

**Programas de rehabilitación cardiovascular: ¿menos beneficioso que el esperado? Un metaanálisis**  
Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1-12. <http://doi.org/bdxz>

La rehabilitación cardiovascular (RC) es una indicación de Clase I para los enfermos coronarios según las guías de práctica de las grandes sociedades cardiológicas del mundo. La intervención tiene al ejercicio como piedra basal, pero incluye también consejo sobre modificación del estilo de vida y factores de riesgo, y soporte psicosocial. Los primeros metaanálisis sobre su empleo se publicaron hace más de 20 años y mostraron consistentemente reducción de la mortalidad. Pero algunos reparos pueden formularse: muchos estudios eran pequeños o de pobre calidad metodológica; la inmensa mayoría de los pacientes eran posinfarto agudo de miocardio (IAM), con lo que otras formas o manifestaciones de coronariopatía estaban subrepresentadas; y por último, es cierto que el tratamiento farmacológico y no farmacológico ha progresado tanto en las últimas décadas de modo que es posible preguntarse si la RC mantiene su capacidad para mejorar el pronóstico.

El metaanálisis que presentamos intentó salvar estas críticas. Incluyó todos los estudios aleatorizados publicados desde 1970 hasta mediados de 2014 en los que se hubiera comparado una estrategia de RC que se basara en ejercicio (supervisado o no, en pacientes ambulatorios o internados, en contexto hospitalario, institucional u hogareño) con o sin intervención educativa o psicosocial asociada *versus* una estrategia que podía consistir en tratamiento habitual o intervenciones siempre que el ejercicio no estuviera incluido. Se estableció un seguimiento mínimo de 6 meses, y debía haberse reportado la evolución de los pacientes (al menos uno de los siguientes puntos finales: mortalidad total o cardiovascular, necesidad de revascularización, IAM, hospitalización, calidad de vida o costos).

Se incluyeron en total 63 estudios con 14.486 pacientes. La edad mediana era de 56 años, menos del 15% eran mujeres. En casi la mitad de los estudios se incluyeron solo pacientes pos-IAM; en el resto, la población fue más variada, incluyendo pacientes posrevascularización o con angina estable. En 24 de los estudios, la RC consistió solo en ejercicio, en el resto hubo otras intervenciones asociadas. El ejercicio instaurado fue generalmente aeróbico, la frecuencia semanal osciló entre 1 y 7 veces y la duración de cada sesión, entre 20 y 90 minutos. La mediana de duración del programa fue de 6 meses y la mediana de seguimiento, de 12 meses.

En 47 estudios que reportaron mortalidad total (n = 12.455) no hubo diferencia en la mortalidad total con la RC: RR 0,96, IC 95% 0,88-1,04. En 27 estudios (n = 7.469) se reportó la mortalidad cardiovascular, con beneficio demostrado para la RC: RR 0,74, IC 95% 0,64-0,86. La RC no se asoció con reducción del riesgo de IAM o necesidad de revascularización, pero sí de hospitalización (15 estudios, 3.030 pacientes, RR 0,82, IC 95% 0,70-0,96). En análisis estratificado no se pudo demostrar diferencia en los resultados según tipo de paciente, patología, tipo de intervención, duración o dosis total de ejercicio administrada. Hubo, en la mayoría de 20 estudios que reportaron calidad de vida, una mejora en alguna de las escalas que la miden, pero por la heterogeneidad de los instrumentos empleados no fue posible un metaanálisis formal. Los datos sobre costos fueron dispares.

*Los resultados de este metaanálisis sugieren reducción de la mortalidad cardiovascular y de la necesidad de hospitalización. No revelan disminución de la mortalidad total ni de los procedimientos de revascularización. Ello lleva a interrogarnos sobre los mecanismos puestos en juego, que tal vez no involucren específicamente la anatomía y la función coronaria. Debe tenerse en cuenta que en general la calidad de reporte de datos en los estudios no fue buena, y que un seguimiento mediano de 12 meses puede ser poco para notar efectos en mortalidad total. También es cierto que la inclusión de estudios más recientes, con población con menor deterioro de la función ventricular, mejor tratamiento médico e intervenciones más exitosas puede haber contribuido a diluir el efecto beneficioso del ejercicio sobre puntos duros. Es de lamentar que no contemos con un análisis más exhaustivo de la influencia sobre la calidad de vida. Los resultados disímiles en el tema costos pueden orientarnos a concentrar los esfuerzos de programas más complejos, con mayor supervisión y participación institucional en los pacientes más riesgosos.*

