

Reducción de la tensión arterial en pacientes diabéticos tipo 2: ¿Cuándo empezar?

¿Hasta dónde llegar? Un metaanálisis

Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **JAMA** 2015;313:603-15.

La diabetes mellitus (DM) es un factor de riesgo para la incidencia de eventos macrovasculares y microvasculares. La hipertensión arterial (HTA) también. La prevalencia de HTA es mayor en los pacientes con DM. Diferentes estudios aleatorizados han explorado el impacto de tratar la HTA en pacientes con DM. Las últimas guías de tratamiento aconsejan perseguir en pacientes con DM cifras de TA algo mayores que en aquellos sin DM, a partir de estudios recientes que demostraron falta de beneficio, e incluso más efectos adversos, con una estrategia antihipertensiva más agresiva en el contexto de DM. Sin embargo, ciertas dudas persisten acerca de la certeza de aplicar este consejo en todos los pacientes.

Los autores del metaanálisis que presentamos exploraron el efecto de reducir la TA en pacientes con DM. Seleccionaron todos aquellos estudios aleatorizados con más de 1.000 pacientes/año de seguimiento, en los que todos fueran diabéticos, o en los que los resultados en el subgrupo de diabéticos se comunicaran. No se limitaron a estudios específicos de tratamiento antihipertensivo, sino que incorporaron también estudios en los que drogas que bajan la TA se hubieran empleado en otro contexto, como infarto de miocardio (IAM) o insuficiencia cardíaca (IC).

El punto final primario fue mortalidad de cualquier causa. Además, se exploró el efecto de reducir la TA sobre la incidencia de eventos macrovasculares: IAM, revascularización, accidente cerebrovascular (ACV) o IC; o microvasculares: retinopatía, falla renal o albuminuria.

Finalmente se incluyeron para los análisis primarios 40 estudios (n = 100.354 pacientes) y cinco estudios adicionales de menor calidad (n = 4.232) fueron sumados a la lista para análisis subsidiarios. Un descenso de 10 mm Hg en la TA sistólica se asoció con reducciones de riesgo del 13% para mortalidad total, del 11% para eventos macrovasculares, del 12% para eventos coronarios, del 27% para ACV, del 13% para retinopatía y del 17% para albuminuria. Todas estas reducciones fueron estadísticamente significativas. El número necesario de pacientes a tratar durante 10 años para evitar un episodio osciló entre 11 para la albuminuria y 55 para la incidencia de eventos coronarios.

Hubo, para algunos de los puntos finales, interacción entre el efecto de reducir 10 mm Hg la TA sistólica y la media de TA sistólica al inicio del estudio: la reducción del riesgo de mortalidad total, eventos cardiovasculares

en general, eventos coronarios e IC solo fue evidente cuando la TA sistólica promedio basal era ≥ 140 mm Hg, y no cuando fue menor. En el caso del ACV hubo reducción del riesgo cualquiera que fuera la TA inicial; en el de la albuminuria, aunque siempre evidente, la reducción del riesgo fue significativamente mayor en los estudios con TA sistólica promedio ≥ 140 mm Hg.

Iguales observaciones pueden formularse considerando la media de la TA sistólica alcanzada en el grupo activo, y tomando como valor de corte 130 mm Hg: para mortalidad total, eventos cardiovasculares en general, eventos coronarios e IC, los efectos fueron evidentes solo cuando la TA sistólica alcanzada en el grupo activo fue ≥ 130 mm Hg, y no cuando fue menor. En el caso del ACV hubo reducción del riesgo cualquiera que fuera la TA alcanzada; en el de la albuminuria, aunque siempre evidente, la reducción del riesgo fue significativamente mayor en los estudios con TA sistólica final promedio ≥ 130 mm Hg.

Respecto de la retinopatía, cualquiera que fuera la TA de inicio o la final en los estudios, hubo fuerte tendencia a que el tratamiento antihipertensivo redujera el riesgo, sin llegar a alcanzar significación estadística.

Este metaanálisis tiene como fortaleza evidente el haber considerado una cantidad enorme de pacientes diabéticos, y no solo de estudios centrados en HTA, sino de aquellos en los que drogas antihipertensivas se emplearon en otra situación. Parece confirmar a gran escala los resultados del estudio ACCORD, en cuanto a la falta de efecto sobre eventos cardiovasculares mayores en diabéticos cuando la reducción de la TA es más marcada. Pero otro de sus méritos es haber explorado el efecto del tratamiento sobre otros puntos finales, demostrando que puede haber beneficio con metas ambiciosas de descenso tensional cuando se consideran albuminuria o ACV. Es claro que por trabajar con resultados sumarios o agregados, y no con datos individuales, no podemos conocer cuál es el valor exacto de TA sistólica con el que los riesgos superan los beneficios: 130 mm Hg es un valor de corte que divide de manera aproximada las aguas. Por otra parte, es un metaanálisis centrado en eficacia del tratamiento y no en seguridad, por lo que no queda claro el precio a pagar. En resumen, sugiere que el beneficio más marcado se obtiene en los pacientes con cifras mayores de TA y que el objetivo de alcanzar valores de TA sistólica por debajo de 130 mm Hg podría reservarse para pacientes claramente individualizados y con riesgo alto de evento neurológico o renal.

