

JORGE THIERER<sup>MTSAC</sup>

### El score SYNTAX II: una herramienta útil para decidir el procedimiento adecuado de revascularización

Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. **Lancet** 2013;381:639-50.

El puntaje (*score*) SYNTAX (SS), basado en las características anatómicas de la enfermedad coronaria, es recomendado por las guías de práctica para decidir entre angioplastia (ATC) con *stent* liberador de drogas o cirugía de revascularización (CRM) en pacientes con lesión del tronco de la coronaria izquierda no protegida o lesión de tres vasos. Se ha criticado que considere solo variables anatómicas, sin tener en cuenta otros factores que pueden influir en los resultados de una u otra práctica.

Por ello, en base a los datos basales disponibles en el estudio SYNTAX y el seguimiento a 4 años se desarrolló el *score* SYNTAX II (SS II), que considera, además del valor del SS y la presencia o no de lesión de tronco, edad, sexo, depuración de creatinina, fracción de eyección ventricular izquierda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad vascular periférica. Su capacidad predictiva para mortalidad fue validada en la población del estudio y en un registro multinacional.

En el estudio, en pacientes con lesión de tronco el SS II predijo una mortalidad similar para ATC o CRM en el 79,7%, significativamente menor con CRM en el 11,5% y con ATC en el 8,8%. Con SS < 23 hubo predicción de mortalidad significativamente menor con ATC en el 18,2% y con CRM en el 2,7%; con SS I > 33, las cifras se invirtieron: 0,7% vs. 19,2%.

En pacientes con lesión de tres vasos, el SS II predijo una mortalidad similar para ATC o CRM en el 58,8%, significativamente menor con CRM en el 40,7% y con ATC en el 0,5%. Con SS < 23 hubo predicción de mortalidad significativamente menor con CRM en el 19,2% y con ATC en el 1,4%; con SS > 33, las diferencias fueron mayores: 68,1% vs. 0%.

Menor edad, sexo femenino y peor función ventricular inclinaron la balanza en favor de la CRM, haciendo necesario un SS más bajo para que la mortalidad predicha fuera similar a la de la ATC. En cambio, mayor edad, enfermedad pulmonar y lesión de tronco jugaron a favor de la ATC, y fue necesario un SS mayor para que la mortalidad fuera similar a la de la CRM.

*La aplicación cotidiana del SS II parece todavía difícil de implementar; en la mayoría de los pacientes, el pronóstico es similar con uno u otro procedimiento. El valor clínico de la publicación radica en recordarnos que más allá de la anatomía otras variables deben pesar en la elección.*

### Aneurisma de la aorta abdominal: su historia natural y vigilancia adecuada

Bown MJ, Sweeting MJ, Brown LC, Powell J, Thompson S. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis. **JAMA** 2013;309:806-13.

Los aneurismas de la aorta abdominal (AAA) tienen indicación quirúrgica cuando su diámetro llega a 5,5 cm, por el alto riesgo de rotura, con una sobrevida que no supera el 20%. Con un diámetro menor, la mortalidad por rotura es inferior a la quirúrgica. No está claro cada cuánto tiempo debe realizarse vigilancia ecográfica (VE) en estos casos para evitar que se llegue tarde a la indicación de cirugía. El metaanálisis que presentamos determina la velocidad con que los AAA pequeños progresan hasta alcanzar 5,5 cm y el riesgo asociado de rotura.

Considera datos individuales de 18 estudios, con 15.471 pacientes (13.728 hombres) que en el momento del diagnóstico tenían AAA de entre 3 y 5,4 cm, y que fueron seguidos con ecografías seriadas. Los datos fueron censurados al alcanzarse un diámetro  $\geq 5,5$  cm, al ocurrir muerte no relacionada con rotura, al decidirse la cirugía o al finalizar el seguimiento por protocolo. El seguimiento osciló entre 1 y 8 años.

En los hombres, un AAA de 3 cm tuvo un crecimiento medio de 1,28 mm anuales, y el tiempo medio necesario para tener el 10% de probabilidad de alcanzar 5,5 cm fue de 7,4 años. Un AAA de 5 cm presentó un crecimiento medio de 3,6 mm anuales y el tiempo medio necesario para tener el 10% de probabilidad de alcanzar 5,5 cm fue de 0,7 años. La tasa de rotura varió entre 0% y 0,77% anual. Cada aumento de 5 mm se asoció con un aumento de 0,6 mm en la tasa de progresión y prácticamente con la duplicación del riesgo de rotura. El tiempo medio para alcanzar un riesgo de rotura del 1% fue de 2 años para un AAA de entre 3 y 4,5 cm y de 1,4 años para un AAA de 5 cm.

