

JORGE THIERER^{MTSAC}

El paradigmático caso de los indígenas Tsimane y su ínfima prevalencia de enfermedad coronaria

Kaplan H, Thompson RC, Trumble BC, Wann LS, Allam AH, Beheim B, et al. Coronary atherosclerosis in indigenous South American Tsimane: a cross-sectional cohort study. *Lancet* 2017;389:1730-9. <http://doi.org/f96tbd>

Los factores de riesgo coronario tradicionales explican más del 90% del riesgo atribuible de presentar coronariopatía. La enfermedad aterosclerótica se ha definido como una enfermedad propia de la civilización occidental, con una fuerte influencia del estilo de vida (dieta inadecuada, sedentarismo) en la presentación de estos factores de riesgo; y está demostrado que un comportamiento “saludable” se asocia con una marcada disminución en la incidencia de eventos vasculares aun en población de mayor riesgo. El proyecto THLHP desarrolla investigación desde hace años en el seno de la comunidad Tsimane (16.000 indígenas bolivianos que viven en condiciones preindustriales, en chozas de techo de paja, sin electricidad, alcantarillas ni agua potable y obtienen su alimento de la caza con lanzas o arco y flecha, la pesca y la recolección de frutas y hortalizas). La hipótesis del estudio llevado a cabo fue que el estilo de vida sería en estos indígenas determinante de una baja prevalencia de enfermedad coronaria pese a la activación de fenómenos inflamatorios debidos sobre todo a la alta prevalencia de patología infecciosa.

Se seleccionó aleatoriamente a los participantes del estudio entre 1.214 hombres y mujeres mayores de 40 años. Se llevaron a cabo en todos ellos mediciones antropométricas, de laboratorio y una tomografía computarizada para determinación del puntaje de calcio coronario. Finalmente, se analizaron 705 individuos, que no difirieron en edad, cifras de tensión arterial y contenido de grasa corporal total de los que no participaron, asegurando la representatividad de la muestra. La edad media era de 57,6 años, el 50% eran mujeres. La prevalencia de los factores de riesgo fue bajísima: 6% de obesidad, 5% de hipertensión, 0% de diabetes, 9% con colesterol LDL > 130 mg/dl. El 28% fumaba, pero la media de consumo fue de 10 cigarrillos en el mes. En cambio, fue elevada la prevalencia de marcadores de inflamación: el 23% tenía un recuento leucocitario superior a 10.700/mm³, el 27% cifras de eritrosedimentación elevadas, el 48% cifras de proteína C reactiva por encima de 3 mg/dl.

El puntaje de calcio fue sorprendentemente bajo: en el 85% fue de 0, en el 13% fue de entre 0 y 100 y solo en el 2% fue mayor de 100. Estas cifras se compararon con los datos disponibles de otras cohortes, entre ellas la del estudio MESA, que exploró datos

similares en una población multiétnica de los Estados Unidos. La comparación por grupos etarios demostró una gran diferencia en el momento en que la enfermedad aterosclerótica coronaria se hace manifiesta: los Tsimane alcanzan un puntaje de > 0 calcio 24 años más tarde y un puntaje > 100, 28 años más tarde que su contraparte estadounidense. Entre los 65 y los 74 años, el 72% de los Tsimane tienen un puntaje de calcio de 0 frente al 36% de los participantes en el estudio MESA y solo el 8% de los Tsimane tienen un puntaje de calcio > 100 frente al 34% en el estudio MESA. En análisis multivariado, edad, sexo masculino y marcadores de inflamación fueron predictores de tener un puntaje de calcio > 0, pero todo el modelo explicó solo el 19% de la variación (edad y sexo explicaron un 14% y los marcadores inflamatorios un 5%). Los datos presentados indican que la comunidad Tsimane es la de menor prevalencia conocida de enfermedad coronaria en el mundo. Los hombres Tsimane tienen menor prevalencia de enfermedad coronaria que las mujeres japonesas, hasta ahora consideradas las portadoras de los valores más bajos.

El caso de los indígenas Tsimane tiene varios puntos que merecen destacarse. En principio, el estilo de vida (dieta con solo un 14% de grasas, 72% de hidratos de carbono no procesados y ricos en fibra; actividad física diaria de 6-7 horas en los hombres y 6 en las mujeres) aparece claramente vinculado con una bajísima prevalencia de los factores de riesgo tradicionales. ¿Alcanza con solo eso para explicar el hallazgo de una presencia tan exigua de coronariopatía? Pueden mencionarse factores genéticos o ambientales, pero no deja de ser interesante que desde que en 2011 comenzaron a utilizar canoas con motor y dejaron de remar para hacer sus travesías fluviales, el LDL colesterol promedio subió casi 20 mg/dl. Pese a elevada prevalencia de factores inflamatorios, la enfermedad coronaria es muy poco frecuente, sugiriendo que el rol que se adjudica a la inflamación como precursora de aterosclerosis puede ser real, pero en presencia de un sustrato favorable, como niveles altos de lípidos plasmáticos o hipertensión arterial. Y otro punto para remarcar: la mayoría de las muertes se dan en la comunidad alrededor de los 70 años. El estilo de vida que impresiona sano para nuestros ojos acostumbrados a fijarse en la aterosclerosis tal vez no lo sea tanto. Falta de agua potable y electricidad, elevada prevalencia de fenómenos infecciosos e inflamatorios son sin duda factores que acotan la expectativa de vida. ¿Cómo alcanzar el progreso sin caer en las enfermedades de la civilización? Tal vez los Tsimane podrían ser también en este aspecto un banco de pruebas, si se pudieran implementar políticas adecuadas y se continuara acompañando su evolución.

