

JORGE THIERER

### Dos estudios aleatorizados sobre el rol de la aspirina en la prevención de eventos cardio y cerebrovasculares en prevención primaria

Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Crice-lli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Published Online August 26, 2018 <http://doi.org/ctqd>

The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* Published online August 26, 2018, at [NEJM.org](http://doi.org/ctks). <http://doi.org/ctks>

El empleo de aspirina para prevención primaria de eventos cardio y cerebrovasculares en pacientes de riesgo bajo a moderado es controversial. Si bien estudios previos a 2005 sugerían su utilidad, los llevados a cabo posteriormente sembraron dudas, fundamentalmente porque el descenso de eventos vasculares aparece balanceado por un exceso de riesgo de sangrado, desde epistaxis hasta casos serios de hemorragia digestiva y cerebral. Por eso las recomendaciones de distintas guías de tratamiento son contradictorias.

El estudio ARRIVE, presentado en el reciente Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, intentó aclarar este interrogante. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que planteó explorar el efecto de 100 mg. de aspirina con cubierta entérica en pacientes de riesgo moderado de eventos coronarios (10-20% a 10 años según distintas calculadoras de riesgo, lo cual implica un 20-30% de eventos cardio y cerebrovasculares), en comparación con placebo. Se incluyó a hombres de edad  $\geq 55$  años y mujeres  $\geq 60$  años. Fue considerada la presencia de los siguientes factores de riesgo: a) valores de colesterol total  $> 200$  mg/dl y de colesterol LDL  $> 130$  mg/dl en hombres, y mayores de 240 mg/dl y 160 mg/dl respectivamente en mujeres; b) colesterol HDL  $< 40$  mg/dl; c) tabaquismo en los últimos 12 meses; d) hipertensión arterial, con cifras de tensión arterial sistólica  $> 140$  mm Hg o tratamiento antihipertensivo; e) historia familiar de enfermedad cardiovascular. Se excluyó a los pacientes diabéticos. Los hombres debían tener entre 2 y 4 de los factores de riesgo citados, y las mujeres 3 o más. Se excluyó a los pacientes con evento cardio o cerebrovascular previo, a los que tenían indicación precisa de recibir terapia antiplaquetaria y a aquellos con riesgo aumentado de sangrado, o tratados con anticoagulantes o antiinflamatorios no esteroides. El punto final primario fue la incidencia de muerte de causa cardiovascular, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal, e infarto agudo de

miocardio (IAM) no fatal. Se planteó inicialmente un seguimiento de 5 años, una tasa esperada de eventos de 13,4% en la rama placebo y 11,4% en la rama aspirina. Durante el estudio la baja tasa de eventos observada llevó a extender el seguimiento a 6 años y a agregar al punto final primario la incidencia de angina inestable y accidente isquémico transitorio (AIT).

El estudio se llevó a cabo entre 2007 y 2016 en 501 centros de 7 países (Alemania, Irlanda, Italia, Polonia, España, el Reino Unido y Estados Unidos de América.) Fueron incluidos 12.546 pacientes (6.270 en la rama aspirina), con un seguimiento mediano de 5 años. La edad media fue 63,9 años, el 70,3% eran hombres. Un 28,7% eran fumadores, un 58% tenía colesterol total elevado, un 45% aumento del colesterol LDL y más del 60% eran hipertensos. El 43% de los pacientes estaba medicado con estatinas. El riesgo medio de eventos vasculares a 10 años según la calculadora de riesgo ACC/AHA era de 17,3%, y el de eventos coronarios a 10 años según Framingham de 14%. Los resultados fueron analizados por intención de tratar, pero también en un análisis por protocolo (considerando a aquellos que habían cumplido con el tratamiento en al menos el 60% del tiempo). En seguimiento medio de 5 años, en el análisis por intención de tratar la incidencia del punto final primario ampliado fue de 4,29% en la rama aspirina y 4,48% en la rama placebo (p NS). No hubo tampoco diferencia en ninguno de los puntos finales considerados en forma aislada. La incidencia de IAM fatal o no fatal fue de 1,52% y 1,78% en las ramas aspirina y placebo; la de muerte cardiovascular 0,6% en ambas ramas. En el análisis por protocolo, en cambio, las cifras fueron más favorables a la aspirina: la incidencia del punto final primario combinado fue de 3,4% vs. 4,19% (p = 0.07), la de IAM fatal o no fatal de 0,98% vs. 1,84% (p = 0.0014) y la de IAM no fatal aislado de 0,84% vs. 1,53% (p = 0.0056). La incidencia de mortalidad cardiovascular fue nuevamente similar en ambas ramas, entre 0,6% y 0,7%. Respecto de los eventos adversos considerados en relación con la medicación, la incidencia fue mayor con aspirina: 16,7% vs. 13,5%, siendo la más frecuente dispepsia, epistaxis, reflujo gastroesofágico y epigastralgia. La incidencia de sangrado gastrointestinal fue de 0,24% vs. 0,03%. La incidencia de ACV hemorrágico fue apenas superior a 0,1% en ambas ramas.