En base a estos datos, podría recomendarse VE cada 2 a 3 años en los hombres con AAA de entre 3 y 3,9 cm, cada 1 a 2 años si mide entre 4 y 4,4 cm y cada 6 meses a 1 año si mide entre 5 y 5,4 cm.

La tasa de crecimiento en las mujeres fue similar a la de los hombres, pero el riesgo de rotura fue al menos cuatro veces mayor, por lo que el seguimiento debería ser más estrecho, y el valor de corte para indicar cirugía, menor, si bien no hay evidencia de ensayo aleatorizado.

*Este metaanálisis contribuye a develar la historia natural del AAA y a definir la necesidad de estudios a lo largo de ella. Confirma que la mayoría de los AAA más pequeños toman muchos años para progresar. Debe destacarse que los resultados mostraron notable heterogeneidad, por lo que tal vez el extremo inferior de los intervalos de seguimiento propuestos debería ser el primariamente considerado.*

### Efecto independiente e interacción del tratamiento con estatinas y la capacidad de esfuerzo en el pronóstico de pacientes dislipidémicos

Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doumas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet* 2013;381:394-9.

El tratamiento con estatinas mejora el pronóstico de pacientes dislipidémicos en prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular, hecho demostrado en numerosos ensayos aleatorizados. A su vez, varios estudios epidemiológicos sugieren que la actividad física está asociada con mejor pronóstico en sujetos aparentemente sanos y en personas con enfermedad cardiovascular. Si estatinas y estado físico actúan sinérgicamente en este sentido es una pregunta que un estudio de cohorte de centros de Veteranos en Estados Unidos viene a responder.

Se incluyeron 10.043 varones dislipidémicos, a quienes entre 1986 y 2011 se les realizó una ergometría como evaluación de rutina o para búsqueda de isquemia. Además se consideró que estuvieran tratados o no con estatinas en el momento del ingreso al estudio.

La edad media fue de 58,8 años. El 50,1% estaban tratados con estatinas: eran algo más añosos, con mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, tabaquismo, hipertensión, diabetes y tratamiento con aspirina, betabloqueantes y antagonistas del sistema renina-angiotensina. En el seguimiento, con una mediana de 10 años, la mortalidad fue significativamente mayor en los no tratados con estatinas: 27,7% vs. 18,5%. En el análisis multivariado ajustando por edad, el resto de las condiciones basales y tratamiento farmacológico adicional, el tratamiento con estatinas y la capacidad de esfuerzo fueron predictores independientes de supervivencia. El tratamiento con estatinas presentó un HR ajustado para mortalidad de 0,65 (IC 95% 0,59-0,71). Por cada MET de incremento en la capacidad funcional la mortalidad ajustada bajó un 12%, pero hubo interacción estadísticamente significativa: el descenso fue del 17% en los tratados con estatinas y del 11% en los no tratados. Descartando a los que murieron en los primeros 2 años de seguimiento, y en los cuales la baja capacidad de esfuerzo podría atribuirse a enfermedades subyacentes, los resultados se mantuvieron. La mortalidad de los pacientes tratados con estatinas que alcanzaron  $\leq 5$  MET fue similar a la de los no tratados que alcanzaron 5,1 a 7 MET.

*Este estudio demuestra el valor que el tratamiento con estatinas y la actividad física tienen en la prevención primaria y secundaria en pacientes dislipidémicos. Sin embargo, por no tratarse de un estudio aleatorizado para ninguna de ambas condiciones, no puede excluirse que factores no considerados (sobre todo a la hora de hablar de la capacidad de esfuerzo) sean en parte responsables de la magnitud de la medida de asociación con la mortalidad.*

### Tabaquismo en mujeres: valor pronóstico e importancia del abandono del hábito

Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013;381:133-41.