### **La fibrilación auricular ejerce un efecto más perjudicial en las mujeres**

Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2016;532:h7013. <http://doi.org/bdx2>

La fibrilación auricular (FA) es un predictor de accidente cerebrovascular (ACV) y mortalidad en hombres y mujeres. Sabemos que algunos factores de riesgo pesan diferentemente según el género: así, por ejemplo, la diabetes es un predictor de ACV y enfermedad coronaria más fuerte en las mujeres. En el caso de la FA,

la información es contradictoria. Recordemos que en el puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc el género femenino implica un riesgo adicional de ACV, pero ello podría deberse a que en la población general, independientemente de la FA, el patrón de covariables predictoras de ACV es desigual en hombres y mujeres. Los autores de este reporte llevaron a cabo un metaanálisis de estudios observacionales de cohorte en los que hubiera hombres y mujeres, un mínimo de 50 individuos con FA y 50 sin FA, y un seguimiento mínimo de 6 meses. El objetivo fue definir si la FA implica más riesgo de alguno de estos eventos en mujeres. Solo se incluyeron los estudios en que se reportara la incidencia de eventos (mortalidad total o cardiovascular, ACV mortal y no mortal, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica o renal) según género y presencia o ausencia de FA, ajustando por edad (las mujeres son más añosas en todas las series) y la presencia basal de enfermedad cardiovascular. Se excluyó la FA posoperatoria y no hubo restricciones idiomáticas.

Se incluyeron 30 estudios, con 4.371.714 participantes, de los cuales el 1,5% tenía FA. La presencia de FA implicó mayor riesgo de eventos en hombres y mujeres respecto del ritmo sinusal, pero fue relativamente mayor en las mujeres: a) para mortalidad total: RR 1,12, IC 95% 1,07-1,17; b) para mortalidad cardiovascular: RR 1,93, IC 95% 1,44-2,60; c) para ACV: RR 1,99, IC 95% 1,46-2,71; d) para insuficiencia cardíaca: RR 1,16, IC 95% 1,07-1,27. En términos de eventos por cada 1.000 pacientes/año, la presencia de FA en mujeres respecto de hombres implicó 1,8 muertes, 3,1 ACV y 6,1 insuficiencias cardíacas en exceso, en todos los casos con significación estadística.

*La FA, si bien es predictor universal de mala evolución, en este metaanálisis aparece claramente vinculada a más riesgo en mujeres que en hombres. ¿Por qué? Pueden esgrimirse diversas teorías. Es posible que las mujeres sean menos tratadas con anticoagulantes: ello se ha corroborado en algunas cohortes, pero no en otras. Es factible que la respuesta eléctrica al uso de antiarrítmicos sea en ellas diferente, con mayor riesgo de arritmias graves. Tal vez el ajuste por enfermedad cardiovascular basal no haya sido adecuado a partir de subregistro de patología en las mujeres. Por último, no debe descartarse la confusión residual, el talón de Aquiles de los estudios observacionales: que factores no considerados, vinculados al género independientemente de la FA, sean los verdaderos responsables de las diferencias halladas. En conclusión, no podemos establecer con certeza el porqué del exceso de riesgo que la FA conlleva en las mujeres; sí podemos ver en la FA en las mujeres un llamado a una búsqueda intensiva de condiciones riesgosas y a un tratamiento que cumpla con los estándares más elevados.*

### **Antagonismo del sistema renina-angiotensina en hipertensos diabéticos: ¿ya no imperativo para todos?**

Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin an-

giotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. **BMJ** 2016;352:i438. <http://doi.org/bdx3>

La diabetes se asocia con mayor prevalencia de hipertensión arterial y con activación del sistema renina-angiotensina. Grandes estudios aleatorizados como HOPE y EUROPA en los que ramipril y perindopril, respectivamente, se compararon con placebo demostraron el efecto beneficioso de los antagonistas del sistema renina-angiotensina (ASRA) en diabéticos, más allá del descenso de la tensión arterial. Sin embargo, algunas dudas han surgido. ¿Deberían preferirse los ASRA a otras familias de drogas antihipertensivas en todos los diabéticos, o el beneficio se concentra en aquellos con microalbuminuria o proteinuria? Por ello, mientras algunas guías de práctica consideran a los ASRA drogas de elección en los diabéticos, otras sostienen que cualquier antihipertensivo puede ser empleado.

