

JORGE THIERER

CANVAS y CVD Real: Un estudio aleatorizado y uno observacional que confirman el efecto beneficioso de las gliflozinas en el tratamiento de la diabetes

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57. <http://doi.org/gbs57w>

Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017;136:249-59. <http://doi.org/gbqk98>

Los inhibidores del cotransporte sodio glucosa 2 (SGLT2) son una nueva familia de drogas que ha aparecido en el firmamento del tratamiento de la diabetes. Su acción básica favorece la diuresis osmótica y genera eliminación renal de sodio y glucosa. En el estudio EMPA REG, que comentamos en *Rev Argent Cardiol* 2015; 83: 5, el empleo de uno de ellos, empagliflozina, en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo para su desarrollo se tradujo en disminución de la internación por insuficiencia cardíaca y, más importante aún, en reducción de la mortalidad cardiovascular y total. Conocemos ahora el resultado de dos estudios, uno aleatorizado y un registro de grandes proporciones que aumentan el cuerpo de conocimiento sobre estas drogas.

El programa CANVAS integró datos de dos estudios (CANVAS y CANVAS R) planeados independientemente para definir seguridad y eficacia del empleo de la canagliflozina, un inhibidor SGLT2 en el tratamiento de diabéticos tipo 2 con elevado riesgo cardiovascular. Los dos evaluaron el efecto del tratamiento sobre eventos cardiovasculares, y CANVAS R agregó el efecto del tratamiento sobre la función renal.

Fueron incluidos pacientes con hemoglobina glicosilada entre 7,5% y 10%, que tuvieran edad \geq 30 años con enfermedad cardiovascular establecida, o edad \geq 50 años y, al menos, dos de las siguientes condiciones: data de diabetes \geq 10 años, presión arterial sistólica (TAS) $>$ 140 mmHg bajo tratamiento, HDL colesterol $<$ 38,7 mg/dl, tabaquismo actual, macroalbuminuria o microalbuminuria. El filtrado glomerular debía ser $>$ 30 ml/min/1,73 m². En el estudio CANVAS los pacientes fueron asignados a una dosis diaria de canagliflozina de 100 mg, 300 mg o placebo. En el CANVAS R, se los asignó a canagliflozina 100 mg

diarios (con la posibilidad de subir a 300 mg diarios a partir de la semana 13) o placebo. En ambos casos, la asignación fue doble ciego. El punto final primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IAM) no fatal y accidente cerebrovascular (ACV) no fatal. Fueron puntos finales secundarios la mortalidad total, la muerte cardiovascular, la progresión de la albuminuria (un aumento de esta $>$ 30%, y el paso de normoalbuminuria a microalbuminuria o macroalbuminuria, o de microalbuminuria a macroalbuminuria) y un compuesto de muerte cardiovascular e internación por insuficiencia cardíaca. La hipótesis primaria fue de no inferioridad, y se acepta, respecto del punto final primario, para el tratamiento activo, un valor del extremo superior del IC 95% del HR de 1,3 (lo cual implica aceptar resultados hasta 30% peores con la droga respecto del placebo). De cumplirse con la no inferioridad, se testearía la superioridad y se buscaría, como es usual, un extremo superior del IC 95% del HR $<$ 1.

El estudio CANVAS se inició en 2009 y CANVAS R en 2014. El seguimiento conjunto de ambos finalizó en 2017. Fueron incluidos en total 10.142 pacientes (4330 de ellos en el estudio CANVAS, el resto en CANVAS R). La media de seguimiento fue 188 semanas (296 en CANVAS y 108 en CANVAS R). La edad media fue $63,3 \pm 8,3$ años, y el 36% eran mujeres. El 72% tenía historia de enfermedad vascular aterosclerótica y casi el 66% de enfermedad cardiovascular. El 69,8% tenía normoalbuminuria; un 22,6%, microalbuminuria; y el 7,6% restante, macroalbuminuria. La media de hemoglobina glicosilada (HbA1c) fue $8,2 \pm 0,9\%$; y la de duración de diabetes, de 13,5 años. A lo largo del seguimiento, hubo, con canagliflozina respecto del placebo, una reducción media de la HbA1c de 0,58%; de peso, de 1,6 kg; de la TAS, de 3,9 mm Hg. El empleo de otras drogas hipoglucemiantes fue 9,3% menor en la rama con tratamiento activo.

En el seguimiento, se verificó con canagliflozina una disminución significativa del punto final primario de 3,15% a 2,69% anual (HR 0,86, IC 95% 0,75-0,97); de la hospitalización por insuficiencia cardíaca, del 0,87% al 0,55% anual (HR 0,67, IC 95% 0,52-0,87); de la progresión de la albuminuria, del 12,8% al 8,9% anual (HR 0,73, IC 95% 0,67-0,79); y de un combinado de disminución de un 40% o más de la tasa de filtrado glomerular, necesidad de diálisis o muerte de causa renal, del 0,9% al 0,55% anual (HR 0,60, IC 95% 0,47-0,77). A diferencia de EMPAREG no se verificó reducción significativa de la muerte cardiovascular (1,16% vs. 1,28% anual con placebo, HR 0,87, IC 95% 0,72-1,06) ni de la total (1,73% vs. 1,95% anual con placebo, HR 0,87, IC 95% 0,74-1,01).

Si bien la tasa de eventos adversos serios fue mayor con placebo que con droga (12% vs. 10% anual), hubo por el contrario tendencia a una mayor discontinuación por eventos adversos con canagliflozina (3,5% vs. 3,3% anual), y llamó especialmente la atención un exceso de necesidad de amputación distal en miembros inferiores (sobre todo de dedos o en los metatarsianos): 0,63% vs. 0,34% anual ($p < 0,001$). Fue también significativamente mayor la incidencia de fracturas (1,54% vs. 1,19%) y de infecciones urinarias y del tracto genital.

