

JORGE THIERER

Comparación entre diferentes estrategias para prevenir la nefropatía inducida por contraste: Estudio PRESERVE

Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med* 2018;378:603-14. <http://doi.org/cnw3>

La nefropatía inducida por contraste (NIC) se define por el empeoramiento de la función renal que sigue a la administración de contraste yodado endovenoso en diferentes estudios de imágenes. Suele considerarse como valor de corte un incremento de la creatinina mayor del 25% o mayor de 0,5 mg/dl, que puede alcanzar el pico entre el tercer y el quinto día. Se ha señalado que la NIC se asocia a peor pronóstico. Se toman diferentes medidas para prevenirla. La administración de solución salina isotónica (SS) antes y después del procedimiento diagnóstico es la más frecuente, con un mecanismo de acción que apunta a la dilución del medio de contraste para atenuar su efecto tóxico directo y a reducir la activación del sistema renina angiotensina, que por vasoconstricción renal puede generar hipoxia medular y aumentar el riesgo de nefrotoxicidad. Pero diferentes protocolos aconsejan la infusión de bicarbonato de sodio (BS), bajo el supuesto de que la alcalinización de la orina puede disminuir el daño epitelial en los túbulos renales inducido por el contraste, o bien, la administración oral de N acetil cisteína (NAC), tomando en cuenta su capacidad de prevenir el efecto de las especies reactivas de oxígeno que se forman por efecto de las sustancias yodadas. Cada una de estas medidas ha demostrado en algunos estudios disminuir la incidencia de NIC, pero los resultados no han sido uniformes. Por otra parte, en general el punto final ha sido la variación de la creatinina, sin evidenciar un resultado clínico manifiesto en términos de reducción de eventos serios (empeoramiento sostenido de la función renal, necesidad de diálisis, muerte).

Para definir este punto se llevó a cabo el estudio PRESERVE, aleatorizado, con un diseño factorial 2x2, que comparó SS 0,9% (154 mmol/l) vs. BS 1,26% (150 mmol/l) y paralelamente NAC vs. placebo. Quedaron definidos de esta manera 4 grupos: SS-NAC, SS-placebo, Bic-NAC y BIC-placebo. Se llevó a cabo en 53 centros en Estados Unidos, Australia, Malasia y Nueva Zelanda. Incluyó pacientes que se fueran a realizar una angiografía, coronaria o no, y que presentaran según la fórmula MDRD un filtrado glomerular entre 15 y 44,9 ml/min/1,73 m² o entre 45 y 59,9 ml/min/1,73 m² si, además, eran diabéticos. Se excluyó a los cuadros de emergencia y a los que presentarían inestabilidad en

los valores de creatinina, definida como una variación mayor o igual al 25% en los últimos 3 días.

En la comparación entre SS y Bic se estableció una velocidad de infusión de 1-3 ml/kg/h en una a 12 horas previas a la angiografía, a discreción de los médicos tratantes, para totalizar 3 a 12 ml/kg; 1-1,5 ml/kg/h durante el procedimiento y 1-3 ml/kg/h en 2 a 12 horas luego de este, para totalizar 6 a 12 ml/kg. En la comparación entre NAC y placebo, se indicó 1200 mg una hora antes, 1200 mg en la hora posterior y luego 1200 mg cada 12 horas en los 4 días siguientes. El punto final fue la combinación de muerte, necesidad de diálisis (a 90 días del procedimiento) o empeoramiento sostenido de la función renal (aumento de la creatinina mayor o igual al 50% respecto del valor basal, confirmado en una segunda medición a 14 días) evaluado a 90-104 días del procedimiento. Entre los puntos finales secundarios, se contaron los componentes individuales del punto final primario, y la incidencia de NIC definida como señalamos al inicio de este comentario. Se consideró que 7680 pacientes serían necesarios para contar con un poder de 90% para demostrar una reducción del punto final primario del 8,7% al 6,5% con cualquiera de las intervenciones exploradas.

El estudio se inició en febrero de 2013 y, en marzo de 2017, cuando habían sido incluidos 4993 pacientes, tras realizarse un análisis interino, se decidió suspenderlo por futilidad, al no encontrarse hasta el momento ninguna evidencia de reducción significativa de eventos con ninguna de las estrategias. La edad media de los pacientes fue de 69,8 años, el 93,6% eran hombres y el 81% diabéticos. La mediana de creatinina era 1,5 mg/dl y la de filtrado glomerular 50,2 ml/min/1,73 m². En poco más del 90% se realizó una angiografía coronaria, y en el 28,5% una angioplastia. Los medios de contraste utilizados fueron de baja osmolaridad o isoosmolares, que son los que aseguran menos incidencia de NIC, y la mediana de volumen de medio de contraste fue de 85 ml. El volumen infundido en la comparación SS vs. BS tuvo valores medianos de 344 ml antes, 114 ml durante y 570 ml luego de la angiografía, similares en ambos grupos. El 81% de los pacientes adhirió al régimen de NAC o placebo. El punto final primario aconteció en el 4,4% de los pacientes con BS vs. 4,7% con SS (p NS), y en el 4,6% con NAC vs. 4,5% con placebo (p NS). La NIC se presentó en el 9,5% de los pacientes con BS vs. 8,3% con SS (p NS), y en el 9,1% con NAC vs. 8,7% con placebo (p NS). No hubo interacción entre BS y NAC.

El estudio PRESERVE tiene dos méritos indudables: es un estudio de grandes dimensiones y exploró un punto final clínico, más allá de las determinaciones bioquímicas usuales que se usan para definir NIC. Es

un estudio que, además, incluyó pacientes con algunas de las características que nos hacen temer que el fenómeno se produzca: aquellos con disfunción renal basal, añosos y diabéticos. En ese sentido, su representatividad es indudable. Tal vez podemos formular el reparo de que la tasa de intervención fue baja, lo cual va de la mano de una cantidad de contraste relativamente escasa, habida cuenta de que, en general, se señala incremento del riesgo cuando el volumen supera los 100 ml. De igual modo, no contamos con el dato de cuántos tenían disfunción ventricular, y cuál fue la prevalencia de compromiso hemodinámico al momento del estudio. Aunque pudiera alguien sostener que la evidencia no es definitiva porque fue suspendido precozmente, la cantidad de pacientes incluidos y la falta clara de diferencia a favor de cualquiera de las estrategias parece un dato concluyente. Si bien no faltará quien sostenga que hay subgrupos delimitados en los que una estrategia pudiera ofrecer mejores resultados, se torna difícil suponer que en el futuro haya otro estudio con punto final clínico y cantidad suficiente de pacientes. El empleo de SS es lo recomendado, en general, por las guías de práctica. Aunque pueden leerse los resultados de este estudio como una convalidación de este punto, no es menos cierto que con el empleo de BS se dio una evolución similar, por lo que no apreciamos ventaja para ninguno de ambos expansores. Sí es claro que el uso de NAC en este contexto parece una intervención con poco sentido.