Endarterectomía versus angioplastia con stent en la enfermedad carotídea sintomática. ¿Opciones igualmente válidas? Estudio ICSS

Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of

symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. **Lancet** 2015;385:529-38. <http://doi.org/f25qft>

La enfermedad aterosclerótica de la carótida interna (EACI) es responsable del 10% al 15% de todos los accidentes cerebrovasculares (ACV). La endarterectomía carotídea (EC) disminuye el riesgo de ACV en la enfermedad carotídea sintomática. La angioplastia carotídea (AC) con colocación de *stent* ha demostrado en varios estudios aleatorizados que es una opción frente a la cirugía, con mayor riesgo de ACV periprocedimiento (aunque no incapacitante) y menor incidencia de hematoma en el sitio de acceso, parálisis de pares craneales o infarto agudo de miocardio (IAM). El mayor de estos estudios ha sido el ICSS, del que acaba de publicarse el seguimiento a 10 años.

El estudio, multicéntrico, aleatorizado, abierto, incorporó pacientes de al menos 40 años con EACI sintomática, que causara al menos el 50% de reducción de la luz arterial y en los que la EC o la AC fueran consideradas opciones igualmente válidas. Excluyó pacientes con antecedente de ACV mayor y a los ya tratados con EC o AC previamente. Se asignaron aleatoriamente a EC o AC en una relación 1 a 1, en una adjudicación estratificada por centro y en la que se buscó igualar ambos grupos por edad, sexo, lado de la estenosis y presencia de oclusión de la carótida contralateral. El seguimiento se hizo a 30 días, 6 meses y luego anualmente. Fue punto final primario la ocurrencia de ACV mortal (si llevaba a la muerte dentro de los 30 días de ocurrido el evento) o incapacitante (si en la escala de Rankin se alcanzaba un valor ≥ 3 a los 30 días). Fueron puntos secundarios muerte, ACV en general e incidencia de eventos periprocedimiento (los que ocurrieran dentro de los 30 días de él).

Se incluyeron en 50 centros 1.713 pacientes de los cuales 1.710 efectivamente participaron, 857 en la rama EC y 853 en la rama AC. La edad media fue de 70 años, el 70% eran hombres, el 70% eran hipertensos y el 22% eran diabéticos. El 90% tenía en la arteria sintomática lesión de entre el 70% y el 99% y el resto, de entre el 50% y el 69%. La carótida contralateral presentaba una lesión del 70% al 99% en el 13% de los casos y estaba ocluida en el 5%.

La mediana de seguimiento fue de 4,2 años. No hubo diferencias significativas a los 5 años en el punto final primario (6,4% con AC y 6,5% con EC) ni en la mortalidad de cualquier causa (17,4% vs. 17,2%, respectivamente). En la rama AC fue mayor a los 5 años la incidencia de cualquier ACV (15,2% vs. 9,5%, HR 1,71, IC 95% 1,28-2,30), atribuible fundamentalmente a eventos no incapacitantes. De igual modo, fue más frecuente un punto final combinado de muerte o ACV periprocedimiento o ACV homolateral en el seguimiento. En un análisis por protocolo, la diferencia en la incidencia de cualquier ACV pareció deberse no a eventos en la carótida intervenida, sino en la contralateral o en el territorio vertebrobasilar. No hubo diferencias en la incidencia de reestenosis.

Las guías más recientes de tratamiento de la enfermedad carotídea sintomática aceptan la AC como una opción válida frente a la EC. Parte importante de la evidencia considerada en metaanálisis y guías proviene del estudio que presentamos, por el número de pacientes y la extensión del seguimiento. Es cierto que el riesgo de ACV con AC es mayor, pero no de ACV mortal o incapacitante. Como ventaja de la AC surge la menor tasa de complicaciones cardiovasculares y, como vemos, la mortalidad alejada es similar. Como en cualquier otra práctica en medicina, serán características propias del paciente (el ICSS no pudo demostrarlo, pero datos combinados de otros estudios sugieren mayor riesgo con AC en los mayores de 70 años) y de la lesión y la experiencia del operador (pareció en el ICSS haber peores resultados en aquellos que reclutaron menos de 50 pacientes, sugiriendo que el volumen de pacientes tratados influye en los resultados, algo que sin embargo no todos los estudios confirman) las que nos ayuden a tomar la mejor decisión en el caso individual.