La diabetes es un factor de alto riesgo para la incidencia de eventos vasculares. La recomendación de empleo de aspirina en prevención primaria en pacientes diabéticos ha pasado por los mismos avatares que en los pacientes no diabéticos, desde la recomendación calurosa hasta ser desaconsejada, por el balance entre efectos beneficiosos y exceso de sangrado. El estudio

ARRIVE, comentado arriba, exploró el efecto de aspirina en baja dosis en prevención primaria, pero excluyó a los pacientes diabéticos. El estudio ASCEND, presentado también en el Congreso Europeo de Cardiología, consideró en cambio específicamente su empleo en esta población. Incluyó pacientes diabéticos de edad  $\geq 40$  años, libres de enfermedad cardio o cerebrovascular al ingreso al estudio. Se trató de un estudio aleatorizado, con un diseño factorial 2x2, en que los pacientes fueron adjudicados por una parte a recibir aspirina con cubierta entérica en dosis de 100 mg diarios o placebo, y por otra parte a recibir diariamente 1 gramo de ácidos omega 3 o placebo. El punto final primario de eficacia fue un compuesto de muerte de causa cardiovascular, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal (excepto el ACV hemorrágico), e infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal. Al igual que en el caso del estudio ARRIVE, ante la baja incidencia de eventos debió agregarse posteriormente la de accidente isquémico transitorio (AIT) para poder aumentar la incidencia de eventos y lograr mayor poder estadístico. El punto final primario de seguridad fue la incidencia de sangrado mayor (cerebral, ocular, digestivo o en otro sitio). Se consideró un riesgo anual de eventos de 1,2% a 1,3%. Se definió que, con un número de al menos 15.000 pacientes en seguimiento durante 7,5 años, habría un poder de 90% para detectar una reducción de 15% en la incidencia del punto final primario.

Entre 2005 y 2011 fueron incluidos 15.480 pacientes, con una edad media de 63 años, el 62,5% hombres. La mediana de duración de diabetes era de 7 años, el 61% era hipertenso y el 75% estaba medicado con estatinas. El seguimiento medio fue de 7,4 años, durante el cual un 30% en ambas ramas abandonó el régimen asignado. Se verificó con aspirina una reducción del punto final primario: 8,5% vs. 9,6% (RR 0,88, IC 95% 0,79-0,97). No hubo reducción significativa de ninguno de los componentes por separado. El efecto se concentró en los primeros 5 años. Respecto de la incidencia de sangrado mayor, fue superior en la rama aspirina: 4,1% vs. 3,2% (RR 1,29, IC 95% 1,09-1,52). De los sangrados mayores, el 41,3% fueron gastrointestinales, el 21,1% oculares, el 17,2% intracraneales y el resto tuvo otra localización. Para prevenir un evento vascular mayor fue necesario tratar a 91 pacientes; para generar un sangrado mayor, a 112 pacientes.

*El estudio ARRIVE arroja algunos datos para el análisis. En principio ilustra la dificultad de predecir con certeza el riesgo cardiovascular. En una población con un riesgo calculado a 10 años superior al 17%, el riesgo real osciló entre 8 y 9% (la incidencia a 5 años estuvo entre 4 y 4,5%). El riesgo real fue claramente inferior al predicho. Este es un déficit que afrontan en general las reglas de predicción clínica: su capacidad predictiva decrece cuando son empleadas en otros contextos espaciales (diferente perfil de pacientes, desde el punto de vista biológico, patologías acompañantes, condiciones socioeconómicas) y temporales (diferentes estrategias diagnósticas y cambio en el patrón de co*

*tratamiento). Se confirma la capacidad de la aspirina para reducir la incidencia de IAM en aquellos que adhieren al tratamiento, si bien debe tenerse en cuenta que el análisis por protocolo no tiene la pureza del llevado a cabo por intención de tratar, ya que rompe con la ventaja de la aleatorización. Se confirma también la falta de efecto sobre los eventos neurológicos o la mortalidad total, y el exceso de algunos eventos adversos, incluyendo baja tasa de sangrado digestivo no fatal. La decisión final sobre el uso de aspirina en prevención primaria en pacientes de bajo riesgo depende del perfil del paciente y debe ser consensuada con su médico. Debe quedar claro que la pregunta planteada inicialmente (utilidad de la aspirina en pacientes de riesgo de eventos a 10 años entre 10% y 20%) no fue respondida por el estudio ARRIVE.*

*El estudio ASCEND arrojó resultados similares a los ya conocidos: disminución en la incidencia de eventos vasculares (reducción de 1,1% en términos absolutos) balanceada por un incremento en la incidencia de sangrado grave (aumento absoluto de 0,9%). Esta casi identidad entre ambos efectos se verificó por igual en diferentes estratos de riesgo de eventos a 5 años: < 5%, 5 a < 10%,  $\geq 10\%$ . Es de remarcar que la incidencia anual del punto final primario en la rama placebo fue mayor en este estudio (1,3%) que en ARRIVE (0,9%) aún cuando en este último el punto final incluía también la angina inestable. Este dato confirma el peso pronóstico que acarrea la presencia de diabetes. Si el riesgo de sangrado no fuera incrementado significativamente por la aspirina, seguramente habría más razones para indicarla. En este sentido debe recordarse que poco más del 40% de los episodios de sangrado fue del tracto digestivo, y que la utilización de inhibidores de la bomba de protones se dio solo en el 25% de los pacientes. En pacientes diabéticos en los que se entiende que el riesgo de eventos es alto, la utilización concomitante de aspirina y drogas que previenen el sangrado digestivo podría contribuir a encontrar la mejor relación entre beneficio y riesgo.*

### **Cesación tabáquica: ganancia de peso, mayor incidencia de diabetes tipo 2 y menor mortalidad**

Hu Y, Zong G, Liu G, Wang M, Rosner B, Pan A, et al. Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *N Engl J Med* 2018;379:623-32. <http://doi.org/gdz6mw>

Es sabido que el abandono del hábito tabáquico acarrea muchas veces aumento de peso. Dejar de fumar sin duda contribuye a mejorar el pronóstico vital al disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares y cáncer; pero el aumento del peso corporal, por excesos en la alimentación que aparecen como una forma de compensar el dejar el hábito, opera en dirección contraria. Entre otros efectos perjudiciales del aumento de peso se cuenta la aparición de diabetes en personas predispuestas, que a su vez incrementa el riesgo cardiovascular. ¿Cómo se traduce finalmente esta suma

algebraica de factores de riesgo que se abandonan y que aparecen, en el pronóstico vital?