Estudio CASTLE AF: ¿Puede ofrecer mejoría pronóstica la ablación por catéteres de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca?

Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018;378:417-27. <http://doi.org/cnw2>

La fibrilación auricular (FA) y la insuficiencia cardíaca (ICC) son patologías que suelen coexistir. Cada una de ellas ensombrece el pronóstico de la otra. En el contexto de la ICC con FA, se realizaron algunos estudios, el más importante de ellos el AF-CHF, que no pudieron demostrar que una estrategia de control del ritmo fuera superior a una basada en control de la frecuencia cardíaca. Se ha dicho que parte de la explicación de este fenómeno debe radicar en que los fármacos empleados para controlar el ritmo (amiodarona por ejemplo) tienen a su vez efectos adversos y que su eficacia decrece con el paso del tiempo, de manera que hay reaparición de la arritmia. Ya hace años se ha sumado a la estrategia de control de ritmo el tratamiento basado en el uso de catéteres, con la ablación de la FA. Ha habido una serie de estudios pequeños, con pacientes seleccionados, en los que la ablación de la FA ha generado incremento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y mejoría sintomática, pero faltaba evidencia firme sobre mejoría de puntos finales de mayor significación.

El estudio CASTLE AF seleccionó pacientes con ICC, FEVI menor o igual al 35%, en clase funcional II a IV, con FA paroxística o persistente y que rechazaran tratamiento antiarrítmico con fármacos, o bien, en los que este hubiera fracasado o generara efectos adversos de significación. Para asegurar un contralor adecuado de su evolución en el seguimiento, debían tener colocado un cardiodesfibrilador solo o combinado con resincronizador que permitiera monitorizar diariamente el ritmo cardíaco y detectar la recurrencia de FA. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en relación 1:1 a ser tratados con fármacos (con objetivo de control de ritmo o frecuencia a elección del médico tratante) o a ser sometidos a aislamiento de venas pulmonares (con lesiones adicionales según su entender) para lograr la ablación de la arritmia. En la rama de tratamiento médico (TM) cuando se optó por control de frecuencia se impuso un objetivo de 60-80 latidos/minuto en reposo y 90-115 en actividad moderada. En la rama ablación, los operadores debían tener una experiencia de, al menos, 50 procedimientos previos. No se realizó ablación en pacientes con trombo en la orejuela de la aurícula izquierda hasta que esto no se hubiera resuelto. En todos los casos, se administró warfarina por 6 meses luego del procedimiento. Tras el enrolamiento en el estudio cada paciente pasó por una fase de *run in* de 5 semanas durante la cual se ajustó el tratamiento de la ICC. Se definió como recurrencia a la aparición en el seguimiento de una FA de al menos 30 s en el monitoreo del dispositivo. El punto final primario del estudio fue un compuesto de muerte u hospitalización por IC. Se planteó que el estudio finalizaría cuando se hubieran producido 195 eventos, y que habría previamente análisis interinos cuando hubieran sucedido los primeros 65 y 130 eventos. Se consideró que habría así un poder del 80% para detectar una diferencia significativa con una reducción de riesgo del 33% en la rama ablación respecto de la rama TM. Se planeó un análisis por intención de tratar modificado, en el que no se consideraban los eventos producidos durante la fase de *run in*, y en la que en las primeras 12 semanas posprocedimiento solo se consideraban las muertes, pero no las internaciones.

El estudio se inició en enero de 2008, y se llevó a cabo en Europa, EE. UU. y Australia. Hasta enero de 2016, habían sido considerados para inclusión 3013 pacientes, de los cuales 398 fueron enrolados y solo 363 (el 12%) fueron efectivamente incluidos tras las 5 semanas de *run in* (179 en la rama ablación, 184 en la rama TM). Como la tasa de inclusión era muy escasa, cuando se habían producido solo 133 eventos se decidió suspender el estudio. Hasta ese momento la mediana de seguimiento en los dos grupos había sido ligeramente superior a los 3 años. La mediana de edad fue 64 años; la FEVI mediana, 32%. Casi el 60% estaba en CF II y un 28%, en CF III. Pese a los criterios de inclusión había un 11% en CF I, y menos del 2% en CF IV. En el 46% de los casos, el tratamiento con amiodarona no había

sido eficaz, en el 13% había generado efectos adversos de significación y, en el resto de los casos, había habido negativa del paciente a recibirla.

En la rama ablación, esta se llevó a cabo efectivamente en el 84,4% (promedio de 1,3 procedimientos por paciente; en el 24,5%, fue necesario repetir el procedimiento en el seguimiento) y el resto cruzó a TM. De los pacientes en la rama TM se empleó estrategia de control de frecuencia en el 70% de los casos y de ritmo en el 30% restante. En el seguimiento, un 9,8% cruzó a la rama ablación. El punto final primario se produjo en el 28,5% en la rama ablación y en el 44,6% en la rama TM (HR 0,62, IC 95% 0,43-0,87). Hubo reducción significativa de la mortalidad total (13,4% vs. 25%), de la mortalidad cardiovascular (11,2% vs. 22,3%) y de la hospitalización por ICC (20,7% vs. 35,9%). A 5 años, hubo un aumento mediano de la FEVI en la rama ablación de 8 puntos, frente a 0,2 en la rama TM, y la proporción de pacientes en ritmo sinusal era de 63,1% vs. 21,7% ($p < 0,001$).