La internación por neumonía predice eventos cardiovasculares a largo plazo

Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. **JAMA** 2015;313:264-74. <http://doi.org/26q>

Es conocida la asociación de procesos infecciosos (entre ellos los del tracto respiratorio) con mayor incidencia de eventos cardiovasculares (ECV) a corto plazo. Ya hemos comentado en una entrega anterior la vinculación de la influenza con la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte de origen cardiovascular. Los mecanismos considerados responsables son la activación de fenómenos inflamatorios y la cascada de coagulación, disfunción endotelial, inestabilización de la placa aterosclerótica e isquemia por mayor demanda miocárdica de oxígeno. La neumonía es una de las causas más frecuentes de hospitalización. Los autores de este trabajo buscaron determinar si más allá del efecto esperable a corto plazo la internación por neumonía implica un riesgo aumentado de ECV a largo plazo.

Recurrieron para ello a un estudio de cohortes anidadas en dos estudios prospectivos observacionales estadounidenses llevados a cabo para estudiar factores de riesgo, incidencia y progresión de la enfermedad cardiovascular: el ARIC (que entre 1987 y 1989 reclutó 17.792 personas de entre 45 y 64 años) y el CHS (que entre 1989 y 1994 incluyó 5.888 personas de al menos 65 años). En ambos casos el seguimiento se extendió hasta fines de 2010. En cada uno de los estudios se seleccionó una cohorte de “casos” (personas que a lo largo de los primeros 15 años de seguimiento hubieran sido dadas de alta de una hospitalización con diagnóstico de neumonía, siendo el tiempo hasta este evento denominado “tiempo a la neumonía”) y una de “controles” seleccionados aleatoriamente, apareados en una

relación 2 a 1 con los casos por la edad \pm 5 años y que en el “tiempo a la neumonía” del caso no hubieran presentado dicho cuadro. Se excluyeron de ambas cohortes los que tuvieran enfermedad cardiovascular al inicio del estudio o la hubieran presentado antes del tiempo a la neumonía en los casos o el tiempo equivalente en los controles. El punto final primario fue incidencia de ECV luego del evento índice. Se ajustó la incidencia de eventos por variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades.

En el estudio ARIC quedaron definidos 680 casos y 1.360 controles. Los casos tenían mayor prevalencia de factores de riesgo coronario y aterosclerosis subclínica. La edad promedio fue de 55 años. Tras el tiempo al evento índice en los casos o el equivalente en los controles, la mortalidad en los casos a 1 mes y a 1, 5 y 10 años fue del 12%, 25%, 44% y 76%, respectivamente; y en los controles, significativamente menor: 0,3%, 2%, 8,5% y 21%, respectivamente. La incidencia de ECV fue mayor en los casos: 0,9% vs. 0,3% a 1 mes, 1,1% vs. 0% entre 1 y 3 meses, 3,1% vs. 0,9% entre 3 meses y 1 año, 2,6% vs. 0,8% entre 1 y 2 años, con HR ajustados entre 1,9 y 2,4, todos significativos.

En el estudio CHS quedaron definidos 591 casos y 1.182 controles. También aquí los casos tenían mayor prevalencia de factores de riesgo y enfermedad vascular subclínica. La edad promedio fue de 73 años. Tras el tiempo al evento índice en los casos o el equivalente en los controles, la mortalidad en los casos a 1 mes y a 1, 5 y 10 años fue del 19%, 36%, 59% y 71%, respectivamente; y en los controles, significativamente menor: 0,7%, 8%, 34% y 64%, respectivamente. Hubo mayor incidencia de ECV en los casos, con una relación de riesgo elevada durante el primer mes: 10,6% vs. 0,5% (HR ajustado 4,1), pero que siguió siendo significativamente mayor que 1 hasta los 10 años. El mayor riesgo de ECV se mantuvo aun cuando las internaciones por neumonía e insuficiencia cardíaca fueran descartadas.

Este análisis de cohortes anidadas en dos estudios observacionales de grandes dimensiones demuestra la asociación entre neumonía y ECV. Tiene el mérito de demostrarlo en personas sanas de diferentes edades, con conclusiones similares en ambos estudios. No es quizás tan llamativo que a corto plazo esa asociación exista: las diferentes razones fisiopatológicas que mencionamos pueden explicarlo. Pero no deja de ser desafiante que la asociación persista a lo largo de varios años, y que se mantenga pese a ajustar por numerosas variables basales, hasta el punto de postular los autores que es un verdadero “factor de riesgo”. ¿Puede una neumonía que requirió internación hace 6 años ser realmente responsable de mayor riesgo de IAM hoy? ¿Los mecanismos desatados por un proceso infeccioso que se resuelve persisten de cualquier manera activados durante tanto tiempo? Si la neumonía es de verdad un factor de riesgo, podríamos esperar que la vacunación antineumocócica en población de riesgo de contraer la infección disminuyera la incidencia de IAM en el seguimiento, más allá del primer año. ¿Será así? El estudio

