 150 mm Hg. Con la TA diastólica la relación fue continua entre 70 y 100 mm Hg.

El valor de la TA sistólica como predictor de la incidencia de DM 2 estuvo influido por las variables basales. Así, por ejemplo, por cada 20 mm Hg el HR fue de 1,89 si el IMC era  $\leq 25$  y solo de 1,19 si el IMC era  $> 35$ . De cualquier manera, por el mayor riesgo de DM 2 cuando el IMC es elevado, el número absoluto de casos fue mayor en este subgrupo. De igual modo, en los pacientes de 30 a 50 años el HR fue de 2 por cada 20 mm Hg frente a 1,14 entre los de 70 y los 90 años. Pese a ello, en números absolutos, el aumento de la TA se tradujo en más cantidad de casos en los pacientes más añosos.

Puestos a competir en el mismo modelo, los valores de TA sistólica y diastólica mantuvieron su asociación con la DM 2, con un HR de 1,42 y 1,51 por cada incremento de 20 mm Hg y 10 mm Hg, respectivamente.

Para dar más confiabilidad a sus hallazgos, los autores realizaron además un metaanálisis de 30 estudios prospectivos observacionales con 285.664 pacientes, del que surgió una asociación de HTA con DM 2, con un HR de 1,77 (IC 95% 1,53-2,05) por cada 20 mm Hg de incremento en la TA sistólica. Este HR no fue estadísticamente diferente del hallado en el estudio de cohorte de más de 4 millones de pacientes.

*El primer comentario consiste, nuevamente, en hacer hincapié en la enorme importancia de contar con registros de amplia base poblacional, que abarquen*

diferentes aspectos de la salud pública, desde la atención primaria hasta la muerte. Dichos registros, expresión de una voluntad nacional, permiten, merced al enorme número de pacientes incluidos, una verdadera mirada epidemiológica que repercute en la toma de decisiones de magnitud. Yendo específicamente a los resultados de este estudio, pueden esbozarse diferentes razones para explicar por qué la HTA aumenta el riesgo de desarrollar DM 2. La primera es considerar que la TA elevada, per se, al generar disfunción endotelial, ejerce un efecto diabético por aumento de la resistencia a la insulina. También se puede plantear la asociación frecuente de la HTA con obesidad, a su vez factor de riesgo para la incidencia de DM 2. Ahora bien, si fuera así, todo tratamiento antihipertensivo debería reducir dicha incidencia, y sabemos que eso no sucede. De hecho, entre las drogas antihipertensivas los antagonistas/inhibidores del sistema renina-angiotensina (ASRA) han demostrado que disminuyen la incidencia de DM 2, mientras que otras drogas como los diuréticos, los calcioantagonistas y la mayoría de los betabloqueantes no la disminuyen o incluso la aumentan. Es por eso que hay quienes sostienen que es, en la fisiopatología de la HTA, la activación del SRA la causa de la mayor incidencia de DM 2 y no la TA elevada. Sin embargo, el carvedilol también ha demostrado que reduce la incidencia de DM 2. ¿Son entonces el resto de las drogas inefectivas, o al efecto beneficioso de bajar la TA se oponen otros efectos adversos sobre el metabolismo hidrocarbonado? Por último, vale recordar que este trabajo está en la línea del de Izzo y colaboradores, comentado en esta misma sección en el n° 1 del volumen 82 de la Revista en el que, en pacientes hipertensos, el daño preclínico expresado por hipertrofia ventricular o aterosclerosis carotídea era precursor de DM 2.

### Cuando mandar mensajes de texto es un acto médico: resultados de un estudio aleatorizado

Chow CK, Redfern J, Hillis GS, Thakkar J, Santo K, Hackett ML, et al. Effect of lifestyle-focused text messaging on risk factor modification in patients with coronary heart disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1255-63. <http://doi.org/9mn>

Todos conocemos las medidas que debemos tomar en prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular actuando sobre la tensión arterial (TA), el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos, el peso corporal y la actividad física. De cualquier manera, lograr las metas propuestas por las diferentes guías de práctica sigue siendo difícil, y la adherencia de los pacientes a la prescripción médica es pobre. En los últimos años, y merced al desarrollo de la telefonía celular, se ha planteado que enviar mensajes de texto (msm) a los pacientes recordándoles las diferentes medidas que deben llevar a cabo, desde las higiénico-dietéticas hasta el cumplimiento del tratamiento farmacológico puede significar un refuerzo importante de los tradicionales consejos en el consultorio. Diversos estudios aleatorizados se han llevado a cabo explorando el efecto de estos

mensajes sobre el cumplimiento de metas particulares.