Datos reveladores sobre el infarto de miocardio con coronarias normales

Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, et al. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation* 2017;135:1481-9. <http://doi.org/f9r8pg>

El infarto agudo de miocardio (IAM) con arterias coronarias sin lesiones angiográficamente obstructivas (entendidas como aquellas $\geq 50\%$) es conocido universalmente por sus siglas en inglés: MINOCA. La prevalencia de MINOCA en diferentes cohortes ha oscilado entre el 5% y el 10% del total de los IAM. Las guías de tratamiento, a partir de la falta de estudios aleatorizados, no establecen pautas claras de tratamiento para los pacientes que han presentado un MINOCA. En Suecia, el registro SWEDEHEART consigna todas las internaciones por IAM en los que se haya realizado angiografía. Ello, sumado al registro obligatorio de la evolución vital de los pacientes, prescripciones farmacológicas y uso de recursos, ha permitido definir en la publicación que presentamos el perfil característico de los pacientes con MINOCA, el tratamiento instituido y el pronóstico.

Entre 2003 y 2013 se incluyeron en el registro SWEDEHEART 199.162 IAM. De ellos, 9.466 eran MINOCA (8%). Para el presente reporte, centrado en describir la evolución alejada y la influencia del tratamiento instituido en el pronóstico, se excluyeron los pacientes que murieron en los primeros 30 días, quedando 9.136 pacientes para el análisis. La edad media fue de $65,6 \pm 11,7$ años y el 61% eran mujeres. El 58% eran hipertensos y el 16%, diabéticos. Al alta fueron medicados con aspirina el 90,1% (doble antiagregación en el 66,4%), con betabloqueantes el 83,4%, con inhibidores o antagonistas del sistema renina-angiotensina (ASRA) el 64,1% y con estatinas el 84,5%. En un seguimiento medio de 4,1 años, el 23,9% experimentaron al menos un evento cardíaco mayor (ECM): el 13,4% murieron, el 7,1% presentaron un IAM, el 4,3% un accidente cerebrovascular (ACV) y el 6,4%, una internación por insuficiencia cardíaca.

En un estudio observacional, la administración de los distintos tratamientos depende de las características de los pacientes y de la decisión de los médicos. Para definir la influencia del tratamiento al alta en la evolución, independientemente de las características basales que pudieran haber llevado a adoptarlo, para cada una de las intervenciones se construyó por regresión logística un puntaje de propensión, definiendo los predictores independientes de uso de cada uno de los medicamentos. Cada paciente tenía así un puntaje que señalaba la probabilidad de estar tratado con cada medicación específica. Se aparearon luego para cada análisis pacientes con igual puntaje de propensión, de los cuales efectivamente algunos estaban tratados con la droga en cuestión y otros no. Este análisis (que intenta remedar lo que sucede en un estudio aleatori-

zado) demostró que el uso de ASRA se asoció con una reducción significativa (HR 0,82, IC 95% 0,73-0,93) de los ECM, al igual que el empleo de estatinas (HR 0,77, IC 95% 0,68-0,87). El tratamiento con betabloqueantes se asoció con una reducción en el límite de la significación de los ECM (HR 0,86, IC 95% 0,74-1,01), mientras que el empleo de doble antiagregación no influyó en la evolución (HR 0,90, IC 95% 0,74-1,08). Yendo a puntos finales específicos, los ASRA no llegaron a disminuir significativamente ninguno de los eventos por separado; las estatinas lograron una reducción significativa de la mortalidad total, la cardiovascular y el ACV; los betabloqueantes, una reducción significativa de la mortalidad total y el IAM; la doble antiagregación no tuvo efecto favorable sobre ninguno de los puntos finales y sí se asoció con un exceso de eventos de sangrado, sin llegar a ser significativo.

Los datos del registro SWEDEHEART son sumamente interesantes. La prevalencia de MINOCA es similar a la de otros estudios de cohorte. Podemos lamentar no contar con la información acerca de la prevalencia de pacientes con coronarias verdaderamente libres de enfermedad, frente a aquellos con coronariopatía en rango no obstructivo. De igual modo, tampoco sabemos si había entre los casos algunos con miocarditis o cardiopatía de takotsubo. El análisis sobre el efecto de la medicación no viene de estudio aleatorizado, sino de datos observacionales apareados por puntaje de propensión, por lo que no se puede excluir la presencia de algún confundidor residual. De cualquier manera, los resultados observados permiten avanzar en algunas hipótesis fisiopatológicas. Las estatinas tienen acción estabilizante sobre la placa coronaria, y atenúan la disfunción endotelial. Es posible que algunos casos de MINOCA se deban a enfermedad aterosclerótica activa pese a no hallarse en rango obstructivo. Los ASRA modulan la activación neurohormonal y pueden haber sido particularmente útiles en los casos de disfunción ventricular. Los betabloqueantes disminuyeron la mortalidad, ¿también por efecto en los casos de peor función ventricular, o por atenuación neurohormonal? Finalmente, el fracaso de la aspirina y la doble antiagregación abre un interrogante sobre el papel de la formación de trombo en este grupo de pacientes. Podemos suponer, con poco riesgo de equivocarnos, que el MINOCA es una entidad heterogénea, con diversos mecanismos puestos en juego en diferentes pacientes. Información adicional de nuevos registros o estudios de intervención pueden contribuir a aclarar más el panorama.