Si bien, como mencionamos, estudios previos habían demostrado beneficio con la ablación por catéteres de la FA en pacientes con IC, este es el primero en mostrar ventaja clínica evidente. A la ya evidenciada mejoría de la FEVI (casi 8 puntos de mejoría), CASTLE AF suma una reducción significativa de la mortalidad a la mitad, y casi otro tanto del riesgo de internación por IC. ¿Cuáles son los datos que nos hacen dudar sobre la posibilidad de generalizar los hallazgos? El estudio seleccionó pacientes en quienes el tratamiento médico con la mejor droga disponible hubiera fracasado o hubiera sido rechazado por estos. Y a ello debemos sumar que seguramente fueron incluidos aquellos en los que el procedimiento invasivo se juzgó factible, por razones que no son claramente explicitadas. Si a juicio de los electrofisiólogos intervinientes por razones anatómicas o clínicas se hubiera entendido que la ablación contaba con poca probabilidad de éxito, seguramente el paciente no hubiera sido adjudicado aleatoriamente. Como en todo estudio aleatorizado, solo se incluyen aquellos pacientes en los que a priori la probabilidad de éxito luce similar entre las estrategias por comparar. Por ello debe remarcar que en 8 años solo fueron incluidos menos de 400 pacientes, apenas el 12% de los inicialmente considerados. Es de lamentar que no conozcamos las diferencias entre la minoría que fue incorporada en el estudio y aquellos que no. No sabemos, por otra parte, qué tratamiento médico se empleó en forma concomitante en ambas ramas, y de qué manera jugó en la determinación pronóstica. Como el estudio no fue ciego, podemos suponer que la tasa de cointervención puede haber diferido. De cualquier manera, el mensaje del ensayo es que en pacientes claramente seleccionados y en manos expertas, la ablación por catéteres de la FA en el contexto de la IC es una opción para considerar, y que puede ser claramente ventajosa respecto del TM.

La importancia del tratamiento médico óptimo en la enfermedad coronaria estable de bajo riesgo: Estudio ORBITA

Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:31-40. <http://doi.org/gctx2p>

En el tratamiento de la angina crónica estable es creencia extendida que la angioplastia coronaria (ATC) asegura alivio sintomático completo. Estudios previos (sobre todo el COURAGE) sugirieron que en pacientes con lesión de un vaso el tratamiento médico (TM) se asocia con una evolución similar a la que la que ofrece la ATC en lo referente a infarto de miocardio (IAM) y muerte. Pero el concepto de que el alivio de la isquemia será mayor con la ATC persiste.

Como los estudios que compararon ATC con TM no fueron ciegos, sin embargo, no puede excluirse que la intervención percutánea, más allá de su efecto real al tratar la lesión coronaria y aumentar el aporte de oxígeno, no tenga cierto efecto placebo. Esto es, que el solo hecho de haber sido intervenido genere en el paciente una sensación de mejoría. Para demostrar que la realización de la ATC implica también efecto placebo, debería llevarse a cabo una angiografía coronaria y realizar efectivamente una ATC en algunos de los pacientes y no practicarla en otros. Lógicamente el paciente y los médicos que sigan al paciente deberían ignorar si se llevó a cabo la intervención o no, y sería óptimo que hubiera una objetivación de la existencia de isquemia en el seguimiento. Un estudio con este diseño podría parecer irrealizable por razones éticas. Sin embargo, los autores del estudio ORBITA lo pusieron en juego, y los resultados alcanzados son más que interesantes.

El estudio ORBITA fue aleatorizado y llevado a cabo en 5 centros del Reino Unido. Se seleccionaron pacientes de 18 a 85 años, con angina o síntomas equivalentes, y lesión de 1 vaso con, al menos, una lesión mayor o igual a 70% pasible de ser sometida a ATC. Se excluyeron pacientes con lesión en otros vasos mayores o iguales al 50%, lesión de tronco de coronaria izquierda u oclusión total crónica, síndrome coronario agudo, antecedente de cirugía de revascularización miocárdica, enfermedad valvular grave, disfunción ventricular o hipertensión pulmonar grave, o contraindicaciones para recibir endoprótesis liberadoras de droga.

En la etapa de enrolamiento, se definió la gravedad de la angina, se midieron frecuencia cardíaca y tensión arterial, se administraron cuestionarios de calidad de vida. Hubo luego una etapa de optimización del TM de la angina estable de acuerdo con las guías y la clínica del paciente que duró 6 semanas, tras lo cual se repitieron las determinaciones iniciales sumando un ecocardiograma con dobutamina y una prueba car-

diopulmonar de consumo de oxígeno. Se llevó a cabo (con el paciente sedado y con auriculares a través de los cuales escuchaba música) la angiografía (acceso radial o femoral) con medición de reserva fraccional de flujo (RFF), y allí se lo adjudicó aleatoriamente a que se practicara la ATC o no. Los médicos operadores no conocieron los resultados de la medición de la RFF. Todos los pacientes fueron pretratados con doble antiagregación, que continuó hasta el final del estudio. Siguió al procedimiento una segunda fase de 6 semanas doble ciego, en que ni los médicos de seguimiento (diferentes de los que llevaron a cabo la angiografía) ni los pacientes supieron si efectivamente se llevó a cabo la ATC o no. En la visita final, se repitieron todas las determinaciones y estudios previos a la angiografía. Se planteó que la realización de la ATC se traduciría, respecto del procedimiento placebo, en un incremento del tiempo de ejercicio medido en la prueba cardiopulmonar de 30 s. Doscientos pacientes serían necesarios para, con un poder del 80%, demostrar ese efecto.

Entre 2013 y 2017, fueron considerados 368 pacientes, de los cuales 230 fueron enrolados y 200 fueron finalmente asignados aleatoriamente, 105 a ATC y 95 a placebo. Al inicio del estudio, el número promedio de drogas antianginosas fue cercano a 1; tras la fase de optimización ascendió a casi 3 y se mantuvo así hasta el final del estudio. Más del 95% de los pacientes recibieron doble antiagregación y estatinas; un 91%, calcio antagonistas; y un 78%, betabloqueantes. La arteria comprometida fue la descendente anterior en el 69% de los casos; la coronaria derecha, en el 16%; y la circunfleja o ramas menores, en el resto. La media de área de estenosis fue del 84%, y la media de RFF 0,69. En la rama ATC, la RFF subió a 0,90 luego del procedimiento. En todos los casos, se implantaron endoprótesis liberadoras de drogas.