Hace aproximadamente 3 décadas se iniciaron 3 estudios de cohorte que incluyeron profesionales de la salud: NHS, NHS II y HPFS. En cada uno de ellos se recabaron datos basales sobre condiciones médicas diversas, y en el seguimiento se enviaron cuestionarios en ciclos cada 2 años para actualizar la información. Los autores de la publicación que traemos a colación emplearon los datos de los 3 estudios en forma conjunta (por la similitud de su diseño) y centraron su análisis en el tabaquismo, el cambio de peso, la incidencia de diabetes y el status vital. En cada ciclo se identificó a los que habían reportado ser fumadores en el ciclo anterior, pero decían ser ex fumadores en el actual. A los que abandonaron el hábito se los clasificó en tres categorías mutuamente excluyentes: los que lo hicieron transitoriamente (tras reportar haber dejado de fumar en un ciclo volvieron a definirse como fumadores en el siguiente); los ex fumadores recientes (aquellos que habían dejado de fumar en 2 a 6 años previos), y los ex fumadores con más de 6 años de cesación tabáquica. Por otra parte, el estudio se focalizó en el cambio de peso a 6 años (porque a partir de los 6 años de abandono la trayectoria de cambio de peso es similar a la del que nunca fumó) y se categorizó a los participantes en aquellos que no ganaron peso (o disminuyeron), los que ganaron hasta 5 kg, entre 5,1 y 10 kg o más de 10 kg. En base a cuestionarios se definió además la dieta de cada participante y la actividad física; y se definió en cada participante la incidencia de diabetes, mortalidad cardiovascular y mortalidad de todas las causas en un seguimiento que se extendió hasta 2012 o 2013 según el estudio. Para el estudio de la incidencia de diabetes se contó con datos fehacientes en 162.807 participantes, y para definir la incidencia de mortalidad, con 170.723 observaciones.

El seguimiento medio fue de 19,6 años. Tomando como referencia a los fumadores actuales, los ex fumadores recientes tuvieron exceso de riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, con un HR ajustado por edad, sexo, raza, factores de riesgo, dieta y actividad física de 1,22 (IC 95% 1,12-1,32). Este exceso de riesgo fue modulado por la ganancia de peso en el período considerado. En el 27% de las observaciones no hubo aumento de peso; en el 37% fue de hasta 5 kg; en el 22% entre 5 y 10 kg, y en el 14% fue > 10 kg. Se vio un incremento de riesgo de 8%, 15%, 36% y 59% de acuerdo con las categorías citadas, desde la ausencia de aumento hasta el aumento > 10 kg, significativo para las últimas 2. El riesgo alcanzó su pico entre 5 y 7 años después de haber abandonado el tabaquismo, y luego fue disminuyendo gradualmente, hasta llegar al mismo de un no fumador al cabo de 30 años. No hubo entre los ex fumadores con más de 6 años de abandono exceso de riesgo de desarrollar diabetes.

Ahora bien, a pesar de este exceso de riesgo de diabetes, los ex fumadores recientes tuvieron, comparados con los fumadores actuales, una reducción significativa

del riesgo de mortalidad cardiovascular (HR 0,48; IC 95% 0,41-0,56) y de la mortalidad de todas las causas (HR 0,58; IC 95% 0,54-0,62). Esta reducción de riesgo se dio en todas las categorías de ganancia de peso; y se dio también entre los ex fumadores con más de 6 años de abandono del hábito, tanto para mortalidad cardiovascular (HR 0,50) como para mortalidad por todas las causas (HR 0,57).

*Este estudio demuestra que la ganancia de peso luego de dejar de fumar, presente en la mayor parte de los individuos (más del 70% de los casos en esta cohorte combinada) se asocia a exceso de riesgo de presentar diabetes, claramente vinculada con la magnitud del aumento ponderal. De hecho, el 68% del riesgo de incidencia de diabetes se explicó en análisis multivariado por el aumento de peso. Y aún así hubo una reducción franca del riesgo de mortalidad en los que dejaron de fumar, respecto de aquellos que siguieron con el hábito. Si bien es cierto que puede haber habido errores puntuales en la clasificación (el aumento de peso y la incidencia de diabetes se definieron por auto reporte), la cantidad de observaciones y el extenso período de seguimiento son fuertes argumentos para confiar en las conclusiones del trabajo. El tabaquismo es un fuerte predictor de mortalidad, y el aumento de peso pareciera en todo caso ser un mal menor, una consecuencia indeseada del hecho de dejar de fumar, que no alcanza a oscurecer (aún con el exceso de riesgo de diabetes) la ventaja de haberlo hecho. De cualquier manera, no debe caerse en el riesgo de subestimar el riesgo incrementado de diabetes, con su carga de enfermedad microvascular, deterioro de la calidad de vida y aumento de los costos del sistema de salud. Y, para el final, no está de más recordar que la categoría de menor riesgo de eventos fue la de los que nunca fumaron, con HR 0,72 (IC 95% 0,68-0,76) para diabetes; 0,34 (IC 95% 0,32-0,37) para mortalidad cardiovascular y 0,35 (IC 95% 0,34-0,37) para mortalidad de todas las causas.*

### La importancia de tener factores de riesgo vascular en rango normal en el contexto de la Diabetes tipo 2

Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-44. <http://doi.org/gd2xw2>