El otro estudio al que nos referimos es el CVD Real. Se trata de un estudio observacional que tomó datos de registros multicéntricos o nacionales de seis países: EE. UU., Reino Unido, Alemania, Suecia, Noruega y Dinamarca. Fueron seleccionados pacientes diabéticos tipo 2 que entre fines de 2012 y mediados de 2013 hubieran iniciado el tratamiento de su enfermedad con una nueva droga. No debían tener prescripción entre 6 meses (en Alemania) y el año previo (en el resto de los países) para dar por sentado que se trataba del primer tratamiento con dicho agente terapéutico. Se incluyó a 1.392.254 pacientes, de los cuales 166.033 recibieron prescripción de gliflozinas y el resto, de otro agente, solo o en combinación. Los pacientes tratados con gliflozinas eran más jóvenes, con menos insuficiencia renal o complicaciones cardiovasculares, pero más daño microvascular. Más frecuentemente estaban tratados con estatinas y drogas antihipertensivas, y menos con diuréticos. De igual modo era más frecuente en ellos el tratamiento previo con otro agente hipoglucemiante. Para poder comparar adecuadamente la evolución de unos y otros respecto del punto final primario de hospitalización por insuficiencia cardíaca, y los secundarios de mortalidad total y un compuesto de los dos citados, se generó un puntaje de propensión para el uso de gliflozinas sobre la base de los predictores independientes de dicha prescripción. Los pacientes fueron apareados 1:1 de acuerdo con dicho puntaje, y 154.528 nuevos usuarios de gliflozinas fueron así comparados con igual cantidad que había iniciado otro tratamiento.

Los pacientes elegidos tenían una edad promedio de 57 años, poco más del 55% eran hombres, y solo el 13% tenía enfermedad cardiovascular establecida. Apenas el 2,5% tenía antecedente de infarto de miocardio y un 3% de insuficiencia cardíaca. Casi el 80% ya estaba tratado con metformina; un 38%, con sulfonilureas; un 33%, con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; un 19%, con agonistas de GLP1; y un 29%, con insulina. Entre los usuarios de gliflozinas la droga empleada fue canagliflozina en el 53%, dapagliflozina en el 42% y empagliflozina en el 5% restante. En un seguimiento que se extendió hasta fines de 2015 y fines de 2016 según el país, hubo una incidencia anual de hospitalización por insuficiencia cardíaca de 0,5% anual. El riesgo de internación fue mucho menor en los usuarios de gliflozinas respecto de aquellos que iniciaron otro tratamiento: HR 0,61, IC 95% 0,51-0,73, $p < 0,001$.

En 107.811 pares de pacientes, se pudo determinar la incidencia de mortalidad de todas las causas. Acá, entre los usuarios de gliflozinas, la droga empleada fue canagliflozina en el 42%; dapagliflozina, en el 51%; y empagliflozina, en el 7% restante. La incidencia anual de mortalidad fue 0,87%, y el riesgo fue nuevamente menor en los usuarios de gliflozinas respecto de los que iniciaron otro tratamiento: HR 0,49, IC 95% 0,41-0,57, $p < 0,001$.

Para descartar que la diferencia no se debiera a un efecto protector de las gliflozinas, sino a un efecto perjudicial de algunas de las drogas comparadoras, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad en el que se retiró de a una cada una de las familias empleadas, y se comparó a los usuarios de gliflozinas con los tratados con el resto de los hipoglucemiantes. Los resultados siguieron favoreciendo a los primeros en todos los casos.

Las gliflozinas constituyen una familia de drogas con acciones diversas: al generar glucosuria disminuyen la hemoglobina glicosilada, pero no más que otros agentes que, ni por asomo, producen la mejoría pronóstica que se constata con su uso. ¿Tendrá eso que ver con los otros efectos que se han demostrado? Promueven balance calórico negativo, disminución de la masa grasa corporal y de la grasa epicárdica, inducen descenso de peso. Atenúan la rigidez arterial y generan disminución ligera de la presión arterial. Tienen acción antiinflamatoria y antifibrótica. Aumentan los niveles de HDL colesterol, tienen como hemos visto acción nefroprotectora (al disminuir la presión de filtrado intraglomerular y, por ende, la hiperfiltración) y disminuyen la progresión de la albuminuria. Y a todo ello debemos sumar el efecto natriurético, que se traduce en disminución del volumen plasmático y que, sin duda, está vinculado con la disminución en la incidencia de insuficiencia cardíaca, el más consistente de todos los resultados presentados. Es difícil poder atribuir la disminución de la mortalidad a uno solo de estos efectos, y es lo más posible que sea la combinación de estos la responsable de la mejoría pronóstica.

Algunos comentarios pueden hacerse en particular sobre las publicaciones que presentamos. Si en el estudio EMPA REG el empleo de empagliflozina había causado disminución de la mortalidad total, ello no aconteció en CANVAS con canagliflozina. ¿Podemos por eso suponer diferencia en la acción de ambas drogas? No lo creemos así. La población de EMPA REG era más enferma que la de CANVAS: mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, con, por ejemplo, una enfermedad coronaria en el 75% frente a 55% en CANVAS; y una mortalidad anual por todas las causas de casi el 3% frente al 2% en CANVAS. Es posible entonces que fuera más fácil llegar a demostrar una reducción significativa de la mortalidad en el estudio con empagliflozina. Recordemos que la reducción de mortalidad en CANVAS estuvo en el límite de la significación (el extremo superior del IC 95% del HR para mortalidad total es 1,01), por lo que entendemos que pueden verse los resultados de ambas drogas como similares, en el contexto de un efecto de

clase. El exceso de amputación con canagliflozina en CANVAS ha generado preocupación. Es de pequeña magnitud (3 amputaciones más por cada 1000 pacientes por año, y, en general, de la parte más distal del pie, en pacientes con vasculopatía grave y amputaciones previas). No hay hasta el momento una explicación cierta, y no puede descartarse un efecto de chance en el contexto de múltiples comparaciones.

