

JORGE THIERER^{MTSAC}**Nueva evidencia en favor de la dieta mediterránea**

Stewart R, Wallentin L, Benatar J, Danchin N, Hagsstrom E, Held C, et al. Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with stable coronary heart disease. *Eur Heart J* 2016;**37**:1993-2001. <http://doi.org/bfns>

Varios estudios poblacionales y algunos ensayos clínicos han demostrado el efecto beneficioso que la dieta mediterránea (DM), rica en frutas, vegetales, legumbres, granos enteros y aceite de oliva, con consumo moderado de alcohol y pobre de carne roja, ejerce sobre los eventos adversos cardiovasculares. Paralelamente, hay alimentos (grasas saturadas, azúcares, consumo excesivo de alcohol) que se han vinculado con peor evolución. Pero, ¿cuánto pesa cada estilo de alimentación en la evolución de los pacientes, cuando en la vida cotidiana se ingieren alimentos “buenos” y “malos”? El estudio STABILITY exploró en pacientes estables, con antecedente de enfermedad coronaria [infarto agudo de miocardio (IAM), revascularización coronaria, enfermedad multivaso] y que tuvieran además algún marcador adicional de riesgo (edad > 60 años, diabetes, HDL bajo, filtrado glomerular entre 30 y 60 ml/min/1,73 m², cociente urinario albúmina:creatinina > 30 mg/g), el efecto del darapladib, un inhibidor de la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína. Más allá de que el ensayo clínico no haya demostrado efecto beneficioso de la droga, es interesante la información que presentamos. Al inicio del estudio, los participantes fueron interrogados detalladamente sobre sus hábitos alimentarios. Debieron responder qué cantidad de veces por semana ingerían carne roja, pescado, granos enteros y refinados, lácteos, legumbres, vegetales, frituras, huevos, bebidas azucaradas, alcohol. En base a las respuestas se construyeron para cada paciente dos puntajes (P), uno referido a los alimentos típicos de una DM y otro con los alimentos característicos de la dieta occidental (DO). En cada caso, P mayores señalaron mayor consumo de los alimentos referidos.

Se obtuvieron datos de 15.482 pacientes. La mediana del PDM fue de 12. Aquellos con valores mayores fueron menos fumadores, con actividad física diaria ligeramente mayor y valores menores de recuento leucocitario, glucemia y proteína C reactiva. En cambio, el PDO solo se asoció con glucemia y diabetes. En un seguimiento medio de 3,7 años, valores de PDM mayores de 12 se asociaron con menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores, ECM (muerte cardiovascular, IAM o ACV no mortales). La incidencia de ECM fue del 10,8% en aquellos con PDM ≤ 12, del 10,5% con PDM 13-14 y del 7,3% con PDM ≥ 15; cada punto por

encima de 12 señaló una disminución del riesgo del 7% (IC 95% 4-10). En un modelo multivariado ajustado por variables basales, factores de riesgo, región y el PDO, cada punto de PDM por encima de 12 se asoció con una reducción del riesgo de ECM del 5% (IC 95% 1-8) y del 9% para ACV. Un análisis más estricto reveló que la reducción del riesgo fue particularmente importante con puntajes ≥ 15. En un análisis específico para cada tipo de alimento reveló que el consumo de pescado, tofu y soja *per se* se asoció con mejor evolución. Por el contrario, el PDO no mostró asociación alguna con los ECM en forma no ajustada o ajustada. La correlación entre ambos puntajes fue pobre.

Ya el estudio observacional EPIC Heart reveló, en un seguimiento medio de 8,4 años, que cada incremento de 80 g en el consumo de frutas o vegetales se traducían en un descenso del 4% en el riesgo de eventos isquémicos mortales. En el estudio INTERHEART, la llamada “dieta prudente”, rica en frutas y verduras, se asoció con menor riesgo de IAM y la “dieta occidental” mostró curva en U en su relación con dicho evento. En este sentido, los datos que presentamos confirman los hallazgos previos, pero añaden un dato de interés: es mucho más fuerte la relación de una dieta “sana” con disminución del riesgo que el exceso de riesgo que se pueda atribuir a una dieta “no recomendable”. Es cierto que el estudio es observacional, y que variables subyacentes a los patrones de dieta (p. ej., el tratamiento médico, estilo de vida, actividad física, comorbilidades no consideradas) podrían ser al menos en parte responsables del fenómeno. Hubiera sido interesante profundizar el análisis estableciendo pronóstico para diferentes grupos según la proporción de una y otra forma de dieta en el régimen usual. Por lo pronto, y hasta disponer de más información, el consumo de alimentos propios de la dieta mediterránea (es de lamentar que no se haya evaluado el de aceite de oliva, componente esencial de esta dieta) es una conducta que parece ofrecer ventajas claras respecto de la salud cardiovascular.