Un nuevo criterio electrocardiográfico de hipertrofia ventricular izquierda parece superior a los tradicionales

Peguero JG, Lo Presti S, Perez J, Issa O, Brenes JC, Tolentino A, et al. Electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1694-703. <http://doi.org/f9z3c3>

Son numerosos los criterios que en el electrocardiograma (ECG) permiten diagnosticar hipertrofia ven-

tricular izquierda (HVI). Entre los más difundidos se cuentan el índice de Cornell (R de $avL + SV3 > 2,8$ mV en hombres y > 2 mV en mujeres), el de Sokolow y Lyon (R de $V5$ o $V6 + SV1 \geq 3,5$ mV). En general, destacan por su especificidad, pero la sensibilidad es pobre. Un nuevo criterio viene a sumarse a los anteriores, y, sostienen sus autores, conservando la especificidad de los citados, aumenta notablemente la sensibilidad.

El set de derivación de datos consistió en 94 pacientes internados entre agosto y septiembre de 2013, la mitad de ellos por crisis hipertensiva, la otra mitad normotensos internados por causas diversas, en quienes se realizó ECG y ecocardiograma. Con los datos del espesor septal y de la pared posterior y el diámetro interno del ventrículo izquierdo, por fórmula de Devereaux se definió la masa ventricular izquierda. Se definió HVI una masa indexada por superficie corporal > 115 g/m² en los hombres y > 95 g/m² en las mujeres. Dos autores leyeron los ECG de todos los pacientes, sin conocer desde luego los datos del ecocardiograma, y midieron la amplitud de las ondas R y S de todas las derivaciones. Definieron para cada una de ellas y para los criterios usuales ya citados la sensibilidad (S) y la especificidad (E) para el diagnóstico de HVI y, en base a esos datos, el área bajo la curva ROC correspondiente (que señala la capacidad de discriminar adecuadamente la presencia de HVI entre los verdaderos positivos y los falsos positivos). Como criterio electrocardiográfico novedoso, los autores plantearon la suma de la amplitud de la onda S más profunda (Sd) en cualquier derivación del ECG, más la amplitud de la onda S en V4. Establecieron como valor de corte para definir HVI una suma > 2 mV en las mujeres y $> 2,8$ mV en los hombres.

El diagnóstico basado solo en la amplitud de RV5 mostró un área ROC de solo 0,53 ($p = ns$); el basado en la amplitud de RV6, un área ROC de 0,57 ($p = ns$). La amplitud de la S V4 tuvo, en cambio, un área ROC de 0,78 ($p < 0,001$) y la de la Sd, un área ROC de 0,80 ($p < 0,001$). El índice de Sokolow tuvo una S de solo el 23%, pero una E del 97%. El índice de Cornell presentó una S del 40% y una E del 91%. Frente a estos criterios tradicionales, el criterio Sd + S V4 presentó una S del 70%, una E del 89% (sin diferencia significativa con la E de los otros índices citados) y un área ROC de 0,85; y fue el único de todos los examinados en que no hubo discrepancia significativa con el diagnóstico por ecocardiograma.

Los hallazgos fueron corroborados en un set de derivación de 122 pacientes en quienes se realizó ECG y ecocardiograma entre enero y febrero de 2014. Comparados con los pacientes del set de derivación, eran más añosos (68 vs. 54 años), con mayor prevalencia de hipertensión y diabetes. En general, la S de los criterios fue menor y ello valió tanto para los tradicionales (el índice de Sokolow mostró una S del 14% y una E del 99% y el de Cornell, una S del 31% y una E del 93%) como para el nuevo: Sd + S V4 tuvo una S del 57% y una E del 90%. De cualquier manera, nuevamente su área ROC fue elevada (0,80; $p < 0,001$). Trabajando en

forma conjunta con ambas cohortes, el criterio Sd + S V4 mostró una S del 62% y una E del 90%, la mejor combinación de todas las exploradas.