El estudio TEXT ME, aleatorizado, simple ciego y unicéntrico, se llevó a cabo en un distrito de la ciudad australiana de Sidney, en un hospital universitario. Se trata de un distrito con alta proporción de habitantes extranjeros, y representativo de un amplio rango socioeconómico. Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años, con historia de enfermedad cardiovascular, que tuvieran teléfono celular y un dominio aceptable del idioma inglés. Se asignaron aleatoriamente a recibir o no, sobre las indicaciones y prescripciones habituales, msm semipersonalizados desde una interfase en la web, a razón de 4 por semana durante 24 semanas. Los mensajes eran enviados en forma aleatoria en distintos momentos del día, y aludían específicamente a los comportamientos y medicamentos que debía tomar el paciente, interrogándolo sobre su cumplimiento o instándolo a hacerlo. Solo los pacientes fumadores recibían consejo sobre dejar de hacerlo, y solo los que habitualmente comían carne recibían mensajes sobre la conveniencia de limitar el consumo. Algunos de los msm eran dirigidos específicamente al nombre del receptor. Al inicio del estudio los pacientes asignados a ser destinatarios de los msm recibieron uno en el que se les instaba a no mencionar el hecho al grupo tratante, a fin de mantener el ciego. El estudio tuvo como punto final primario el cambio en el valor de colesterol LDL a los 6 meses, pero también fueron objetivos el descenso de la TA, el cambio de índice de masa corporal (IMC) y definir qué porcentaje de pacientes en cada grupo alcanzaba cinco metas propuestas: colesterol LDL < 77 mg/dl, TA < 140/90 mm Hg, IMC < 25, estatus de no fumador y ejercicio regular moderado de al menos 30 minutos, 5 días o más por semana.

Se incluyeron 710 pacientes, con una edad media de 57,6 años. El valor medio de colesterol LDL era de 101 mg/dl, el de TA de 129/83 mm Hg y el IMC, de 29,7. El 53% eran fumadores actuales. Respecto del tratamiento médico, el 93,2% estaban tratados con aspirina, el 88,5% con estatinas, el 71% con betabloqueantes y el 66,2% con inhibidores/antagonistas del sistema renina-angiotensina. Al cabo de 6 meses hubo mejoría en todas las variables analizadas en el grupo que recibió msm, aunque de diversa magnitud. La media de la diferencia de LDL entre el grupo que recibió msm y el que no recibió, fue de solo 5 mg/dl ( $p = 0,04$ ); la de TA fue de 8 mm Hg para la sistólica y 3 para la diastólica ( $p < 0,001$ ); la de descenso del IMC fue de 1,3 ( $p < 0,001$ ), la de actividad física semanal de 293 MET ( $p = 0,003$ ). La prevalencia de fumadores fue del 26% en el grupo msm y del 42% en el otro ( $p < 0,001$ ). El 62,7% del grupo msm alcanzó al menos tres metas, frente al 33,6% en el otro grupo; alcanzaron cuatro o más metas el 28,9% vs. el 10,3%; y las cinco metas, el 4,7% frente al 1,8%. En todos los casos las diferencias fueron significativas.

*Este estudio tiene el mérito de ser aleatorizado y haber explorado un conjunto de metas en prevención secundaria, y no un solo objetivo. Respecto de lo esperado, el descenso logrado de colesterol LDL fue pobre, no así los*

resultados en descenso de TA y peso, incremento de la actividad física y abandono del tabaquismo. El valor de reforzar consejos y prescripciones con recordatorios casi diarios en el período laborable de la semana es innegable. Algunos puntos merecen ser tenidos en cuenta: el ensayo planteó puntos finales de laboratorio o examen físico, no puntos finales clínicos. No podría haberlo hecho, por escasa cantidad de pacientes y corto tiempo de seguimiento. Si bien el costo inicialmente impresiona bajo, no contamos con un análisis formal de costo-efectividad que considere eventos evitados. El uso amplio de la telefonía celular implica sin duda una oportunidad para mejorar la adherencia de los pacientes, y lo presentado en este artículo, una de las opciones para lograrlo.

### ¿Generan los antagonistas del sistema renina-angiotensina disminución de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, baja fracción de eyección e insuficiencia renal? Resultados de un registro

Edner M, Benson L, Dahlstrom U, Lund LH. Association between renin-angiotensin system antagonist use and mortality in heart failure with severe renal insufficiency: a prospective propensity score-matched cohort study. *Eur Heart J* 2015;36:2318-26. <http://doi.org/9qs>