Metaanálisis de las diferentes intervenciones para lograr reducción del colesterol LDL y la incidencia de eventos cardiovasculares

Silverman M, Ference B, Im K, Wiviott S, Giugliano R, Grundy, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;**316**:1289-97. <http://doi.org/bskg>

La asociación de los niveles de colesterol LDL con la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (ECM) se ha demostrado en estudios epidemiológicos, ensayos

clínicos y estudios de aleatorización mendeliana. Se ha formulado a partir de los datos la hipótesis de LDL, según la cual la reducción en la incidencia de ECM es proporcional al descenso logrado en el nivel de LDL. Un punto más discutido es si importa o no la forma de conseguirlo. Hemos leído gran cantidad de publicaciones sobre la hipótesis de las estatinas, acerca del efecto preferencial logrado con estas. Otras voces sostienen en cambio que el efecto conseguido sobre los ECM no depende del agente, sino de la disminución lograda de los niveles de colesterol LDL. Un metaanálisis reciente representa el esfuerzo de mayor magnitud que conocamos para contestar este interrogante. Consideró 49 estudios aleatorizados (con un total de 312.175 pacientes y un seguimiento medio de 4,3 años) en los que se hubieran empleado agentes o intervenciones hipolipemiantes, con seguimiento mínimo de 6 meses y al menos 50 ECM, entre los que hubiera estado incluido el infarto agudo de miocardio (IAM).

Se consideraron nueve intervenciones diferentes, divididas en cuatro grupos: a) las estatinas (25 estudios), b) otras intervenciones que no son estatinas y generan *up regulation* del receptor de LDL (8 estudios sobre dieta, secuestradores de ácidos biliares, *bypass* ileal, ezetimibe), c) intervenciones que bajan el colesterol LDL por otros mecanismos (15 estudios sobre niacina, fibratos, inhibidores de la CETP) y d) inhibidores de PCSK9, que aumentan el *clearance* de LDL a través del receptor, pero para los cuales los ensayos clínicos que evalúan ECM no se han completado.

En el caso de las estatinas, cada descenso de 1 mmol/L de LDL (38,7 mg/dl) se asoció con un RR de 0,77 (IC 95% 0,71-0,84) en la incidencia de ECM, sin diferencia significativa entre prevención primaria (RR 0,70) y secundaria (RR 0,79). En el caso de las intervenciones del grupo b), el RR para el mismo descenso fue de 0,75, sin diferencia significativa con las estatinas. Mediante metarregresión, y considerando los 33 estudios de intervenciones de los grupos a) y b), se estableció la línea de regresión que vincula el descenso de LDL en términos absolutos (entre el grupo control y el tratado) con el RR de ECM. El efecto sobre ECM para cada una de las cinco intervenciones citadas no varió más que un 2% respecto de lo predicho por el grado de reducción de LDL.

En el caso de la niacina, el RR observado (0,94) fue similar al esperado (0,91) de acuerdo con el monto de reducción lograda de LDL; para los fibratos, el RR observado (0,88) fue menor que el esperado (0,94), lo cual implica un RR que fue más allá del descenso de LDL. En cambio, para los inhibidores de la CETP frente a un RR esperado de 0,90, el observado fue de 1,01 (no reducción del riesgo). Por último, y en base a los datos de que se dispone hasta ahora, en el caso de los iPSCK9, el RR observado fue de 0,49 frente a un esperado de 0,61.

Este metaanálisis (que es de estudios, no de datos individuales, lo cual hubiera sido óptimo) abona la hipótesis de LDL: las estatinas, pero también otras

intervenciones que operan a través de up regulation del receptor de LDL se asocian con similar disminución del riesgo de eventos. Ya al comentar el estudio IMPROVE-IT mencionamos que la reducción de eventos lograda con ezetimibe había sido la esperable de acuerdo con el monto de reducción de LDL logrado. En el caso del resto de las intervenciones podemos formular algunos comentarios. La reducción de eventos lograda con niacina, aunque pobre, es la que corresponde a la disminución de LDL. La reducción alcanzada con fibratos, algo mayor que la esperada por el solo efecto sobre LDL, puede explicarse por el efecto adicional sobre los triglicéridos. En cambio, con los inhibidores de la CETP, la falta de reducción de eventos pese a la disminución de LDL parece vincularse con efectos adversos, sobre todo la activación del sistema renina-angiotensina. Respecto de los iPSCK9, deberíamos esperar el resultado de los grandes estudios aleatorizados especialmente diseñados para estudiar efecto sobre los ECM. En todo caso, y siempre, debe tenerse en cuenta que para igual reducción del riesgo relativo, la reducción absoluta de eventos dependerá del riesgo basal.