La diabetes tipo 2 es un fuerte factor de riesgo para la incidencia de eventos micro y macrovasculares, y mayor mortalidad. Ello puede atribuirse a diferentes causas: la mayor prevalencia de factores de riesgo, la presencia de enfermedad aterosclerótica más extensa e intensa, el subtratamiento, la existencia de una cardiopatía específica, etc. Ya el estudio Steno 2 demostró que un manejo intensivo de los factores de riesgo tradicionales acompañado de modificaciones en el estilo de vida mejora notablemente el pronóstico de los pacientes con diabetes tipo 2, pero no hay datos



contemporáneos sobre el particular. Llegan a nosotros los datos del Registro Sueco de Diabetes, que confirman lo que suponíamos. En el análisis que presentamos se consideraron los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con dieta, drogas hipoglucemiantes y/o insulina (esto último solo en mayores de 40 años) con al menos un registro entre 1998 y 2012. Se apareó por edad, sexo y condado a cada uno de los pacientes con 5 controles no diabéticos seleccionados aleatoriamente de la población sueca. Se definieron 2 cohortes de diabéticos. En la primera se excluyó a aquellos con antecedente de accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM), amputación, diálisis o trasplante renal, e índice de masa corporal (IMC)  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ . La segunda consideró los mismos criterios de exclusión, pero sumó el antecedente de enfermedad coronaria, fibrilación auricular (FA) e insuficiencia cardíaca (ICC). Se definieron 5 factores para definir el riesgo de cada paciente: hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 7\%$ ; tensión arterial sistólica (TAS)  $\geq 140 \text{ mm Hg}$  o diastólica  $\geq 80 \text{ mm Hg}$ ; colesterol LDL  $\geq 97 \text{ mg/dl}$ ; albuminuria, y tabaquismo actual. En los no diabéticos (dato importante para entender en parte los resultados) no se contó con el dato de estos factores de riesgo. Se definieron curvas de sobrevida de acuerdo con la edad:  $< 55$ ,  $55- < 65$ ,  $65- < 80$ , y  $\geq 80$  años. Para cada categoría etaria se definió el riesgo de mortalidad de todas las causas, IAM fatal o no fatal, ACV fatal o no fatal y hospitalización por ICC.

Fueron incluidos en el estudio 271.174 diabéticos tipo 2 y 1.355.870 controles. De los diabéticos, 96.673 pacientes tenían todos los datos completos. La edad media fue 60,6 años, y el 49,4% eran mujeres. Solo el 5% de los pacientes no tenía ninguno de los factores de riesgo considerados; el 23% tenía 1, el 41% tenía 2, el 25% tenía 3, y el resto 4 o 5. La mediana de seguimiento fue de 5,7 años, durante el cual murió el 13,9% de los diabéticos y el 10,1% de los controles. En forma global, un diabético sin factores de riesgo adicionales, lo cual implica, nótese, que su HbA1c es  $< 7\%$ , y que no presenta hipertensión, dislipemia, tabaquismo ni daño renal, tuvo un exceso de riesgo de mortalidad de solo 6% respecto de un no diabético. Tomando como referencia a los controles, en cada categoría etaria la presencia de un número creciente de factores de riesgo se asoció a un exceso cada vez mayor en la incidencia de cada uno de los puntos finales. Por ejemplo, entre aquellos diabéticos con edad  $55- < 65$  años, la presencia de 0, 1, 2, 3, 4 o 5 condiciones presentes, se asoció a HR para mortalidad de 1,15, 1,23, 1,32, 1,53, 2,53 y 3,88. A su vez, la edad estuvo inversamente asociada al exceso de riesgo que la diabetes con más o menos factores de riesgo concomitantes acarrea: el riesgo de eventos siempre fue menor para los  $\geq 80$  años, y fue subiendo progresivamente a medida que la edad disminuía. Así, un diabético sin ninguno de los factores de riesgo considerados tuvo, a los 80 años el mismo riesgo de mortalidad que un no diabético de la misma edad; un diabético de menos de 55 años con los 5 factores de

riesgo, tuvo, en comparación con un no diabético de la misma edad, un HR de 4,99. Las asociaciones citadas fueron similares en sentido para los puntos finales: IAM y ACV. En lo que se refiere a ICC, la sola presencia de diabetes implicó ya exceso significativo de riesgo de hospitalización a partir de los 65 años.

Los 5 predictores más potentes de mortalidad entre los diabéticos tipo 2 fueron por orden de importancia el tabaquismo, la actividad física, el estado marital, el valor de HbA1c y el uso de estatinas. Los de IAM, la HbA1c, la TAS, el colesterol LDL, la actividad física y el tabaquismo. Los de ACV, la HbA1c, la TAS, la duración de la diabetes, la actividad física y la FA. Por último, los de hospitalización por ICC fueron la FA, el IMC, la disfunción renal y la HbA1c.

*Este análisis del Registro Sueco arroja datos que ya conocíamos: en pacientes diabéticos, valores más altos de HbA1c, y la presencia de los factores de riesgo tradicionales, implican peor evolución. La acción de los factores de riesgo es sinérgica, y mayor número de ellos empeora progresivamente el pronóstico. Algunos puntos merecen comentario especial. Como en este Registro no hubo datos sobre la presencia de factores de riesgo entre los no diabéticos, es claro que no podemos definir el efecto independiente de la diabetes. Como vimos, el peso pronóstico de la condición de diabético fue menor a medida que la edad aumentaba. Cuando envejecemos la prevalencia de factores de riesgo vascular aumenta. Es por lo tanto factible que en personas de más edad no diabéticas la prevalencia de patología concomitante se haya acercado a la de los diabéticos, atenuando por lo tanto la diferencia que la condición de diabético implica. Cuando se compara una persona de 80 años diabética con una no diabética, es más factible que la prevalencia de los otros factores de riesgo no sea tan diferente entre ambos. En gente más joven, la prevalencia de factores de riesgo es significativamente más alta entre los diabéticos (en general hipertensos, dislipémicos, más obesos y sedentarios) que entre aquellos que no lo son. Cuando se compara un diabético de 50 años con alguien de la misma edad que no lo es, es mucho más factible que, además, la prevalencia de los otros factores de riesgo sea muy diferente.*