El estudio CVD Real demuestra las bondades del registro continuo. Solo en países con larga tradición en la elaboración de registros puede entenderse la capacidad de generar un estudio observacional como este, por magnitud del número de observaciones y la generación de información relevante. Y, nuevamente, se confirma la reducción de la internación por insuficiencia cardíaca y de la mortalidad total con el empleo de estos agentes. Y ahora en una población de mucho menor riesgo que en los estudios aleatorizados solo 13% de enfermedad cardiovascular, menos de 1% de mortalidad anual. No es un estudio aleatorizado, y por más que se haya empleado un puntaje de propensión para ajustar por las características basales diferentes de los usuarios de gliflozinas y los de otras drogas, no puede excluirse por completo la confusión residual: variables no consideradas, vinculadas al empleo de estas drogas y también a la diferente evolución. Sin embargo, la magnitud del efecto es tal que es muy difícil negar que, aun con menor magnitud que la presentada, haya una mejoría pronóstica real. Y debe destacarse que, aquí, las gliflozinas usadas mayoritariamente fueron aquellas con las que hay menos evidencia en los estudios aleatorizados, lo que confirma la idea del efecto de clase.

Parecemos estar asistiendo al nacimiento de una nueva era en la que los objetivos del tratamiento de la diabetes serán diferentes a los tradicionales: de estar centrados en datos de laboratorio a proponerse una mejoría clara en puntos finales clínicos.

Disminución de la incidencia de muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida: Un análisis de doce estudios aleatorizados a lo largo de 20 años.

Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med* 2017;377:41-51. <http://doi.org/gbvvr>

Los pacientes portadores de insuficiencia cardíaca presentan dos formas polares de muerte: la muerte súbita y la muerte por progresión de su enfermedad. La muerte súbita suele ser proporcionalmente más frecuente en los pacientes con mejor clase funcional. El empleo de cardiodesfibriladores implantables (CDI) ha demostrado reducir significativamente la incidencia de muerte súbita y en estudios aleatorizados ha reducido la mortalidad de todas las causas. Esa es la base para justificar su indicación en prevención primaria en pacientes con fracción de eyección reducida, menor del 35% (ICFER). Las guías de práctica hacen hincapié

en la selección adecuada de los pacientes para que la indicación sea costo-efectiva. No lo es si los pacientes tienen muy bajo riesgo de mortalidad total y de muerte súbita en particular; tampoco si el riesgo de muerte por progresión es muy alto y el principal contribuidor a la mortalidad total.

En este sentido, es muy interesante un análisis recientemente publicado que traemos a colación. Tomó en cuenta doce estudios aleatorizados de grandes dimensiones de pacientes con ICFER, llevados a cabo entre 1995 y 2014, y en los que fueron testeados diferentes agentes terapéuticos: betabloqueantes (estudios BEST, CIBIS II y MERIT HF), antialdosterónicos (RALES y EMPHASIS), antagonistas de la angiotensina II (CHARM Alternative, CHARM Added, Val HeFT), estatinas (GISSI HF y CORONA), CDI (SCD HeFT) y sacubitril valsartán (PARADIGM). Se consideró punto final primario del análisis la incidencia de muerte súbita. Se excluyó a los pacientes que tenían colocado un CDI y a un subgrupo de pacientes con FE > 40% del estudio GISSI HF.

Fueron incluidos 40.195 pacientes, con edad media de 65 años, el 77% hombres, el 95% en CF II-III. La FE media fue 28% y la etiología fue coronaria en el 62% de los casos. Los pacientes que presentaron muerte súbita en el seguimiento en cada uno de los estudios citados eran de mayor edad, más frecuentemente hombres, con peor FE y función renal, tensión arterial sistólica menor y frecuencia cardíaca más alta, mayor prevalencia de diabetes y enfermedad coronaria. Fue en ellos menor el uso de betabloqueantes y mayor el de diuréticos, digital y antagonistas de los receptores mineralocorticoides. La incidencia anual de muerte súbita cayó a lo largo del tiempo, de 6,5% en el RALES, concluido en 1998, a 3,3% en PARADIGM, finalizado en 2014 (p para tendencia = 0,02). El único estudio en que no se verificó esta progresión fue el CORONA, concluido en 2007, en que la cifra fue 5,2% anual. La proporción de muerte súbita respecto de la total fue similar a lo largo de los años, lo cual implica que también la mortalidad total tuvo una disminución progresiva. En casi todos los estudios, la incidencia de muerte súbita fue menor en el grupo tratado que en el grupo control. Hubo una reducción a lo largo de los 19 años considerados del 44% en la incidencia de muerte súbita (HR 0,56, IC 95% 0,33-0,93, p = 0,03). Un ajuste adicional por las características y tratamiento basales atenuó significativamente esa reducción (HR 0,90, IC 95% 0,61-1,32, p NS). El riesgo de muerte súbita fue mayor cuanto mayor el seguimiento, mayor el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de IC hasta la inclusión en el estudio, y menor la FE dentro de cada ensayo.

La determinación de la incidencia de muerte súbita está sujeta a una serie de problemas metodológicos. El primero es la definición, en lo que hace al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas (ha habido definiciones que consideran solo 15 min, otras lo extienden a una, 6 o 24 h), la presencia o no de testigos, la coexistencia con otras manifestaciones de falla

cardíaca. Cada uno de estos puntos puede variar en diferentes definiciones usadas en los ensayos clínicos y en los estudios observacionales. Es más fácil atribuir muerte súbita a un paciente en CF II que a uno en CF IV, y también lo es atribuir muerte súbita al que muere en su casa respecto del que muere en el hospital. Otro tema no menor es quién define el tipo de muerte: el médico tratante o un comité externo de puntos finales. Por todas esas razones, puede haber diversidad en las cifras reportadas en diferentes ensayos, más allá de que lógicamente las diferencias basales clínicas y paraclínicas desempeñan un papel fundamental.