Considerando que el tabaquismo se difundió entre las mujeres más tardíamente que en los hombres y alcanzó su pico en la segunda mitad del siglo XX, es posible que en ellas el verdadero riesgo atribuible haya sido subestimado por estudios realizados el siglo pasado. El Estudio del Millón de Mujeres, cuyo punto central de interés era el cáncer de mama, reclutó en Gran Bretaña, entre 1996 y 2001, mujeres de entre 50 y 69 años a las que, entre otros ítems, se interrogó sobre si eran tabaquistas actuales o pasadas, y en caso de serlo en el momento del ingreso, el consumo diario de cigarrillos. A los 3 años debieron informar su estado tabáquico actual, a qué edad habían comenzado a fumar y de haber abandonado, a qué edad lo habían hecho. El seguimiento se extendió hasta inicios de 2011. Se excluyó del análisis a las que tenían antecedente de cáncer, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o patología respiratoria en tratamiento, y a las que dejaron de fumar después de los 55 años.

Se consideraron 1.180.652 mujeres, con edad promedio de 55 años; 20% eran fumadoras y 28% exfumadoras. En un seguimiento medio de 12 años, la mortalidad fue del 6%.

El RR ajustado de mortalidad para las fumadoras en la encuesta inicial respecto de las que nunca habían fumado fue de 2,76 (IC 95% 2,71-2,81); y si a los 3 años seguían fumando, fue de 2,97 (IC 95% 2,88-3,07). El RR fue de 2 en las que fumaban menos de 10 cigarrillos, y superior a 3 para las que fumaban más de 20, y fue mayor cuanto más precoz el inicio del hábito. El RR fue significativamente mayor en las fumadoras, sobre todo en el caso de cáncer de pulmón y enfermedad pulmonar crónica. El RR para mortalidad por enfermedad coronaria decreció con la edad: 6,6 para las que tenían entre 50 y 59 años, y 3,3 para las de 70 años o más. La probabilidad de morir antes de los 80 años fue del 53% para las fumadoras y del 22% para las no fumadoras.

Las exfumadoras tuvieron un riesgo mayor que las no fumadoras, pero significativamente menor que las fumadoras: el RR para mortalidad total fue de 1,56 (IC 95% 1,49-1,64) para las que dejaron de fumar entre los 45 y los 54 años, de 1,20 (IC 95% 1,14-1,26) para las que dejaron de fumar entre los 35 y los 44 años y de 1,05 (IC 95% 1,00-1,11) para las que dejaron de fumar entre los 25 y los 34 años.

*El daño que genera fumar cigarrillos, aun en escasa cantidad y durante pocos años, es incontrastable. Sin embargo, el abandono del hábito, incluso en la edad media de la vida, puede evitar una gran proporción de muertes atribuibles.*

### ¿El hallazgo de bloqueo de rama derecha es un hallazgo banal en personas sanas?

Bussink BE, Holst AG, Jespersen L, Deckers JW, Jensen GB, Prescott E. Right bundle branch block: prevalence, risk factors, and outcome in the general population: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2013;34:138-46.

La prevalencia de bloqueo de rama derecha (BRD) aumenta con la edad y es mayor en hipertensos, diabéticos y pacientes con cardiopatía o patología pulmonar; en ellos puede asociarse con pronóstico adverso. Su presencia en personas asintomáticas y sanas se considera un hallazgo sin valor pronóstico. Algo similar sucede con el más frecuente bloqueo incompleto de rama derecha (BIRD).

Datos de un estudio de cohorte prospectivo realizado en Copenhague, en el que fueron incluidos aleatoriamente 18.974 individuos entre 1976 y 2003, vienen a cuestionar esta creencia. El BRD se definió como un QRS  $\geq 120$  msec, con onda R' > R en V1 o V2; o un QRS con eje a la derecha con onda R  $\geq 60$  msec en V1 o V2; o un QRS con duración de la onda S mayor que la de la onda R en D1 o D2. El BIRD se definió como un QRS < 120 msec con onda R' > R en V1 o V2.

Tras excluir a las personas con infarto o insuficiencia cardíaca previa y a las que tenían bloqueo de rama izquierda, quedaron disponibles 18.441 individuos, con una mediana de seguimiento de 20,5 años. La prevalencia de BIRD fue del 4,7% en hombres y del 2,3% en mujeres; la de BRD fue del 1,4% en hombres y del 0,5% en mujeres. La prevalencia de BRD aumentó con la edad, llegando al 14,3% en hombres mayores de 80 años; se asoció con tensión arterial más alta en los hombres y con valores más altos de colesterol en las mujeres. A los 5 años, la incidencia de BIRD fue del 2,4% y la de BRD, del 0,5%.