*Otro tema en el que debe hacerse hincapié es el que tiene que ver con el peso pronóstico de la HbA1c y la TAS. Es claro que cuanto más altos sus valores, peor. Pero no se puede distinguir a aquellos que espontáneamente tienen valores más cercanos a lo normal de aquellos que lo logran con medicación. Diferentes estudios han sugerido que un régimen hipoglucemiante intensivo no se asocia a mejor evolución, entre otras cosas por los efectos adversos de la medicación. Y aunque con datos contradictorios, estudios de control intensivo de la TA en diabéticos han sugerido conclusiones similares. Parece haber coincidencia en que, en pacientes más jóvenes, con menos duración de diabetes y menor daño de órgano blanco, un tratamiento más intensivo está más indicado.*

*Es llamativo que un diabético sin ninguno de los factores citados evoluciona casi igual que un no diabético, excepto para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. No puede deducirse del estudio si ello corresponde a diabéticos tratados en forma intensiva, o en realidad a diabéticos “menos diabéticos”, a pacientes en etapas iniciales, más jóvenes y con muy baja prevalencia de los otros factores de riesgo.*

### Mayor salud cardiovascular y menor incidencia de demencia

Samieri C, Perier MC, Gaye B, Proust-Lima C, Helmer C, Dartigues JF, et al. Association of Cardiovascular Health Level in Older Age With Cognitive Decline and Incident Dementia. *JAMA* 2018;320:657-64. <http://doi.org/gd5zsv>

Diferentes publicaciones han vinculado la presencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (obesidad, hipertensión, dislipemia, diabetes) con una mayor incidencia de demencia y deterioro cognitivo, así como la de comportamientos “saludables” (no fumar, dieta rica en frutas, verduras y granos, ejercicio) con una disminución de dichos fenómenos. Pero no hay mucho en la literatura médica acerca de la combinación de estos factores y su efecto cuantificado sobre la incidencia de los mismos.

Un instrumento desarrollado por American Heart Association permite considerar en forma conjunta las 7 conductas o condiciones citadas, que cuando están presentes implican buena salud cardiovascular. Para cada una, se pueden considerar 3 niveles: bajo, intermedio o alto. Un nivel bajo implica valores o comportamientos no deseables: ser fumador activo, bajo nivel de actividad física, tensión arterial (TA) > 140-90 mm Hg, colesterol > 240 mg/dl, glucemia en ayunas > 126 mg/dl, <1 porción diaria de frutas y verduras y < 2 porciones semanales de pescado, un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>. Un nivel alto corresponde a no fumar o haber dejado de hacerlo hace al menos 12 meses, hacer actividad física en forma regular, TA < 120-80 mm Hg, colesterol < 200 mg/dl, glucemia en ayunas < 100 mg/dl sin necesidad de tratamiento, una dieta con al menos 1 porción diaria de frutas y verduras y al menos 2 de pescado por semana, un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>. Un nivel intermedio corresponde a valores y condiciones entre los dos niveles citados. En la escala se otorga 0 puntos por cada componente en nivel bajo, 1 por nivel intermedio y 2 por nivel alto, de manera que el puntaje oscila entre 0 (el peor nivel de salud cardiovascular) y 14 (el mejor).

El estudio 3 C fue un estudio prospectivo de cohorte que incluyó, entre 1999 y 2000, 9.294 participantes de edad ≥ 65 años. Se llevó a cabo en 3 ciudades francesas: Bordeaux (n = 2.104), Dijon (n = 4.931) y Montpellier (n = 2.259). Se recabaron en forma basal datos sociodemográficos, de salud, medicación, estilo de vida, etc. El análisis que presentamos se centró en la aparición de demencia en el seguimiento. Para

este análisis en particular se excluyó a aquellos con enfermedad cardiovascular o demencia ya establecidas. Se definió para cada paciente el número de los factores de riesgo citados en la escala AHA (entre 0 y 7) y el puntaje específico de la escala (entre 0 y 14). Para definir la prevalencia e incidencia de demencia y deterioro cognitivo se administró a cada uno de los participantes una serie de tests neurocognitivos (el Mini Mental State Examination, tests de fluencia semántica verbal, de memoria, atención y comportamiento ejecutivo), seguidos por un examen neurológico y de la decisión final de un comité neurológico que examinó todos los resultados sin conocer el estado de salud cardiovascular. Estos tests y el diagnóstico correspondiente se llevaron a cabo cada 2 a 3 años hasta el fin del seguimiento (2012 en Dijon y 2016 en las otras 2 ciudades).

Participaron finalmente de este estudio 6.624 individuos, libres de enfermedad cardiovascular y demencia al inicio del seguimiento y que contaron con al menos 1 evaluación cognitiva en el seguimiento. La edad media fue de 73,7 años, y el 63,4 % eran mujeres. Al inicio del estudio el 36,4% tenía entre 0 y 2 factores de riesgo en nivel alto; 57,1% 3 o 4 factores en nivel alto y solo 6,5% entre 5 y 7 factores en dicho nivel. En seguimiento medio de 8,5 años la incidencia de demencia fue de 1,32% anual. Hubo clara relación con el número de factores de riesgo presentes. En aquellos con solo 0 o 1 factor en nivel óptimo, la incidencia fue de 1,76% anual. Con 2 factores de riesgo en nivel alto la incidencia bajó a 1,50% anual y así sucesivamente hasta alcanzar con 6 o 7 factores en nivel alto una incidencia de 0,80 % anual. En análisis multivariado la incidencia de demencia cayó un 8% por cada punto de incremento en la escala AHA. Considerando ingresos y ocupación los resultados fueron similares.