Más allá de estas consideraciones, el estudio presentado demuestra una reducción consistente en la incidencia de muerte súbita en pacientes con ICFER a lo largo del tiempo. ¿Qué ha cambiado? Sin duda, varios son los factores que podemos señalar. Un abordaje más agresivo de la patología coronaria subyacente en gran cantidad de pacientes, farmacológico y no farmacológico. El reconocimiento de factores que pueden incrementar el riesgo: uso excesivo de diuréticos, simpaticomiméticos, etc. Y, sin duda el uso cada vez más extendido de los antagonistas neurohumorales. Si en el estudio RALES (el primero de la lista) se testeó el uso de espirolactona, que demostró reducir la incidencia de muerte súbita, ¿no era lógico que en estudios subsiguientes en los que los antialdosterónicos ya eran de uso frecuente entre los pacientes ingresados, el riesgo de muerte súbita fuera menor? Si los betabloqueantes reducen significativamente la muerte súbita, ¿no era esperable que el riesgo fuera mayor en los estudios en los que recién se estaba explorando su uso respecto de otros estudios donde cerca del 90% ya los utilizaban? Es cierto entonces que el tratamiento correcto de la insuficiencia cardíaca reduce notablemente el riesgo de muerte súbita. Cómo seleccionar adecuadamente a los pacientes que pese al mejor abordaje farmacológico pueden beneficiarse con el implante de un CDI sigue siendo un desafío. Estudios observacionales de grandes dimensiones, análisis de subgrupos llevados a cabo con rigor metodológico extremo, puedan tal vez darnos la respuesta que los estudios aleatorizados conducidos a la manera tradicional parecen no ofrecer.

Mejorar la calidad de la alimentación mejora el pronóstico. Resultados del seguimiento de dos cohortes

Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, Fung TT, Li Y, Pan A, et al. Association of Changes in Diet Quality with Total and Cause-Specific Mortality. *N Engl J Med* 2017;377:143-53. <http://doi.org/cg4v>

La relación entre la calidad de la alimentación y el pronóstico ha sido demostrada en numerosos estudios epidemiológicos y algunos aleatorizados. ¿De qué manera influyen los cambios en la dieta en la evolución alejada de las personas, y cómo repercute específicamente sobre la mortalidad cardiovascular y total? Los autores del trabajo que presentamos dan una respuesta

a este interrogante basándose en dos estudios por todos conocidos: el Estudio de Salud de las Enfermeras, que, iniciado en 1976, enroló 121.700 enfermeras de 30 a 55 años, y el Estudio Americano de Profesionales de la Salud, que se inició en 1986 y siguió prospectivamente a 51.529 profesionales de entre 40 y 75 años. Basalmente y luego cada 2 años en cada uno de estos estudios los participantes debieron contestar cuestionarios sobre datos médicos, estilo de vida. Basalmente y cada 4 años reportaron su alimentación con un cuestionario estructurado.

En este análisis, se consideró la información recabada en 1986; se tomó como fecha inicial de seguimiento el año 1998 y como final de seguimiento el año 2010. Se excluyó a los que en 1998 tenían enfermedad cardiovascular o cáncer diagnosticados; a aquellos en los que no se contara con información completa sobre dieta y estilo de vida, y a los que tenían una dieta marcadamente hipocalórica (< 800 cal. diarias en hombres, < 500 cal. diarias en mujeres) o hipercalóricas (> 4200 cal. diarias en hombres, > 3500 cal. diarias en mujeres). Para valorar la dieta se emplearon tres puntajes, cuyo uso ha sido recomendado: a) el Índice Alternativo de Alimentación Saludable, que considera once componentes de la dieta y, de acuerdo con la frecuencia y cantidad de cada uno y su relación con el riesgo de enfermedad crónica, los valora con un puntaje que va de 0 (no saludable) a 10 (lo más saludable), de manera que el puntaje total puede oscilar entre 0 y 110; b) el Puntaje de Dieta Mediterránea Alternativa, que considera nueve componentes y adjudica a cada uno 0 o 1 punto, de acuerdo con si el consumo está por arriba o debajo de la mediana de la población, con lo que el puntaje puede oscilar entre 0 y 9, por lo que puntajes más altos indican un comportamiento más saludables; c) el puntaje DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*), que incluye ocho componentes y les otorga 1 (no saludable) a 5 (lo más saludable) puntos de acuerdo con el consumo, de manera que el puntaje total oscila entre 8 y 40 puntos. Ya ha sido demostrado con el empleo de estos puntajes que la adherencia a alimentación más saludable se asocia a reducción de la mortalidad total de entre 8% y 22%, de la mortalidad cardiovascular de entre 19% y 28%, y de la mortalidad por cáncer de entre 11% y 23%.

Se consideró entonces para cada cohorte el valor de los puntajes en 1986 y en 1998. La diferencia entre ambos permitió definir para cada participante si la calidad de la alimentación había empeorado (menor puntaje en 1998 que en 1986), permanecido igual o mejorado (incremento del puntaje). Se definieron entonces 5 quintiles de acuerdo con la diferencia lograda, y corresponde el más bajo a aquellos con el mayor nivel de descenso de los puntajes, y el más alto, a los que habían logrado el mayor ascenso. Se definió la asociación de los 5 quintiles con el pronóstico cardiovascular y global tomando como fecha índice 1998 y extendiendo el seguimiento hasta la manifestación del evento o 2010, en que concluyó el seguimiento previsto.

Como lógicamente diferentes pautas de alimentación se vinculan con otras características basales, de actividad física y tratamiento, la relación entre cambio de alimentación y pronóstico se ajustó por edad, año calendario, alimentación inicial, índice de masa corporal, menopausia, uso de reemplazo hormonal, historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes y dislipemia, consumo de alcohol, consumo de cigarrillos y cambios en el seguimiento, actividad física basal y en el seguimiento, y uso de estatinas y medicación antihipertensiva. En ambas cohortes, los que más mejoraron la calidad de la alimentación en el tiempo partieron de peor calidad inicial, eran más jóvenes, consumían menos alcohol y hacían más actividad física. Su cambio consistió primordialmente en incrementar el consumo de cereales enteros, vegetales y ácidos omega 3, y en disminuir el consumo de sodio. En análisis multivariado, se demostró una relación inversa entre los cambios de alimentación entre 1986 y 1998, y el pronóstico a partir de entonces. En relación con los que no presentaron cambio significativo (incremento entre 0% y 3%) en los puntajes entre 1986 y 1998, aquellos con la mayor mejoría en la calidad de la dieta (entre 13% y 33% de incremento en los puntajes), se verificó una reducción de entre 9% y 16% en el riesgo de mortalidad total; por el contrario, en los que se produjo el mayor empeoramiento de la calidad de la dieta se dio un aumento del riesgo de entre 6% y 12%. Todas estas diferencias fueron significativas. Un aumento del 20% en los puntajes se asoció a una reducción de la mortalidad total entre 8% y 17%. En el subgrupo de participantes con el peor puntaje basal, pero el mayor incremento en el seguimiento, hubo una reducción del riesgo de mortalidad total de entre el 15% y el 28%. Cuanto mayor el tiempo en que se sostuvo el aumento en los puntajes, mayor el beneficio en términos de reducción de la mortalidad. Diferentes análisis con ajuste considerando la patente de consumo tabáquico o de alcohol arrojaron resultados similares.