El hipotiroidismo, una condición poco tenida en cuenta a la hora de evaluar riesgo cardiovascular

Zhang M, Sara J, Matsuzawa Y, Gharib H, Bell M, Gulati R, et al. Clinical outcomes of patients with hypothyroidism undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2016;37:2055-65. <http://doi.org/bskh>

Las alteraciones tiroideas se han vinculado con mayor riesgo de eventos cardiovasculares. El hipotiroidismo clínico es más frecuente en mujeres añosas y se asocia con mayor incidencia de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. Un tema más discutido es el del hipotiroidismo subclínico, que en estudios observacionales se ha vinculado con peor evolución, pero que después de los 85 años podría tener un rol protector. Presentamos un estudio reciente de la Clínica Mayo, que exploró en detalle la asociación del hipotiroidismo con la incidencia de eventos en una población de coronarios sometidos a angioplastia.

Entre 1994 y 2009 fueron sometidos a angioplastia coronaria 25.317 pacientes. Se seleccionó a un grupo de 2.430 pacientes, sin cirugía coronaria previa ni historia de cáncer, con nuevo estudio coronariográfico en el seguimiento y que tuvieran medición de TSH con valores > 0,3 mU/ml, para excluir hipertiroideos. Se consideraron tres categorías: eutiroidismo (E, con TSH entre 0,3 y < 5 mU/ml, n = 1.835), hipotiroidismo subclínico (HSC, TSH > 5 y < 10 mU/ml, n = 319) e hipotiroidismo manifiesto (HM, TSH ≥ 10 mU/ml, n = 276). En los pacientes con HSC e HM se consideró además si estaban recibiendo terapia de reemplazo o no, y si lo hacían, si el tratamiento era adecuado (TSH entre 0,3 y 5 mU/ml) o no (TSH < 0,3 o > 5 mU/ml).

Comparados con los pacientes con E, aquellos con HSC o HM fueron más añosos, con mayor prevalencia

de sexo femenino (54% vs. 29%), diabetes, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca. Tuvieron igual prevalencia de lesión del tronco de la coronaria izquierda o de tres vasos, pero mayor prevalencia de lesión de un vaso. Hubo mínimas diferencias en el tratamiento farmacológico recibido, con algo más de nitritos, inhibidores del sistema renina-angiotensina y amiodarona (3% vs. 1%). En la evolución hospitalaria, los pacientes hipotiroideos no tuvieron mayor incidencia de eventos vasculares, pero sí de insuficiencia cardíaca. En el seguimiento a 10 años, y ajustando por edad, sexo, factores de riesgo, número de vasos, tipo de *stent* y tratamiento, los pacientes con hipotiroidismo presentaron exceso de riesgo de eventos cardiovasculares mayores (HR 1,28, IC 95% 1,13-1,45), infarto agudo de miocardio (HR 1,25), insuficiencia cardíaca (HR 1,46), necesidad de nueva revascularización (HR 1,26) y accidente cerebrovascular (HR 1,62). No hubo diferencia significativa entre HSC e HM. Los pacientes hipotiroideos con terapia de reemplazo adecuado tuvieron significativamente menor tasa de eventos comparados con aquellos sin reemplazo o con reemplazo inadecuado. En una muestra aleatoria de 102 pacientes hipotiroideos y 306 con E se compararon los angiogramas en el seguimiento y se evidenció en los primeros una tasa mayor de progresión de enfermedad coronaria.

Este estudio observacional confirma en una cohorte específica el valor pronóstico adverso que implica el hipotiroidismo. Parte de ese fenómeno puede explicarse por el diferente patrón de covariables, que trata de corregirse con el análisis multivariado. Sin embargo, queda la probabilidad de la confusión residual: la presencia de variables no consideradas, vinculadas con el hipotiroidismo y determinantes per se de la peor evolución. Un punto que hace algo más débiles las conclusiones del trabajo es la presencia de sesgo de selección: los incluidos fueron menos del 10% de la población intervenida en el período, justamente aquellos en quienes se dosó TSH al ingreso. Puede uno preguntarse acerca de las razones que llevaron a la determinación en esos pacientes en particular, y si eso no reflejaba ya una población de características específicas. A eso deberíamos sumar la falta de determinación de los niveles de T4 y T3, que hubiera permitido caracterizar mejor el cuadro endocrinológico. Por último, vale recordar que el tratamiento del hipotiroidismo no fue adjudicado en forma aleatoria y que la falta de tratamiento de reemplazo puede señalar también pacientes peor tratados en otros aspectos, y por ello con peor evolución. De cualquier manera, vemos en este reporte un llamado de atención sobre una condición muchas veces no considerada y una invitación a realizar ensayos clínicos prospectivos.