Bangalore y colaboradores realizaron un metaanálisis de estudios aleatorizados (al menos 100 pacientes, al menos 1 año de seguimiento) en los que los ASRA hubieran sido comparados con otros agentes antihipertensivos en diabéticos o pacientes con glucosa alterada en ayunas. Excluyeron estudios en insuficiencia cardíaca, los que compararan ASRA con placebo, o en los que inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) se hubieran comparado con antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II). Fueron puntos finales mortalidad total, mortalidad cardiovascular y cada uno de los eventos cardiovasculares usuales por separado.

Se seleccionaron 19 estudios con un total de 25.414 pacientes con diabetes y un seguimiento medio de 3,8 años. La mayoría de los estudios comparó ASRA con bloqueantes cálcicos, solo 3 con diuréticos y 2 con beta-bloqueantes. En 17 estudios se enrolaron hipertensos, los otros dos aceptaron normotensos. En 14 estudios, el ASRA fue un IECA. En la comparación con los otros agentes, los ASRA no redujeron la incidencia de mortalidad total, cardiovascular, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o insuficiencia renal terminal. Solo en el caso de la comparación con bloqueantes cálcicos los ASRA fueron superiores en términos de reducción de la incidencia de insuficiencia cardíaca: RR 0,78, IC 95% 0,70-0,88.

*La indicación preferencial de ASRA en los diabéticos con hipertensión se sustenta en: a) estudios iniciales de pequeñas dimensiones en pacientes con microalbuminuria en los que se evidenció un efecto renoprotector, con disminución de la incidencia de proteinuria y disfunción renal significativa, y b) estudios de mayores dimensiones con puntos finales clínicos, en los que fueron comparados con placebo. Pero lo cierto es que el placebo no es un tratamiento de la hipertensión, y no todos los diabéticos tienen microalbuminuria o nefropatía. Algunos estudios en los que los ASRA se compararon con otra droga (p. ej., el IDNT, que comparó irbesartán con amlodipina) mostraron reducción*

del empeoramiento de la función renal, entendido como duplicación de la creatinina, pero no de puntos finales duros. Este metaanálisis, que incluyó en general pacientes libres de compromiso renal, pone en entredicho que debamos preferir ASRA a otro tipo de drogas en todos los diabéticos hipertensos. No sabemos si será esta la recomendación definitiva (es, por ejemplo, lo que sostienen las guías de las Sociedades Europeas de Cardiología y de Hipertensión), pero lo cierto es que vuelve a poner en discusión algo que en general entendíamos como verdad establecida. No es la primera vez que Bangalore publica un metaanálisis con datos disruptivos (recordemos los hallazgos sobre la falta de eficacia de los betabloqueantes en el tratamiento de la hipertensión, con aumento del riesgo de diabetes). En el caso de los diabéticos con compromiso renal incipiente o marcado, los ASRA parecen, al menos por ahora, conservar su lugar.

### Las estatinas empleadas antes de cirugía no cardíaca reducen los eventos cardiovasculares perioperatorios

Berwanger O, Le Manach Y, Suzumura EA, Biccari B, Srinathan SK, Szczeklik W, et al. Association between pre-operative statin use and major cardiovascular complications among patients undergoing non-cardiac surgery: the VISION study. *Eur Heart J* 2016;37:177-85. <http://doi.org/bdx4>

Aproximadamente el 5% de los 200 millones de pacientes que anualmente son sometidos a cirugía no cardíaca presentan una complicación cardiovascular en los primeros 30 días del posoperatorio. No hay medidas universalmente aceptadas para disminuir dicho riesgo. Algunos estudios observacionales de pequeñas dimensiones sugieren que el empleo de estatinas en el preoperatorio podría ser eficaz en este sentido. El estudio VISION fue un estudio observacional prospectivo de cohorte llevado a cabo en los cinco continentes, que incluyó poco más de 40.000 pacientes de al menos 45 años sometidos a cirugía no cardíaca, con el objetivo de definir evolución perioperatoria y variables pronósticas asociadas. En los primeros 16.081 pacientes se determinó troponina T (TnT) de cuarta generación, con un valor de corte  $\geq 0,03$  ng/ml para definir lesión miocárdica. De ellos, 15.478 con datos analizables forman la base del presente trabajo.