En la visita final, y al comparar los resultados de los estudios con los previos al procedimiento, no se observó ninguna diferencia significativa. El tiempo de ejercicio aumentó en promedio 28,4 segundos en la rama ATC y 11,6 s en la rama placebo (p NS), de manera que la diferencia no alcanzó los 30 s previstos. Tampoco hubo diferencia en el consumo de O₂ pico, en el tiempo al primer mm de infradesnivel del ST y menos aún en la frecuencia o estabilidad de la angina.

El estudio ORBITA es el primer estudio aleatorizado de ATC comparado con placebo. Su diseño llama la atención, y los autores se muestran complacidos al respecto, si bien podemos recordar que ha habido aproximación semejante en otros campos: estudios con marcapasos en el contexto de la miocardiopatía hipertrófica (en los que en un grupo el dispositivo es activado y en el otro no), y el estudio SIMPLICITY 3 en que se testeó la denervación renal para el tratamiento de la hipertensión refractaria, y en el que el grupo control fue sometido a arteriografía renal sin que los pacientes supieran si efectivamente se los había intervenido o no (a este tipo de control se lo denomina “sham”, término que significa ‘falso’, ‘ficticio’, ‘fingido’). Un momento

esencial del estudio ORBITA es para nosotros el de las 6 semanas previas a la aleatorización, aquellas en la que se optimizó el tratamiento médico. Se triplicó el número de drogas empleadas, y eso, a la luz de los resultados, tuvo un efecto notable. Tanto, que la realización de la ATC no alcanzó luego a mejorar significativamente los resultados. En este sentido se enriquece nuestra comprensión de la fisiopatología de la angina de pecho, y se refuerza el rol de la demanda miocárdica de oxígeno. El tiempo de seguimiento corto hace deseable conocer cómo evolucionaron ambas ramas de tratamiento más allá del fin del estudio, y si las diferencias siguieron siendo tan exiguas. ¿Pierde su lugar la ATC en el tratamiento de la enfermedad coronaria estable? Claro que no. En principio, las guías de práctica han reservado a la ATC un lugar cuando fracasa el TM. Y, desde ya, que el estudio se llevó a cabo en pacientes en los que tal vez no tuviera la ATC mucho más para ofrecer. Eran pacientes de bajo riesgo. Estos resultados no aplican a pacientes con lesión de más de más de 1 vaso con síntomas graves o isquemia extensa pese al mejor TM, a aquellos con disfunción ventricular o, desde ya, con cuadros agudos. Son sí una señal de atención para reforzar la atención que debe prestarse al TM completo antes de embarcarnos en procedimientos invasivos.

Un metaanálisis de enormes proporciones confirma que es falso que fumar poco implique bajo riesgo cardiovascular

Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovic D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. **Br Med J** 2018;**360**;j5855. <http://doi.org/cjvg>

Es creencia extendida entre los fumadores que un consumo reducido de cigarrillos es tolerable, y que, más aún, prácticamente no entraña riesgo. Así, las frases “Apenas fumo, menos de 5 cigarrillos día”, o “Solo 1 después de almorzar o cenar” aparecen habitualmente en la consulta médica, como una especie de salvoconducto que les permite continuar con el hábito, bajo la mirada muchas veces tolerante del médico tratante. Un metaanálisis británico rebate prolijamente esta creencia.

Se realizó una revisión sistemática de artículos publicados en inglés entre 1946 y 2015 que reportaran la asociación entre consumo de cigarrillos y la incidencia de enfermedad coronaria (EC) y accidente cerebrovascular (ACV), en estudios prospectivos de cohorte. Debían haber reportado al menos 50 eventos y haberse llevado a cabo en población predominantemente sana. Los sujetos de observación debían poder ser clasificados en una categoría de nunca fumadores y, al menos, 3 categorías de fumadores de acuerdo con el consumo. Debía poderse discriminar la información para hombres y mujeres, o ser posible al menos ajustar por edad y sexo. La medida de interés fue el riesgo aparejado por fumar 1, 5 o 20 cigarrillos diarios respecto de

no fumar; y el porcentaje de riesgo que implica fumar 1 o 5 respecto de fumar 20. Por ejemplo, si fumar 1 cigarrillo día aumenta el riesgo un 30% y fumar 20 lo hace un 80%, el riesgo que implica fumar uno respecto de fumar 20 será de $30\% / 80\% = 37,5\%$.

El metaanálisis se basó en 55 publicaciones referidas a un total de 141 cohortes diferentes. En los estudios que reportaron el riesgo para EC en hombres, el RR para aquellos que fumaban 1 cigarrillo fue 1,48 (IC 95% 1,30-1,69); para los que fumaban 5 fue 1,58 (IC 95% 1,39-1,80) y para los que fumaban 20 fue 2,04 (IC 95% 1,86-2,24). Fumar un cigarrillo diario implicó una mediana de 46% del riesgo que trae aparejado fumar 20; y fumar 5, una mediana del 57% del riesgo que implica fumar 20. En los estudios que informaron el riesgo en mujeres, fumar 1, 5 o 20 cigarrillos diarios representó RR para EC de 1,57, 1,76 y 2,84, respectivamente. El riesgo de fumar 1 o 5 cigarrillos fue el 31% y el 46% del riesgo que implica fumar 20 cigarrillos por día. Como vemos, el riesgo aparejado por fumar cualquier cantidad fue mayor para las mujeres que para los hombres. En los estudios que no discriminaron riesgo en hombres y mujeres, el consumo de 1 o 5 cigarrillos diarios representó el 53% y el 61% del riesgo que supone fumar 20 cigarrillos, respectivamente. Mientras en los hombres la relación fue disminuyendo con la edad (el riesgo que apareja fumar 1 cigarrillo diario respecto de fumar 20 fue del 35% a los 45 años y del 20%, a los 65), en las mujeres sucedió lo contrario, con cifras de 11% y 36%, respectivamente.