El voltaje eléctrico, que es la base para el diagnóstico electrocardiográfico de HVI depende fundamentalmente, pero no solo, de la masa ventricular. Condiciones eléctricas activas y pasivas, la distancia de la cavidad ventricular al electrodo, la interposición de músculo y mamas, la fibrosis intersticial, la presencia de material de depósito son todos factores que actúan definiendo el voltaje. Se han descrito además variaciones diarias en el ECG de superficie del mismo individuo. Por todo ello, la elección de una derivación variable, la de la S más profunda donde sea, en las derivaciones de los miembros o las precordiales, reconoce esta fuente de variabilidad. No deja de ser llamativo que el mejor criterio electrocardiográfico para definir HVI consista en la suma de voltaje de dos ondas S y no considere ninguna onda R. Ello puede deberse a que la despolarización de la pared libre del VI esté mejor representada por la parte terminal del complejo QRS. Alguna prevención debemos tener, sin embargo: la S (que es la máxima ventaja del nuevo criterio respecto de los tradicionales, algo más específicos) fue menor en el set de derivación que en el de validación. Alcanzó igual para mantener su preeminencia respecto de los criterios usuales, pero nuevas evaluaciones en otras poblaciones podrían dar una conclusión definitiva sobre este nuevo signo. Y para el final, y más allá de que se corrobore: ¡qué bueno que en esta época de tanto predominio de mediciones complejas y costosas, a un grupo de entusiastas se les haya ocurrido algo novedoso y útil (porque determinar la presencia de HVI tiene consecuencias en el tratamiento y en el pronóstico) empleando dos métodos ampliamente difundidos y accesibles: el ECG y el ecocardiograma bidimensional! No siempre es necesario algo complejo para hacer buena investigación.

Los factores de riesgo para desarrollar estenosis aórtica son los tradicionales factores de riesgo cardiovascular

Yan AT, Koh M, Chan KK, Guo H, Alter DA, Austin PC, et al. Association between cardiovascular risk factors and aortic stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1523-32. <http://doi.org/f9tsk5>

La patogenia de la estenosis aórtica (EAO) degenerativa no ha sido suficientemente aclarada. A la concepción tradicional que se limita a hablar de desgaste del material biológico se ha sumado evidencia observacional sobre el papel de la deposición de material lipídico, inflamación y producción de osteopontina. Estudios de corte transversal han señalado la asociación de la EAO con factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, diabetes y dislipidemia, pero faltaba hasta ahora evidencia firme de estudios prospectivos longitudinales de cohorte que confirmaran la relación temporal de dichos factores con el desarrollo de la valvulopatía.

El estudio CANHEART es un proyecto canadiense de grandes dimensiones, de recolección de datos individuales de 17 registros poblacionales, de estadísticas vitales, seguro universal de salud, prevalencia de diversas patologías y prescripciones farmacológicas. Con información de varios de estos registros se evaluó la incidencia de EAo y sus factores predisponentes en la región de Ontario. Se seleccionó a todos los beneficiarios del seguro de salud que al 1 de abril de 2002 tuvieran al menos 65 años, no tuvieran antecedente de patología valvular, enfermedad coronaria, arritmia, insuficiencia cardíaca o enfermedad cerebrovascular. Se excluyó también a los que hubieran sido internados por angina, síncope o *shock*, por la posibilidad de que dichos síntomas fueran debidos a EAo. Se siguió prospectivamente a esta cohorte y el punto final fue la incidencia de EAo grave, clínicamente manifiesta por internación o necesidad de cirugía.

Se incluyeron 1.120.108 personas, de las cuales, en un seguimiento mediano de 13 años, 20.995 (1,9%) desarrollaron EAo grave. Comparadas con el resto, eran ligeramente más añosas (medianas de 75 vs. 73 años), con mayor prevalencia de sexo masculino y de factores de riesgo coronario. Ello coincidió con mayor utilización de medicación cardiovascular. La mortalidad de este grupo a lo largo del seguimiento fue mayor: 60% vs. 41,7%. La incidencia de EAo grave fue de 144,2/10⁵/año, mayor en hombres que en mujeres (168 vs. 127/10⁵/año, respectivamente). Hubo un claro gradiente entre la presencia de los tres factores de riesgo cardiovascular mayores (hipertensión, diabetes y dislipidemia) y la incidencia de EAo grave: 95,8/10⁵/año en aquellos sin ninguno de los tres, 154,7/10⁵/año con un factor de riesgo; 200,2/10⁵/año con dos y 234,2/10⁵/año con los tres presentes.

Fueron predictores independientes de la aparición de EAo grave la edad (HR de 1,71 por cada década de vida), el sexo masculino (HR 1,53), la hipertensión (HR 1,71), la diabetes (HR 1,49) y la dislipidemia, aunque con menos fuerza de asociación (HR 1,17). Mayor duración de diabetes o hipertensión se asoció con mayor riesgo de presentar la afección valvular. No pasó lo mismo con la dislipidemia. La hipertensión arterial se asoció con el mayor riesgo atribuible poblacional: 23,4%, seguida por la diabetes (5,6%) y la dislipidemia (4,4%). La presencia conjunta de los tres factores de riesgo explicó el 34,4% del riesgo poblacional.

Los factores cuya presencia se ha vinculado con el desarrollo de EAo en estudios de investigación con animales de laboratorio son numerosos: la asociación de predisposición genética, la activación neurohormonal, la acción conjunta de productos glicosilados terminales, inflamación, disfunción endotelial y de metaloproteinasas. Este estudio observacional de cohorte tiene el enorme mérito de presentar datos de más de un millón de personas y demostrar en forma sólida la asociación de los factores de riesgo que vinculamos con la enfermedad vascular, con la génesis de EAo. La EAo adquiere entonces, y definitivamente, el carácter de una enfermedad sistémica y probablemente evitable en muchos casos.