El objetivo central fue evaluar el efecto del empleo de estatinas en el preoperatorio (en algún momento en los 7 días previos al acto quirúrgico) sobre un punto final primario compuesto de mortalidad total, lesión miocárdica (con dos mediciones de TnT: a las 6-12 horas y a los 3 días del posoperatorio, excluyendo aquellos casos en los que se supusiera una causa no cardíaca de su aumento) y accidente cerebrovascular (ACV) a los 30 días. Fueron puntos finales secundarios cada uno de los componentes del primario, sepsis y neumonía.

De los pacientes incluidos, el 24,3% recibió estatinas antes de la cirugía. Lógicamente, los medicados con es-

tatinas diferían de los no tratados: eran de mayor edad, con mayor prevalencia de factores de riesgo, historia de coronariopatía e insuficiencia cardíaca, y tratamiento concomitante, incluyendo aspirina, betabloqueantes, antagonistas del sistema renina-angiotensina (ASRA) y bloqueantes cálcicos. Por ello, para aislar el efecto de las estatinas, es que se construyó un puntaje de propensión al uso de estatinas, definiendo por regresión logística las variables asociadas en forma significativa con la prescripción de dichas drogas. De esta manera, cada paciente tuvo un puntaje determinado, estuviera realmente tratado o no con estatinas. A continuación se aparearon pacientes con un puntaje de propensión similar, tratados y no tratados, en una relación 1 tratado:1 a 2 no tratados. Quedaron definidos dos grupos, con propensión similar a recibir el tratamiento, uno de los grupos efectivamente tratado ( $n = 2.845$ ) y el otro no ( $n = 4.492$ ). El empleo del puntaje de propensión intenta reproducir lo que es un estudio aleatorizado, en que los que reciben o no un tratamiento tienen inicialmente la misma probabilidad de ser adjudicados a una u otra rama. Pese a todo, los pacientes del grupo tratado tenían más enfermedad coronaria, diabetes y enfermedad vascular periférica, así como más tratamiento con aspirina y ASRA.

El uso de estatinas preoperatorias apareció asociado con una incidencia menor del punto final primario (RR 0,83, IC 95% 0,73-0,95, con una reducción absoluta del 2%), mortalidad total (RR 0,58, IC 95% 0,40-0,83), mortalidad cardiovascular (RR 0,42, IC 95% 0,23-0,76), lesión miocárdica (RR 0,86, IC 95% 0,73-0,98), sepsis y neumonía. El efecto fue significativamente mayor en los diabéticos que en los no diabéticos.

*Este estudio es observacional. Como con cualquiera de su índole, existe la posibilidad de sesgos. Es claro que los pacientes que por alguna razón reciben estatinas tienen un perfil diferente del de los que no lo hacen: más factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares. Deberíamos suponer en ellos entonces mayor riesgo de evento isquémico ante una situación de estrés, como lo es una cirugía. El empleo del puntaje de propensión intenta salvar este marcado desnivel inicial para establecer una comparación más "justa" con los no tratados. Nótese cómo a pesar de todos los esfuerzos persistieron diferencias en la población apareada por dicho puntaje, con mayor carga cardiovascular en los tratados. Lo llamativo es que pese a esas diferencias, las estatinas aparecieron como protectoras: los no tratados con estatinas tuvieron más eventos. ¿Por qué? Una posibilidad es la confusión residual. Pese al apareamiento, puede haber factores vinculados a la evolución que no fueron considerados. Esa es la diferencia entre adjudicar aleatoriamente (se reparten por igual las características conocidas y las desconocidas) y ajustar solo por las variables conocidas. Pero, en tren de entender, podemos formularnos otras preguntas. ¿Había entre los no tratados pacientes con indicación de estatinas, que no las estuvieran recibiendo por intolerancia, desconocimiento o error y fue en ellos donde se concentró la peor evolución? ¿O la incidencia*



*de eventos isquémicos en una situación de estrés es impredecible y podemos pensar en una recomendación universal de estatinas en el preoperatorio de cirugía no cardíaca? Un paciente de riesgo ya debería estar tratado, independientemente de que se opere o no. Un estudio aleatorizado en pacientes sin indicación primaria de estatinas contribuirá a aclarar el punto.*

### **Fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca: relación temporal e influencia recíproca. Un análisis del registro de Framingham**

Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: Temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. **Circulation** 2016;133:484-92. <http://doi.org/bdx5>

La fibrilación auricular (FA) y la insuficiencia cardíaca (IC) presentan una serie de características comunes. Su incidencia y prevalencia aumentan con cada década de la vida, ambas son fuertes predictoras de eventos duros, causa frecuente de internación y amenazan convertirse en epidemia en un futuro relativamente cercano.

