

JORGE THIERER

¿Debemos tomar en cuenta la tensión arterial y la enfermedad cardiovascular previa a la hora de indicar tratamiento antihipertensivo? Un metaanálisis de datos individuales

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. **Lancet.** 2021;397(10285):1625-36.

Existe consenso universal acerca del efecto beneficioso del tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión arterial (HTA). Las opiniones en cambio no son tan coincidentes a la hora de definir si hay diferencia en el beneficio logrado en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular (ECV) subyacente, y respecto de las cifras de tensión arterial por debajo de las cuales el tratamiento dejaría de ejercer efecto favorable y podría incluso ser perjudicial. La información disponible arroja resultados dispares: diferentes metaanálisis han demostrado, o no, la existencia de una curva en J en la relación entre tensión arterial basal y el riesgo de eventos; y de igual modo han planteado valores umbral de tensión arterial para justificar el tratamiento, o no han podido hacerlo. Conocemos ahora un metaanálisis de datos individuales con la mayor cantidad de pacientes considerados en un estudio de estas características. Fue llevado a cabo por el grupo colaborativo BPLTTC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration), constituido por los responsables de los más importantes ensayos clínicos aleatorizados de tratamiento antihipertensivo. Fueron excluidos los estudios llevados a cabo exclusivamente en insuficiencia cardíaca, o de corta intervención en condiciones agudas, como por ejemplo infarto agudo de miocardio (IAM). Incluyó estudios aleatorizados que hubieran incluido al menos 1000 pacientes, que compararon tratamiento antihipertensivo con placebo, o un tratamiento más intensivo con uno de menor intensidad y que reportaron la incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Se definió ECV prevalente por el antecedente de IAM, cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular (ACV). Se excluyó a los pacientes con insuficiencia cardíaca basal. El punto final primario fue un compuesto de IAM, isquemia fatal o no fatal, ACV fatal o no fatal, e insuficiencia cardíaca fatal o que requiriera internación. Fueron puntos finales secundarios los componentes individuales del compuesto primario, la muerte cardiovascular y la muerte de todas las causas.

El metaanálisis incluyó datos individuales de 344 716 pacientes de 48 estudios aleatorizados (37 de ellos incluyeron pacientes con y sin ECV, 10 solo pacientes con ECV, y uno solo pacientes sin ECV). El 54,2% de los pacientes no tenía antecedente de ECV, el restante 45,8% sí. La media de edad fue 65 años en ambos grupos. Como era esperable, hubo mayor prevalencia de sexo masculino en los pacientes con ECV (67,1% vs. 51,3% en su contraparte). Las medias de tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) fueron menores en los pacientes con ECV (146/84 mm Hg. vs 157/89 mm Hg. en aquellos sin ECV). La prevalencia de cardiopatía isquémica fue de 74,9% y la de enfermedad cerebrovascular fue de 35,8% en el grupo con ECV, y, por definición, de 0% en el grupo sin ECV. La prevalencia de diabetes fue algo mayor en el grupo sin ECV: 29,6% vs 27,3%; lo mismo sucedió con la de insuficiencia renal crónica: 19,1% vs 10,7%; la de fibrilación auricular rondó el 3% en ambos grupos. Lógicamente los pacientes con ECV tenían en condiciones basales mayor uso de betabloqueantes (44,1% vs 17,4%), inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina (42,1% vs 38,7%), antiagregantes plaquetarios (64,8% vs 20,2%) y drogas hipolipemiantes (54,1% vs 19,5%).

La mediana de seguimiento fue de 4,15 años (rango intercuartílico 2,97-4,96). Durante el mismo el 12,3% de los participantes tuvo al menos un evento cardiovascular mayor: 4% un ACV, 5,6% un evento isquémico y 2,4% insuficiencia cardíaca. El 8,4% murió, el 40% de los casos por causa cardiovascular. La incidencia anual del punto final primario fue, entre los pacientes sin ECV, 3,19% en la rama control y 2,59% en la rama tratamiento activo; en aquellos con ECV, 3,97% y 3,6% respectivamente. El beneficio en términos relativos de reducción de la incidencia del punto final primario fue similar en ambos grupos por cada 5 mm Hg. de reducción de la TAS, en torno del 10%: HR 0,89 (IC 95% 0,86-0,92) en los pacientes con ECV, y HR 0,91 (IC 95% 0,89-0,94) en los pacientes sin ECV. No hubo diferencia significativa entre los pacientes con y sin ECV en la reducción del ACV (en torno del 13%), evento coronario (en el orden del 8%), o la muerte cardiovascular (alrededor de 5%), en todos los casos por cada 5 mm Hg de la TAS, y estadísticamente significativa. No hubo reducción significativa de la muerte de todas las causas. Solo hubo interacción en lo que hace a reducción del riesgo para la incidencia de insuficiencia cardíaca (HR 0,89, IC 95% 0,83-0,95 en los pacientes con ECV, vs HR 0,83, IC 95% 0,77-0,89 en aquellos sin ella, $p = 0.02$).

El otro punto de interés es que no se evidenció tampoco interacción en la relación entre el efecto del tratamiento y la incidencia del punto final primario

con la TAS basal. La reducción de riesgo fue similar para cada punto final al considerar a la TAS inicial en categorías de 10 mm Hg. (comenzando con la TAS <120 mm Hg., y progresando en intervalos de 10 mm Hg hasta llegar a aquellos con TAS \geq 170 mm Hg.). Dicho en otros términos, no hubo evidencia de la existencia de curva en J para la relación con el pronóstico.

Tradicionalmente las guías de práctica consideran el inicio de tratamiento antihipertensivo a partir de un umbral determinado de tensión arterial. Algunas toman en cuenta para la decisión la definición del riesgo cardiovascular basal, otras se basan exclusivamente en las cifras tensionales. Diferentes estudios abonan esta aproximación. Recordemos, por ejemplo, el estudio HOPE 3, en que el tratamiento con candesartán e hidroclorotiazida no mejoró el pronóstico cuando fue empleado en pacientes con tensión arterial sistólica <131,6 mm Hg. Este metaanálisis (que entre otros méritos tiene el de considerar datos individuales, provenientes de la mayor cantidad de pacientes conocida hasta ahora en un estudio de estas características, y con la mayor cantidad de eventos mayores contabilizados), viene a desafiar este concepto, al plantear que la reducción de riesgo de futuros eventos para la misma disminución de la TAS es similar en pacientes con o sin ECV previa, y es independiente de la TAS basal. Esto sin duda es cierto en lo referido a la reducción relativa de riesgo; pero ¿enfrentan todos los pacientes el mismo riesgo absoluto?

El metaanálisis entrega algunos otros datos agregados de interés. Veamos: entre los pacientes con ECV previa sufren eventos mayores en la rama control el 12,8 % de los que tienen TAS <140 mm Hg, y el 16,3% de los que tienen TAS \geq 160 mm Hg; entre aquellos sin ECV previa las cifras correspondientes son 14,8% y 11,5%. ¿Por qué los pacientes sin ECV establecida, con TAS <140 mm Hg tienen más eventos que su contraparte con ECV previa? Es difícil no traer a colación el mayor uso de estatinas, antiagregantes, betabloqueantes e inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina en estos últimos. Cuando las cifras tensionales son más altas, en cambio, y pese a la diferencia de cotratamiento, la ECV previa cobra su precio.