*Esta publicación confirma datos de otros estudios de cohorte, como CARDIA y ARIC, al demostrar la fuerte asociación entre los factores de riesgo vascular y la incidencia de demencia y deterioro cognitivo. Esos estudios se centraron en una población joven. Este, en cambio, incorporó personas mayores de 65 años y obtuvo resultados similares. Como se trata de un estudio observacional, no se puede afirmar con certeza que una mejora de los valores considerados, a edad avanzada, se traduzca en disminución de la incidencia de demencia; pero sí, al menos, que llegar a esa etapa de la vida con los factores de riesgo controlados asegura una mejor evolución en los años finales de la vida no solo en relación a eventos cardiovasculares sino también al status neurológico. La utilización de la escala AHA para adelantarse a la incidencia de demencia es otro ejemplo de cómo una regla de predicción creada con un propósito determinado (en este caso predecir eventos vasculares mayores) encuentra luego usos subsidiarios. Tal vez una escala creada específicamente para definir el riesgo de demencia tenga otros componentes amén de los citados, y una capacidad predictiva mayor.*

### Relación entre la salud cardiovascular y alteraciones de la circulación y la estructura cerebral: un estudio con resonancia magnética

Williamson W, Lewandowski AJ, Forkert ND, Griffanti L, Okell TW, Betts J et al. Association of Cardiovascular Risk Factors With MRI Indices of Cerebrovascular Structure and Function and White Matter Hyperintensities in Young Adults. **JAMA** 2018;320:665-673.

Diferentes estudios de cohorte han relacionado la presencia de factores de riesgo cardiovascular en la edad media de la vida con la incidencia de demencia y deterioro cognitivo en edad avanzada. La publicación de Samieri y cols., que comentamos en esta misma sección, demuestra que incluso cerca del final de la vida, menor prevalencia de dichos factores se asocia a mejor evolución alejada de la capacidad cognitiva. Por otra parte, diversos estudios de la estructura cerebral con resonancia magnética nuclear (RMN) han evidenciado que la presencia de lesiones a nivel de la sustancia blanca y alteraciones de la circulación cerebral son el correlato anatómico y funcional de la demencia. Estos estudios han incluido pacientes de edad media y ancianos, aquellos en que el deterioro cognitivo es más frecuente. Pero si los factores de riesgo vascular están presentes muchas veces en individuos jóvenes, ¿habrá en ellos asociación de dichos factores con daño incipiente a nivel cerebral? Un estudio notable que acaba de publicarse da una respuesta a esta pregunta.

Llevado a cabo en Oxford entre 2014 y 2016, incluyó personas entre 18 y 40 años reclutadas en forma activa y pasiva, con heterogeneidad en la prevalencia de los factores de riesgo tradicional. Se recolectaron datos demográficos, bioquímicos, de tensión arterial, capacidad de esfuerzo y estilo de vida. Se definió una escala basada en 8 factores de riesgo modificable, parecida a la escala empleada en el trabajo de Samieri y cols. Se atribuyó un punto por cada factor considerado como saludable: no fumar o haber dejado de hacerlo hace al menos 6 meses, pertenecer al tercio más alto de actividad física regular, tensión arterial (TA) < 130-80 mm Hg en el monitoreo de 24 horas, colesterol < 200 mg/dl, glucemia en ayunas < 100 mg/dl sin necesidad de tratamiento, índice de masa corporal < 25 kg/m<sup>2</sup>, consumo de alcohol < 8 tragos por semana y respuesta no hipertensiva en una prueba de esfuerzo, con una TA diastólica < 90 mm Hg. Se realizó en todos los pacientes una RMN de cerebro en la que se definió la presencia de lesiones en la sustancia blanca evidenciables por hiperintensidad de la misma, y se estudió la densidad y calibre de los vasos. Fueron incluidos 125 pacientes, y en 52 de ellos se estudiaron además características del flujo cerebral.

La población considerada tenía una edad media de 24,7 ± 5 años, el 49% eran mujeres, el 23% hipertensos y el 15% fumadores. En análisis multivariado la TA sistólica y el tabaquismo se asociaron significativamente a menor densidad y calibre de los vasos, y adicionalmente mayor IMC implicó menor densidad vascular. El

número de lesiones en la sustancia blanca se vinculó significativamente con el consumo de alcohol, el tabaquismo y la respuesta hipertensiva en la prueba de esfuerzo. Tomando en cuenta la escala de 8 puntos, cada incremento de 1 punto en la misma se asoció a mayor densidad de vasos (0,3 vasos/cm<sup>3</sup>) y mayor calibre de los mismos (8 μm). De igual modo, cada aumento de 1 punto en la escala implicó 1,6 lesiones menos en la sustancia blanca. En el subestudio de flujo cerebral se evidenciaron cifras más bajas y mayor lentitud en relación con mayor IMC y específicamente menor flujo en los tratados con medicación antihipertensiva. El flujo fue 2,5 ml/100g/min mayor por cada punto más alto en la escala de salud cardiovascular. Mayor densidad de vasos se asoció a mayor velocidad de flujo cerebral.

*Este estudio de corte transversal tiene hallazgos de significación. Como dijimos, es sabido que mayor prevalencia de lesiones de la sustancia blanca y la disminución del flujo cerebral son predictores de deterioro cognitivo. Se entiende que un flujo cerebral < 55 ml/100 g/min aumenta casi 3 veces el riesgo de demencia en población añosa. Pues bien, en el tercio inferior de la escala salud cardiovascular de los jóvenes incluidos en este estudio la media de flujo cerebral tuvo justamente este valor. La asociación de los marcadores de riesgo vascular con mayor daño cerebral en estos jóvenes parece anticipar en forma precisa y ser el correlato anatómico de los hallazgos de Samieri y cols. en su estudio con personas de casi 50 años más, en que una escala bastante similar a la del presente estudio predice el desarrollo de demencia. Si los resultados del estudio de Samieri y cols. invitan a extremar el cuidado cardiovascular en edad avanzada, los del estudio que acá comentamos alertan acerca del riesgo precoz de daño cerebral que implica un mal control de factores de riesgo vascular en personas jóvenes. Es cierto que por ser este un estudio de corte transversal podemos hablar de asociación temporal, no de causalidad. Sería necesario un estudio de cohorte que asociara los hallazgos de la RMN en personas jóvenes con la mayor o menor incidencia de deterioro edad más avanzada. ¿Resuelven estos hallazgos el enigma de la demencia de origen vascular? Contribuyen, pero estamos lejos aún. Solo para tener en cuenta: el modelo que vincula las variables exploradas con la densidad de los vasos tiene un coeficiente de determinación R<sup>2</sup> de solo 0,20: solo el 20% de la variación en el valor de la densidad se explica por el modelo considerado. Pero es, por el momento, y si aceptamos la relación, el objetivo primario a que apuntar los cañones: prevención y trabajo sobre los factores de riesgo para aspirar a más salud cardiovascular; pero también cerebral.*