Pero, además, vale destacar que su evolución no corresponde a fenómenos no relacionados. Muy por el contrario, coinciden en importante cantidad de pacientes, y cada una de ellas se ha descrito como una comorbilidad de la otra. Si es así, ¿cuál es la relación temporal entre FA e IC? ¿Cuál precede a cuál y cómo juega cada una en el pronóstico de la otra entidad? Los investigadores del registro de Framingham ya habían publicado alguna información al respecto, pero un nuevo reporte contribuye a traer más precisión y consolidar algunas impresiones.

Como recordaremos, el registro de Framingham consistió en una cohorte original, con individuos incluidos a fines de la década 1940-1949 (n = 5.209), y una cohorte de sus descendientes reclutados a principios de los años setenta (n = 5.124). Para este análisis se incluyó a los pacientes con FA o IC incidentes (nuevos casos) entre 1980 y 2012.

En ese período, 1.166 pacientes desarrollaron IC, un 44% con fracción de eyección deprimida (FED < 45%), un 41% con FE preservada (FEP, ≥ 45%), el resto no clasificada. El 38% de estos pacientes no presentó FA ni antes ni después de desarrollar IC; un 32% tenía FA antes de desarrollar IC, en el 18% la FA y la IC fueron concurrentes (FA dentro de los 30 días del diagnóstico de IC) y en un 12% se diagnosticó FA más de un mes después de la aparición de la IC. La prevalencia de FA fue mayor en los pacientes con ICFEP que en aquellos con ICFED (32% vs. 23%), así como el hecho de tener FA en algún momento de la evolución (62% vs. 55%). La incidencia anual de IC fue significativamente mayor en los pacientes con FA prevalente respecto de aquellos sin FA (3,14% vs. 0,48%). Al ajustar por edad, sexo, factores de riesgo coronario y antecedentes cardiovasculares, la

FA prevalente fue predictora de ICFEP (HR 2,3, IC 95% 1,5-3,7) pero no de ICFED (HR 1,3, IC 95% 0,8-2,1); en cambio, la FA no presente al inicio pero incidente en algún momento de la evolución fue predictora de ICFED y no de ICFEP. También en análisis multivariado, y comparadas con la ausencia de FA durante todo el seguimiento, la FA prevalente y la incidente fueron predictoras independientes de mayor mortalidad en los pacientes con nueva IC; al considerarse por separado a los pacientes con ICFEP e ICFED, se vio que en realidad el peor pronóstico recaía en los pacientes con FA incidente, pero no en los de FA prevalente.

En el mismo período, 1.737 pacientes desarrollaron FA. La mayoría, un 63%, no presentó IC ni antes ni después de desarrollar FA; un 8% tenía IC previamente, en un 12% la FA y la IC fueron concurrentes y en un 17% se diagnosticó IC más de un mes después de la aparición de la FA (la mitad de ellos ICFEP). La incidencia anual de FA fue significativamente mayor en los pacientes con IC prevalente respecto de aquellos sin IC (4,78% vs. 0,79%). Al ajustar por edad, sexo, factores de riesgo coronario y antecedentes cardiovasculares, tanto la IC prevalente como la incidente duplicaron el riesgo de nueva FA. También en análisis multivariado, y comparadas con la ausencia de IC durante todo el seguimiento, la ICFEP (HR 1,8, IC 95% 1,4-2,4) y la ICFED (HR 2,7, IC 95% 2,1-3,5) prevalentes fueron predictoras independientes de mayor mortalidad en los pacientes con nueva FA. En el caso de las ICFEP e ICFED incidentes, su asociación con mayor mortalidad en los pacientes con nueva FA fue similar (HR 2,3 en ambos casos).