Vale la pena recordar que la definición en este análisis de ECV implica el antecedente de cardiopatía isquémica, IAM o ACV. El riesgo basal puede ser elevado, aún en ausencia de estas condiciones: un paciente con diabetes, tabaquista y dislipémico tiene alto riesgo de eventos cardiovasculares aun cuando todavía no haya manifestaciones clínicas de enfermedad; de hecho, podríamos preguntarnos por qué un paciente con TAS <130 mm Hg y sin ECV previa demostrada fue incluido en algunos de los estudios que alimentan este metaanálisis, si no es porque tenía alto riesgo cardiovascular. En este sentido, tal vez debieran considerarse diferentes umbrales tensionales según el riesgo basal; o, y a esto apuntan los autores del metaanálisis, considerar al tratamiento instaurado en forma global como protector cardiovascular, más que como antihipertensivo (lo cual

independiza su uso de las cifras de TA). Hubiéramos deseado, para robustecer esta idea, un análisis de los eventos adversos, y, sobre todo, según las familias de agentes terapéuticos utilizados. Tal vez, el efecto protector no sea el mismo para todos las familias de drogas que empleamos habitualmente, e incluso, sea diferente según el evento mayor considerado.

Peor pronóstico para los pacientes con infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST, sin factores de riesgo coronario

Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, Sundstrom J, Alfredsson J, Arnott C, et al. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. **Lancet.** 2021;397(10279):1085-94.

Los factores de riesgo coronario modificables (FRCM) tradicionalmente considerados, hipertensión (HTA), diabetes (DM), dislipemia (DLP) y tabaquismo (TBQ) están presentes (al menos uno de ellos) en la mayor parte de los pacientes con enfermedad coronaria establecida. En las últimas dos décadas se ha notado en diferentes registros de infarto agudo de miocardio (IAM) un aumento en la proporción de pacientes con ausencia de todos ellos. ¿Será la evolución de estos pacientes mejor o peor que la del resto? Nuevamente el Registro SWEDEHEART viene en nuestra ayuda. Como sabemos, dicho Registro incorpora a todos los pacientes internados en Suecia con diagnóstico de IAM desde 1995. En este caso, los responsables del Registro han llevado a cabo un análisis retrospectivo en el que consideraron a todos los pacientes incluidos entre 2005 y 2018, con diagnóstico hospitalario de IAM con elevación del segmento ST (IAMEST), sin IAM previo o antecedente de algún procedimiento de revascularización. Se los dividió en dos grupos: aquellos con al menos un FRCM presente, definido por historia, tratamiento establecido o diagnóstico en la internación (FRCM+) y aquellos con ausencia de todos ellos (FRCM-). Se definió TBQ a haber fumado al menos 1 cigarrillo diario en el último mes; HTA al diagnóstico o tratamiento previos, o al hallazgo de cifras tensionales elevadas en la internación; DM al diagnóstico previo o tratamiento establecido; DLP al diagnóstico o tratamiento previo, o a un valor de colesterol LDL \geq 135 mg/dL o colesterol total \geq 212 mg/dL en la internación. El punto final primario del análisis fue la mortalidad de todas las causas a 30 días del IAMEST; fueron puntos finales secundarios los eventos cardiovasculares mayores (EACM) en la internación y el seguimiento: IAM, accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca, necesidad de revascularización y muerte cardiovascular.

Fueron considerados 62 048 pacientes con IAMEST, de los cuales 9228 (el 14,9%) eran FRCM-. En el grupo FRCM+, el 21,3% tenía DM, el 70,4% HTA, el 48,4% DLP y un 32,6% TBQ actual. Comparados con estos últimos, los pacientes FRCM- eran un año mayores

(medianas de 69 vs. 68 años), y con mayor prevalencia de sexo masculino (76,5% vs 65,5%). Tenían menos antecedente de ACV, enfermedad vascular periférica o internación por insuficiencia cardíaca, pero también de cáncer o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por definición no estaban tratados con estatinas o antagonistas neurohormonales, y había una muy baja proporción de tratados con aspirina (5,2%) frente a cifras algo mayores en el otro grupo (16,5%). Fueron en ellos menores los valores de índice de masa corporal, colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, glucemia y hemoglobina glicosilada. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento de reperfusión fue algo menor en el grupo FRCM-, y la utilización de trombólisis (7,6% vs 7,8%) o angioplastia primaria (71,8% vs 71,3%) similar. Los pacientes FRCM- presentaron mayor concentración de troponinas y menor fracción de eyección ventricular izquierda, FEVI (<40% en el 27,2% vs. el 23,9% en el otro grupo). Fue algo más frecuente en ellos que la arteria responsable del IAM fuera la descendente anterior pero menor la prevalencia de lesión de 3 vasos (37,9% vs 43,7%). La incidencia de disección coronaria espontánea fue baja, pero algo mayor en el grupo FRCM-: 1,7% vs 0,8%.

En los pacientes con FRCM- fue mayor la incidencia en la hospitalización índice de shock cardiogénico (6,3% vs 4,1%) y de muerte de todas las causas (9,6% vs 6,5%). Al alta fue menor la indicación de estatinas o antagonistas neurohormonales, pero similar la de antiplaquetarios. A 30 días fue mayor la incidencia de muerte de todas las causas (11,3% vs 7,9%, HR 1,47, IC95% 1,37-1,57), atribuible a mayor mortalidad cardiovascular. Ajustando por edad, FEVI <40%, frecuencia cardíaca, tensión arterial, creatinina y paro cardíaco prehospitalario, el riesgo de mayor mortalidad para los pacientes FRCM- se mantuvo, con HR 1,24, IC 95% 1,10-1,39). Si bien el HR fue similar entre hombres y mujeres, en ellas la mortalidad a 30 días duplicó a la de los hombres (17,6% vs. 9,3% en los pacientes FRCM-, 11,2% vs 6,1% en los FRCM+). Fue similar, independientemente de la presencia o ausencia de FRC, la incidencia a 30 días de IAM o ACV, y menor la de revascularización o insuficiencia cardíaca. Al ajustar por el tratamiento al alta, el mayor riesgo de muerte desapareció (en el caso de las estatinas o los inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina) o se atenuó (en el caso de los betabloqueantes). En seguimiento a 12 años, en el grupo FRCM-, respecto de su contraparte, fue mayor la mortalidad cardiovascular alejada; y la mortalidad de todas las causas, mayor en los hombres hasta los 9 años y en las mujeres hasta los 12 años. Pero la diferencia se gestó en los primeros 30 días de seguimiento; de hecho, al considerar solo los pacientes que sobrevivieron a dicho período, en el resto del seguimiento los pacientes FRCM- tuvieron mejor pronóstico que los FRCM+.

Este estudio observacional se enfoca en pacientes con IAMEST no muy visitados por la literatura: aquellos

con ausencia de los FRC tradicionales. Es cierto que hay numerosas publicaciones sobre IAMEST en jóvenes, que por definición tienen menos FRC, o carecen de ellos, pero lo interesante es que en esta publicación la edad media de los FRCM- fue 69 años. Esto es, que el FRC no modificable por excelencia, la edad avanzada, estaba presente. A ello sumemos que otro FRC no modificable, el sexo masculino, fue también más prevalente. Y respecto de la ausencia de FRCM, ¿es realmente así?? Sí, si nos basamos en las definiciones consideradas. Ahora bien, traigamos a colación algunas cifras: la glucemia en ayunas promedio en el grupo FRCM- fue 126 mg/dL; el colesterol LDL promedio, 104 mg/dL. Es decir que aún por fuera de la definición, el perfil metabólico de los pacientes no era absolutamente normal. Por otra parte, había en este grupo un 36% de exabajaquistas; como la definición de TBQ actual consideraba solo el consumo en el mes previo, no podemos excluir pacientes en los que el hábito pasado siguiera ejerciendo su efecto deletéreo por estar cercano en el tiempo. Todo este patrón de covariables termina traduciéndose en la presencia de lesión de 3 vasos en casi el 38% de los pacientes con FRCM-. Y eran, claramente, pacientes menos protegidos desde el punto de vista cardiovascular (menos aspirina, ausencia de estatinas y antagonistas neurohormonales). El riesgo, en suma, no se define en forma dicotómica, y para cada uno de los FRC citados debemos pensar en un continuo, más que en presencia o ausencia. Ahora bien, todas estas razones pueden ayudarnos a entender por qué 1 de cada 7 pacientes con IAMEST eran FRCM-.