Estudio DANISH: ¿Cae la indicación de cardiodesfibrilador en los pacientes de etiología no isquémica?

Kober L, Thune J, Nielsen J, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients

with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-30. <http://doi.org/bskj>

Si bien en ningún estudio individual se encontró una reducción significativa de la mortalidad total con el uso de cardiodesfibrilador implantable (CDI) en pacientes de etiología no isquémica, el metaanálisis de Desai y colaboradores (2004) justificó su equiparación con la indicación en pacientes coronarios. Recientemente se conocieron los resultados del estudio DANISH, que vino a poner en duda esa conducta.

Pacientes con cardiopatía dilatada de etiología no isquémica (sin enfermedad coronaria significativa, o con enfermedad de hasta dos vasos que no fuera considerada responsable de la disfunción ventricular), con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) \leq 35%, en CF II-III (y IV si estaba planificado implantar un resincronizador) bajo tratamiento médico óptimo fueron asignados en forma aleatoria en relación 1:1 para que se les colocara o no un CDI. El enrolamiento se inició en 2008; se incluyeron 1.116 pacientes, con mediana de edad de 63 años, el 53% en CF II, el 45% en CF III y el resto en CF IV. La mediana de fracción de eyección fue 25%. La mediana de duración del QRS fue 146 ms y, de hecho, en el 58% de los casos se indicó también terapia de resincronización. En una mediana de seguimiento de 67,6 meses, la incidencia de muerte de todas las causas (el punto final primario) fue del 21,6% en la rama CDI y del 23,4% en la rama sin dicha intervención (HR 0,87, IC 95% 0,67-1,12). No hubo tampoco diferencia significativa en la incidencia de muerte cardiovascular, pero sí en la de muerte súbita cardíaca (4,3% vs. 8,3%, HR 0,50, IC 95% 0,31-0,82). En el análisis de subgrupos se evidenció clara interacción con la edad: el uso de CDI generó una significativa disminución del 36% en la mortalidad total en los menores de 68 años. Hubo también tendencia ($p = 0,06$) a interacción con los niveles de NT-proBNP, con reducción significativa en aquellos con valores menores de 1.177 pg/ml.

El estudio DANISH incluyó una población particular, con alta indicación de resincronizador, y muy bien tratada (92% con betabloqueantes, 97% con inhibidores o antagonistas del sistema renina-angiotensina, casi 60% de antialdosterónicos). Sus resultados implican que el empleo universal de CDI en prevención primaria en pacientes de etiología no isquémica bajo tratamiento médico óptimo no mejora el pronóstico. Pero, agregamos, al mismo tiempo apuntan a que, en pacientes más jóvenes y con menos compromiso (en los que el riesgo de muerte súbita como forma de muerte es proporcionalmente mayor), la indicación debería al menos tenerse en cuenta. Aun cuando sea el fruto de análisis de subgrupos, esta conclusión es plausible. Para el Consenso de Insuficiencia Cardíaca de la SAC, recientemente presentado en el 42 Congreso Argentino de Cardiología, la indicación de CDI en prevención primaria es IA en pacientes con FEVI \leq 35% y CF II-III cuando son de origen coronario, y IIa B cuando son de etiología no isquémica.

Mayor tasa de eventos, corolario de la pobre adherencia al tratamiento indicado en la enfermedad cardiovascular

Bansilal S, Castellano J, Garrido E, Wei H, Freeman A, Spettell C, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:789-801. <http://doi.org/bskk>

Si bien las últimas décadas han sido pródigas en avances terapéuticos en el campo de la patología cardiovascular, es claro que esperar resultados favorables de ellos depende de su correcta implementación. Un aspecto crucial (desde ya que no el único) es el referido al cumplimiento por parte de los pacientes de las prescripciones médicas. La falta de adherencia al tratamiento indicado debe repercutir sobre los resultados esperables. Pero ¿cuánto? Un estudio observacional recientemente publicado expresa en números ese efecto.