*Como vemos, estos datos revelan fuerte asociación entre FA e IC. Más del 60% de aquellos en los que aparece IC tienen FA en algún momento de la evolución, en la mayoría de los casos antes. Casi el 40% de los que desarrollan FA tienen IC en algún momento, más frecuentemente después. Esta secuencia temporal, en la que es más frecuente que la FA anteceda a la IC (por la remodelación y la pérdida de la contracción auricular con caída del volumen minuto, por la taquicardiomiopatía con irregularidad de los intervalos RR, entre otros fenómenos), revela la importancia de adoptar medidas para prevenir la IC en los pacientes con FA. Cada una de las patologías ensombrece el pronóstico de la otra. FA e IC están íntimamente ligadas. Responden a causas comunes, se alimentan recíprocamente, se estimulan. Encarar el tratamiento de una olvidando la otra solo puede condenarnos al fracaso. Seguramente el progreso en el conocimiento de la genética de ambas patologías demostrará que la vinculación entre ambas es todavía mayor que lo que suponemos.*

### **Un metaanálisis revela el beneficio de lograr un descenso más pronunciado de la presión arterial en pacientes de riesgo alto**

Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic

review and meta-analysis. **Lancet 2016;387:435-43.** <http://doi.org/bdx6>

Las últimas guías de tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) consideran una tensión arterial (TA) objetivo en pacientes diabéticos, coronarios, con antecedente de enfermedad cerebrovascular o renal de 140/90 mm Hg. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los eventos cardiovasculares en este grupo, que es el de mayor riesgo, acontecen en pacientes con cifras tensionales inferiores a la citada. ¿Se justifica entonces un tratamiento más intensivo de la HTA?

El metaanálisis que traemos a consideración incluyó (en una revisión sistemática de la literatura desde 1950) los estudios aleatorizados de tratamiento antihipertensivo en los que se compararan dos objetivos de TA o de descenso tensional entre un grupo tratado más intensivamente (TI) y otro, menos. El seguimiento debía ser de al menos 6 meses. Quedaron definidos 19 estudios, con 44.989 pacientes y un seguimiento medio de 3,8 años. Dos de los estudios fueron en diabéticos sin HTA y los 17 restantes incluyeron hipertensos en su mayoría con diabetes, enfermedad cardiovascular o renal. La TA promedio al ingreso fue de 159/92 mm Hg. En muchos de los estudios de más larga data, el objetivo de TA en la rama TI fue de 140-150/85-90 mm Hg. En estudios más recientes, el objetivo de TA sistólica fue 20-30 mm Hg menor. Al final del seguimiento, la TA alcanzada fue en promedio de 140/81 mm Hg con tratamiento menos intensivo y de 133/76 mm Hg con TI.

El TI se asoció con un descenso de un punto final combinado de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM) o insuficiencia cardíaca (IC), con RR 0,76, IC 95% 0,78-0,96. Hubo también reducción de IAM (RR 0,87, IC 95% 0,76-1), ACV (RR 0,78, IC 95% 0,68-0,90), progresión de albuminuria y retinopatía. No se evidenció disminución en la incidencia de enfermedad renal terminal, IC, muerte cardiovascular o mortalidad total. No hubo diferencia según la TA media basal o la TA alcanzada en el grupo control. La reducción de eventos en términos absolutos fue mayor en los estudios con mayor riesgo basal. Así, en los estudios en que todos los pacientes tenían enfermedad vascular o renal, o eran diabéticos, la tasa anual de eventos mayores fue del 2,9% y el número necesario a tratar para evitar un evento fue de 94; en el resto de los estudios, la tasa anual de eventos mayores fue del 0,9% y el número necesario a tratar para evitar un evento fue de 186. Si bien no hubo diferencia en la incidencia general de eventos adversos, el TI se asoció con un exceso de hipotensión grave (0,3% vs. 0,1% anual).