Algunos comentarios adicionales. Se consideró solo la EAo que generó internación o cirugía: ello implica que la cantidad de afectados por la enfermedad valvular debe ser mayor que el casi 2% citado. Estudios aleatorizados previos habían demostrado fracaso del tratamiento con estatinas a la hora de prevenir el empeoramiento o progresión de la EAo. Este estudio ofrece una razón: de todos los factores considerados, y si bien estadísticamente significativo, el de menor fuerza de asociación fue justamente la dislipidemia, y fue el único de los tres en que el tiempo de exposición no desempeñó un rol. Uno de cada tres casos de aparición de EAo grave se puede atribuir a la combinación de los tres factores considerados. Esto significa que aún queda mucho por explicar. En este sentido, factores de susceptibilidad genética, y el paso de los años pueden ser responsables mayores. Mientras tanto, un control adecuado de las cifras tensionales parece ser una medida que puede contribuir a disminuir la incidencia de EAo en la población.

Nivel socioeconómico: el jugador ignorado a la hora de hablar de riesgo cardiovascular y pronóstico

Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muenig P, Guida F, et al. Socioeconomic status and the 25 x 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. **Lancet** 2017;389:1229-37. <http://doi.org/bzzj>

El objetivo de reducir para el año 2025 un 25% la mortalidad atribuible a enfermedades no comunicables planteado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) pone en foco siete condiciones sobre las cuales se puede actuar: hipertensión, diabetes, obesidad, sedentarismo, consumo exagerado de sodio y de alcohol y tabaquismo. Los integrantes del proyecto Lifepath, autores del trabajo que traemos a colación, señalan acertadamente que la condición socioeconómica, claramente vinculada con estos factores y a su vez con el pronóstico, no aparece mencionada como una condición igualmente reversible.

Para contrastar la influencia del nivel socioeconómico sobre el pronóstico con la que ejercen los factores considerados en la iniciativa 25 x 25, analizaron los datos de 48 estudios de cohorte llevados a cabo entre 1965 y 2009 en siete países miembros de la OMS (Estados Unidos, Reino Unido, Francia, Italia, Portugal, Suiza y Australia) en los que se hubieran recabado dentro de las condiciones basales datos sobre el nivel ocupacional como subrogante de la condición socioeconómica y tuvieran un seguimiento mínimo de 3 años. De acuerdo con la ocupación y siguiendo la Clasificación Socioeconómica Europea, se definieron tres niveles: alto (el correspondiente a profesionales y gerentes, oficinistas de rango alto, puestos altos en área de servicios y ventas), intermedio (pequeños empleadores y trabajadores autónomos, agricultores, supervisores y técnicos) y bajo (puestos de menor

jerarquía en oficinas, servicios y ventas, trabajadores semicalificados y no calificados). De todos los factores considerados en 25 × 25 solo se careció del dato de consumo de sal.

En total se consideraron 1.751.479 individuos, con una edad media de 47,8 años, el 54% mujeres y un seguimiento medio de 13,3 años. En promedio, tenían bajo nivel ocupacional el 41,4% de los hombres y el 27,1% de las mujeres, y alto el 32,5% de los hombres y el 26,1% de las mujeres. En el seguimiento murieron el 15,2% de los hombres de bajo nivel ocupacional frente al 11,5% de aquellos en estrato alto; entre las mujeres, las cifras correspondientes fueron 9,4% y 6,8%. Tomando como referencia el nivel alto, el HR para mortalidad ajustado por edad, estado marital y raza o etnia fue para el nivel bajo de 1,42 para los hombres y de 1,34 para las mujeres y para el nivel intermedio, de 1,21 para los hombres y de 1,17 para las mujeres, en todos los casos con $p < 0,05$. En este análisis, el riesgo acarreado por pertenecer al estrato bajo fue mayor que el debido a obesidad e hipertensión.

En un análisis más complejo en el que se ajustó no solo por las condiciones citadas, sino también por los factores considerados en 25 × 25, el bajo nivel ocupacional implicó respecto del alto un HR para mortalidad total de 1,26 (IC 95% 1,21-1,32). Dicho riesgo solo fue superado claramente por el que implican el tabaquismo (HR 2,21, IC 95% 2,10-2,33) y la diabetes (HR 1,73, IC 95% 1,60-1,88); no evidenció diferencias significativas respecto del acarreado por el sedentarismo, el consumo de alcohol y la hipertensión y fue significativamente mayor que el debido a la obesidad (HR 1,05, IC 95% 0,97-1,14). La expectativa de vida a los 40 años tomando como horizonte temporal los 85 se vio reducida en 2 años por encontrarse en un nivel socioeconómico bajo, 2,6 años en los hombres y 1,5 en las mujeres. Esas cifras fueron superiores a las debidas a alcoholismo, hipertensión y obesidad.