Diferentes publicaciones han confirmado el valor pronóstico favorable que entraña una alimentación saludable. En Rev Argent Cardiol 2016; 84:4 discutimos el metaanálisis de Aune y cols., que demuestra reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad total con el alto consumo de granos enteros de cereal. Y en Rev Argent Cardiol 2016; 84:5 comentamos el estudio de Stewart y cols., que señala que una dieta rica en componentes de la llamada dieta mediterránea es un factor predictor de buena evolución, y que pesa más el beneficio de los componentes saludables que el mal que acarrearán los poco recomendables. Es cierto que tal vez el consumo de cereales integrales señala a una población más preocupada por su estado de salud, con mayor cuidado de sí misma, más actividad física y mejor nivel socioeconómico; aunque muchos de los estudios considerados ajustaron por estas variables y la asociación con mejor pronóstico persistió. Es cierto también que, en estudios observacionales como el que presentamos, las variables subyacentes a los patrones de dieta (p. ej.,

el tratamiento médico, estilo de vida, actividad física, comorbilidades no consideradas) pueden ser, al menos en parte, responsables de la mejor evolución. Pero los autores han ajustado por gran cantidad de variables basales, y un dato esencial es la demostración de un gradiente dosis respuesta: cuanto más mejora la dieta en el tiempo, más lo hace el pronóstico alejado y, en contrapartida, empeoramiento de la dieta se asocia con peor evolución. Si bien resulta claro que esos cambios pueden ir asociados con otros que sean los responsables de lo observado (tal vez empeora su dieta aquel que por diferentes razones, incluso la presencia de enfermedad orgánica o depresión deja de cuidarse; o el que sufre deterioro de su situación económica, lo cual, como sabemos, también ensombrece el pronóstico); pero en ciertas situaciones no podemos pretender ensayo aleatorizado. A la luz de lo que ya sabemos, ¿alguien podría asignar a participantes en un estudio a que abandonen pautas de alimentación “prudente”, como dice el estudio INTERHEART, para comer grasas animales en forma desmedida?

Sea realmente por el efecto de la dieta, sea la dieta expresión de otros factores, lo cierto es que esta publicación confirma que nada es irreversible en el campo de la enfermedad cardiovascular; y que siempre se está a tiempo de poder torcer el curso de los acontecimientos.

Presión positiva: Más neutra que positiva en el tratamiento de la apnea del sueño. Un metaanálisis
Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, et al. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA** 2017;318:156-66. <http://doi.org/cg4w>

La apnea del sueño ha sido vinculada a una serie de factores adversos desde el punto de vista cardiovascular: aumento del tono simpático, disfunción endotelial, incremento de la resistencia a la insulina, mayor incidencia de hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular, arritmia ventricular y muerte súbita. Sin embargo, el tratamiento con presión positiva en la vía aérea no ha logrado demostrar consistentemente reducir la tasa de eventos. Comentamos en su momento en Rev Argent Cardiol 2016; 84: 5 el estudio SAVE, que solo pudo evidenciar mejoría en la calidad de vida. Llega ahora a nosotros un metaanálisis que incluye diez estudios aleatorizados con 7266 pacientes (5683 con apnea obstructiva, el resto con apnea central), en quienes se comparó el tratamiento con presión positiva con el tratamiento convencional, o presión positiva sham (ficticia, falsa). Nueve de los diez estudios fueron publicados durante o después de 2010, el número de participantes osciló entre 83 y 2717, el seguimiento varió entre 6 y 68 meses y la adherencia media entre 1,4 y 6,6 h diarias.

No se verificó asociación del tratamiento activo con reducción significativa de eventos cardiovasculares,

muerte (total, cardiovascular o no cardiovascular), síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca. En análisis de metarregresión tampoco se evidenció relación con la adherencia, longitud de seguimiento o índice apnea hipopnea basal. No hubo efecto claro de la presión positiva sobre la presión arterial, el índice de masa corporal, glucemia o valores lipídicos. Pero sí se evidenció alguna asociación con mejoría de la somnolencia y calidad de vida. Un análisis *post hoc* sugirió que, en aquellos estudios en que se alcanzó adherencia al tratamiento de, al menos, 4 h diarias hubo reducción de riesgo de eventos cardiovasculares mayores (RR 0,58, IC 95% 0,34-0,99).

Este metaanálisis entrega resultados similares a los que, con casi 2700 pacientes, había alcanzado el estudio SAVE. Las dudas quedan planteadas. Es cierta desde el punto de vista fisiopatológico la asociación entre apnea del sueño y trastornos metabólicos, endocrinos, neurohormonales. Sin embargo, el tratamiento con presión positiva no mejora muchos de estos fenómenos ni impacta en el pronóstico. ¿Es entonces la apnea del sueño un marcador de riesgo, un observador inocente de algo que transcurre por fuera de esa asociación? ¿O es que esta forma de tratamiento no es la adecuada, y de allí el fracaso? La disminución de eventos en aquellos con tratamiento diario más prolongado es un hallazgo a posteriori que no alcanza para hacer una recomendación firme, pero deja una rendija abierta en un panorama predominantemente negativo. No debe, sin embargo, olvidarse el efecto beneficioso sobre la somnolencia diurna y calidad de vida. Por ahora es el único dato cierto para no relegar a la presión positiva nocturna al arcón de los recuerdos.