### El Dímero D es predictor alejado de mortalidad de todas las causas, cardiovascular y por cáncer en enfermos coronarios estables

Simes J, Robledo KP, White HD, Espinoza D, Stewart RA, Sullivan DR, et al. D-dimer Predicts Long-Term Cause-Specific Mortality, Cardiovascular Events and



Cancer in Stable Coronary Heart Disease Patients: The LIPID Study. *Circulation* 2018; 138:112-23. <http://doi.org/ctst>

El Dímero D es un producto de degradación de la fibrina. Niveles aumentados del mismo se asocian a mayor riesgo de trombosis arterial y venosa, especialmente en pacientes con patología vascular, y a mayor riesgo de cáncer. Menos clara es la asociación con la incidencia de mortalidad de diversas causas en pacientes con enfermedad coronaria estable. Un análisis reciente del estudio LIPID acerca información relevante sobre el particular. El estudio LIPID incluyó pacientes entre 31 y 75 años de edad, con antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM) o internación por angina inestable 5 a 38 meses de ser reclutados, estables desde entonces y con valores normales de colesterol y triglicéridos. Se los adjudicó aleatoriamente a pravastatin o placebo. El punto final del estudio fue mortalidad cardiovascular, IAM no fatal o accidente cerebrovascular (ACV) no fatal. Como parte de las determinaciones iniciales (clínicas y paraclínicas) se midieron niveles de Dímero D. La mediana de seguimiento fue de 6 años, pero a posteriori de la finalización del estudio hubo seguimiento adicional por 10 años para definir riesgo de mortalidad total y específica por distintas causas, y de 2 años adicionales para definir riesgo de IAM o ACV. El análisis que presentamos buscó definir el rol independiente del Dímero D como predictor alejado de muerte, eventos vasculares y cáncer entre los participantes del estudio.

Fueron incluidos en este subestudio 7.863 pacientes. Los valores de Dímero D fueron divididos en cuartiles:  $\leq 112$ ,  $> 112-173$ ,  $> 173-273$  y  $> 273$  ng/ml. Un segundo valor de Dímero D fue medido al año, y la variación entre el primer y el segundo valor también fue dividida en cuartiles:  $\leq -32$ ,  $> -32$  a  $1$ ,  $> 1-36$  y  $> 36$  ng/ml. Los pacientes con valores más altos de Dímero D eran más añosos, con mayor prevalencia de sexo femenino, hipertensión arterial, disfunción renal y tratamiento con drogas para enfermedad cardiovascular. En ellos eran mayores los valores de distintos biomarcadores, incluyendo troponina I, proteína C Reactiva y NT pro BNP.

En seguimiento inicial a 6 años, y ajustando por más de 30 condiciones (factores de riesgo, historia de enfermedad coronaria, valores de laboratorio, tratamiento) valores más altos de Dímero D se asociaron a mayor incidencia de eventos coronarios y cardiovasculares, eventos trombóticos venosos, incluyendo embolia de pulmón, mortalidad total y cardiovascular. La asociación del Dímero D con la mortalidad total fue no lineal, con incremento marcado en el riesgo hasta valores de aproximadamente 400 ng/ml y una asociación menos firme con valores mayores. En el seguimiento extendido a 16 años el Dímero D fue un predictor significativo en análisis multivariado de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, mortalidad por cáncer y mortalidad no debida a las causas ya citadas. Pertenecer al cuartilo 4, respecto de encontrarse en el cuartilo 1 de valores

de Dímero D, se asoció a un HR para mortalidad total de 1,65; para mortalidad cardiovascular de 1,59; para mortalidad por cáncer de 1,58, y para mortalidad no cardiovascular ni por cáncer de 1,70. Valores elevados de Dímero D se asociaron también a mayor riesgo de incidencia de cáncer.

*El dímero D es un marcador de hipercoagulabilidad y trombosis. Ambas condiciones se relacionan fuertemente con el desarrollo de enfermedad cardio y cerebrovascular, y de tromboembolia. La activación de la cascada de la coagulación y la formación de fibrina han sido vinculadas a fenómenos no solo de aterogénesis, sino también de angiogénesis, invasión y progresión tumoral, y diseminación metastásica. De manera que la asociación de valores elevados con mayor incidencia en el curso del estudio LIPID (6 años) de muerte debida a enfermedad cardiovascular y total no debe llamar la atención. Lo que sí es más sorprendente es que una medición pueda mantener su valor predictivo de mortalidad vascular y por neoplasia hasta los 16 años, incluso ajustando por gran cantidad de posibles confundidores. Es también novedosa la predicción de muerte no cardiovascular ni por cáncer; si bien es posible que en realidad haya habido error en la clasificación, y que algunas de estas muertes sean en realidad de causa vascular u oncológica, no debe olvidarse que la trombosis está vinculada a fenómenos relacionados con enfermedad reumatológica o renal.*