A partir de la base de datos de una importante aseguradora de salud en los Estados Unidos de América se definieron dos cohortes. La primera incluyó pacientes que hubieran sido internados por infarto agudo de miocardio (IAM) entre enero de 2010 y febrero de 2013, de quienes se tuvieran datos de los 6 meses previos y los 6 meses posteriores a la internación y que hubieran iniciado tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y estatinas después del día de alta del IAM (que se consideró la fecha índice). La segunda cohorte incluyó pacientes ambulatorios que tuvieran diagnóstico de enfermedad aterosclerótica en al menos dos territorios diferentes, o un procedimiento de revascularización en alguno de ellos y que entre enero de 2010 y diciembre de 2011 hubieran recibido prescripción de IECA y estatinas. El día de la primera receta fue en este caso la fecha índice. Se contaba para cada paciente con las fechas sucesivas de prescripción de la medicación citada y con los datos de su evolución. En ambos casos, el seguimiento se extendió hasta diciembre de 2013. Se definió en cada caso la proporción de días cubiertos (PDC) por la medicación, definida como el cociente entre la cantidad de días cubiertos por las recetas sucesivas de ambas drogas y la cantidad total de días de seguimiento (6 meses en el caso de los pacientes pos-IAM, 12 meses en el de los pacientes con enfermedad aterosclerótica crónica). Se dividió a los pacientes en tres categorías según la PDC: altamente adherentes (AA, PDC \geq 80%), parcialmente adherentes (PA, PDC 40-79%) y no adherentes (NA, PDC < 40%). El punto final primario fue la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores (ECM): muerte de cualquier causa, IAM no mortal, accidente cerebrovascular (ACV) no mortal o algún procedimiento de revascularización.

La cohorte pos-IAM incluyó 4.015 pacientes. El 43% fue AA, el 31% PA y el 26% NA. La PDC media fue del 93% para los AA, del 62% para los PA y del 21% para los NA. El grupo con peor perfil de factores de riesgo fue el de los PA. En la evolución, la incidencia de ECM fue del 18,9% para los AA, del 24,7% para los PA y del

26,3% para los NA. En el análisis multivariado que consideró variables basales clínicas y demográficas, comorbilidades, medicación concomitante y uso de servicios de salud, el HR ajustado para los AA respecto de los PA fue de 0,81 (IC 95% 0,69-0,96) y respecto de los NA fue de 0,73 (IC 95% 0,61-0,87). No hubo diferencia entre los PA y los NA. También fue significativa para los AA la reducción en el número de hospitalizaciones respecto de los otros dos grupos.

La cohorte de pacientes con enfermedad aterosclerótica crónica incluyó 12.976 pacientes. El 34% fue AA, el 38% PA y el 28% NA. La PDC media fue del 90% para los AA, del 62% para los PA y del 19% para los NA. Hubo un empeoramiento gradual del peor perfil de factores de riesgo a medida que disminuía la adherencia. En el seguimiento a 2 años, la incidencia de ECM fue del 8,4% para los AA, del 12,2% para los PA y del 17,2% para los NA. El HR ajustado para los AA respecto de los PA fue de 0,76 y respecto de los NA fue de 0,56. En este caso también hubo mejor evolución para los PA respecto de los NA (HR 0,73). En un análisis de sensibilidad en el que se excluyeron los ECM que ocurrieron durante el primer año de seguimiento (el cual se usó para definir la adherencia) siguió habiendo diferencia significativa para los AA respecto de los NA, pero se perdió respecto de los PA. En ambas cohortes, la adherencia plena a las indicaciones se asoció con reducción de costos de hospitalizaciones y procedimientos.

Los datos de este estudio confirman algunas presunciones e información de otros registros: la adherencia plena a las indicaciones (¡y nos estamos refiriendo solo al cumplimiento con dos drogas de efecto reconocido sobre los eventos!) suele ser baja. En el caso del período que sigue a un evento coronario agudo, solo ocurre en alrededor del 40% de los casos. Y surge de la información que únicamente la adherencia plena asegura mejor evolución. La adherencia parcial no se diferencia de la pobre. Ser plenamente adherente implica en este caso una reducción de más del 25% en el riesgo de ECM respecto de serlo pobremente. En el contexto de la enfermedad aterosclerótica crónica, la incidencia de ECM es lógicamente menor, pero acá sí es evidente un gradiente: a mayor adherencia, mejor evolución. Las razones por las cuales no se adhiere a la medicación indicada son múltiples y, como sabemos, las hay vinculadas al sistema, a los pacientes y, por qué no, a los médicos tratantes. Definir esas barreras y cómo derribarlas es sin duda más importante que seguir buscando nuevas alternativas terapéuticas en costosos ensayos, cuando lo que está probado y demostrado sigue sin ser utilizado como se debería.

Fibrilación auricular, precedentes y consecuencias a lo largo del tiempo

Norby F, Soliman E, Chen L, Bengtson L, Loehr L, Agarwal S, et al. Trajectories of cardiovascular risk factors and incidence of atrial fibrillation over a 25-year follow-up: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk

in Communities). **Circulation** 2016;134:599-610. <http://doi.org/bskm>

Los factores de riesgo para la incidencia de fibrilación auricular (FA) son por todos conocidos: edad, hipertensión (HTA), diabetes (DM), tabaquismo (TBQ), obesidad, enfermedad cardiovascular e insuficiencia cardíaca (IC) figuran entre los de mayor trascendencia. A su vez, la FA es un factor de riesgo establecido para la incidencia de IC y accidente cerebrovascular (ACV). Los responsables del estudio ARIC (un estudio prospectivo que a lo largo de 25 años registró en una cohorte estadounidense de personas de raza blanca o negra la prevalencia e incidencia de factores de riesgo, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular) acaban de publicar sus hallazgos acerca de la relación temporal entre los factores de riesgo para FA, la aparición de esta y la evolución de los afectados. En el estudio ARIC se incluyeron 15.792 hombres y mujeres de 45 a 64 años entre 1987 y 1989. Hubo luego cuatro visitas adicionales, entre 1990 y 1992, 1993 y 1995, 1996 y 1998 y finalmente entre 2011 y 2013.