Es curioso cómo la literatura médica pero también las grandes iniciativas para reducir el riesgo cardiovascular suelen centrarse en comportamientos individuales y dejan de lado factores sociales. Como si las condiciones socioeconómicas desfavorables no pudieran ser modificadas, como si no pudieran tomarse medidas para disminuir sensiblemente la inequidad. Este extraordinario metaanálisis demuestra el papel inequívoco que juega el formar parte de los sectores de menores recursos en la determinación del pronóstico ya no solo cardiovascular, sino también en la mortalidad por cáncer y la mortalidad total. Suele darse una explicación facilista: los más pobres tienen peor pronóstico porque se alimentan peor; consumen más alcohol, tienen menos tiempo para hacer actividad física, fuman más. Este análisis demuestra que independientemente de los factores de riesgo a los que acostumbramos culpar, a los de menores recursos les va peor. ¿Podemos suponer, con bajo riesgo de error, que peor acceso al sistema de salud, limitación económica en el tratamiento instituido, desconocimiento

por poca información, jornadas laborales extensas e inmodificables, distancias mayores a los sitios de atención, son también determinantes del pronóstico? Sin embargo, pareciera que para muchos decisores todas estas condiciones son como la edad: no se puede luchar contra ellas. Recordamos al respecto una publicación de Kivimaki y colaboradores (Lancet 2015;386:1739), que comentamos ya en esta sección (Rev Argent Cardiol 2015;83:589-90): frente al hallazgo de que jornadas de trabajo excesivas se asocian con mayor riesgo de accidente cerebrovascular, la conclusión de los autores fue que en aquellos en esa condición hay que hacer más hincapié en los factores de riesgo, en vez de preguntarse si podría hacerse algo para mejorar las condiciones de trabajo. Toda una forma de ver el mundo. Y para el final: recordar que este metaanálisis se refiere a personas icon trabajo! ¿Cuál será el riesgo de los que carecen de él? Iniciativas serias y políticas de salud precisas no deberían desconocer estos datos, y fomentar una aproximación que incluya también los factores citados.

Imágenes y diagnóstico de isquemia: ¿cuál es el mejor método?

Danad I, Szymonifka J, Twisk JW, Norgaard BL, Zarins CK, Knaapen P, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. **Eur Heart J** 2017;38:991-8. <http://doi.org/f93k98>

En la búsqueda de enfermedad coronaria con repercusión funcional recurrimos en la práctica diaria a diferentes métodos diagnósticos. La gravedad de una lesión determinada en la angiografía coronaria (AC) o en la angiotomografía computarizada coronaria (ATCC) no se correlaciona perfectamente con su capacidad de generar isquemia. A diario empleamos entonces métodos para definir su presencia, entre ellos el ecocardiograma con estrés (EE), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), la resonancia magnética cardíaca (RMC) o la reserva fraccional de flujo (RFF) derivada de la ATCC. La RFF, definida en el contexto de la coronariografía, mide el gradiente de presión generado por una lesión. La medición de la RFF es una herramienta que ayuda en la toma de decisiones al hallarse lesiones en la angiografía coronaria. Su valor oscila teóricamente entre 0 (ausencia absoluta) y 1 (RFF normal). Se asume en general un valor de corte $< 0,80$ para definir la presencia de isquemia y, de hecho, su medición se considera el estándar de oro para la determinación de isquemia.

Un metaanálisis recientemente publicado establece el rédito diagnóstico de los diferentes métodos que citamos, tomando la determinación de la RFF como referencia. Los autores realizaron una revisión sistemática de todos los estudios publicados en inglés entre 2002 y 2015, que evaluaran métodos diagnósticos

de enfermedad coronaria responsable de isquemia y que hubieran tomado la RFF como referencia en al menos el 75% de los pacientes, arterias o segmentos considerados. Se definió para cada método su sensibilidad (S), especificidad (E), *odds ratio* diagnóstico (ORD), entendido como la capacidad de distinguir entre coronariopatía con y sin repercusión (cuanto más alto el ORD, mayor la capacidad de discriminar). Cumplieron los criterios 23 estudios que incluyeron al menos uno de los métodos considerados, con 1.696 individuos y 4.740 arterias estudiadas. Por RFF se definió enfermedad coronaria hemodinámicamente significativa en el 42% de los pacientes y el 34% de los vasos.

En el análisis basado en pacientes, la mayor S correspondió a la ATCC, la medición de reserva de flujo derivada de la ATCC y la RMC, 90% en cada uno de los casos. En cambio, la S de la AC fue del 69%, la de SPECT del 70% y la de EE del 77%. La mayor E fue la de la RMC, 94%, seguida por SPECT con 78%. La menor fue la de la ATCC, solo 39%. El mayor ORD fue el de la RMC, 92; muy alejado de los de EE y SPECT (en ambos casos cercanos a 9) y el de la ATCC, casi 7.

En el análisis basado en arterias, la mayor S correspondió a la ATCC y la RMC, 91% en ambos casos. La menor fue la de SPECT, con 57%. La mayor E fue la de la RMC, 85%, y la menor fue la de la ATCC, 58%. Nuevamente, el mayor ORD fue el de la RMC.

Vale la pena señalar que en todos los análisis la AC presentó una S en torno del 70% y una E cercana al 67%. Una característica esencial de los resultados en general fue su heterogeneidad, influida según el caso por la edad, la presencia de diabetes o de hipertensión arterial y el año de publicación (lo cual sugiere diferencias a medida que progresa la curva de aprendizaje para la implementación de los métodos más recientes).