Pero ¿a qué atribuir la mayor mortalidad? Sonaba tentador pensar en retraso en el tratamiento o menor uso de trombólisis o angioplastia, pero ello no fue así. El tamaño del IAMEST fue algo mayor en el grupo FRCM-, aun cuando la arteria descendente anterior fue menos frecuentemente la responsable del IAM; y ello se tradujo en mayor incidencia de shock cardiogénico y muerte en la internación (¿expresión de menos conciencia de riesgo previo, menos uso de medicación potencialmente beneficiosa?) Pero lo interesante es que el peor pronóstico respecto de los pacientes con FRCM+ se mantuvo durante varios años. Y más aún, que al ajustar por el tratamiento de alta esa diferencia desapareció o se atenuó fuertemente, lo cual remarca el papel que los médicos jugamos en la suerte de nuestros pacientes. Por supuesto, que más allá de los FRC conocidos, factores no tenidos en cuenta y más prevalentes en el grupo con FRCM- pueden contribuir adicionalmente a explicar los hallazgos. La peor evolución de las mujeres respecto de los hombres, independientemente de la presencia o ausencia de los FRCM, se inscribe en una larga lista de evidencia al respecto. Como en este caso no hay un análisis específico, solo podemos especular, pero mayor grado de enfermedad microvascular y alteraciones estructurales y metabólicas pueden sin duda jugar un rol.

Ganarás el pan con el sudor de tu frente...y a veces a costa de más enfermedad cardiovascular. Dos estudios observacionales

Holtermann A, Schnohr P, Nordestgaard BG, Marott JL. The physical activity paradox in cardiovascular disease and all-cause mortality: the contemporary Copenhagen General Population Study with 104 046 adults. **Eur Heart J.** 2021;42(15):1499-511.

Trudel X, Brisson C, Talbot D, Gilbert-Ouimet M, Milot A. Long Working Hours and Risk of Recurrent Coronary Events. **J Am Coll Cardiol.** 2021;77(13):1616-25.

Tradicionalmente se entiende que el desarrollo regular de actividad física y la mayor aptitud física se asocian a mejor pronóstico cardiovascular y global. Así lo han demostrado numerosos estudios de cohorte, y las guías de práctica clínica lo enfatizan. Sin embargo, publicaciones recientes hacen una distinción acerca del dominio en que dicha actividad se desarrolla: grados mayores de actividad física se asocian a mejor pronóstico cuando la misma tiene lugar en momentos de ocio, descanso o distracción, y por el contrario parecen empeorar el pronóstico cuando se desarrolla en el ámbito laboral. A esta aparente contradicción (más actividad física asociada a mejor o peor pronóstico según el contexto) se la denomina paradoja de la actividad física. Una nueva demostración de este fenómeno acaba de publicarse. Procede de la ciudad de Copenhague. Entre 2003 y 2014 se invitó en forma aleatoria a habitantes de la ciudad a formar parte de un Registro Poblacional para evaluar el pronóstico global y los determinantes de evolución. El 43% de los invitados, 104 046 adultos, aceptaron participar. Se realizó en todos ellos examen físico y se recabaron datos referidos a la condición socioeconómica, educación, alimentación, factores de riesgo cardiovascular, y un puntaje de agotamiento vital.

Respecto del punto que nos interesa, se interrogó a los participantes acerca del tiempo que dedicaban a la actividad física, la intensidad de la misma y el ámbito en que la desarrollaban. Específicamente, respecto de la actividad física laboral se planteó una pregunta estándar: “¿Cuál es su actividad física en el trabajo durante el último año?”, con 4 opciones de respuesta: a) baja: predominantemente sedentaria; b) moderada: sedentaria o de pie, ocasionalmente caminando; c) alta: caminando, a veces levantando objetos; d) muy alta: trabajo manual pesado. Respecto de la actividad física en tiempo no laboral, la pregunta estándar fue: “¿Cuál es su actividad física durante el tiempo de ocio (incluyendo el transporte hacia y desde el trabajo) durante el último año?”, con 4 opciones de respuesta: a) baja: casi completamente sedentaria, o actividad física ligera menos de 2 horas semanales; b) moderada: actividad física ligera 2 a 4 horas semanales; c) alta: actividad física ligera más de 4 horas semanales o vigorosa 2 a 4 horas semanales; d) muy alta: actividad física vigorosa más de 4 horas semanales, ejercicio pesado o deporte competitivo varias veces por semana. Se estudió la

asociación de la actividad física laboral y en tiempo de ocio con la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM): muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) fatal y no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) fatal y no fatal, y con la mortalidad de todas las causas, tras ajustar por las variables basales. Por otra parte, se exploró la relación entre ambas modalidades de actividad.

Los datos de actividad física en tiempo de ocio se conocieron en 103 262 participantes. El 6,1% presentaba bajo nivel de actividad, el 41,8% moderado; el 45,2% alto y el 6,9% muy alto. Aquellos con menor actividad física en tiempo de ocio fueron más frecuentemente mujeres, fumadores, obesos, y con menor nivel socioeconómico y educativo y menor adherencia a recomendaciones dietarias. En ellos fue algo mayor la prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y diabetes. Los datos de actividad física laboral se conocieron en 74 565 participantes. El 43,4% presentaba bajo nivel de actividad, el 33,6% moderado; el 19,5% alto y el 3,5% muy alto. En los niveles de actividad moderado y alto hubo predominio de mujeres, más del 60% en ambos casos; en cambio entre aquellos con actividad física muy alta más del 90% fueron hombres. Aquellos con el nivel más alto de actividad física laboral fueron más frecuentemente fumadores, obesos, con menor nivel socioeconómico y educativo, menor adherencia a recomendaciones dietarias y mayor consumo de alcohol.

La mediana de seguimiento fue de 10 años. En lo que hace a la actividad física en tiempo de ocio, y tomando como referencia al nivel bajo, niveles progresivamente mayores se asociaron a mejor pronóstico cardiovascular y global. Ajustando por edad, sexo, estado de salud y factores de riesgo cardiovascular, las reducciones de riesgo para EACM fueron de 14%, 23% y 15% para los niveles moderado, alto y muy alto; y para mortalidad total 26%, 41% y 40% respectivamente, en todos los casos estadísticamente significativos. Al ajustar además por condiciones socioeconómicas, estatus marital, agotamiento vital y frecuencia cardíaca, la fuerza de la asociación se redujo en el caso de los EACM (aunque manteniendo la tendencia citada) y en cambio siguió siendo significativa en lo referido a mortalidad total, con reducciones de 20%, 33% y 28%.