El uso de antagonistas del sistema renina-angiotensina (ASRA) en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección menor del 40% (ICFED) disminuye la mortalidad, tal como han demostrado numerosos estudios aleatorizados. Por ello, el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y, en los intolerantes a estos, de antagonistas de la angiotensina II (ARA II), es una indicación de Clase I en todas las guías de práctica clínica sobre el tema. Entre los pacientes con ICFED, la prevalencia de insuficiencia renal es elevada. Pero los ensayos clínicos a los que nos referimos han tenido como criterio de exclusión valores de creatinina mayores de 2, 2,2, 2,5 o 3 mg/dl según el caso, y una depuración de creatinina < 30 ml/min suele considerarse contraindicación para el empleo de ASRA en este tipo de pacientes. No sabemos entonces si en los pacientes con insuficiencia renal (IR) grave e ICFED los ASRA influyen positivamente sobre el pronóstico. Ante la falta de datos de ensayos aleatorizados, los responsables del Registro Sueco de IC decidieron estudiar la evolución de dichos pacientes en la práctica cotidiana, según estuvieran o no tratados con ASRA. Incluyeron a los incorporados al registro (al tiempo del alta hospitalaria en los internados, o en la primera visita en los ambulatorios) entre 2000 y 2013, con ICFED e IR grave (creatinina > 2,5 mg/dl o depuración de creatinina < 30 ml/min definido por fórmula de Cockcroft-Gault).

En ese período, 24.283 pacientes con ICFED fueron incorporados al registro, de los cuales 2.410 (el 9,9%) cumplían los criterios de inclusión para este estudio. De ellos, 1.602 (el 66%) estaban tratados con ASRA y el resto no. Los tratados eran ligeramente más jóvenes

(media de edad de 82 vs. 83 años) y la depuración apenas superior (medias de 24 vs. 22 ml/min). La sobrevida fue significativamente mayor en los tratados, a 1 año (61% vs. 42%) y 5 años (17% vs. 7%), con un HR global de 0,61, IC 95% 0,56-0,67.

Como, lógicamente, los tratados y los no tratados tenían diferentes características basales que podrían explicar la indicación o no de ASRA y también el pronóstico disímil, se decidió tratar de igualarlos por dichas variables. Se definieron por análisis multivariado los predictores independientes de uso de ASRA, y se construyó un puntaje de propensión para cada paciente (en base a 36 variables) que expresaba la probabilidad de que se hubiera prescrito la medicación. Ahora bien, más allá de la propensión, el paciente estaba *realmente* o no tratado con ASRA. Se generó entonces una cohorte de pacientes tratados y no tratados con ASRA, apareados 1 a 1 por su puntaje de propensión. Quedaron definidas entonces dos cohortes de 602 pacientes (una con ASRA y la otra sin ASRA), con edad media de 83 años, dos terceras partes en CF III-IV; poco más de la mitad con FEy del 30-39% y el resto con FEy < 30%. La depuración de creatinina promedio fue de 23 ml/min. Entre los tratados, los ASRA eran IECA en el 67%, ARA II en el 31% y ambas drogas en el 2% restante. Pese al apareamiento por puntaje de propensión, el empleo de betabloqueantes fue superior en los tratados con ASRA (91% vs. 85%; p = 0,005). Nuevamente, el pronóstico fue mejor en los tratados, con sobrevida al año de 55% vs. 45%, y de 14% vs. 8% a los 5 años, con un HR global de 0,76, IC 95% 0,67-0,86. Para explorar la consistencia de los resultados se realizó otro análisis de pacientes tratados y no tratados con ASRA, también apareados por puntaje de propensión, con ICFED pero sin IR grave. En ellos, el HR para mortalidad de los tratados fue de 0,79, similar al de los pacientes con IR.

*Este análisis de un registro amplio de base poblacional intenta responder a un interrogante que no puede contestarse con los datos de los ensayos clínicos aleatorizados hasta acá conocidos: cuál es la efectividad del tratamiento con ASRA en pacientes con ICFED e IR grave. Como todo estudio observacional, puede ser sometido a los cuestionamientos habituales, esto es, que pese a intentar igualar los pacientes tratados y no tratados por características basales (en este caso apareando por puntaje de propensión, en otros por análisis multivariado), lo cierto es que puede haber confusión residual: la presencia de variables que desconocemos, vinculadas a la indicación de ASRA y que son las verdaderas responsables de la mejor evolución. Si bien ello es real, también podemos preguntarnos qué deberíamos hacer si el estudio aleatorizado que estamos esperando nunca se lleva a cabo. En este sentido, impresiona que en pacientes con IR e ICFED puede haber lugar para el uso de ASRA, y que, desde ya que con un seguimiento más estricto, podría traducirse en mejor pronóstico. En este sentido, y con las mismas reservas, podemos recordar el trabajo de Molnar y colaboradores (comentado en esta sección, *Rev Argent Cardiol* 2014;82:177-82), que señalaba el mejor pronóstico asociado con uso de ASRA en pacientes con IR.*