El BRD se asoció con un HR ajustado para mortalidad total de 1,24 (IC 95% 1,05-1,47), fundamentalmente a expensas de mortalidad cardiovascular (HR 1,56, IC 95% 1,23-1,99). Además, señaló aumento del riesgo de infarto de miocardio y de colocación de marcapasos definitivo, si bien esto último solo ocurrió en el 7% de los casos. El BIRD no tuvo valor pronóstico.

*Este estudio sobre la importancia del BRD, el de mayor cantidad de observaciones y tiempo de seguimiento llevado a cabo hasta ahora, confirma su baja prevalencia en la población general y su asociación con sexo masculino y edad creciente. Revela su valor pronóstico y deja como mensaje que su hallazgo justifica una evaluación más cuidadosa en busca de factores de riesgo o patología cardiovascular subyacente.*

### Uso extendido de dabigatrán, warfarina o placebo en la enfermedad tromboembólica venosa

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.

El dabigatrán, anticoagulante oral que inhibe la trombina en forma directa, en dosis de 150 mg cada 12 horas, demostró ser no inferior con respecto a la warfarina en los primeros 6 meses del tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y se asoció con una incidencia menor de sangrado no mayor clínicamente relevante. Recientemente se publicaron dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y doble ciego, que compararon dabigatrán *vs.* warfarina (RE-MEDY) y dabigatrán *vs.* placebo (RE-SONATE) en pacientes con ETV que habían completado al menos 3 meses de tratamiento anticoagulante.

En ambos estudios, el punto final de eficacia fue recurrencia sintomática o mortal de ETV. Los puntos finales de seguridad fueron sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante. Se incluyeron pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) sintomática o tromboembolia pulmonar bajo tratamiento con un anticoagulante oral aprobado o con dabigatrán.

El estudio RE-MEDY fue diseñado para demostrar que el dabigatrán es no inferior a la warfarina y el estudio RE-SONATE, para demostrar superioridad del dabigatrán sobre el placebo. En ambos estudios la edad promedio fue de alrededor de 55 años y dos tercios de la población presentó TVP como evento índice.

En el RE-MEDY se asignaron 1.430 pacientes a dabigatrán y 1.426 a warfarina. El punto final de eficacia ocurrió en el 1,8% con dabigatrán y en el 1,3% con warfarina; HR 1,44 (IC 95% 0,78-2,64), con valor de  $p = 0,01$  para no inferioridad. En el grupo warfarina, la mediana de tiempo en rango terapéutico (RIN 2-3) fue del 65,3%. Los tratados con dabigatrán tuvieron menos sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante: HR 0,54 (IC 95% 0,41-0,71), pero una incidencia significativamente mayor de síndrome coronario agudo (0,9% *vs.* 0,2%).

En el estudio RE-SONATE se asignaron 681 pacientes a dabigatrán y 662 a placebo. El punto final de eficacia se dio en el 0,4% con dabigatrán y en el 5,6% con placebo; HR 0,08 (IC 95% 0,02-0,25), pero hubo un incremento significativo de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante: HR 2,92 (IC 95% 1,52-5,60).

*El dabigatrán aparece como no inferior a la warfarina y superior al placebo en la prevención de eventos tromboembólicos recurrentes; más seguro que la warfarina, pero con aumento de sangrado respecto del placebo. El aumento del riesgo de síndrome coronario agudo debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar los pacientes.*

### Se cierra el ciclo para los ácidos grasos poliinsaturados en la profilaxis de la fibrilación auricular

Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J, et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:463-8.



Mariani J, Doval H, Nul D, Varini S, Grancelli H, Ferrante D, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **J Am Heart Assoc** 2013;2:1-13.

La fibrilación auricular (FA) aumenta el riesgo de muerte y de tromboembolia y deteriora la calidad de vida. Algunos estudios sugieren que los ácidos grasos poliinsaturados (n-3 AGPI) pueden disminuir su incidencia y prevenir su recurrencia. Recientemente se publicó el ensayo clínico FORWARD, llevado a cabo en la Argentina, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la eficacia de los n-3 AGPI para mantener ritmo sinusal en pacientes con FA previa.

Incluyó 586 pacientes en ritmo sinusal con dos o más episodios de FA sintomática en los 6 meses previos, el último entre 3 y 90 días antes de la aleatorización; o cardioversión eléctrica o farmacológica por FA persistente entre 3 y 28 días previos a la aleatorización. Para no incluir pacientes con FA solitaria, los menores de 65 años debían tener riesgo de ACV moderado a alto.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir n-3 AGPI (850 a 882 mg de ácido eicosapentaenoico/ácido docosahexaenoico) por día o placebo.