Por el contrario, en lo que hace a la actividad física laboral, y tomando como referencia al nivel bajo, niveles progresivamente mayores se asociaron a peor pronóstico cardiovascular y global. Ajustando por edad, sexo, estado de salud y factores de riesgo cardiovascular, el aumento de riesgo para EACM fue de 4%, 15% y 55% para los niveles moderado, alto y muy alto; y para mortalidad total 6%, 13% y 27% respectivamente, estadísticamente significativos para la actividad alta o muy alta. Al ajustar por condiciones socioeconómicas, estatus marital, agotamiento vital y frecuencia cardíaca, la fuerza de la asociación se mantuvo para los EACM en el caso de la actividad alta y muy alta (con incremento del riesgo de 16% y 35%, y en cambio desapareció en lo referido a mortalidad total.

No hubo interacción entre la actividad física laboral y en tiempo de ocio en lo referido a la incidencia de eventos: el gradiente de riesgo (favorable o desfavorable) que implicó cada estrato de actividad no varió según el estrato de la otra. Para descartar el efecto de la causalidad reversa (los más enfermos trabajan menos, pero tienen mayor tasa de eventos, y en este caso la enfermedad basal es un confundidor de la relación entre actividad física y pronóstico), se analizaron solo los eventos ocurridos desde el año, los 3 años y los 5 años de incluidos los participantes. Los hallazgos se mantuvieron en línea con lo descripto.

La otra publicación de interés se refiere a la relación entre horas de trabajo y pronóstico cardiovascular en pacientes con antecedente de enfermedad coronaria. Ya han sido publicados diferentes metaanálisis que señalan el peor pronóstico asociado a exceso de horas laborales (en general entendido como un número por encima de las 48 horas semanales), con riesgo incrementado de eventos coronarios y accidente cerebrovascular. Las publicaciones se han centrado en población general.

Los autores de este trabajo seleccionaron pacientes <60 años dados de alta de 30 hospitales de Quebec, Canadá, entre 1995 y 1997, con diagnóstico inicial de infarto agudo de miocardio (IAM). Debían haber tenido un trabajo pago en el año previo, y planear retorno al trabajo (al menos 10 horas semanales) en los 18 meses posteriores. Fueron incluidos 967 pacientes. En base a la cantidad de horas semanales trabajadas tras el retorno al mercado laboral se establecieron 4 categorías: <35 horas (21,2%), 35-40 horas (49%), 41-54 horas (21,1%) y 55 horas o más (9,7%). El punto final primario del análisis fue la incidencia de evento coronario fatal, IAM no fatal o internación por angina inestable no fatal, con cambios en el ECG o indicación de revascularización dentro de las 2 semanas. Fueron consideradas como covariables edad, sexo, factores sociodemográficos, factores de riesgo coronario, variables relacionadas con el IAM índice, actividad física en las semanas previas al IAM, factores laborales (demanda psicológica y capacidad de decisión en el trabajo, definidos por cuestionarios específicos, soporte y supervisión, exposición a polución), y factores de la personalidad (hostilidad, represión de la ira, incapacidad para expresar las emociones).

Respecto de lo esperado, dada la proporción (9,7%) de pacientes que trabajaban ≥ 55 horas hubo en este grupo subrepresentación de mujeres (1,9% del total de las mujeres, frente al 10,7% del total de los hombres), y mayor proporción que lo esperado de menores de 40 años (13,9%), con buen nivel de ingresos (16,4%), hipertensos no tratados (15,7%), sedentarios (16,9%) y con distrés psicológico (12,1%). En el seguimiento medio de 5,9 años, y tomando como referencia al grupo que trabajaba entre 35 y 40 horas, el HR (IC 95%) ajustado por las características basales para un nuevo evento coronario fue, para la categoría ≥ 55 horas, 1,67 (1,10-2,53). El HR (IC95%) para aquellos con ≥ 55 horas y tensión laboral en relación con aquellos que trabajaban

35-40 horas, y sin tensión, fue 2,55 (1,30-4,98). Tomando como referencia 40 horas semanales, incrementos progresivos de 10 horas se asociaron a HR crecientes: 1,20 para 50, 1,50 para 60, 1,92 para 70, 2,46 para 80, 3,10 para 90 y 3,78 para 100 horas semanales.

Los dos artículos presentados entrañan información que juzgamos complementaria. En el primero se comparan niveles progresivamente mayores de actividad física en el trabajo y en tiempo de ocio, y su influencia sobre el pronóstico. Vale la pena remarcar que, al referirse a la actividad física laboral, se gradúa su intensidad; y que en la actividad física en tiempo de ocio se consideran intensidad y tiempo empleado. Las categorías no son estrictamente comparables: la actividad física moderada en el trabajo no es lo mismo que la actividad física moderada en el tiempo libre. En el primer caso consideramos actividad física sedentaria o de pie, a veces caminando (no se aclara cuántas horas diarias); en el segundo hablamos de actividad física ligera de 2 a 4 horas por semana. Por ello, no debiéramos caer en la tentación de suponer que la misma actividad física tiene consecuencias diferentes según el contexto. Lo que sí se evidencia es que un aumento progresivo del nivel de actividad repercute favorablemente si tiene que ver con la recreación y en cambio empeora el pronóstico si ocurre en el trabajo. Las razones esgrimidas son variadas: en general la actividad física en el trabajo es más estática, y su exceso se asocia a aumento de la presión arterial, sin mejoría de la aptitud cardiorrespiratoria. La actividad recreacional, en cambio, se vincula a mejoría de la capacidad de esfuerzo y disminución de marcadores de inflamación, función diastólica y resistencia a la insulina. Es importante remarcar que la relación con el pronóstico para cada tipo de actividad se mantuvo en general a pesar de ajustar por confundidores variados, desde los clínicos hasta los socioeconómicos y las condiciones de vida. Sin embargo, es muy difícil dejar de considerar que la actividad física laboral surge de una obligación, y la recreacional del deseo; que en las horas de trabajo en general no se eligen las compañías y los conflictos intrapersonales son más frecuentes que durante el ocio; que a veces el trabajo que se desarrolla no es el que satisface las necesidades ni las aspiraciones. Si conocemos la relación entre emociones negativas y salud cardiovascular, si la hostilidad, la represión de las emociones y la ira son factores pronósticos, no es descabellado, amén de los factores mecánicos tradicionales ya citados pensar en el campo psicológico como un factor que debiera ser más considerado.

En este sentido, el segundo análisis confirma en parte nuestras suposiciones. No es que sus hallazgos sean novedosos en cuanto a que exceso de horas de trabajo se asocia a peor evolución; diferentes metaanálisis ya lo han demostrado. Es novedoso que se refiera específicamente a una población específica, la de quienes retornan al trabajo luego de un evento coronario; esto es, de aquellos que ya han recibido una advertencia. En este sentido, el de la prevención secundaria, cobra importancia creciente en los países más desarrollados

una aproximación multidisciplinaria (cardiólogos, psicólogos, terapeutas ocupacionales, trabajadores sociales) en lo vinculado con las condiciones laborales previas y futuras. Y entre los factores que más se tienen en cuenta se encuentran (más allá de las condiciones del paciente desde el punto de vista cardiovascular) justamente el ambiente laboral y las horas de trabajo. Pero, notemos, el estudio que comentamos demuestra que no solo importa el tiempo, sino también la atmósfera emocional: por eso, respecto de la categoría estándar (35 a 40 horas) trabajar 55 horas o más aumenta el riesgo 1,67 veces; pero si sumamos a este exceso de horas la sensación de tensión laboral respecto de la de tranquilidad, el aumento de riesgo es de 2,55. Es cierto que ya no estamos en el Paraíso, y que debemos trabajar para vivir; pero es claro que la mejoría de las condiciones de trabajo, y un balance adecuado de la actividad laboral y recreativa(¿cómo?, ¿cuánto?, materia de futuros análisis) contribuyen a enriquecer el presente y asegurar un mejor futuro.