*Este metaanálisis objetiva la ventaja de no contentarse con cifras de TA de ~ 140/90 mm Hg, aun cuando la población considerada tenga daño de órgano blanco. La idea de que cifras menores pueden asociarse con eventos adversos serios podría deberse a un fenómeno de causalidad inversa (pacientes más enfermos, con mayor incidencia de eventos, tienen una TA menor, y*

*no es una TA más baja la que ocasiona esa evolución adversa). El hecho de haberse trabajado con datos sumarios de los estudios, y no con datos individuales, impide obtener mayores precisiones sobre las patologías de base y los resultados logrados. En el número anterior de la Revista presentamos los resultados del estudio SPRINT. Recordemos que excluyó a pacientes diabéticos o con antecedente de ACV, que sí forman parte de este metaanálisis; y que, por otra parte, la TA sistólica media alcanzada en la rama TI en dicho estudio (121 mm Hg) fue claramente menor que la alcanzada con TI en este metaanálisis (133 mm Hg). Pacientes con menos comorbilidad, y una TA alcanzada menor, pueden explicar por qué en el SPRINT se evidenció descenso de IC, mortalidad cardiovascular y total, y en este metaanálisis no.*

### La frecuencia cardíaca elevada en reposo predice el desarrollo de hipertensión arterial

Aladin AI, Al Rifai M, Rasool SH, Keteyian SJ, Brawner CA, Michos ED, et al. The association of resting heart rate and incident hypertension: The Henry Ford Hospital Exercise Testing (FIT) Project. **Am J Hypertens 2016;29:251-7.** <http://doi.org/bdx7>

La frecuencia cardíaca elevada en reposo (FCER) se ha vinculado en diferentes estudios observacionales con peor pronóstico en personas sanas o con patología cardiovascular. Así, se ha señalado que se asocia con mayor riesgo de eventos coronarios, insuficiencia cardíaca y mortalidad. Los mecanismos involucrados son variados. Puede pensarse en la FCER como expresión de mayor activación neurohormonal e inflamatoria, de anemia u otros trastornos metabólicos (en cuyo caso es un epifenómeno) hasta su capacidad para generar mayor estrés de fricción en el endotelio vascular y riesgo de accidente de placa, así como disfunción ventricular. Una nueva asociación parece confirmarse en el estudio que presentamos: el papel de la FCER como predictora de la incidencia de hipertensión arterial (HTA).

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en Michigan, que consideró pacientes no hipertensos en ritmo sinusal que entre 1991 y 2009 se realizaron una ergometría. Se consideró la FC basal al momento de iniciar la prueba y según su valor se dividió a los pacientes en tres grupos: < 70, 70-85 y > 85 latidos/minuto. Se consideró a este último grupo como FCER. Se incluyeron en total 21.873 pacientes, de los cuales el 14,7% presentaron FCER. Comparados con el resto, los pacientes con FCER eran algo más jóvenes, con mayor prevalencia de sexo femenino y diabetes y cifras algo mayores de tensión arterial sistólica y diastólica. En la prueba, la capacidad de esfuerzo fue menor. La mediana de seguimiento fue de 4,4 años. La incidencia anual de HTA (TA > 140/90 mm Hg) fue del 6,3%, 7% y 8,1% para los grupos con FC < 70, 70-85 y > 85 latidos/minuto, respectivamente. Después de ajustar por edad, sexo, raza, factores de riesgo coronario, las cifras de TA sistólica y diastólica iniciales y la capacidad

de esfuerzo evidenciada en la ergometría, el grupo con FCER presentó un exceso de riesgo de desarrollar HTA del 15% (IC 95% 8-23%) respecto de los que tenían FC basal < 70 latidos/minuto. Cada incremento de 10 latidos/minuto en la FC inicial se asoció con un 4% de incremento en la incidencia de HTA. La edad se comportó como modificador de efecto: el mayor riesgo de presentar HTA asociado con la FCER se manifestó en los menores de 60 años, y no en los mayores.

*La evidencia de este estudio retrospectivo suma la HTA a las consecuencias indeseadas de la FCER. ¿Es la HTA secundaria a la FCER? Puede sospecharse eso de entenderse que esta genera por daño endotelial y del músculo liso aumento de la rigidez vascular. Pueden también la taquicardia y la HTA ser expresión del mismo fenómeno subyacente: la activación del sistema nervioso simpático. De hecho, hipertensión, diabetes, daño vascular, son condiciones detrás de las cuales se adivina la sombra de la activación neurohormonal. La HTA puede ser un paso intermedio en el camino que lleva de la FCER al infarto, la insuficiencia cardíaca y la muerte. Que la relación entre FCER e HTA se haya evidenciado en los menores de 60 años y no en los de más edad tal vez expresa que los mecanismos responsables de generar HTA varían según la etapa de la vida, con mayor preponderancia del tono simpático en los más jóvenes, y de la rigidez vascular en los mayores. Es cierto que el hecho de tratarse de un estudio de cohorte retrospectivo resta algo de solidez a las conclusiones obtenidas, pero la coincidencia con otros tantos estudios, la plausibilidad biológica y el número de observaciones las hacen atendibles. La FCER no debe por todo esto ser pasada por alto o desatendida en la evaluación del estado de nuestros pacientes.*