CAPAMIS, llevado a cabo en España en más de 27.000 personas mayores de 60 años no pudo demostrar que la vacuna redujera el riesgo de IAM a 1 y 3 años. ¿O tal vez, y de ser esta asociación real, hay una condición no aclarada que nos hace más susceptibles a la infección y también al accidente de placa? Es que, como en todo estudio observacional, no podemos excluir la presencia de confusión residual y de variables desconocidas, verdaderas responsables de lo que observamos.

Relación entre el tipo de fibrilación auricular y la evolución, un factor de riesgo poco considerado: un subanálisis del estudio ROCKET-AF

Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 2015;36:288-96. <http://doi.org/26r>

Los factores de riesgo más importantes para determinar el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en el contexto de la fibrilación auricular (FA) no valvular son los considerados en los puntajes CHADS₂ y CHA₂DS₂-Vasc. Dichos puntajes definen la indicación de anticoagulación oral. Como sabemos, la FA puede asumir diferentes formas de presentación, y a los efectos clínicos (incluyendo la toma de decisiones sobre el tratamiento antiarrítmico más eficaz) puede diferenciarse sencillamente entre FA paroxística (FAPa) y FA persistente (FAPe). La FAPa es la que termina espontáneamente en \leq 7 días y la FAPe es la que dura más de 7 días o requiere una intervención para ser terminada. Existen diferencias entre ambas, sintomáticas, anatómicas y fisiológicas, pero el tipo de FA no es considerado a la hora de indicar tratamiento anticoagulante. Este subanálisis del estudio ROCKET-AF (que comparó el efecto de rivaroxabán vs. warfarina sobre la incidencia de ACV o embolia sistémica en el contexto de FA no valvular) revela la influencia del tipo de FA sobre la evolución.

El estudio ROCKET incluyó 14.264 pacientes. Del presente análisis fueron excluidos 202 con FA de reciente comienzo. De los 14.062 restantes, 2.514 (18%) presentaban basalmente FAPa, y 11.548 (82%) FAPe. Los pacientes con FAPa eran algo menores (medianas de 72 vs. 73 años), con mayor prevalencia de sexo femenino (45% vs. 39%), frecuencia cardíaca algo menor (medianas de 72 vs. 76 latidos/minuto) y menor prevalencia de diabetes e insuficiencia cardíaca. Era en ellos más frecuente el antecedente de ataque isquémico transitorio, pero no el de ACV. Estaban en forma basal más frecuentemente tratados con aspirina (41% vs. 35%) y menos con antagonistas de la vitamina K (56% vs. 64%). Dato de suma importancia, no había diferencia significativa en los puntajes CHADS₂ (3,5 \pm 0,9 en ambos grupos) ni CHA₂DS₂-Vasc (4,9 \pm 1,3 en ambos grupos).

En el seguimiento, y ajustando por edad, sexo, el resto de los componentes de ambos puntajes, función

renal, enfermedad pulmonar, frecuencia cardíaca y consumo de alcohol, los pacientes con FAPa tuvieron mejor evolución. Su HR ajustado para ACV o embolia sistémica fue de 0,79, IC 95% 0,63-1, $p = 0,048$; para ACV fue de 0,78, IC 95% 0,61-0,99, $p = 0,045$ y para mortalidad total fue de 0,79, IC 95% 0,67-0,94, $p = 0,006$. No hubo diferencia en la incidencia de sangrado, ni interacción con el tratamiento anticoagulante recibido en el estudio.

El subanálisis que presentamos señala algo que suscribiríamos "a priori": la "dosis" de FA influye en la evolución. Presencia más duradera de FA implica más riesgo de evento embólico cerebral o sistémico y muerte. Los datos de esta publicación en pacientes anticoagulados completan la información recientemente publicada acerca del gradiente de riesgo que para embolia y ACV presentan la FA paroxística, la persistente y la permanente (cuando no hay interposición de ritmo sinusal en el contexto de la FA) en pacientes con FA tratados con aspirina en los estudios ACTIVE A y AVERROES. Es fundamental tener en cuenta que esto ocurre aun cuando los puntajes de riesgo CHADS₂ y CHA₂DS₂-Vasc sean similares o difieran poco entre las diferentes presentaciones. Deberíamos tener un seguimiento más estrecho de los pacientes con formas más avanzadas de FA, deberíamos tratar de evitar que los pacientes lleguen a esa situación parecen decirnos los análisis citados. Sin embargo, control del ritmo y de frecuencia no difieren en la evolución de los enfermos; tal vez persistencia y permanencia de la FA implican remodelación auricular eléctrica y mecánica más marcada, y mayor repercusión sobre la función ventricular. En este sentido, no se puede dejar de lamentar que ninguno de los trabajos citados informe si hay diferencias de fracción de eyección ventricular izquierda entre las diferentes formas de FA.