Pescado, frutas y verduras: nueva evidencia de la relación entre dieta y pronóstico

Petermann-Rocha F, Parra-Soto S, Gray S, Anderson J, Welsh P, Gill J, et al. Vegetarians, fish, poultry, and meat-eaters: who has higher risk of cardiovascular disease incidence and mortality? A prospective study from UK Biobank. **Eur Heart J.** 2021;42(12):1136-43.

Wang DD, Li Y, Bhupathiraju SN, Rosner BA, Sun Q, Giovannucci EL, et al. Fruit and Vegetable Intake and Mortality: Results From 2 Prospective Cohort Studies of US Men and Women and a Meta-Analysis of 26 Cohort Studies. **Circulation.** 2021;143(17):1642-54.

Es lugar común referirnos a la influencia que los factores dietarios tienen en el pronóstico. En este sentido, se ha señalado que un alto consumo de carnes rojas y carnes procesadas es uno de los factores más adversos. Paralelamente, todas las recomendaciones enfatizan favorecer el consumo de frutas y verduras. Ello ha llevado a considerar a las dietas vegetarianas como dietas “más sanas”; y en los últimos años hemos asistido a la explosión del veganismo, que rechaza el consumo de todo alimento de origen animal, basado en razones desde sanitarias hasta filosóficas. Resulta muchas veces difícil establecer si la influencia de la alimentación en la evolución y génesis de patología de distinto orden (cardiovascular, oncológica, diabetes, etc.) radica en lo que se ingiere “de más” o lo que se ingiere “de menos”. Por ejemplo, el grupo colaborativo del Estudio de Carga Global de Enfermedad (*Global Burden Of Disease*) informó que en 2017 hubo 11 millones de muertes en el mundo debidas a la alimentación; de ellas la mayor parte fue atribuible a consumo alto de sodio y bajo de granos enteros, frutas y vegetales; una proporción mucho menor se adjudicó específicamente a elevado consumo de carnes rojas o procesadas. Y para complicar aún más las cosas, algunos estudios adjudica-

can a las dietas vegetarianas una influencia adversa, con aumento del riesgo de accidente cerebrovascular. Muchos de los estudios citados, aunque con suficiente tiempo de seguimiento, no han tenido tamaño de muestra adecuado. Por ello adquiere relevancia el análisis que presentamos, del estudio poblacional UK Biobank, una base de datos biomédicos y genéticos de más de 500 000 participantes entre 37 y 73 años reclutados en la población general de Inglaterra, Escocia y Gales. La influencia de factores basales en el pronóstico vital y en el desarrollo de diferentes afecciones en particular es el objeto de estudio de esta iniciativa. En este caso los investigadores evaluaron el efecto de diferentes dietas sobre la evolución de la enfermedad cardiovascular.

Un cuestionario en un dispositivo con pantalla táctil fue administrado a los participantes, centrado en definir el consumo en el año previo de queso, leche, pescado, aves y carne roja. Para cada alimento la respuesta fue dicotomizada en consumido o no. En base a la respuesta se definieron 4 tipos de dieta: a) vegetariana: consumidores de queso, leche y vegetales, pero no de carnes; b) consumidores de pescado: incluye además vegetales, queso y leche, pero no aves ni carnes rojas; c) consumidores de pescado y aves: incluye todos los tipos de alimentos citados excepto las carnes rojas; d) consumidores de carnes: consumen queso, leche y todos los tipos de carne. Se excluyó a poco más de 45 000 participantes que refirieron variar periódicamente los patrones de dieta, y a los veganos porque por su escaso número, 57, no podían ser analizados como una entidad separada. Quedaron disponibles para el análisis 448 396 personas. De ellos la inmensa mayoría, el 94,7%, eran consumidores de carne; un 1,1% de pescado y aves, un 2,4% de pescado y un 1,8% vegetarianos. Entre los consumidores de carne fue mayor la proporción de hombres: 46%, vs 23% entre los consumidores de pescado y aves, 28% entre los consumidores de pescado y 33% entre los vegetarianos. También entre los consumidores de carne fue mayor el índice de masa corporal y la proporción de personas con sobrepeso y obesidad (casi 67% vs. 45 a 47% en las otras tres categorías), así como la de fumadores y exfumadores y la de multimorbilidad. Fueron, además, los de menor consumo de azúcar, fibra, frutas y vegetales. Pero ello no implica que los otros tres patrones dietarios tuvieran una alimentación irreprochable: por ejemplo, los vegetarianos fueron los que más consumían papas fritas en paquete, y los consumidores de pescado los que más ingerían bebidas azucaradas, si bien con no excesiva diferencia con los otros grupos.

Sin considerar los primeros 2 años tras la inclusión, la mediana de seguimiento fue de 8,5 y 9,3 años, respectivamente, para evaluar la incidencia de enfermedad cardiovascular y de mortalidad de ese origen. El 24% de los participantes presentó nueva enfermedad cardiovascular, y un 1,5% muerte cardiovascular. Tomando como referencia al grupo consumidor de carne, y ajustando por edad, sexo, índice de deprivación, etnia, comorbilidades, consumo de tabaco y alcohol, sedentarismo e índice de

masa corporal, los otros tres grupos presentaron reducción del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular: de 9% los vegetarianos, 7% los consumidores de pescado, significativa en ambos casos, y limítrofe, 6%, los de aves y pescado. Pero solo los consumidores de pescado presentaron reducción significativa del riesgo de desarrollar cada una de las manifestaciones de enfermedad cardiovascular, con HR (IC 95%) 0,79 (0,70-0,88) para enfermedad coronaria, 0,70 (0,56-0,88) para infarto agudo de miocardio, 0,79 (0,63-0,98) para accidente cerebrovascular y 0,78 (0,63-0,97) para insuficiencia cardíaca. No hubo, respecto de los consumidores de carne, reducción significativa de la muerte cardiovascular o total en ninguno de los otros grupos considerados.

Y así como el análisis precedente se centra específicamente en la ingesta de diferentes tipos de carne, el siguiente hace hincapié en la de frutas y verduras. Todas las recomendaciones de Sociedades Científicas refuerzan la indicación de su consumo, al que suele vincularse con mejor evolución. Ahora bien, ¿cuál es la “dosis” adecuada? ¿Cuánto debiéramos ingerir diariamente para asegurar un mejor estado de salud? Las recomendaciones nacionales no son uniformes, si bien rondan la cifra de 5 porciones diarias entre frutas y vegetales: en Estados Unidos 2,5 porciones de vegetales y 2 de frutas por día; 5 porciones de frutas y vegetales en Inglaterra, 6 en Dinamarca, pero 8,5 en Australia. Incluso no hay coincidencia en los metaanálisis, en cuanto a la cantidad beneficiosa: uno sostiene que no hay incremento de la mejoría pronóstica por encima de las 5 porciones diarias, otro extiende el beneficio hasta llegar a 10. Conocemos ahora un análisis que utiliza los datos de 2 clásicos estudios de cohorte, abundantemente citados, que tienen el mérito de la gran cantidad de observaciones, largo tiempo de seguimiento y, entre otros datos (factores de riesgo, hábitos, aparición de patologías), la evaluación periódica de la alimentación y sus variaciones: el Estudio de las Enfermeras y el Estudio de los Hombres Profesionales de la Salud.