Terapia guiada por péptidos natriuréticos: ¿fin de la ilusión? Estudio GUIDE IT

Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:713-720. <http://doi.org/cg4x>

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, se verifica un incremento en los valores plasmáticos de los péptidos natriuréticos en respuesta a un aumento del estrés parietal. La elevación de los péptidos tiene valor en el diagnóstico de la patología (sobre todo, por su elevada sensibilidad y alto valor predictivo negativo) y contribuye a la aproximación pronóstica. Se ha postulado también que los valores plasmáticos pueden ser útiles a la hora de guiar el tratamiento: niveles persistentemente elevados indicarían fracaso de las medidas instituidas y serían un dato que favorece el ajuste del tratamiento diurético y el incremento de las dosis de antagonistas neurohormonales. Diferentes ensayos aleatorizados han comparado una estrategia de tratamiento convencional (guiada por la presencia

de signos de congestión) con una basada en conseguir un descenso de los valores plasmáticos de los péptidos. Diferentes metaanálisis de dichos estudios han sugerido una disminución de la mortalidad total y de la internación por insuficiencia cardíaca con la terapia guiada por péptidos. Ningún ensayo clínico en forma aislada, sin embargo, había podido demostrar beneficio marcado, y, en realidad, la mayor parte de los estudios realizados había tenido resultado neutro.

Por eso había fundadas grandes esperanzas en el estudio GUIDE IT, el de mayores dimensiones diseñado hasta ahora para evaluar el efecto de la terapia guiada por péptidos en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (ICFER). El estudio incluyó pacientes con FE < 40%, con insuficiencia cardíaca clínica e historia de internación o visita a guardia por dicha causa o tratamiento con diuréticos endovenosos en el último año. Debían tener un valor de NT pro-BNP > 2000 pg/ml, o de BNP > 400 pg/ml en los últimos 30 días. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en relación 1:1 a tratamiento convencional o tratamiento guiado por los valores de NT pro-BNP, con el objetivo de alcanzar un valor < 1000 pg/ml. Se instó a los médicos en ambas ramas a privilegiar el uso de antagonistas neurohormonales sobre el de diuréticos, salvo que hubiera signos francos de congestión. Se calculó un tamaño de muestra de 1000 participantes, en el que se tuvo en cuenta un punto final primario combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, una incidencia anual de este en el grupo tratamiento convencional del 40%, una reducción del 20% en términos relativos en el grupo de tratamiento guiado, un poder del 90% y un error alfa de 0,05.

Fueron incluidos finalmente entre 2013 y 2016 894 pacientes (446 en el grupo guiado por NT pro-BNP). Tenían una edad mediana de 63 años, una mediana de FE del 25% y un valor mediano de NT pro-BNP de 2653 pg/ml. El 93% estaba tratado con betabloqueantes, pero la dosis media era solo el 34% de la dosis objetivo de acuerdo con las guías de tratamiento; un 75% se encontraba tratado con inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina (dosis media, 42% del objetivo) y un 49% con antialdosterónicos (dosis media, 96% del objetivo). El 40% tenía colocado un cardiodesfibrilador, y un 19% un resincronizador. Cuando había transcurrido una mediana de 15 meses de seguimiento el estudio fue suspendido por el Comité de Monitoreo de datos y Seguridad porque el análisis interino evidenciaba la futilidad de continuar con el ensayo. Para ese momento, se habían manifestado algo más de la mitad de los eventos previstos. Los pacientes asignados a terapia guiada tuvieron más visitas a consultorio (medianas de 12 vs. 10, $p = 0,002$) y más ajustes de tratamiento (medianas de 6 vs. 4, $p < 0,001$), pero no hubo finalmente diferencia en la intensidad de tratamiento alcanzada. Así, por ejemplo, la media de dosis de betabloqueantes alcanzada respecto del objetivo en el grupo guiado por péptidos y en el de tratamiento

convencional fue 48% y 45% (p NS), respectivamente, y algo similar ocurrió con la de inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina: 55% vs. 53%, p NS. Tampoco difirió la dosis media final de furosemida: 86 vs. 77 mg diarios, p NS.

Correspondiendo a esta falta de diferencia en la medicación, no hubo diferencia en el NT pro-BNP alcanzado al final del estudio: bajó de un promedio de 2658 pg/ml a uno de 1209 pg/ml en el grupo guiado (descenso de 53%) y de 2678 pg/ml a 1397 pg/ml (48% de descenso) en el tratamiento convencional (p NS). Y respecto del punto final primario, se produjo en el 37% de los casos en ambos grupos. Ajustando por edad, sexo, FE, diabetes y NT pro-BNP, el HR para el punto final primario fue 0,98 (IC 95% 0,79-1,22). No hubo tampoco diferencia significativa para hospitalización por insuficiencia cardíaca, mortalidad cardiovascular y total.

El estudio GUIDE IT implica un duro golpe para los propulsores de la terapia guiada por péptidos. Demuestra que cuando se implementan las medidas recomendadas por las guías en cuanto a la utilización de antagonistas neurohormonales, no es necesario medir rutinariamente NT pro-BNP. Vale la pena señalar que si el objetivo en aquellos en terapia guiada era alcanzar un valor < 1000 pg/ml, ello solo pudo ser logrado en el 46% de los casos (frente a un 40% en los que se hizo tratamiento convencional). No es justamente este ensayo ejemplo de lo máximo que se puede hacer: la dosis media alcanzada de betabloqueantes e inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina fue solo la mitad del objetivo terapéutico. La suerte de los pacientes pudo haber sido mejor de haberse buscado dosis más altas. Y, sin embargo, conocer el valor del NT pro-BNP como parte de los estudios de seguimiento no alcanzó, puede que en algunos casos por limitaciones que impone el estado del paciente (baja tensión arterial, frecuencia cardíaca reducida, trastornos de conducción, disfunción renal, etc.) y en otros por defeción del médico a la hora de hacer la indicación.

¿Cómo debieran leerse los resultados de GUIDE IT? Los estudios anteriores positivos fueron los que demostraron mayor utilización de antagonistas neurohormonales en la rama de tratamiento guiado. Ya J. Januzzi, uno de los mayores propulsores de la terapia guiada y autor de este estudio, había señalado respecto de los ensayos previos que no se había notado diferencia con la terapia convencional en aquellos en los que el cuidado médico en la rama de tratamiento usual había sido "de alta calidad". A confesión de partes... Si las cosas se hacen bien, la medición seriada de péptidos poco aporta. ¿Significa esto entonces que nunca debemos conocer su valor? Tampoco. La detección precoz de daño (por ejemplo en pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico), el diagnóstico diferencial en casos poco claros de disnea, la evaluación de pacientes con pobre respuesta a tratamiento, son situaciones en las que su uso es bienvenido. Un abordaje basado en un examen cuidadoso, control de laboratorio, un estudio ecocardiográfico exhaustivo y un contacto estrecho, con el objetivo de mejorar el tra-

tamiento en cada consulta siguen siendo la clave en la inmensa mayoría de los casos.