Cuando se exploró el punto final ACV los resultados fueron similares. En hombres el RR fue 1,25 para 1 cigarrillo diarios y 1,64 para 20; en mujeres 1,31 y 2,16. Esto es que en ambos casos el riesgo que implica fumar 1 estuvo por encima del 30% del riesgo que trae fumar 20.

Vale destacar la cantidad de observaciones en cada uno de los casos: en el caso de los hombres poco más de 3 millones de participantes en los estudios sobre EC y 3 millones y medio en los estudios sobre ACV; en el caso de las mujeres 2,5 y 3,8 millones, respectivamente.

Si hubiera una relación lineal del consumo de cigarrillos con el riesgo cardiovascular, fumar un cigarrillo diario debiera representar un 5% del riesgo que entraña fumar 20. Como vemos en este metaanálisis, bien lejos se está de este supuesto. El "inocente" consumo de 1 o 5 cigarrillos diarios implica gran parte del riesgo aparejado por el consumo de la mágica cifra de 20 (el atado diario). Y es que los componentes del cigarrillo implican un efecto agudo tal sobre el endotelio, con lesión, disfunción, vasoconstricción y agregación plaquetaria, que una mínima exposición es suficiente para incrementar sensiblemente la incidencia de eventos. Algunos datos para remarcar: el riesgo proporcional fue mayor en las mujeres. Por menor prevalencia de los otros factores de riesgo, es entendible que en ellas la diferencia sea mayor en las que no fuman y las que lo hacen, aunque el consumo sea escaso. De igual modo, remarcan los autores, el riesgo que trae aparejado

el tabaquismo viene aumentando respecto de los no fumadores en los últimos años. Ello puede deberse a que en la categoría de no fumadores debía estar, sin embargo, presente años atrás el tabaquismo pasivo; de manera que la relación de riesgo entre fumadores y no fumadores (porque en estos últimos había de cualquier manera exposición al tabaco debía ser menos fuerte). Con las medidas de limitación del tabaquismo en los espacios públicos, la diferencia entre fumadores y no fumadores se hace más evidente. Podemos lamentar que no sea este un metaanálisis de datos individuales, y que no conozcamos, por ende, el número real de cigarrillos diarios que fuma cada individuo, lo cual llevó a categorizar el dato, pero los resultados son contundentes y diferentes análisis estadísticos llevados a cabo por los autores confluyen en medidas de asociación similar. Tampoco, y por la misma razón, contamos con el tiempo de exposición en cada una de las observaciones, si bien este es un dato muy fuertemente correlacionado con la edad. En conclusión, debemos nosotros y los pacientes extremar las medidas para asegurar el abandono del hábito si se quiere realmente disminuir el riesgo. Ningún cigarrillo es poco.

Tres publicaciones sobre el papel de la troponina en diferentes contextos clínicos

Las troponinas I (TnI) y T (TnT) son proteínas que forman parte del aparato contráctil de los cardiomiocitos. El aumento de su concentración plasmática es parte esencial del diagnóstico y del algoritmo de tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Pero más allá de este contexto, innumerables publicaciones han mostrado la utilidad del biomarcador en población general, ancianos, portadores de patología cardiovascular crónica e, incluso, en condiciones extracardíacas en pacientes hospitalizados o ambulatorios. Y resulta que siempre incluso pequeñas elevaciones suelen asociarse a peor evolución. Presentamos 3 estudios que contribuyen a entender la utilidad de la medición y, como siempre, generan nuevos interrogantes.

a) Insuficiencia cardíaca crónica

Aimo A, Januzzi JL, Jr., Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S, et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation* 2018;137:286-97. <http://doi.org/cnwz>

Como sabemos en el contexto de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) puede haber elevación de los valores de troponina, que a diferencia de lo que sucede en los síndromes coronarios es de menor cuantía, pero más sostenida. Se atribuye dicho aumento a daño de membrana, necrosis, apoptosis o autofagia celular, por activación neurohormonal, inflamación o isquemia. Un metaanálisis recientemente publicado ayuda a cuantificar el valor pronóstico de la elevación de las troponinas en los pacientes con ICC.

Comprendió publicaciones en inglés en las que se hubieran incluido pacientes con ICC que tuvieran

determinación de TnI o TnT y de los que se contara con datos de su pronóstico en seguimiento alejado. Se requirió de los autores de cada publicación que entregaran las bases de datos para poder hacer metaanálisis de datos individuales. Fueron incluidos 10 estudios con 9289 pacientes, todos con determinación de TnT (límite de detección de 3 ng/L y valor normal hasta 14 ng/L) y solo el 2% con medición adicional de TnI. Por eso el análisis se centró en el valor pronóstico de la TnT, para 3 puntos finales: muerte de todas las causas, muerte cardiovascular e internación por insuficiencia cardíaca. Por la distribución no normal de los valores de troponina y de NT pro-BNP se trabajó con el logaritmo en base 2 de ambos biomarcadores, ya que la transformación logarítmica permite obtener distribuciones gaussianas y, por lo tanto, asumir relación lineal con la evolución. Se definieron 2 modelos pronósticos: uno con sexo, edad, etiología, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), filtrado glomerular y logaritmo de NT pro-BNP, y un segundo modelo que a las variables anteriores sumó el logaritmo de la TnT.