Cierre percutáneo de foramen oval permeable: un metaanálisis en red

Stortecy S, da Costa BR, Mattle HP, Carroll J, Hornung M, Sievert H, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:120-8. <http://doi.org/26s>

El 40% de los accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos son criptogénicos, esto es, que no tienen causa conocida clara. Entre los responsables presuntos de estos cuadros se cuentan la fibrilación auricular (FA) paroxística y el foramen oval permeable (FOP). Se han planteado diversas estrategias para el tratamiento del FOP: tratamiento médico con antiagregación plaquetaria/anticoagulación, tratamiento quirúrgico y cierre percutáneo. Esta última estrategia se ha testeado en ensayos aleatorizados, pero hasta el momento no ha demostrado que sea superior al tratamiento médico. Entre las razones esgrimidas para explicar la falta de resultados positivos se cuentan el escaso número de pacientes, la tasa de eventos en los estudios inferior a

la esperada (ambas condiciones redundan en falta de poder suficiente para demostrar una diferencia) y las características propias de cada dispositivo empleado.

Para obtener una respuesta más clara se llevó a cabo el metaanálisis que presentamos. Fue un metaanálisis en red, que permitió considerar los diferentes ensayos y establecer comparaciones entre sus ramas aun cuando no las hubiera habido en forma directa. Se tomaron en cuenta los cuatro ensayos aleatorizados que compararon un dispositivo percutáneo con tratamiento médico (2 con Amplatzer, 1 con StarFlex) o diferentes dispositivos entre sí (1 estudio que comparó Amplatzer, StarFlex y Helex). En total se consideraron 2.963 pacientes, con edad media de entre 44,5 y 49,4 años, y una proporción de mujeres que osciló entre el 45% y el 50%. El evento índice fue ACV de entre el 58% y el 100% de los pacientes según el estudio, y el ataque isquémico transitorio (AIT) de entre el 18% y el 51%. Se demostró la presencia de un aneurisma del septum interauricular de entre el 23,7% y el 36,6% y de un shunt a través del FOP de entre el 20,8% y el 48,8% en los diferentes ensayos. El seguimiento medio varió entre 2 y 4,9 años.

El metaanálisis en red permitió calcular a través de modelos matemáticos complejos cuál era la probabilidad de cada uno de los tratamientos (el tratamiento médico y cada uno de los dispositivos) de ser el mejor; el segundo, el tercero o el último en la capacidad para prevenir ACV, AIT, FA y mortalidad total en una comparación de "todos contra todos". La tasa anual de eventos fue similar en los cuatro estudios: ACV entre 0,5% y 1,4%, AIT entre 0,5% y 1,8%, FA entre 0,2% y 0,6% y mortalidad total entre 0% y 0,5%.

La mediana de éxito del procedimiento fue del 99,1% para Amplatzer, del 94,7% para StarFlex y del 100% para Helex. A los 6 meses el cierre del FOP fue efectivo en el 95,9% de los casos con Amplatzer, en el 90,3% con StarFlex y en el 85,9% con Helex.

Tomando como referencia el tratamiento médico, solo el dispositivo Amplatzer demostró ser superior para reducir el riesgo de ACV (RR 0,30, IC 95% 0,17-0,84), con un NNT (pacientes a tratar necesarios para reducir 1 evento) de 29 (IC 95% 21-109).

En la comparación global, la probabilidad más alta de ser el mejor tratamiento para prevenir ACV fue para el Amplatzer (77,1%) y la más baja para el tratamiento médico (0,4%). Respecto de los otros puntos finales, ningún dispositivo demostró ser superior al tratamiento médico.

Frente a los resultados de estudios individuales que no pudieron demostrar con certeza la superioridad del cierre percutáneo del FOP sobre el tratamiento médico, este metaanálisis sugiere que el tratamiento invasivo es preferible, y ese es su mayor mérito. Es interesante señalar que más allá de la capacidad para cerrar adecuadamente el FOP, el riesgo de FA y la trombogenicidad del dispositivo influyen fuertemente en la evolución de los pacientes: el arma empleada para reducir la incidencia de ACV por embolia paradójica puede a

su vez desencadenar ACV al favorecer la formación de trombos o desencadenar FA. Debe por eso hacerse alguna salvedad: no todos los dispositivos son iguales; las tasas de éxito y de complicaciones varían entre ellos (solo Amplatzer demostró ser efectivo; StarFlex aumenta 8 veces el riesgo de FA respecto del tratamiento médico, Amplatzer solo 2), de manera que, verdad de Perogrullo, más allá de la selección adecuada de los pacientes y la experiencia del operador, el material empleado cuenta, y mucho. Es de esperar que con mejoras en el diseño y en los materiales de los dispositivos los resultados en el futuro sean aún mejores.