El punto final primario de eficacia fue tiempo a la recurrencia de FA sintomática o asintomática documentada. El punto final secundario combinado consistió en: mortalidad de todas las causas, ACV o IAM no mortal, embolia sistémica, insuficiencia cardíaca o sangrado mayor.

El 73% había requerido cardioversión, el 9,4% había tenido dos o más episodios de FA dentro de los 6 meses de la aleatorización y el 17,6%, ambos criterios. La edad promedio fue de 66,1 años, con prevalencia alta de hipertensión (91,4%) y baja de insuficiencia cardíaca (14,1%). Recibieron amiodarona el 63,5% y betabloqueantes el 60,2% de los pacientes. No hubo diferencia significativa en la incidencia de FA recurrente sintomática (18,9% con placebo, 24% con n-3 AGPI) ni en el punto final combinado (6,7% con n-3 AGPI y 5,5% con placebo).

*En pacientes con FA previa, los n-3 AGPI no previenen la recurrencia. Un metaanálisis que incorporó este estudio y además evaluó el efecto de los n-3 AGPI sobre la FA posoperatoria (total 4.667 pacientes) confirma el hallazgo.*

### **Serelaxina: ¿esperanza fundada o ilusión en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda?**

Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker G, Filippatos G, Greenberg B, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. **Lancet** 2013;381:29-39.

La serelaxina es la forma recombinante de la relaxina humana 2. Tiene receptores en los vasos y en el corazón. Se describió su acción vasodilatadora, pero se le atribuyen además propiedades de antirremodelación, antiapoptóticas y antiinflamatorias.

El estudio RELAX-AHF, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, estudió su acción en el contexto de la insuficiencia cardíaca aguda. Incluyó pacientes internados dentro de las 16 horas del inicio del cuadro, con disnea, congestión en la placa de tórax, BNP  $\geq$  350 pg/ml o NT-proBNP  $\geq$  1.400 pg/ml, tensión arterial sistólica  $>$  125 mm Hg y depuración de creatinina de entre 30 y 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los pacientes podían ser incluidos tras haber recibido al menos 40 mg de furosemida. No debían haber recibido drogas intravenosas para tratar la insuficiencia cardíaca, excepto nitratos si la tensión arterial sistólica era mayor de 150 mm Hg. Fueron asignados aleatoriamente a recibir durante 48 horas infusión de serelaxina en dosis de 30 mg/kg/día o placebo. El estudio tuvo dos puntos primarios de eficacia: cambio en la sensación de disnea evaluada en una escala analógica visual entre el ingreso y el día 5, y mejoría de la disnea referida en una escala de Likert a las 6, 12 y 24 horas. Fueron puntos secundarios de eficacia: días vivo y fuera del hospital a los 60 días, y un punto final combinado de muerte cardiovascular, reinternación por insuficiencia cardíaca o falla renal antes del día 60. Entre los puntos adicionales de eficacia se contaron la duración de la internación y la tasa de eventos a los 180 días.

Se asignaron 580 pacientes a placebo y 581 a droga activa; la edad media era de 72 años, la tensión arterial promedio de 142/82 mm Hg y la media de fracción de eyección ventricular izquierda del 38,7%. El uso de serelaxina se tradujo en mejoría significativa de la disnea evaluada por escala analógica visual; no hubo diferencia significativa en el otro punto final primario ni en los dos secundarios (a los 60 días, 27 muertes cardiovasculares y 50 reinternaciones con placebo, 19 muertes y 60 reinternaciones con serelaxina). Pero con serelaxina hubo significativamente menos mortalidad cardiovascular (35 vs. 55 muertes) y total (42 vs. 55 muertes) a los 180 días.

*De los cuatro puntos finales más importantes, solo uno fue significativamente mejor con la droga, pero el hallazgo de disminución de mortalidad a los 6 meses obliga a ser cauto y dispara una serie de cuestionamientos. ¿Este hallazgo es fruto del azar? ¿Es atribuible a la droga en particular, o hubiera sido esperable con cualquier otro vasodilatador, como nitroglicerina o nitroprusiato, comparados con placebo? ¿Fue adecuada la comparación con un placebo? Todos estos interrogantes deberán ser respondidos por futuros estudios.*