El Estudio de las Enfermeras (NHS) incluyó 121 700 enfermeras entre 30 y 55 años en el año 1976. En 1984 se administró el primer cuestionario sobre dieta, y los datos de este año son en este caso los basales. El Estudio de los Hombres Profesionales de la Salud incluyó en 1986 51 529 participantes entre 40 y 75 años, y de ese año data el primer cuestionario sobre dieta. En ambos estudios los participantes fueron reevaluados cada 2 años, y el seguimiento de ambas cohortes concluyó en 2014. Cada 2 a 4 años fueron enviados a los participantes cuestionarios sobre la frecuencia de consumo de diferentes alimentos en el año previo. Los participantes debían referir el consumo diario usual (desde nada hasta ≥ 6 veces diarias) de una porción estándar de cada tipo de alimento sobre el que se interrogaba, por ejemplo, media taza de espinaca, una banana, media taza de frutillas. Jugos de fruta, papas fritas o puré de papas, salsas, tofu, porotos de soja, ajo y hongos no fueron incluidos. El consumo de frutas y vegetales, juntos y por separado, fue dividido en quintiles, y se tomó al de consumo más

bajo como referencia. Para este análisis en particular se excluyó a los participantes con historia de enfermedad cardiovascular, diabetes o cáncer, información sobre alimentación no disponible y a aquellos que refirieran un consumo calórico < 800 o > 4200 kcal/d entre los hombres, o < 600 o > 3500 kcal/d entre las mujeres. Ante la aparición en el seguimiento de alguna de las condiciones citadas, hipertensión o dislipemia, se detuvo el análisis en el cuestionario sobre alimentación inmediatamente anterior. El punto final fue la incidencia de mortalidad total y específica por patologías de interés.

Fueron incluidos finalmente en este análisis 66 719 mujeres con seguimiento de 30 años (un total de 1 822 058 personas/año) y 42 016 hombres con seguimiento de 28 años (1 033 007 personas/año). La categoría de referencia (primer quintil) fue el consumo de una media de 2 porciones diarias de frutas y vegetales (0,5 porciones diarias de fruta, 1,5 de vegetales); los quintiles siguientes correspondieron a medias de 3,3; 4,2; 5,3 y 7,9 porciones. Tanto en hombres como en mujeres el mayor consumo de frutas y vegetales se asoció a mayor edad, más actividad física y consumo de multivitamínicos, menor consumo de tabaco y alcohol; en las mujeres a menos dislipidemia e hipertensión arterial, en los hombres a más dislipidemia e igual prevalencia de hipertensión.

Tomando como referencia al quintil de consumo más bajo, se verificó en análisis multivariado, ajustando por edad, sexo, raza, historia de hipertensión o hipercolesterolemia, historia familiar de diabetes, cáncer o enfermedad cardiovascular, consumo de tabaco y alcohol, índice de masa corporal, actividad física, multivitamínicos, uso de aspirina y un puntaje de calidad de alimentación, reducción del riesgo de mortalidad total, con HR (IC95%): 0,95 (0,92-0,99) para el segundo quintil, 0,89 (0,86-0,92) para el tercero, 0,88 (0,85-0,91) para el cuarto y 0,89 (0,86-0,93) para el más alto. La reducción mayor de la mortalidad total se alcanzó con un consumo de 5 porciones diarias de frutas y vegetales: HR 0,87 (IC 95% 0,85-0,90). Ello correspondió a un consumo diario de 2 porciones de frutas y 3 de vegetales, con HR (IC 95%) respecto de las referencias citadas de 0,88 (0,86-0,91) y 0,94 (0,92-0,97) para frutas y vegetales respectivamente. Por encima de ese consumo no hubo reducción extra en la mortalidad. Tendencias similares se evidenciaron para la muerte cardiovascular, por cáncer y por patología respiratoria.

Para reforzar sus hallazgos los autores llevaron a cabo un metaanálisis, en el que amén de los 2 estudios citados incluyeron otros 24 estudios de cohorte, para un total de 1 892 885 participantes, con seguimiento entre 4,6 y 30 años. Los hallazgos fueron similares a los referidos, con el mayor beneficio logrado con 5 porciones diarias de frutas y vegetales, 2 de frutas y 3 de vegetales, y solo una mínima ganancia por encima de esas cifras.

Periódicamente conocemos datos de estudios observacionales que centran su interés en la dieta y la influencia de diferentes modalidades y constituyentes en el pronóstico cardiovascular y global. Como hemos

señalado, parece haber coincidencia en general en que un mayor consumo de granos enteros, frutas, vegetales y pescado se asocia a mejor pronóstico, y el consumo de carnes rojas y procesadas apunta en sentido contrario. Algunos de estos estudios señalan que la asociación entre una “dieta saludable” y la reducción del riesgo es más fuerte que el riesgo excesivo atribuible a una dieta “no recomendada”. Ahora bien, los distintos patrones dietarios no son excluyentes: el consumo de algunos componentes “buenos” no excluye el de otros “malos” (véase el dato de los vegetarianos y su mayor consumo de alimentos envasados ricos en sodio); y las relaciones con el riesgo global y el de cada una de las patologías prevalentes no son unívocos. Como no estamos hablando de estudios aleatorizados en que todas las características basales están balanceadas entre los que consumen una dieta y otra, no podemos excluir que factores no considerados, o tenidos en cuenta en forma superficial (nivel socioeconómico y cultural, actitud vital, autocuidado, actividad física adecuadamente categorizada, prevalencia de factores de riesgo, patologías subyacentes, medicación) así como muchas veces las cantidades ingeridas de cada uno de los alimentos pueden influir en los resultados. A esto debemos sumar que las poblaciones estudiadas no son similares en todos los casos. Por ejemplo, los participantes en UK Biobank, comparados con la población general de Inglaterra, Escocia y Gales son de mayor edad, más frecuentemente mujeres y viven en áreas menos desfavorecidas socioeconómicamente que los no participantes. Son menos frecuentemente obesos, fumadores o consumidores diarios de alcohol, y reportan menos problemas de salud que la población general. A la edad de 70 a 74 años, las tasas de mortalidad por todas las causas y la incidencia total de cáncer han sido un 46,2% y un 11,8% más bajas, respectivamente, en los hombres y un 55,5% y un 18,1% más bajas en las mujeres que en la población general de la misma edad. Podemos suponer, por ende, un sesgo de selección de “voluntarios sanos”. Esto no implica negar los hallazgos del estudio, pero sí plantearnos si en otro contexto las asociaciones tendrían igual, menor o mayor fuerza.

En comparación con los que incorporan carnes rojas a su alimentación, aquellos que no las consumen (sea cual sea su dieta) tienen mejor pronóstico cardiovascular. Esto pareciera bastar para señalar su efecto perjudicial; pero ¿es cualquier combinación de nutrientes igualmente dañina por el solo hecho de incluirlas? De igual modo, frente a los resultados presentados surge claramente la idea de adjudicar el beneficio de la dieta rica en pescado a algunos de sus constituyentes, los ácidos grasos poliinsaturados, en primer lugar. Pero el beneficio neto se ve en el estudio en los que comen solamente carne de pescado, y no en los que consumen pescado y pollo. ¿Se debe la diferencia entonces a que los primeros deben consumir mayor cantidad de pescado por ser su única fuente de carne?; ¿o la carne de aves tiene algún constituyente (y cómo no pensar en cómo se alimenta a los que nos alimentarán) deletéreo

para nuestra salud, y que balancea el efecto favorable del pescado? ¿O, y pensamos en el estudio siguiente, hay alguna diferencia no explorada en el consumo de frutas y verduras en los que se alimentan con distintos tipos de carne? ¿Son las diferencias que influyen en el pronóstico de orden meramente cualitativo, o define también la cantidad? El análisis sobre frutas y vegetales del estudio de las cohortes de enfermeras y hombres profesionales de la salud apunta claramente a lo segundo. Pero, y razonando como el perro que se muerde la cola ¿todo pasa por la cantidad? ¡Tampoco! Como bien hacen notar los autores, los vegetales amiláceos no se asocian a mejor evolución; y tampoco lo hacen los jugos de frutas. Fuentes tanto unos como los otros de exceso de hidratos de carbono, que la literatura moderna (véanse los análisis del estudio PURE en Rev Argent Cardiol 2017; vol 85 nro 6) señala como una causa de peor evolución. ¿Será por eso por lo que el beneficio que otorgan tiene un límite, y que no podemos señalar una curva clara de dosis respuesta?