Para definir la relación de la FA con sus factores de riesgo y consecuencias, seleccionaron 2.456 casos incidentes de FA en el seguimiento y los aparearon por edad, sexo, raza y centro con 6.414 controles sin FA. Se definió como fecha índice la del diagnóstico de FA en los casos y una fecha similar en los controles. Considerando que el diagnóstico temporal suele ser incierto, el tiempo de seguimiento se categorizó en intervalos de 5 años tomando como tiempo 0 a la fecha índice. Así, se definieron categorías temporales de < -17,5 años, -17,5 a -12,5 años, -12,5 a -7,5 años, -7,5 a -2,5 años, -2,5 a 2,5 años (categoría de referencia) y > 2,5 años. Para cada una de las categorías temporales se definió entonces la prevalencia de cada uno de los factores de riesgo y de los cuadros de interés: IC, ACV, infarto agudo de miocardio (IAM), en los individuos con FA y sin FA. Ello permitió definir "trayectorias" en el tiempo de cada una de las condiciones de interés. Evidenciaron que: a) la prevalencia de los factores de riesgo fue en todo momento mayor para los que presentaron FA; b) la prevalencia de HTA y DM aumentó lineal y paralelamente a lo largo del tiempo, en aquellos con FA y sin FA, sin que la aparición de esta marcara un punto de inflexión; c) la prevalencia de TBQ y obesidad aumentó a lo largo del tiempo hasta la fecha índice, y luego tendió a disminuir en los que tenían FA; d) en cambio, la prevalencia de IAM, ACV e IC fue creciendo progresivamente en los que presentaron FA, hasta el momento de aparición de esta, pero a partir de allí aumentó en forma más marcada, sugiriendo una curva en J.

En otro análisis se consideraron 10.559 participantes que hubieran llegado a la cuarta visita, en 1998, libres de FA. Como conocían las trayectorias de cada uno de los factores de riesgo y condiciones clínicas, pudieron establecer patrones y definir su capacidad para predecir FA a partir de la cuarta visita. Mayor gravedad y persistencia de cada uno de los factores de

riesgo o condición clínica predisponente se asoció en un seguimiento mediano de 15 años (entre la cuarta y la quinta visita) con mayor riesgo de incidencia de FA en el análisis multivariado, ajustando por el resto de los factores, edad, sexo y raza.

Este análisis del estudio ARIC confirma en forma muy elegante y extensiva la relación de la FA con múltiples factores de riesgo y condiciones clínicas relacionadas. La HTA y la DM favorecen la aparición de FA, pero esta no modifica el crecimiento lineal de la prevalencia de ambas condiciones en los años siguientes. Son factores de riesgo vinculados a la FA, pero no influidos por su aparición. En cambio, el ACV, el IAM y la IC son factores que también aumentan el riesgo de FA, pero a su vez sufren su influencia, porque la FA por su parte incrementa el riesgo de padecerlos. Cuanto más presentes y por más tiempo, más riesgo de incidencia de la arritmia, una de las causas por las que cada uno de estos factores y cuadros clínicos se asocian con peor pronóstico. La concurrencia de dos o más de estas condiciones debe ser un llamado de alerta para la búsqueda sistemática de la FA. Conocer estas "trayectorias" temporales (como las denominan los autores del trabajo) y el riesgo que implican puede llevarnos a adoptar conductas más activas de tratamiento y vigilancia.

Apnea obstructiva del sueño: Sin evidencia firme para emplear CPAP

McEvoy R, Antic N, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. **N Engl J Med** 2016;375:919-31. <http://doi.org/bskn>

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una entidad que se ha vinculado con exceso de riesgo de desarrollo de hipertensión, diabetes y eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. La mayor activación del sistema nervioso simpático, inflamación y disfunción endotelial, sumada a los efectos de las importantes variaciones de la presión intratorácica pueden contribuir a explicar estos fenómenos. Estudios observacionales y algunos aleatorizados han señalado que el empleo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP por sus siglas en inglés) puede lograr cierto descenso de la presión arterial, mejorar la función endotelial y disminuir la resistencia a la insulina. El estudio SAVE fue diseñado para demostrar que en pacientes con AOS moderada a grave y daño vascular establecido el empleo de CPAP reduciría la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Sus resultados se presentaron recientemente en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología.