Los pacientes tenían edad promedio de 66 años, el 60% tenía etiología isquémica y el 85% FEVI menor del 40%. La mediana de TnT fue mayor cuanto más alta la FEVI: 15 ng/L en aquellos con FEVI menor del 40%, 18 ng/L en aquellos con FEVI 40-49% y 22 ng/L en aquellos con FEVI mayor o igual al 50%. La mediana de seguimiento fue de 2,4 años. Cada aumento de una unidad en el logaritmo en base 2 de la TnT se asoció a un HR ajustado de 1,48 (IC 95% 1,41-1,55) para mortalidad total, 1,40 (IC 95% 1,33-1,48) para mortalidad cardiovascular y 1,43 (IC 95% 1,36-1,49) para hospitalización por insuficiencia cardíaca. Hubo 9 variables predictoras a su vez de los valores de TnT, las 3 más importantes la edad, el logaritmo de NT pro-BNP y el filtrado glomerular. De cualquier manera, la variación de esas 9 variables explicó solo el 44% de la variación de los valores de TnT. El modelo pronóstico con TnT respecto de aquel sin TnT tuvo mejor poder discriminativo, con mayor área bajo la curva ROC: 0,744 vs. 0,715 para mortalidad total, 0,735 vs. 0,711 para mortalidad cardiovascular y 0,697 vs 0,664 para hospitalización por insuficiencia cardíaca. El mejor valor de corte para discriminar pronóstico fue 18 ng/L para mortalidad total, 16 ng/L para mortalidad cardiovascular y 15 ng/L para hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Este metaanálisis, valioso por tratarse de datos individuales, confirma el rol pronóstico de la troponina en el contexto de la ICC y permite vincular su incremento con el de la progresión del cuadro. De hecho el aumento no predice solo mortalidad, sino también internación. Es de lamentar que a la hora de referirse a mortalidad no pueda definir la forma de muerte: algunas publicaciones han señalado que el incremento de la troponina implica también riesgo incrementado de muerte súbita, más allá de lo más fácilmente comprensible, la muerte por progresión. Llama, sin embargo, la atención la similitud de los puntos de corte para discriminar riesgo de muerte y de internación, lo cual remarca la vinculación

entre ambos puntos finales y contribuye a sostener la idea de que fundamentalmente se predice muerte por progresión. Un valor de 18 ng/L es para los autores el mejor como un punto de corte uniforme y fácilmente recordable para todos los eventos. Interesante es también remarcar que pese a todo el esfuerzo estadístico no puede definirse ni siquiera la mitad de la fuente de variación de los valores, y señalar cuánto debemos avanzar para desentrañar la fisiopatología del aumento. El pronóstico de los pacientes con ICC responde a gran cantidad de causas. No nos parece que la determinación de troponina sea imprescindible para aproximarnos a este, pero sí que es una herramienta que agrega claramente información si podemos disponer de ella.

b) Pacientes con síndrome coronario agudo y disfunción renal

Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, Chapman AR, Gallacher P, Lee KK, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Risk Stratification of Patients With Renal Impairment Presenting With Suspected Acute Coronary Syndrome. **Circulation** 2018;137:425-35. <http://doi.org/cnwz>

Diferentes publicaciones han señalado que en distintos cuadros clínicos en los pacientes con disfunción renal (DR) los valores de troponina suelen estar más elevados que en su contraparte con función renal normal. Este fenómeno puede conspirar contra la especificidad de la determinación para diagnosticar o pronosticar en el contexto del síndrome coronario agudo. En un nuevo estudio sobre el particular, fueron considerados los pacientes que entre 2013 y 2014 se presentaron con sospecha de síndrome coronario agudo a la guardia de 2 hospitales de Edimburgo y en quienes se hizo al menos 1 determinación de TnI. Se excluyó del análisis a los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. El reactivo empleado tiene un límite de detección de 1,2 ng/L, y se asume un valor correspondiente al percentil 99 de 16 ng/L en las mujeres y 34 ng/L en hombres. Valores por encima son considerados patológicos. Sobre la base de la creatinina, se definió el filtrado glomerular empleando la fórmula MDRD. Valores de filtrado por debajo de 60 ml/min/1,73 m² fueron considerados DR. Sobre la base del cuadro clínico, los pacientes con elevación de la TnI fueron definidos como afectados por infarto agudo de miocardio (IAM) tipo 1 cuando se interpretó que era debido a accidente de placa; IAM tipo 2, cuando se interpretó debido a aumento de la demanda o disminución del aporte de oxígeno; o lesión, cuando la elevación de TnI no se acompañó de clínica de isquemia. Se consideró el comportamiento diagnóstico y pronóstico de la TnI en valores de 5 ng/L (que asegura un valor predictivo negativo, VPN, de 99,6%) y en valores por encima del percentil 99, para explorar el valor predictivo positivo (VPP).

De 4276 pacientes en quienes se dispuso de, al menos, un dato de creatinina, 904 (el 19%) presentó DR, en el 85% de los casos con FG entre 30 y 59 ml/

min/1,73 m². Los pacientes con DR eran más añosos, con mayor proporción de mujeres y mayor prevalencia de factores de riesgo coronario, excepto tabaquismo. Estaban más frecuentemente medicados con antiagregantes, betabloqueantes y estatinas. La incidencia de IAM y las mediciones de TnI fueron significativamente diferentes a lo que sucedió entre los pacientes con función renal normal.

Entre los pacientes con DR, presentó un IAM tipo 1 el 23%; y un IAM tipo 2, el 7%. Solo el 17% tuvo TnI menor de 5 ng/L. Entre estos pacientes, poco más del 1% presentó un IAM tipo 1 o IAM tipo 2 o muerte a 30 días (sensibilidad 98,3%, VPN 99,3%). Tuvo un valor por arriba del percentil 99 el 40% de los pacientes con DR, pero la determinación no fue muy específica, apenas el 70,9%, con un valor predictivo positivo para IAM tipo 1 de solo el 50%.

En cambio, entre los pacientes sin DR, presentó un IAM tipo 1 el 12% de los pacientes, y un IAM tipo 2, el 3%. Presentó un valor de TnI menor de 5 ng/L el 56% y, en este subgrupo, solo en el 0,3% se diagnosticó IAM (sensibilidad 98,8%, VPN 99,8%). Tuvo un valor por arriba del percentil 99 el 15% de los pacientes, y la determinación fue más específica que en el caso anterior, 92,1%, con un valor predictivo positivo para IAM tipo 1 de 62,4%.

En el 46% de los pacientes, hubo más de una determinación de TnI. Entre los pacientes con DR, combinar un primer valor mayor que el percentil 99 más un delta del 20% del segundo valor respecto del primero aumentó la especificidad a casi el 80%, pero a costa de disminuir la sensibilidad. Entre los pacientes sin DR, este procedimiento no incrementó la especificidad y sí redujo la sensibilidad. En ambos grupos de pacientes, el haber presentado valores elevados de TnI implicó riesgo incrementado de eventos al año, pero la repercusión fue mayor en los pacientes con DR (24% vs 10%, HR ajustado 2,19, IC 95% 1,54-3,11). La repercusión de incrementos de la troponina por debajo del percentil 99 también implicó mayor riesgo en los pacientes con DR: por cada duplicación de los valores, HR ajustado de 2,62 frente a 1,42 en aquellos con función renal normal.