Una estrategia invasiva precoz podría disminuir la mortalidad en subgrupos de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Resultados de un metaanálisis

Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaute E, Van't Hof AW, Badings EA, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. **Lancet** 2017; **390**:737-46. <http://doi.org/gbs69p>

En el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) la estrategia invasiva (angiografía y angioplastia coronaria cada vez que esté indicada) es la recomendación de rutina para todos los cuadros de moderado a alto riesgo. En aquellos con angina refractaria, inestabilidad hemodinámica o eléctrica (todas condiciones asociadas a peor pronóstico hospitalario) la conducta invasiva debe ser lo más precoz posible. En los pacientes sin esta presentación, pero con biomarcadores elevados, cambios ECG o puntaje GRACE alto (>140 puntos, predice un mortalidad hospitalaria > 3%), se entiende que la conducta invasiva puede implementarse dentro de las 24 horas. La información más reciente con la que se cuenta es del estudio TIMACS, en la que en forma global la estrategia invasiva precoz (dentro de las 24 horas, mediana de 14 horas) se asoció a reducción significativa de un punto final combinado de muerte, infarto de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV) respecto de una intervención diferida (más allá de las 36 horas, mediana de 50 horas) solo en los pacientes con puntaje GRACE > 140. Y distintos metaanálisis sugirieron que el beneficio franco de la estrategia invasiva precoz consistía fundamentalmente en la reducción de la isquemia refractaria o recurrente.

Hasta ahora no estaba claro el efecto de la estrategia invasiva precoz sobre cada uno de los puntos finales por separado, ni tampoco si, más allá del ya mencionado subgrupo según puntaje GRACE hay otros subgrupos que pudieran beneficiarse especialmente. Para responder estos interrogantes se llevó a cabo el metaanálisis que presentamos. Incluyó todos los estudios que hubieran comparado en pacientes con SCASEST una estrategia precoz con una diferida de realización de coronariografía, que reportaran eventos a 30 días y de los que se pudiera contar, gracias a la colaboración de los autores de cada trabajo, con los datos individuales o con datos tabulados preparados al efecto. El punto final primario fue muerte de cualquier causa. Se hizo un análisis global, y uno específico en cuatro subgrupos: edad ≥ 75 años, diabetes, biomarcadores positivos y puntaje GRACE > 140. Fueron incluidos ocho estudios: ABOARD, ELISA, ELISA-3, ISAR-COOL, LIPSIA-NSTEMI, RIDDLE-NSTEMI, el de Sciahbasi y cols. (de todos ellos se obtuvieron datos individuales de cada paciente) y el estudio TIMACS, del que se contó con da-

tos tabulados *ad hoc*. En total fueron considerados 5324 pacientes, 3031 de ellos del estudio TIMACS. Un dato fundamental es la heterogeneidad de las definiciones empleadas. Así, por ejemplo, en tres de los estudios la estrategia precoz consistió en la realización inmediata del estudio hemodinámico, y en los otros en llevarlo a cabo dentro de las primeras 24 horas. Por lo tanto, en aquellos con intervención inmediata, la realización del estudio más tarde, pero dentro de las primeras 24 horas ya era considerado un abordaje diferido, mientras que en aquellos que consideraron precoz la intervención dentro de las primeras 24 horas, solo la llevada a cabo después (incluso hasta las 108 horas en el estudio ISAR-COOL) fue considerada diferida.

El seguimiento mediano fue de 180 días. Durante este no llegó a haber una reducción significativa de la mortalidad total con la estrategia precoz, pero sí tendencia (HR 0,81, IC 95% 0,64-1,03, $p = 0,088$). Tampoco hubo diferencia en la incidencia de IAM (HR 0,91, IC 95% 0,57-1,46). En análisis de subgrupos sin embargo los resultados fueron diferentes. Los pacientes con edad ≥ 75 años fueron el 24% del total, pero aportaron el 49% de las muertes en el seguimiento. En ellos el HR para mortalidad total de la estrategia precoz respecto de la diferida fue 0,65, IC 95% 0,46-0,93. Los diabéticos fueron el 27% del total, pero aportaron un 37% de las muertes, y en ellos el HR de la estrategia precoz fue 0,67, IC 95% 0,45-0,99. Los pacientes con biomarcadores positivos fueron 79% y aportaron igual proporción de muertes; en ellos el HR de la estrategia precoz fue 0,76, IC 95% 0,58-0,99. Por último, en los pacientes con puntaje GRACE > 140 (definido solo en cuatro de los ocho estudios, aunque incluyendo el 80% del total de los pacientes) el HR de la estrategia precoz fue 0,70, IC 95% 0,52-0,95). En análisis de metarregresión no se pudo establecer asociación entre el tiempo variable a la realización del estudio dentro de cada estrategia y la incidencia de mortalidad, pero sí con la incidencia de IAM: cuanto más precoz la intervención, mayor la reducción.

Este metaanálisis sugiere que, si bien en forma global una estrategia invasiva precoz no disminuye la mortalidad respecto de una diferida en el contexto del SCASEST, existe una tendencia que debe ser considerada, y que la misma descansa en el beneficio logrado en los pacientes de mayor riesgo (añosos, diabéticos, puntaje GRACE elevado). Algunas consideraciones deben ser formuladas. Casi el 60% de los datos proviene de un solo estudio, el TIMACS, que adquiere así un peso importante en el resultado global. Ha habido heterogeneidad notable en los tiempos considerados para definir una u otra estrategia con, incluso, superposición entre lo que se define como precoz en un estudio y tardío en otro. Y, por último, las pruebas de interacción en cada uno de los subgrupos considerados no han sido positivas. Así, por ejemplo, si bien es cierto que en los diabéticos el HR para estrategia precoz 0,67 (IC 95% 0,45-0,99), en los no diabéticos el HR fue 0,92 (IC 95% 0,67-1,25). Para poder afirmar con certeza que la intervención en los diabéticos genera un

efecto diferente al logrado en los no diabéticos debería demostrarse que ambos HR son significativamente diferentes. Ello no ocurre y la misma situación se da respecto de los otros tres subgrupos. Por eso, el beneficio exhibido debe ser visto como algo posible, generador de hipótesis, sin lograr condición de certeza. De cualquier modo y, hasta tanto haya confirmación, los datos presentados pueden ayudarnos a estar más atentos a determinadas características de los pacientes, y a tomar decisiones en casos específicos.