*Para el final, dos interrogantes. ¿Debería ser la del Dímero D una determinación más usual al definir el perfil de riesgo de un paciente estable? ¿Debería ser un valor elevado de Dímero D indicación de tratamiento anticoagulante para modificar el pronóstico? ¿O es un marcador inespecífico, que expresa riesgo global más allá del específico de trombosis? Futuros estudios deberían ayudarnos a responder ambas preguntas.*

### **El tratamiento de la depresión con escitalopram mejora el pronóstico en pacientes tras un síndrome coronario agudo.**

Kim JM, Stewart R, Lee YS, Lee HJ, Kim MC, Kim JW, et al. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:350-58. <http://doi.org/ctzv>

La depresión es una condición altamente prevalente en pacientes con enfermedad cardiovascular. Se considera que un 30 a 45 % de los pacientes coronarios presentan depresión, en la mitad de los casos caratulada como mayor. La prevalencia es particularmente elevada entre los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). En 50 a 70% de los casos, la depresión que se evidencia en este contexto es en realidad previa al evento coronario y es un fuerte predictor de eventos mayores, incluyendo nuevo SCA y mayor mortalidad. Diferentes estudios se han llevado a cabo para demostrar que el tratamiento antidepressivo puede mejorar el pronóstico en pacientes

con SCA que presentan depresión, entre ellos el estudio MIND IT con mirtazapina, el SADHART con sertralina y el ENRICHD con terapia cognitiva acompañada o no por medicación. Los resultados han sido en general desalentadores, evidenciando solo mejoría de los síntomas depresivos, sin variar el pronóstico respecto del placebo o grupo control. Conocemos ahora los resultados de un estudio con escitalopram, que demuestra por primera vez disminución en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores.

Se llevó a cabo en un centro de Corea del Sur en el contexto de un Registro Nacional de Infarto Agudo de Miocardio. Entre 2007 y 2013 fueron evaluados 4.809 pacientes que hubieran presentado un SCA en las dos semanas previas, entre los cuales fueron considerados, tras cumplir con determinados criterios de exclusión (entre ellos enfermedad concomitante grave, edad  $\geq$  85 años, hipertensión incontrolada), 1.152 pacientes a quienes se sometió al inventario de depresión de Beck. El mismo es un cuestionario auto administrado que consta de 21 preguntas, y permite definir la presencia y severidad de la depresión. A aquellos con un valor en el cuestionario  $> 10$  se les realizó una entrevista estructurada, la MINI (Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional), que permite clasificar la depresión como menor o mayor. Fueron finalmente incluidos en el estudio 300 pacientes, en quienes se recabó información del interrogatorio, el examen físico, ECG, laboratorio y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente en relación 1:1 a escitalopram en dosis inicial de 10 mg/día o placebo durante 24 semanas. El punto final primario fue inicialmente la remisión de los síntomas depresivos. La edad media de los pacientes fue 60 años, y el 60% eran hombres. El 61% había presentado un infarto agudo de miocardio (IAM, el 80% Killip I), y el resto angina inestable. El 56% de los pacientes presentaba depresión mayor. La FEVI promedio fue 61%. Una vez iniciado el estudio se planteó extender el seguimiento más allá de las 24 semanas, con un punto final combinado de mortalidad de causa cardiovascular, IAM o necesidad de angioplastia coronaria.

La mediana de seguimiento fue de 8,1 años. La incidencia del punto final primario fue de 40,9% en la rama escitalopram y 53,6% en la rama placebo (HR 0,69; IC 95% 0,49-0,96). La diferencia radicó fundamentalmente en la incidencia de IAM (HR 0,54; IC 95% 0,27-0,96). No se pudo demostrar diferencia en la mortalidad o

la necesidad de revascularización. La incidencia de eventos fue significativamente menor en aquellos en quienes la depresión remitió, independientemente de que hubieran recibido droga o placebo.

*La asociación de la depresión con la incidencia de eventos cardio y cerebrovasculares tiene diferentes explicaciones. Hay en los pacientes con depresión mayor incidencia de disfunción endotelial, actividad inflamatoria, aumento de la activación plaquetaria y disfunción autonómica. A ello deben sumarse factores conductuales: falta de auto cuidado, menor cumplimiento con la dieta y la medicación, menos actividad física. Pese a ser la depresión un predictor independiente de eventos cardiovasculares y mortalidad, no ha habido hasta ahora evidencia de mejoría pronóstica con tratamiento antidepressivo. Esto ha llevado a dudar del rol de la depresión, y se ha postulado que en realidad la misma es expresión de inflamación sistémica, un confundidor en la relación entre inflamación y enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el estudio que presentamos contribuye a resucitar a la depresión como un factor causal, y no solo como un marcador. En este sentido es muy significativa la menor incidencia de eventos en los pacientes en quienes la depresión remitió, independientemente del tratamiento. ¿Es el efecto del escitalopram adjudicable a un efecto genérico como antidepressivo, o una acción particular, por su acción sobre la activación plaquetaria? Recordemos, que, de hecho, se ha descrito para los inhibidores de la recaptación de serotonina ligero riesgo de eventos hemorrágicos, atribuidos entre otras razones a la disminución en la síntesis de GMPc y a una disminución en el metabolismo de los anti-inflamatorios no esteroides. El aumento de riesgo de sangrado puede ir de la mano con una disminución de la incidencia de eventos isquémicos. En este sentido es de lamentar que no haya en la publicación descripción de los efectos adversos. Otra posibilidad es que el tratamiento haya influido sobre precursores comunes de la depresión y la enfermedad coronaria. Más estudios son necesarios. Si se confirmara que otros agentes antidepressivos con diversos mecanismos de acción logran los mismos resultados, entonces la relación de la depresión con la enfermedad coronaria será confirmada. Si el efecto beneficioso sobre el pronóstico cardiovascular se restringe solo a los inhibidores de la recaptación de serotonina, será más discutible si el mismo pasa por tratar la depresión, o por algún efecto particular de este tipo de drogas.*