El primer punto que merece considerarse es el que tiene que ver con el mal pronóstico que implica la DR: el doble de la incidencia de IAM tipo 1 y 2 respecto de aquellos con función renal normal. Contribuyen a explicar este fenómeno diferentes razones. Los pacientes con DR tienen mayor prevalencia de factores de riesgo, y debemos sumar a ello más activación neurohormonal, inflamación, disfunción endotelial y mal nutrición. Es en ellos mayor la prevalencia de anemia, que contribuye a explicar sobre todo la mayor incidencia de IAM tipo 2 frente a un incremento de la demanda miocárdica de O₂. Ahora bien, como vemos, los valores de troponina en ellos son mayores, y escasean los pacientes con valores bajos: solo 1 de cada 5 presentó en este estudio TnI menor de 5 ng/L, frente a más de la mitad de los pacientes con función renal normal. Y si bien se vincula con mayor incidencia de IAM entre los pacientes con

DR, no olvidemos que un 70% de ellos no tenía IAM. Por ello es que la especificidad para el diagnóstico de IAM fue solo del 70% y el VPP similar al de arrojar una moneda: 50%. Dos determinaciones pueden en este contexto mejorar algo la especificidad, pero a costa de disminuir sensibilidad. Debemos remarcar que esta elevación de troponina que atribuimos a la disfunción renal y que no es IAM no es por ello inocua: implica como decíamos más extensión de enfermedad vascular y metabólica y tiene también valor pronóstico, aunque no requiera coronariografía de urgencia. ¿Podrá mejorarse la especificidad de la medición en pacientes con DR para el diagnóstico de IAM? Algunas publicaciones señalan que en pacientes estables la TnI circula como fragmentos muy pequeños, mientras que frente a un cuadro coronario agudo se liberan a la circulación fragmentos íntegros de mayor tamaño. Habrá que ver si avances en la determinación ayudan en la distinción, pero, mientras tanto, sepamos que la elevación de la troponina no es un fenómeno que debemos pasar por alto en el paciente con DR.

c) Troponina y estilo de vida saludable

Fretz A, McEvoy JW, Rebholz CM, Ndumele CE, Florido R, Hoogeveen RC, et al. Relation of Lifestyle Factors and Life's Simple 7 Score to Temporal Reduction in Troponin Levels Measured by a High-Sensitivity Assay (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). **Am J Cardiol** 2018;121:430-6. <http://doi.org/gc56wc>

Valores apenas elevados de troponina no alcanzan a diagnosticar síndrome coronario agudo, pero pueden implicar daño miocárdico sutil y persistente. De hecho, como mencionamos, en pacientes añosos aparentemente libres de enfermedad cardiovascular, pequeñas elevaciones señalan peor pronóstico. Una publicación reciente del estudio ARIC sugiere que variaciones en el estilo de vida pueden contribuir a disminuir la troponina.

ARIC fue un estudio prospectivo de cohorte que se llevó a cabo en 4 comunidades de los Estados Unidos, y reclutó personas de entre 45 y 64 años. El estudio comenzó en 1987 y el seguimiento concluyó entre 2011 y 2013. En las visitas 2 (1990 a 1992) y 4 (1996 a 1998), entre las determinaciones de rutina se midió TnT de alta sensibilidad (hsTnT). Para esta publicación y en forma retrospectiva sobre la base de la información disponible se calculó paralelamente el puntaje LS7, difundido por American Heart Association en 2011, y que permite definir condiciones favorables metabólicas y del estilo de vida basados en la dieta, el índice de masa corporal, la actividad física, la glucemia, la tensión arterial, el colesterol y el tabaquismo. Cada uno de estos componentes asume un puntaje entre 0 (pobre) y 2 (ideal), de manera que un puntaje global oscila entre 0 y 14. Los autores se plantearon como punto final de este estudio el pasaje de un valor de hsTnT mayor o igual a 5 ng/L en la visita 2 a menor de 5 ng/L en la

visita 4. Llamaron a este punto incidencia de hsTnT indetectable. Eligieron el punto de corte de 5 ng/L por ser el más bajo con determinación confiable.

De 9256 participantes que en la visita 2 estaban libres de enfermedad cardio o cerebrovascular, el 33% tenía hsTnT mayor o igual a 5 ng/L. Aquellos con valores no detectables eran más frecuentemente mujeres, normotensos y no diabéticos. En el seguimiento, de los pacientes con troponina elevada, un 20% presentó valores menores de 5 ng/L en la visita 4. Presentaron significativamente mayor probabilidad de negativizar los valores de hsTnT aquellos con puntaje LS7 basal mayor (promedio de 7,9 vs, 7,3 en los que no lo hicieron), y aquellos que mantuvieron o mejoraron el puntaje en las visitas sucesivas. El hecho de mantenerse no obeso en las visitas 2, 3 y 4, y de mantener actividad física ideal (150 min semanales de actividad moderada, o 75 de actividad intensa) fue fuerte predictor del descenso de la hs TnT. En cambio, dieta y tabaquismo no aparecieron vinculados con el punto final.

Queremos llamar en principio la atención sobre el hecho de que una tercera parte de los incluidos en el análisis tenía valores de troponina por encima del límite de detección, pese a no tener clínica ni antecedentes de enfermedad vascular. Ello apunta a marcar alta incidencia de progresión asintomática del daño miocárdico en personas de mediana edad. Si bien podemos formula reparos al trabajo (los datos de actividad física y dieta son auto reportados, se calcula un puntaje ideado en 2011 para datos recabados casi 20 años antes), lo cierto es que aleatoriamente los errores posibles pueden atribuirse por igual a los pacientes que mejoraron el valor de troponina y aquellos que no lo hicieron. La medición de la troponina fue prospectiva, y ARIC es un estudio que se ha destacado por su seguimiento prolijo y la calidad de las publicaciones. La relación de la elevación de la hsTnT con la obesidad y el sedentarismo no hace sino robustecer la idea de que el daño miocárdico subclínico atribuible a progresión de fenómenos ateroscleróticos o, al menos, la disfunción endotelial están en la base del mal pronóstico que ambas condiciones implican. El puntaje LS7 captura en forma global el comportamiento referido a la dieta, la actividad física y los factores de riesgo tradicionales. Los resultados del análisis demuestran que cambios favorables en el estilo de vida pueden revertir el compromiso cardiovascular inicial. No podemos descartar que haya, además, confusión residual: la presencia de otras condiciones que también haya contribuido a generar los cambios en la medición del biomarcador.