Utilidad de un dispositivo en el seno coronario para aliviar la angina refractaria. Estudio COSIRA

Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med* 2015;372:519-27. <http://doi.org/26t>

A lo largo de los años se han planteado diferentes opciones para tratar a los pacientes con angina de pecho refractaria y anatomía coronaria no pasible de revascularización. En los últimos años se ha desarrollado un dispositivo endoluminal, de acero inoxidable, expandible con balón, con forma de reloj de arena, que se implanta en forma percutánea en el seno coronario y que aumenta la presión en él. En comunicaciones con escasa cantidad de pacientes parece ser eficaz para tratar la angina refractaria. El estudio COSIRA se llevó a cabo para confirmar estos hallazgos con un diseño más ambicioso y un número mayor de pacientes.

Incluyó pacientes con angina en clase funcional (CF) III-IV de la Sociedad Canadiense de Cardiología, que no hubieran mejorado los síntomas tras al menos un mes de tratamiento médico intensivo. Debían tener fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) > 25%, demostración de isquemia en una prueba evocadora y anatomía coronaria no pasible de resolución quirúrgica o por angioplastia. Los pacientes fueron sometidos a un cateterismo derecho con angiografía del seno coronario y solo aquellos con anatomía compatible con la colocación del dispositivo fueron asignados aleatoriamente a que esta se llevara a cabo o a un procedimiento sham (simulado en inglés), en el que se simuló el implante, con comportamiento de los médicos tratantes y tiempo empleado similares a los del procedimiento real. El punto final primario fue la proporción de pacientes que mejoraran al menos dos clases funcionales a los 6 meses. Fueron puntos finales secundarios la mejoría de al menos una clase funcional en el mismo período, el tiempo de ejercicio en una ergometría y los cambios de motilidad en un ecocardiograma con dobutamina. Se estimó que con un poder del 80% serían necesarios 124 pacientes para que una diferencia de entre el 40% en la rama activa y el 15% en el control en el punto final primario fuera estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Debido al largo tiempo de reclutamiento y a la dificultad para incluir pacientes, el estudio fue

suspendido cuando habían sido incorporados 104 participantes (52 en cada rama).

La edad media era de 67,8 años, el 81% eran hombres. El 84% de los pacientes estaban en CF III, el resto en CF IV. El 6,7% de los pacientes no recibía ninguna medicación, el 19,2% una, el 39,4% dos y el resto, tres o más. La colocación del dispositivo fue exitosa en el 96% de los casos. A los 6 meses se registró mejoría de al menos dos clases funcionales en el 35% de la rama activa y en el 15% de la rama control ($p = 0,02$) y de al menos una clase funcional en el 71% vs. el 42%, respectivamente ($p = 0,003$). Si bien la calidad de vida mejoró algo más en la rama tratamiento, no hubo diferencia en la estabilidad y la frecuencia de la angina. La media basal de tiempo de ejercicio en la rama tratamiento fue de 441 segundos, y mejoró 59 segundos (13%) a los 6 meses; en la rama control, los valores fueron 464 y 4 segundos (1%), con tendencia a diferencia entre los grupos ($p = 0,07$). El tiempo medio a la depresión de 1 mm del ST en la ergometría se prolongó de 384 a 433 seg, un 13%, en la rama tratamiento y de 437 a 455 seg, un 4%, en el control ($p = ns$). Hubo tres infartos y una muerte en el grupo control, frente a un solo infarto periprocedimiento en la rama tratamiento.

El mecanismo por el cual este dispositivo (que reconoce como antecedente histórico la idea de ligar el seno coronario, surgida a mediados del siglo pasado) puede aliviar la isquemia no está del todo claro. Se supone que genera reclutamiento de circulación colateral y favorece la redistribución del flujo del epicardio al endocardio, más isquémico. El estudio en sí merece algunos reparos: ¿Es posible hablar de angina refractaria cuando el 26% de los pacientes recibe cuando mucho una medicación, y un 65% dos o menos? ¿Son pacientes con angina refractaria aquellos que tienen una ergometría que dura más de 7 minutos y que demoran más de 6 en condiciones basales para presentar 1 mm de depresión del ST? ¿Fue la cantidad de pacientes suficiente para desentrañar los mecanismos causales? Por ejemplo, el tiempo medio a la depresión de 1 mm de ST fue medido solo en 11 pacientes de cada rama. Si según los autores la prevalencia de angina refractaria crece tanto en el mundo, ¿por qué fue tan difícil reclutar pacientes? Este estudio, de pequeñas dimensiones y con algunos flancos débiles, debe ser visto en todo caso como el germen de ensayos de mayores dimensiones que desentrañen la verdadera utilidad del procedimiento.