Este metaanálisis sugiere varios comentarios. Primero, la S y la E de la AC bordean el 70%: no parecen las cifras adecuadas para un procedimiento al que se entendió durante mucho tiempo como el estándar de oro. En lesiones que entendemos como no significativas, y en lesiones que por el contrario vemos como graves, y "seguramente" generadoras de isquemia, podemos cometer errores al suponer presencia o ausencia de repercusión funcional solo por la apariencia anatómica. Ahora bien, los métodos diagnósticos que empleamos habitualmente (EE, SPECT) parecen tener un rédito diagnóstico superior al de la AC, pero solo ligeramente mayor. En este contexto, la RMC aparece como un método de elevada S y E, y una capacidad diagnóstica muy superior a la de los métodos tradicionales. Como limitación debe mencionarse la falta de equipos en amplias zonas, el costo, la falta de conocimiento por parte de vastos sectores de médicos tratantes acerca de su utilidad. La determinación de la RFF, siendo el estándar de oro, es un procedimiento invasivo, y todavía inaccesible para muchos sistemas.

La determinación de la RFF en el contexto de una ATCC podría ser una solución, pero es todavía escasa la información disponible. Hay de cualquier manera algunas limitaciones en esta publicación. No se consideró el rol de la tomografía por emisión de positrones (PET). Algunas de las comparaciones incluyeron escasa cantidad de pacientes (p. ej., la comparación de RMC con RFF se basa en solo 70). En algunos estudios, la medición de la RFF se decidió tras conocer la anatomía coronaria, lo cual puede establecer sesgo. Y si de sesgo se trata, podemos preguntarnos si ha habido comparaciones con RFF que no fueron publicadas por diferentes razones, entre ellas resultados poco alentadores para algunos de los métodos evaluados. De cualquier manera, la información presentada es la más rica hasta ahora conocida; es si posible que mejoras técnicas, curva de aprendizaje en las técnicas más nuevas, evaluación en poblaciones no consideradas, todo ello, vayan modificando las cifras presentadas. Al mismo tiempo, la mayor difusión y disminución de los costos de los métodos más rendidores contribuirá a una práctica diagnóstica más eficaz.

Dos análisis reveladores sobre la utilidad y la seguridad de la doble antiagregación plaquetaria

Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Bacchi Reggiani L, Feres F, Abizaid A, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. **Eur Heart J** 2017;**38**:1034-43. <http://doi.org/f9z3c3>

Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. **Lancet** 2017;**389**:1025-34. <http://doi.org/f9tm77>

La doble antiagregación plaquetaria (DAP) con aspirina y un inhibidor de los receptores P₂Y₁₂ es la regla tras la angioplastia coronaria (AC) con implante de un *stent* y en el contexto de un síndrome coronario agudo (SCA) con o sin el implante de *stent*. La duración necesaria de la DAP se sigue debatiendo, de acuerdo con el cuadro clínico, el tipo de *stent*, metálico o liberador de drogas (SLD), y el balance entre el riesgo de nuevos eventos isquémicos y el riesgo de complicaciones, especialmente sangrado. Presentamos dos publicaciones con datos de interés.

En principio, un nuevo metaanálisis sobre el particular, que incluyó ensayos clínicos en pacientes estables o con un SCA, en los que se hubiera implantado SLD y se hubiera asignado aleatoriamente DAP de breve duración (3-6 meses) *versus* DAP prolongada, ≥ 1 año (con los datos censurados al año para definir el efecto

hasta ese momento). Fue un metaanálisis de datos individuales, lo cual aumenta la confiabilidad de las conclusiones, y empleó el método de metaanálisis en red, que permite establecer comparaciones entre distintos grupos de interés aun cuando no haya habido comparación directa en los estudios.

Se incluyeron seis estudios aleatorizados, con un total de 11.473 pacientes: 41,5% con SCA (dos tercios de ellos con biomarcadores negativos) y 58,5% estables. Lógicamente, los pacientes con SCA tuvieron al año mayor riesgo de presentar infarto agudo de miocardio (IAM) o trombosis definida o probable del *stent* (HR 1,5, IC 95% 1,12-2). En el análisis por intención de tratar, la DAP de breve duración no se asoció con diferente tasa de eventos que la prolongada en seguimiento al año: HR 1,15, IC 95% 0,88-1,51 ($p = ns$). Pero un análisis más fino mostró tendencia a que los resultados difirieran según el cuadro clínico. En el contexto de los SCA, la DAP breve se asoció con mayor riesgo de IAM o trombosis del *stent* respecto de la DAP prolongada: HR 1,48, IC 95% 0,98-1,22 ($p = 0,059$). En cambio, entre los pacientes estables no hubo diferencia alguna: HR 0,93, IC 95% 0,65-1,35. Donde la diferencia sí fue uniforme fue en el riesgo de sangrado: la DAP breve se asoció con menor riesgo de sangrado mayor (HR 0,50, IC 95% 0,30-0,83) y de cualquier sangrado (HR 0,67, IC 95% 0,47-0,91), sin que influyera el cuadro clínico por el que se realizó la angioplastia. Un análisis por protocolo (en el que solo se considera a los pacientes que en cada rama cumplen efectivamente con el tratamiento adjudicado) mostró resultados similares.