Datos reveladores sobre incidencia de insuficiencia cardíaca en un registro británico de más de cuatro millones de personas

Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4

million individuals. **Lancet 2018;391:572-80. <http://doi.org/gc2j5s>**

Aún cuando los países del mundo desarrollado cuentan con bases de datos administrativas de las que derivan información sobre diversas patologías, suelen faltar datos específicos y confiables sobre la incidencia de muchas de esas condiciones. Y, si bien se repite a diario que la insuficiencia cardíaca (ICC) amenaza con convertirse en una verdadera epidemia en el siglo XXI, no hay estadística relevante sobre la incidencia anual de la enfermedad y cómo ha evolucionado en los últimos años. Existe en el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte un registro de datos de atención primaria de la salud que reúne datos electrónicos anonimizados sobre aproximadamente el 7% de la población. Se denomina CPRD (Clinical Practice Research Datalink) y viene recabando información desde 1985. Pueden vincularse estos registros con datos de internación de otro Registro de atención hospitalaria.

El trabajo que presentamos se planteó estudiar la evolución temporal de la incidencia de ICC en el CPRD entre 2002 y 2014, en hombres y mujeres de, al menos, 16 años de edad. Se excluyó del análisis a todos aquellos que hubieran tenido diagnóstico de ICC entre 1985 y 2002, así como a los que hubieran sido internados por esa causa entre 1998 y 2002. Tampoco se consideró a los que hubieran desarrollado ICC en el año siguiente a la inclusión en el registro, para no incluir personas que tal vez ya tuvieran ICC al momento de ser ingresados. Se definió incidencia de ICC a partir del momento del diagnóstico en atención primaria o de la primera internación por dicha causa en los datos secundarios. Se consideraron datos clínicos basales lo más cercanos posible al registro índice, la presencia de 17 condiciones clínicas acompañantes (desde anemia hasta trastorno tiroideo) y condición socioeconómica. Se determinó la incidencia de ICC empleando tasas crudas y estandarizadas por edad y sexo. De 4.045.144 pacientes ingresados entre 2002 y 2014 fueron excluidos los que ya tenían ICC o la presentaron en el primer año desde la inclusión, por lo que quedaron 3.992.417 pacientes, con un seguimiento medio de poco más de 6 años. Durante este, presentaron incidencia de ICC 93.074 pacientes.

La edad media al momento del diagnóstico fue de 76,7 años, y el 49% fueron mujeres. La edad media subió ligera pero significativamente de 76,5 años en 2002 a 77 años en 2014. La incidencia estandarizada por edad y sexo bajó un 7%, de 358/10⁵ en 2002 a 332/10⁵ en 2014. Esta declinación fue homogénea en todo el rango etario, excepto para los mayores de 85 años en los que se verificó un aumento. Sin embargo, la incidencia cruda aumentó un 2%, de 288/10⁵ en 2002 a 295/10⁵ en 2014. Respecto de la prevalencia de ICC, la estandarizada por edad y sexo se mantuvo estable, entre el 1,5% y el 1,6%. La prevalencia no ajustada osciló entre el 1,3%

y el 1,4%, pero en virtud del crecimiento poblacional el número de pacientes con ICC en Gran Bretaña creció de poco más de 750.000 casos en 2002 a 920.000 casos en 2014. Ajustando por edad, la incidencia fue un 50% mayor en hombres que en mujeres, pero por llegar las mujeres a edad más avanzada, finalmente el número de casos difirió solo en un 9%. La edad media al momento del diagnóstico fue de 74 años en los hombres y 79 en las mujeres.

Entre los extremos del período estudiado el número medio de comorbilidades al momento del diagnóstico creció de 3,4 a 5,4; presentó 3 o más enfermedades acompañantes el 68% de los pacientes en 2002, y el 87% en 2014. El nivel socioeconómico también se asoció fuertemente a diferencias en la incidencia. El quintilo más comprometido tuvo un exceso de riesgo de poco más del 60% de incidencia de ICC respecto del quintilo más favorecido; y la edad al momento del diagnóstico fue 3,5 años menor en los pacientes más pobres respecto de los más ricos.

Este estudio de base poblacional de grandes proporciones explica muchas de las afirmaciones que se hacen habitualmente sobre la epidemia de ICC. A diferencia de lo que sucede con el infarto agudo de miocardio, cuya incidencia ha disminuido sensiblemente en muchos paí-

ses desarrollados, la incidencia estandarizada de ICC prácticamente no ha variado. Es lógico si entendemos que la ICC es una entidad fuertemente vinculada con el envejecimiento, que no se puede prevenir. La mayor edad de la población, el crecimiento vegetativo y el tratamiento más efectivo de otras condiciones cardíacas y extracardíacas que antes generaban mayor mortalidad explican que la incidencia ajustada apenas se haya movido, mientras que el número absoluto de pacientes ha crecido sustancialmente. No llama la atención la mayor edad al momento del diagnóstico en las mujeres, que, nótese, representan la mitad de los casos. Aumenta el número de comorbilidades justamente por la mayor edad de los pacientes, y el tratamiento efectivo que genera cada vez sobrevivientes a una condición más expuestos a presentar otras. Y, por último, tampoco extraña que a peor nivel socioeconómico sea mayor la incidencia, y a menor edad: la combinación de más factores de riesgo, peores condiciones de vida y un acceso más restringido al sistema de salud son suficiente explicación aunque no resulte completa. Habrá que hacer ingentes esfuerzos para combinar la acción centrada en individuos con medidas de corte social que contribuyan a alejar el fantasma de la incidencia y prevalencia crecientes de ICC.