Un metaanálisis confirma el efecto favorable del descenso de la tensión arterial en hipertensos leves

Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:184-91. <http://doi.org/26v>

Cuando nos referimos a los efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo solemos emplear los datos de estudios que incluyeron pacientes con hipertensión

arterial (HTA) moderada o grave. Muchos de estos pacientes tienen además enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el grueso de los hipertensos tienen HTA grado 1 o leve (con valores de 140-159/90-99 mm Hg para la TA sistólica y diastólica, respectivamente), sin antecedentes de patología cardiovascular o cerebrovascular. En este contexto los datos no son tan claros, porque ningún ensayo clínico individual demostró aisladamente en estos pacientes el beneficio de bajar la TA. El metaanálisis que presentamos fue llevado a cabo con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento antihipertensivo en hipertensos grado 1 sobre mortalidad total, muerte de origen cardiovascular y eventos cardiovasculares mayores (accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y eventos coronarios). Consideró dos fuentes: datos individuales de 10 comparaciones en hipertensos leves que formaron parte de estudios clínicos aleatorizados que evaluaron drogas *versus* placebo o régimen más *versus* menos intensivo fundamentalmente en diabéticos (n = 6.361) y datos sumarios de tres estudios específicamente en hipertensos leves no diabéticos (n = 8.905) para un total de 15.266 pacientes.

El seguimiento mediano fue de 4,4 años. La reducción media de la TA en los estudios en los que se dispuso de los datos individuales fue de 3,6/2,4 mm Hg para la TA sistólica y la diastólica, respectivamente. La mortalidad total fue del 4,4%. La incidencia de eventos cardiovasculares fue baja: 2,8% para eventos coronarios, 1,8% para accidente cerebrovascular, 2,5% para insuficiencia cardíaca. El tratamiento antihipertensivo se asoció sistemáticamente con reducción del riesgo de eventos, pero alcanzó significación estadística solo para muerte total (OR 0,78, IC 95% 0,67-0,92), muerte cardiovascular (OR 0,75, IC 95% 0,57-0,98) y accidente cerebrovascular (OR 0,72, IC 95% 0,55-0,94). La reducción absoluta del riesgo a los 5 años fue baja: 0,4% a 1,4% para muerte total, 0,8% para muerte cardiovascular y otro tanto para accidente cerebrovascular.

El valor de este metaanálisis radica en demostrar algo que habitualmente se sostiene, pero que no tiene evidencia firme en ensayos individuales: el valor de bajar la TA en hipertensos leves y sin enfermedad cardiovascular previa. Pequeños descensos de la TA mejoran el pronóstico vital. La disminución relativa del riesgo es similar a la lograda en poblaciones con HTA más grave, o con enfermedad cardiovascular previa. Por ser el riesgo basal menor, es lógico que el descenso absoluto del riesgo también lo sea. Algunas dudas metodológicas pueden, sin embargo, formularse, aunque no les restan crédito a las conclusiones. Una elevada proporción de los pacientes considerados eran diabéticos: sobre todo en ellos (pero podemos extender el comentario también al resto) es difícil negar con certeza que la enfermedad cardiovascular estuviera presente, en forma subclínica, siendo responsable de parte del riesgo inicial. Había también pacientes que a la hora de ser incluidos ya estaban tomando medicación antihipertensiva; de no haberlo hecho sus cifras tensionales hubieran sido mayores, y sabemos bien que el riesgo asociado con

determinado valor de TA no es el mismo si el paciente ya está tratado. Más allá de estos pequeños reparos, la importancia de actuar aun cuando la TA esté “apenas” elevada es refrendada por este análisis.

Hierro endovenoso para los pacientes con insuficiencia cardíaca: ¿una opción para considerar? Estudio CONFIRM HF

Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. **Eur Heart J** 2015;**36:657-68**.

En los últimos años hemos aprendido que el déficit de hierro corporal tiene valor pronóstico en diferentes patologías, más allá de la anemia. De hecho, algunos estudios observacionales en insuficiencia cardíaca (IC) parecen indicar que es la ferropenia, y no la anemia, el factor vinculado a mala evolución. El hierro es esencial para la eritropoyesis, pero además su déficit es un fuerte sustrato para la disnea y la intolerancia al esfuerzo. La medición de la ferremia no es buena expresión del hierro corporal total, y la ferritina puede estar aumentada como marcador de mayor actividad inflamatoria. La prevalencia de ferropenia en pacientes con insuficiencia cardíaca ronda el 40% (aproximadamente un 60% en pacientes anémicos y un 30% en no anémicos) y tiene valor pronóstico. En pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, más allá de la disminución de la saturación de transferrina, hay déficit de hierro miocárdico, con disminución de los receptores de transferrina en parte debida a la acción de catecolaminas y aldosterona.