Fue un estudio internacional, aleatorizado, abierto pero con asignación ciega de la incidencia de eventos. En el tamizaje inicial se consideraron pacientes de entre 45 y 75 años con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular y AOS, a los que se proveyó de un dispositivo domiciliario para evaluar las características del sueño y la saturación arterial de O₂. Se incluyeron

en el estudio si la incidencia horaria de episodios de desaturación arterial significativa (una caída de al menos 4% en la saturación arterial de O_2) era ≥ 12 . Para evitar incluir pacientes con AOS grave sintomática se empleó la escala autoadministrada de Epworth, que evalúa el grado de somnolencia diurna a través de la probabilidad que reporta el paciente de dormirse en determinadas situaciones; valores > 15 (la escala varía de 0 a 24 puntos) fueron criterio de exclusión. También se excluyó a los pacientes con una saturación arterial de $O_2 < 80\%$ en al menos el 10% del tiempo de evaluación inicial y a aquellos con respiración de Cheyne-Stokes. Para asegurar que los incluidos toleraran la CPAP durante el tiempo suficiente hubo un período de *run in* con la administración de CPAP subterapéutica que debía tolerarse durante al menos 3 horas por noche. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a CPAP más tratamiento usual o solo tratamiento usual de su patología. Se buscó balancear a los grupos en lo referente a sitio, tipo de patología y escala de Epworth (con valor de corte dicotomizado en 11). Si bien inicialmente se había considerado incluir 5.000 pacientes, dificultades en el reclutamiento y consideraciones de orden estadístico hicieron disminuir el número a 2.500. Se entendió que con esa cantidad habría 90% de poder para demostrar una reducción del 25% en el punto final primario (muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no mortales, internación por insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo y ataque isquémico transitorio) con CPAP.

De 5.844 pacientes inicialmente evaluados, se confirmó AOS moderada a grave sin la presencia de criterios de exclusión en 3.246, de los cuales 2.687 ingresaron al estudio aleatorizado y se consideraron para el análisis final por intención de tratar (1.346 en la rama CPAP, 1.341 en la rama tratamiento usual). La edad media era de 61 años, el 81% eran hombres; poco más del 50% tenían enfermedad coronaria y el resto, enfermedad cerebrovascular. Casi el 80% eran hipertensos, el 30% diabéticos y el 15% tabaquistas. El índice de masa corporal (IMC) promedio era de 29, el número horario de episodios de desaturación arterial significativa era de 28. El índice de apnea-hipopnea (número de episodios de apnea-hipopnea por hora de registro) era de 29. La duración media de CPAP nocturna fue de $4,4 \pm 2,2$ horas durante el primer mes, de $3,5 \pm 2,4$ horas a los 12 meses y de $3,4 \pm 2,3$ horas en el resto del estudio. El seguimiento medio fue de 3,7 años. En el grupo CPAP, el índice apnea-hipopnea cayó a 3,7; el 42% mostró buena adherencia (≥ 4 horas nocturnas de CPAP).

Pero lo cierto es que no hubo diferencia significativa en el punto final primario: 17% con CPAP, 15,4% con tratamiento usual (HR 1,1, IC95% 0,91-1,32). No hubo diferencia según edad, sexo, diabetes, patología basal, IMC, gravedad de la AOS, etc. No hubo diferencia en ninguno de los componentes aislados del punto final, y tampoco la hubo considerando solo a los pacientes con buena adherencia y comparándolos con un grupo de

características basales similares del grupo tratamiento usual. El tratamiento con CPAP sí se asoció con mejoras significativas en la escala de Epworth (en promedio 2,5 puntos menos) y en escalas de calidad de vida y de ansiedad y depresión respecto del tratamiento usual.

Por diferentes razones fisiopatológicas, la AOS se ha vinculado, sobre todo cuando es grave, con mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Sin embargo, los estudios aleatorizados hasta ahora publicados han fracasado en demostrar un efecto beneficioso de la ventilación no invasiva. El estudio SAVE, el de mayor número de pacientes reclutados hasta el presente, sigue la misma senda. Un argumento expresado en publicaciones previas se refería a la adherencia adecuada al tratamiento para lograr el efecto buscado. No hay demostración de este punto en el estudio que presentamos: tampoco los adherentes parecen haber logrado beneficio. Solo mejoría en la calidad de vida y en la incidencia de ansiedad y depresión. No son estos efectos que deban subestimarse en un contexto en el que solo la reducción de puntos finales duros parece justificar una intervención. Pero seguramente los resultados obligan a seleccionar mejor la población en la que la ventilación con CPAP deba aplicarse para que la intervención sea costo-efectiva. El interrogante que queda flotando es el porqué del fracaso en el efecto buscado. ¿Los mecanismos planteados que vinculan AOS con mala evolución no son tan importantes? ¿Es la AOS un marcador de riesgo, pero no un factor de riesgo? ¿Otras intervenciones podrían ser más efectivas?