En resumen, los dos estudios citados confirman el beneficio de una dieta “sana”; entregan algunas razones, quedan debiendo otras. Pero la dieta “sana” es en general consumida por gente más “sana”. ¿Somos lo que comemos o comemos como somos?

Análisis post hoc de los estudios SPRINT y MADIT: ¿lo mismo para todos o a cada cual según corresponda?

Bress AP, Greene T, Derington CG, Shen J, Xu Y, Zhang Y, et al. Patient Selection for Intensive Blood Pressure Management Based on Benefit and Adverse Events. **J Am Coll Cardiol.** 2021;77(16):1977-90.

Younis A, Goldberger JJ, Kutyla V, Zareba W, Polonsky B, Klein H, et al. Predicted benefit of an implantable cardioverter-defibrillator: the MADIT-ICD benefit score. **Eur Heart J.** 2021;42(17):1676-84.

A la hora de elegir un tratamiento determinado en el contexto de una patología podemos tratar a todos los pacientes de igual forma, recurriendo a las drogas o procedimientos que en ensayos clínicos han demostrado eficacia, o decidir en base a las características basales, riesgo y beneficio potencial. Vamos a presentar dos análisis de estudios aleatorizados que propenden a una utilización racional de los agentes terapéuticos, más allá de los resultados globales.

El primero de ellos es el estudio SPRINT, aleatorizado, abierto y controlado, que comparó, en pacientes hipertensos, dos estrategias: alcanzar una TAS < 140 mm Hg (tratamiento estándar –TE–) o una TAS < 120 mm Hg (tratamiento intensivo –TI–). Incluyó pacientes con TAS entre 130 y 180 mm Hg, > 50 años y con al menos un criterio de riesgo cardiovascular adicional. Se excluyó a pacientes con diabetes o antecedente de ACV. El punto final primario fue un compuesto de infarto agudo de miocardio (IAM), otros síndromes coronarios agudos, ACV, insuficiencia cardíaca (IC) aguda descompensada y muerte cardiovascular. Los

médicos intervinientes tuvieron en cada rama libertad para elegir el tratamiento farmacológico, aunque se los instó a emplear las drogas avaladas por la evidencia. En la rama TE se planteó una TAS objetivo entre 135y 139 mm Hg; la demostración de valores menores en el seguimiento llevaba a disminuir las dosis instauradas. Fueron enrolados 9361 pacientes con edad media 68 años, el 64% hombres, y en 2015, por recomendación del Comité de Seguridad, fue suspendido con un seguimiento promedio de 3,26 años. La TA media al inicio del estudio fue de 139,7/78,1 mm Hg; se alcanzó en la rama TE a lo largo del estudio 134,6 mm Hg y 121,5 mm Hg en la rama TI, con un número medio de drogas antihipertensivas de 1,8 y 2,8, respectivamente. La incidencia anual del punto final primario fue de 1,65% con TI y de 2,19% con TE (HR 0,75, IC 95% 0,64-0,89), con diferencia significativa luego del primer año. No hubo diferencia significativa en la incidencia de IAM o ACV, pero sí en la de IC aguda, en la de muerte cardiovascular y en la de muerte de cualquier causa. No hubo diferencia significativa en la incidencia de eventos adversos serios (mortales, que amenazarán la vida o motivarán internación, pero sí en la incidencia de hipotensión, síncope e insuficiencia renal, en todos los casos entre el 2% y el 4% con TI y entre el 1,5% y el 2,5% con TE.

En una publicación reciente los investigadores del estudio seleccionaron las variables asociadas con riesgo de eventos clínicos y eventos adversos en base a modelos y publicaciones previos y su propia experiencia. Arribaron a modelos multivariados que tomaban en cuenta 36 características basales (edad, sexo, raza, cobertura, vivir solo, estatus tabáquico, historia de enfermedad cardiovascular, revascularización, hipertrofia ventricular izquierda, mareos al incorporarse, depresión, tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, datos de laboratorio, uso de aspirina, estatinas y antiinflamatorios no esteroides, número y tipo de drogas antihipertensivas, número de drogas para otras patologías) y definieron para cada paciente el riesgo basal del evento de interés (punto final primario, mortalidad de todas las causas, evento adverso del tratamiento), y el alcanzado bajo el TI y el TE. Consideraron el beneficio absoluto (reducción absoluta del riesgo de incidencia del punto final primario compuesto, y de la mortalidad de todas las causas) así como del exceso en la incidencia de eventos adversos de interés (hipotensión arterial, síncope, bradicardia, trastornos electrolíticos, falla renal aguda, caídas con traumatismo) con el TI respecto del TE, en función del riesgo basal de los pacientes incluidos. El riesgo basal a 3,26 años (seguimiento promedio del estudio) en términos absolutos tuvo una distribución amplia, con percentiles 10% y 90% de 2,4% y 14% para el punto final primario, 0,8% y 8,5% para la muerte de todas las causas y 2% y 10,2% para los eventos adversos atribuibles al tratamiento. Los factores basales más fuertemente asociados a mayor riesgo

fueron la mayor edad, la disfunción renal y la historia de enfermedad cardiovascular.

La magnitud absoluta del beneficio (reducción de riesgo con el TI respecto del TE) creció con el riesgo basal de los pacientes: a mayor riesgo basal, mayor la diferencia entre el riesgo con el TI y el TE. La diferencia absoluta de riesgo entre el TI y el TE fue dividida en terciles. Por ejemplo, para el punto final primario, el tercio más bajo correspondió a un beneficio absoluto (reducción absoluta de riesgo con el TI respecto del TE) entre 0,5% y <1,5%; el tercio medio a una reducción entre 1,5% y <2,5% y el tercio más alto a una reducción entre 2,5% y 9,6%.

Para el aumento de riesgo de eventos adversos con el TI respecto del TE también se establecieron terciles: el más bajo correspondió a un aumento absoluto de riesgo entre 0,06 % y 2,6%; el medio a un aumento entre >2,6% y 3,8%; el mayor a un aumento entre >3,8% y 8,2%. Hubo fuerte correlación entre el beneficio absoluto en la reducción de los puntos finales y el aumento de riesgo de eventos adversos con el TI y el TE. Esto significa que el mayor beneficio se asoció a mayor riesgo de eventos adversos y el menor beneficio con el menor riesgo. Dos tercios de los pacientes con alto beneficio predicho tenían también alto riesgo de eventos adversos. Dos tercios de los pacientes con escaso beneficio tenían también escaso riesgo de eventos adversos. Sin embargo, vale destacar que, como se dijo, la incidencia de eventos adversos serios fue similar en ambas ramas, y aquellos más frecuentes en la rama TI fueron en general leves y transitorios.