### **El ácido úrico no es factor causal de enfermedad cardiovascular: un estudio de aleatorización mendeliana**

Keenan T, Zhao W, Rasheed A, Ho WK, Malik R, Felix JF, et al. Causal assessment of serum urate levels in cardiometabolic diseases through a mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:407-16. <http://doi.org/bdx8>

Diferentes estudios epidemiológicos han señalado un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares en pacientes con hiperuricemia, hasta un 25% para diabetes, 6% para coronariopatía, 17% para accidente cerebrovascular isquémico y 19% para insuficiencia cardíaca. Sobrevuela frecuentemente la idea de que el ácido úrico tiene un rol causal en la aparición de estas patologías, y que, entonces, bajar sus niveles debería traducirse en una reducción del riesgo de ellas. Los estudios de aleatorización mendeliana se basan en la distribución aleatoria del material genético en el momento de la meiosis. Hay alelos específica y selectivamente asociados con un biomarcador; si este biomarcador a su vez está específicamente vinculado

con una patología, deberá haber asociación estadística entre la presencia del material genético específico y la patología. En este supuesto se basaron los autores de este análisis para definir la asociación del ácido úrico con la enfermedad cardiovascular.

Trabajaron con material genético de diferentes bases con decenas de miles de participantes, casos y controles de gota y diferentes afecciones cardiovasculares; definieron 28 polimorfismos de nucleótido simple (PNS) asociados con al ácido úrico y evaluaron su asociación con 50 factores de riesgo y rasgos vasculares y no vasculares. Esto les permitió descartar 14 PNS que presentan pleiotropismo, es decir que se vinculan estadísticamente no solo con la uricemia, sino también con otras características o marcadores biológicos, y con los 14 PNS “puros” construyeron un puntaje genético. Valores elevados del puntaje genético de ácido úrico deberían asociarse con hiperuricemia, y en este caso se puede definir el riesgo de que la elevación del ácido úrico se asocie con mayor riesgo cardiovascular.

Como resultado de su investigación, confirmaron la asociación de valores elevados del puntaje genético con hiperuricemia. Un valor del puntaje genético asociado con un aumento de una desviación estándar en los niveles de ácido úrico se asoció con gota con un OR de 5,8 (altamente significativo), pero presentó OR que rondan un valor de 1 para la diabetes, la coronariopatía, la insuficiencia cardíaca y el accidente cerebrovascular. Y todo ello a pesar de demostrarse en la población estudiada la asociación de la hiperuricemia con dichas patologías.

*Niveles elevados de ácido úrico se asocian con patología cardiovascular. Pero no parece ser la hiperuricemia un factor causal de ella. Si así fuera, habría en los pacientes aumento de la dotación genética que condiciona el incremento en los valores del ácido úrico. Es posible que las asociaciones evidenciadas en los estudios epidemiológicos se deban a confusión residual (factores no considerados que se vinculan con la enfermedad cardiovascular y con el aumento de la uricemia) o a causalidad inversa: no es la elevación del ácido úrico la que causa patología cardiovascular, sino que es a la inversa. De hecho, por ejemplo, el aumento de la resistencia a la insulina es un factor vinculado a la hiperuricemia.*

*Los estudios de aleatorización mendeliana aparecen como un recurso trascendente para sostener o descartar hipótesis fisiopatológicas y justificar o no estudios terapéuticos. Hay limitaciones: no son sencillos de realizar, requieren tecnología adecuada, recursos y miles de observaciones. Como todo en medicina, sus conclusiones pueden no ser definitivas: nuevos hallazgos de asociaciones genéticas podrían hacer variar los puntajes de riesgo generados. El conocimiento que aportan (¿se justifica, por ejemplo, en este caso, plantear un estudio aleatorizado de grandes dimensiones con alopurinol a la luz de los datos presentados?) justifica el entusiasmo que generan.*