Predicción de mortalidad en el infarto agudo de miocardio: Un nuevo modelo de fácil aplicación

McNamara R, Kennedy K, Cohen D, Diercks D, Moscucci M, Ramee S, et al. Predicting in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:626-35. <http://doi.org/bssk>

Se han desarrollado diferentes modelos predictivos para pronosticar el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados por infarto agudo de miocardio (IAM) con o sin elevación del segmento ST (CEST o SEST). Pocos han considerado cohortes de la práctica habitual. Entre ellos se cuenta el modelo desarrollado a partir del registro ACTION-GTWG, publicado en 2011 y que incluyó pacientes de más de 300 hospitales de los Estados Unidos. El modelo se ha expandido y remodelado desde entonces, agregando el dato de paro cardiorrespiratorio (PCR) como forma de presentación. Por otra parte, sus autores han construido una regla clínica de predicción. Estos avances son los que presentamos.

Entre enero de 2012 y diciembre de 2013 se incluyeron en el registro 254.066 pacientes con IAM CEST y SEST en 665 hospitales. Para el presente reporte se excluyeron aquellos que fueron transferidos a hospitales que no forman parte del registro, quedando 243.440 pacientes. En forma aleatoria, el 60% fueron destinados a formar parte del *set* de derivación o construcción del modelo pronóstico y el 40% restante, al *set* de validación

del modelo. La edad media fue de 64,6 años, el 65% eran hombres, el 33% diabéticos, el 74% hipertensos, el 61% dislipidémicos. El IAM cursó CEST en el 39%; un 4% se presentó tras un PCR, otro tanto en *shock* cardiogénico y un 13% con insuficiencia cardíaca. Variables demográficas, clínicas, de laboratorio y tratamiento se consideraron en su relación con mortalidad total. En el análisis multivariado, las variables independientemente asociadas con mortalidad hospitalaria fueron la edad, la presentación CEST, la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica al ingreso, el PCR, el *shock* y la insuficiencia cardíaca como cuadros de presentación, la depuración de creatinina y el cociente entre la troponina medida y el valor máximo normal.

La regla clínica asigna los siguientes puntajes: a) para edad, desde 0 en < 40 años hasta 20 en > 90 años; b) para la tensión arterial sistólica, desde 0 si es > 200 mm Hg hasta 19 si es ≤ 90 mm Hg; c) para la frecuencia cardíaca, desde 0 si es < 40 latidos/min hasta 9 si es > 150 latidos/min; d) para la depuración de creatinina, desde 0 si es > 95 ml/min/1,73 m² hasta 15 si es < 30 ml/min/1,73 m² o el paciente está en diálisis; e) para la troponina, 0 si el cociente es < 10 hasta 3 si es > 30; f) presentación con PCR: 14 puntos; g) presentación con *shock* cardiogénico: 13 puntos; h) presentación con IC: 5 puntos; i) presentación CEST: 5 puntos.

Las tasas de mortalidad hospitalaria asociadas con puntajes < 30, 30-39, 40-49, 50-59 y > 59 fueron 0,4%, 1,7%, 5,5%, 18,5% y 49,5%, respectivamente. El área ROC para el modelo fue elevada, 0,88.

Si bien ya contamos con reglas de predicción en el contexto del IAM, como los puntajes TIMI y GRACE, el modelo que presentamos se construyó con una cohorte de pacientes más reciente, e incorpora el dato de la presentación con PCR como la novedad más importante. Algunas limitaciones deben mencionarse: el registro ACTION-GWTG es voluntario, por lo que no podemos confiar en el carácter consecutivo de los pacientes; los centros que lo integran disponen en general de salas de hemodinamia; los pacientes derivados a centros que no forman parte del registro fueron excluidos; solo considera mortalidad hospitalaria; aún no se ha validado prospectivamente en otra cohorte. Pero tiene fuertes ventajas: el número de pacientes en que se basó el modelo y que lo integran variables de muy fácil acceso. Como siempre decimos, la predicción siempre es más fácil y confiable para poblaciones que para el paciente individual. El empleo de este tipo de herramientas nunca nos dará certeza sobre el destino de un paciente, pero puede contribuir a formarnos una idea acerca de su posible evolución y, por lo tanto, a ser más o menos agresivos en la terapéutica instituida.