La utilización de hierro endovenoso se ha testado en estudios pequeños con diferentes esquemas de administración, que han sugerido mejoría en la fracción de eyección y en la caminata de 6 minutos. Un metaanálisis reciente de cuatro estudios, con 370 pacientes tratados con hierro endovenoso y 224 controles demuestra mejoría de la calidad de vida y de la capacidad de esfuerzo y menor hospitalización por insuficiencia cardíaca, sin efecto sobre la mortalidad ni mayor incidencia de efectos adversos como infecciones, trastornos neurológicos o gastrointestinales.

El estudio CONFIRM HF seleccionó pacientes con IC en CF II-III, FEVI \leq 45%, BNP > 100 pg/ml o NT-proBNP > 400 pg/ml y que tuvieran déficit de hierro absoluto (ferritina < 100 ng/ml) o relativo (ferritina entre 100 y 300 ng/ml, con saturación de transferrina < 20%). Se asignaron aleatoriamente a recibir hierro endovenoso (carboximaltosa férrica) o placebo. La dosis inicial de hierro fue de 500-1.000 mg, con un refuerzo de ser necesario a las 6 semanas, totalizando 500-2.000 mg. En las semanas 12, 24 y 36 se administraron, si estaba indicado por los marcadores de déficit de hierro, 500 mg adicionales. El punto final primario fue cambio en la caminata de 6 minutos a las 24 semanas. Se evaluaron también cambios en la clase funcional, en la calidad de vida y en la inciden-

cia de hospitalización y muerte de cualquier causa o específicamente por IC.

Se incluyeron efectivamente 301 pacientes (150 en la rama activa), con edad media de 69 años, FEVI media del 37%, el 57% en CF II y el resto en CF III. La hemoglobina promedio fue de 12,4 g/dl, y la ferritina de 57 ng/ml; solo el 10,6% tuvo valores de ferritina ≥ 100 ng/ml.

A las 24 semanas la caminata de 6 minutos fue significativamente mayor en la rama tratada: una diferencia media de 33 metros, debida casi en partes iguales a un aumento de la distancia en la rama que recibió hierro, y una disminución en el placebo. A las 36 y las 52 semanas, los resultados se mantuvieron. Hubo también mejora en la calidad de vida. No hubo en el seguimiento diferencia en mortalidad anual (8,9% con hierro, 9,9% con placebo), pero sí tendencia a reducción en la incidencia anual de hospitalizaciones en general (26,3% vs. 37%; $p = 0,14$) y las cardiovasculares (16,6% vs. 26,3%; $p = 0,097$) y una reducción significativa de la internación por insuficiencia cardíaca: 7,6% vs. 19,4%, HR 0,39, IC 95% 0,19-0,82; $p < 0,01$.

El estudio CONFIRM HF es, hasta ahora, el único que en forma individual demuestra una reducción de la internación por IC con la terapia de hierro endovenoso. Sus resultados, sin embargo, van en la dirección del metaanálisis citado. Es importante destacar que no hubo interacción con los niveles de

hemoglobina, y que la media de esta era la esperable, si tenemos en cuenta que casi la mitad de los pacientes eran mujeres. Ello refuerza el concepto de la ferropenia como blanco terapéutico per se. Vale sí señalar que casi el 90% de los pacientes tenían valores bajos de ferritina, por debajo de 100 ng/ml, por lo que no podemos sacar conclusiones sobre el valor de la terapia en pacientes con valores superiores. Es de lamentar que no se hayan hecho evaluaciones en el seguimiento de función ventricular sistólica y diastólica, péptidos natriuréticos, etc., que hubieran ayudado a comprender el porqué de la mejoría de la capacidad de esfuerzo y sobre todo de la reducción en la tasa de internación. Si el hierro oral es o no una opción de tratamiento (más económica y sencilla de emplear, por cierto, aunque aparezca a priori asociado con mayor intolerancia y sin evidencia hasta ahora de que mejore puntos finales paraclínicos en IC) y si otras preparaciones de hierro endovenoso pueden ser empleadas, es algo que deberán responder futuros estudios. Por otra parte, son imperiosos estudios de costo-efectividad que demuestren la ventaja de usar carboximaltosa férrica en diferentes contextos y situaciones clínicas. El consejo puede ser, mientras tanto, estar atentos a la existencia de ferropenia en nuestros pacientes con IC, y tenerla en cuenta como objetivo sobre todo cuando es marcada, y en aquellos con internaciones frecuentes o peor clase funcional.