Un registro sueco sugiere que el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 reduce la mortalidad en pacientes posinfarto agudo de miocardio

Andersson DP, Trolle Lagerros Y, Grotta A, Bellocco R, Lehtihet M, Holzmann MJ. Association between treatment for erectile dysfunction and death or cardiovascular outcomes after myocardial infarction. **Heart** 2017;103:1264-70. <http://doi.org/gbvvgx>

La disfunción eréctil (DE) es un marcador de riesgo para la incidencia de enfermedad cardiovascular, a la que suele preceder en 3-5 años; y, en pacientes con enfermedad establecida, es un marcador de peor evolución. Una duda habitual en médicos y pacientes respecto del empleo de las drogas usadas para tratar la DE es si imprimen mayor riesgo de eventos a los pacientes que acaban de sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM). Las respuestas se basan muchas veces en preconceptos o en una actitud defensiva ante la posibilidad de generar daño. Un estudio observacional sueco entrega datos interesantes que merecen ser discutidos.

Aprovechando el carácter nacional y obligatorio del registro de pacientes y de medicación prescrita y dispensada, los autores del estudio incluyeron a todos los hombres de 18 a 80 años que hubieran sido internados por primer IAM entre enero 2007 y diciembre 2013. Se excluyó a aquellos con IAM o algún procedimiento de revascularización previo, a los que tuvieran antecedentes de prostatectomía o cirugía de cáncer rectal antes de su IAM, y a los que hubieran recibido medicación para DE entre 2005 y la fecha del IAM. Se consideró expuestos a los que hubieran recibido al menos una prescripción de las drogas empleadas en Suecia para la DE (sildenafil, vardenafil y tadalafil, que son inhibidores de la fosfodioesterasa 5; y alprostadil, que tiene prostaglandina E1). Los puntos finales considerados fueron eventos mayores (hospitalización por IAM, insuficiencia cardíaca o revascularización), muerte de todas las causas, cardiovascular y no cardiovascular. También se investigó la incidencia de prostatectomía y cirugía de cáncer rectal. El seguimiento comenzó 30 días después de la fecha del IAM y concluyó al presentarse alguno de los eventos citados, o el 31 de diciembre de 2013 de no haber ocurrido ninguno.

De 43.145 pacientes incluidos 3068 (el 7,1%) fueron tratados pos-IAM con medicación para la DE. Comparados con el resto eran más jóvenes (medias de 61 vs. 64 años) y con menor prevalencia de comorbilidades. En

seguimiento medio de 3,3 años, la incidencia anual de mortalidad de todas las causas fue 1,43% vs. 3,45% en el otro grupo (HR ajustado por edad, comorbilidades y medicación concomitante 0,67, IC 95% 0,55-0,81). Fue significativa la reducción de muerte cardiovascular y no cardiovascular. No hubo diferencia significativa en la incidencia de IAM ni procedimientos de revascularización, pero sí en la de insuficiencia cardíaca (HR ajustado 0,60, IC 95% 0,44-0,82) y eventos mayores (HR ajustado 0,79, IC 95% 0,68-0,92).

Aunque el grupo etario entre 70 y 80 años fue el que recibió menos frecuentemente la prescripción (3,5%, frente a un 9,2% en los menores de 60 años y 8,5% en los que tenían entre 60 y 69 años), fue el que más se benefició. De hecho solo en este subgrupo se verificó una reducción significativa de la mortalidad, frente a cierta tendencia entre los 60 y 69 años y falta absoluta de diferencia en los más jóvenes. Fue también el grupo de mayores de 70 años el que presentó reducción significativa de la internación por insuficiencia cardíaca. La reducción de mortalidad se verificó con inhibidores de la fosfodiesterasa 5, pero no con alprostadil, y fue más notable cuanto mayor el número de prescripciones (reducción de 81% en la mortalidad para los que recibieron más de cinco prescripciones frente a 53% en los que recibieron entre dos y cinco, y 34% en los que solo recibieron una prescripción).

Las razones fisiopatológicas por las que eventualmente el uso de inhibidores de fosfodiesterasa 5 podría ser beneficioso en el contexto de pacientes pos-IAM son variadas: efecto antiisquémico, mejoría de las condiciones hemodinámicas, reducción de la rigidez arterial. Sin embargo, antes de caer en un entusiasmo exagerado debemos mencionar las potenciales limitaciones del estudio. No hay diagnóstico de DE en los pacientes, sino que el tratamiento es considerado como una señal de su presencia. En principio, es de suponer que no todos los pacientes con DE recibieron tratamiento: se considera para una población mayor de 60 años una prevalencia de, al menos, un 20%; la proporción que recibió tratamiento en este estudio fue el 7%. Se sabe que, en general, los pacientes con DE que reciben tratamiento específico son de mayor nivel socio-cultural y económico que los que no lo hacen. Si bien se ajustó el HR por edad y comorbilidades muchos factores de confusión residual, entre ellos los citados, pueden ser los responsables del mejor pronóstico. No conocemos tampoco las características del IAM, ni la presión arterial al momento de iniciar el tratamiento. Tal vez pacientes con DE, con IAM más extensos, más hipotensos, no son tratados, y es la hipotensión o la mala función ventricular el factor que predice peor evolución. Es el riesgo inherente a todo estudio observacional. Otro punto de interés es que los datos presentados no alcanzan, por lo que vemos, para sostener una conclusión definitiva. ¿Alcanzarán para llevar a cabo un estudio aleatorizado?