El otro análisis tiene que ver con la indicación de cardiodefibrilador implantable (CDI) en prevención primaria en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) reducida, que, como sabemos es clase I para las guías de práctica clínica. Pero sabemos también que es una de las indicaciones, por lejos, menos cumplidas en la práctica cotidiana. De hecho, las mismas guías invitan a seleccionar adecuadamente a los pacientes, aunque no aportan recomendaciones prácticas para dicha selección. Un análisis de interés fue llevado a cabo por los autores de los estudios MADIT-II, MADIT-CRT, MADIT-RIT y MADIT-RISK. Recordemos que en el estudio MADIT-II se testeó CDI más terapia médica óptima (TMO) vs TMO en pacientes con FEVI $\leq 30\%$; en el estudio MADIT-CRT se testeó en pacientes con FEVI $\leq 30\%$ CDI vs CDI con resincronizador (CRT); en el estudio MADIT-RIT se testearon en pacientes con CDI/CRT diferentes algoritmos de cardioversión eléctrica; en el estudio MADIT-RISK se evaluó un modelo multivariado predictor de eventos arrítmicos y terapia eléctrica apropiada e inapropiada en pacientes similares a los de MADIT-II

Consideraron como cohorte de derivación a los 4503 pacientes con CDI incluidos en los 4 estudios citados y definieron en ellos predictores independientes de taquicardia ventricular (TV) sostenida, con frecuencia ≥ 200 lat./min (registrada, monitorizada o tratada por

el CDI, o fibrilación ventricular (FV). Construyeron de esa manera un *score* o puntaje predictor de TV/FV. Por otra parte, definieron otro *score* con los predictores independientes de muerte no arrítmica (no debida a TV/FV). Finalmente generaron una tabulación cruzada de ambos puntajes, definiendo así un tercer *score*, que define el beneficio esperable del CDI. El *score* fue validado con la población del estudio RAID, que en pacientes con CDI/CRT testeó el beneficio de adicionar ranolazina para prevención primaria.

Los pacientes tenían edad media de 64 años y el 24% eran mujeres. Un 60% tenía CDI y un 40% CDI-CRT. Dos tercios de los pacientes tenía etiología coronaria, y la FEVI promedio era $25 \pm 6\%$. Los 8 predictores independientes de TV/FV considerados para construir el *score* respectivo fueron FEVI $\leq 25\%$, arritmia auricular, frecuencia cardíaca > 75 lat./min (cada una de estas suma 1 punto), sexo masculino, edad < 75 años, TAS < 140 mm HG, TV no sostenida previa y antecedente de IAM (cada una de estas suma 2 puntos). El máximo puntaje alcanzable es 13, y se dicotomizó a los pacientes en puntaje bajo (< 7) o alto (≥ 7).

Las variables empleadas para construir el *score* predictor de muerte no arrítmica fueron diabetes, clase funcional de NYHA ≥ 2 , (cada una suma 1 punto), edad ≥ 75 años, FEVI $\leq 25\%$, arritmia auricular, índice de masa corporal < 23 kg/m² (cada una suma 2 puntos) y el uso de CDI/CRT (resta 1 punto). El máximo valor del *score* es 10; se dicotomizó a los pacientes en puntaje bajo (< 3) o alto (≥ 3).

En base a la pertenencia a cada categoría en ambos *scores* se construyó un *score* de beneficio con el uso de CDI. El mismo tiene un puntaje que oscila entre 0 y 100, y puede calcularse con una tabla u online. El *score* considera tres estratos. Entre 0 y 25 corresponde a un beneficio esperado del CDI bajo: ello ocurre cuando el puntaje del *score* de TV/FV es bajo y el de muerte no arrítmica es alto; implica a 3 años, riesgo de 11% de TV/FV vs. 13% de muerte no arrítmica. Entre 25 y 75 el beneficio esperado es intermedio: los puntajes de ambos *scores* son bajos (el *score* oscila entre 25 y 50) o ambos son altos (y el *score* oscila entre 50 y 75). En este el riesgo de TV/FV es superior al de muerte no arrítmica, pero la diferencia entre ambos ronda el 5% a 3 años, 16% y 11% respectivamente. Finalmente, el beneficio esperado con el uso del CDI es alto cuando el puntaje del *score* de TV/FV es alto y el de muerte no arrítmica es bajo: en este estrato, de acuerdo con el modelo, el riesgo de TV/FV a 3 años es de 20%, y el de muerte no arrítmica de solo 7%. Los *scores* de predicción de arritmia grave y muerte no arrítmica fueron sometidos a validación interna y externa, con índices C (áreas bajo la curva) en todos los casos alrededor de 0,70.

Durante mucho tiempo, bajo la lógica de la Medicina Basada en la Evidencia, se interpretó que los resultados de los estudios aleatorizados deben ser considerados en forma absoluta: si el resultado es favorable, la intervención testeada es aplicable a todos los pacientes similares a los del estudio; si no lo es, a ninguno. El

análisis de subgrupos (salvo de aquellos definidos prospectivamente) ha sido fuertemente desaconsejado, por el peligro cierto de falsos positivos (debido a las múltiples comparaciones) y falsos negativos (por falta de adecuado poder para detectar diferencias significativas con baja cantidad de observaciones). Pero esta idea de que una intervención testeada en 100 beneficia a 100 o a 0, no parece llevarse del todo bien con el aforismo de que “no hay enfermedades sino enfermos”, que finalmente encuentra su cauce en el concepto de la Medicina personalizada o Medicina de Precisión. De manera que en su práctica cotidiana el médico se ve tironeado por lo que parecen dos tendencias contrapuestas: aceptar que del “resultado global” del estudio aleatorizado se desprende una indicación que abarca a todos, con un beneficio similar en todos los casos (definido por la reducción relativa del riesgo respecto del comparador), o tomar en cuenta, sobre todo cuando la decisión es más costosa, en términos económicos o por el riesgo de efectos adversos, que puede que haya diferencias de magnitud en el efecto relativo en diferentes subgrupos definidos por diverso patrón de covariables; o que a igual reducción relativa de riesgo, hay más por ganar cuando el riesgo basal es mayor, porque ello entraña una mayor reducción de riesgo absoluto.

Los dos estudios que comentamos avanzan sobre esta línea. En el análisis del estudio SPRINT no debe obviarse que siempre el tratamiento más intensivo saca alguna ventaja al tratamiento estándar; pero es claro que el beneficio absoluto es mayor cuanto mayor el riesgo basal; el mayor riesgo acompañante de eventos adversos no debiera ser una limitante, por ser en general los mismos leves y transitorios. No debieran tomarse los valores de beneficios y riesgo en forma “textual” (surgen de modelos que podrían haber sido distintos, o tomar en cuenta otras variables), sino como un mensaje acerca de la importancia que las condiciones basales de los pacientes tienen a la hora de esperar resultados. Del mismo modo, el análisis de los estudios MADIT puede ayudarnos a la hora de decidir la colocación de un CDI, más allá de la FEVI, en base a un riesgo de muerte predominantemente arrítmica, frente a riesgos similares de muerte arrítmica y muerte por progresión de insuficiencia cardíaca. En ningún caso se desaconseja el implante; pero sí es cierto que, con las limitaciones de cobertura y medios, es importante poder discriminar aquellos casos en que el CDI esté más fuertemente indicado. ¿Encontramos alguna limitación en este análisis? Sí, que los estudios considerados datan de una era anterior a la incorporación del sacubitril valsartán y las gliflozinas al tratamiento estándar de oro de la insuficiencia cardíaca con baja FEVI. Análisis observacionales contemporáneos (a falta de estudios aleatorizados) parecen necesarios para terminar de definir el beneficio de los CDI en este contexto.

Declaración de conflicto de intereses

JT es director adjunto de la Revista Argentina de Cardiología