El metaanálisis en red sugirió que en el contexto de SCA, comparada con la DAP de 1 año, la DAP muy breve (3 meses) fue la efectivamente asociada con mayor riesgo de nuevo evento isquémico (HR 2,08, IC 95% 1,10-3,93), pero no la DAP de 6 meses (HR 1,28, IC 95% 0,73-2,27). No hubo diferencias en el caso de los pacientes estables. Tanto la DAP de 3 como la de 6 meses se asociaron con menor riesgo de sangrado que la de 1 año.

También al riesgo de sangrado se refiere la segunda publicación. Si bien al momento de decidir la extensión temporal de la doble antiagregación plaquetaria (DAP) tras la colocación de un *stent* uno de los factores para tener en cuenta es el riesgo de sangrado, no existe un algoritmo validado que ayude a adoptar conducta. A llenar este vacío se consagraron los autores de un nuevo puntaje, el PRECISE DAPT. Consideraron datos de diferentes estudios aleatorizados que compararon diferente extensión de DAP tras el implante de un *stent* coronario, y generaron un puntaje de riesgo de sangrado, que validaron luego con los datos de dos cohortes de pacientes tratados con AC: la de un estudio aleatorizado de grandes proporciones, el PLATO, y la de un registro suizo de pacientes igualmente intervenidos.

El set de derivación consistió en 14.963 pacientes de ocho estudios aleatorizados, algunos de ellos con-

siderados en el análisis de la publicación anterior. En el 88% de los casos, la DAP consistió en aspirina y clopidogrel; en el 12% restante la aspirina se asoció con prasugrel o ticagrelor. El punto final primario fue la ocurrencia de sangrado TIMI mayor o menor luego de 7 días de realizada la angioplastia, para descartar los sangrados atribuibles al procedimiento. La mediana de seguimiento fue de 18 meses, y la incidencia de sangrado fue del 1,25% anual, con sangrado mayor en más de la mitad de los casos. Considerando los datos individuales de los pacientes en un análisis multivariado, se definieron cinco predictores independientes de sangrado: edad, depuración de creatinina, hemoglobina, recuento leucocitario y sangrado previo. En base a estos predictores se construyó un puntaje pronóstico con un área bajo la curva ROC aceptable: 0,71 para predecir sangrado mayor, 0,73 para predecir cualquier sangrado. La capacidad discriminativa fue algo menor para los tratados con prasugrel y mayor para los tratados con inhibidores de la bomba de protones. En el set de validación, el área ROC fue de 0,70 en la cohorte del PLATO y de 0,66 en el registro suizo.

El puntaje permitió dividir a los pacientes en cuartiles de riesgo (muy bajo, bajo, moderado y alto). Entre los pacientes de riesgo alto de sangrado, una DAP de 12-24 meses se asoció con exceso significativo de sangrados respecto de la de 3-6 meses, con una diferencia absoluta de riesgo de 2,6 eventos por cada 100 pacientes tratados. No hubo entre ellos reducción significativa en la incidencia de eventos isquémicos (infarto agudo, trombosis del *stent*, accidente cerebrovascular o nueva revascularización) con una DAP prolongada respecto de una breve. En cambio, en los tres cuartiles de menor riesgo la situación fue la inversa: no hubo diferencia en la incidencia de sangrado con DAP prolongada respecto de breve, pero sí menor incidencia de eventos isquémicos: 1,53 menos por cada 100 pacientes tratados. Resultados similares se presentaron al considerar solo los pacientes con SCA.

Los datos de ambas publicaciones abonan la idea de que la duración óptima de la DAP difiere según el paciente, su cuadro clínico, el riesgo de eventos isquémicos y de sangrado. El primero de los metaanálisis sugiere que en pacientes estables, con angioplastia electiva, no es necesario extender la DAP hasta el año. En cambio, en aquellos que han cursado un SCA sin duda debería preferirse DAP más prolongada, porque el riesgo de un nuevo evento isquémico persiste. Ahora bien, el riesgo de sangrado siempre es mayor cuanto más extenso es el doble tratamiento, y eso también debe pesar en la decisión. En ese sentido, el puntaje PRECISE DAPT puede ayudarnos a predecir riesgo y, por ende, auxiliarnos en la adopción de conducta, aun cuando el rendimiento evaluado por la curva ROC no sea superlativo: discriminaremos adecuadamente el riesgo en unos 2 de cada 3 casos. Un punto de interés es el hallazgo de que si el riesgo de sangrado es alto, la DAP prolongada no ofrece ventaja en cuanto a la

reducción de eventos isquémicos; esto es que el mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas podría señalar a aquellos pacientes en los cuales, además, el rédito de empeñarse en una terapia prolongada sería nulo. Esto es que la posibilidad de éxito y la de sangrado están indisolublemente unidas. Poco a poco el cuerpo de evidencia va ordenando los conceptos. El punto

es ahora tener la información más precisa para no equivocarnos a la hora de decidir lo que sin duda es una conducta de base fuertemente individual: el paciente, sus comorbilidades, la lesión, el tipo de stent y su generación, las circunstancias y el resultado del procedimiento, la adherencia al tratamiento, el riesgo de complicaciones.