

¿Abordaje funcional o anatómico en el diagnóstico de enfermedad coronaria? Estudio PROMISE

Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;372:1291-300. <http://doi.org/46m>

Diferentes estrategias pueden adoptarse frente a un paciente que, sin diagnóstico previo de enfermedad coronaria, consulta por dolor precordial sugestivo de angina de pecho. Si el cuadro no amerita internación o toma de conducta urgente, y la probabilidad preprueba de enfermedad coronaria es intermedia, tradicionalmente se ha empleado una aproximación funcional, con la realización de una prueba evocadora de isquemia, desde la ergometría (PEG) hasta los métodos de imagen: medicina nuclear o ecocardiograma, ambos con ejercicio o apremio farmacológico. En los últimos años se ha sumado un nuevo estudio: la angiografía coronaria (angio-TC), que permite definir la anatomía coronaria en forma no invasiva. Cada uno de los métodos citados tiene sus defensores, condiciones en las que es más útil y valores reconocidos de sensibilidad y especificidad. El estudio PROMISE planteó la comparación entre ambos abordajes, el anatómico y el funcional, en pacientes estables con dolor precordial y enfermedad coronaria aún no diagnosticada. No fue la idea comparar la capacidad diagnóstica de ambas estrategias, sino la evolución de los pacientes sometidos a una u otra.

Incluyó pacientes estudiados a causa del síntoma sugestivo de coronariopatía, de más de 54 años los hombres y de 64 años las mujeres, o de entre 45 y 54 años los hombres y de entre 50 y 64 años las mujeres, con la presencia de algún factor de riesgo coronario mayor, o evidencia de enfermedad vascular periférica o cerebral. Se asignaron en forma aleatorizada a angio-TC o evaluación funcional (EF). Fue punto final primario un compuesto en el seguimiento de muerte de cualquier causa, infarto agudo de miocardio (IAM), hospitalización por angina inestable y complicaciones mayores secundarias a la realización del estudio (estas dentro de las 72 horas de realizado). El estudio se planteó demostrar la superioridad de la estrategia basada en angio-TC, asumiendo una tasa de eventos del 8,5% a los 2 años y medio en la rama EF, con una reducción del 20% en la rama angio-TC. Si el estudio no podía demostrar superioridad, se planteó como objetivo demostrar al menos no inferioridad, aceptando hasta un 10% de exceso de eventos en la rama angio-TC, esto es, que el extremo superior del IC 95% del HR en la comparación angio-TC vs. EF no superara 1,10.

Se incluyeron 10.003 pacientes, 5.007 en la rama EF. La edad media fue de 60,8 años; el 52,7% eran mujeres, el 21,4% diabéticos, el 65% hipertensos, el 67,7% dislipidémicos, el 51,1% fumadores o exfumadores y el 32,1% tenían antecedentes heredofamiliares. En poco más del 73% el síntoma fue dolor precordial, en el 14% disnea de esfuerzo y en el resto, otro. Se consideró angina atípica en el 77,7% de los pacientes, típica en el 11,7%, dolor no anginoso en el resto. Las dos terceras partes de los pacientes tenían un riesgo calculado de eventos a los 10 años $\geq 7,5\%$. El 25% estaba medicado con betabloqueantes y entre el 43% y el 46% con cada una de las siguientes: aspirina, estatinas, inhibidores o antagonistas del sistema renina-angiotensina.

En la rama EF el estudio realizado fue de medicina nuclear en el 67,5% de los casos, ecocardiograma en el 22,4% y PEG en el 10,2%. En la cuarta parte de los estudios de imágenes el apremio fue farmacológico. Se diagnosticó enfermedad coronaria solo en el 10,7% de los casos con angio-TC y en el 11,7% con EF. En una mediana de seguimiento de 25 meses la incidencia del punto final primario fue del 3,3% con angio-TC y del 3% con EF (HR 1,04, IC 95% 0,83-1,29; $p = 0,75$). Como vemos, no se demostró superioridad ni no inferioridad de la rama angio-TC. Tampoco hubo diferencia en el punto final secundario, que incluía el punto final primario más la realización de un cateterismo que demostrara coronariopatía no obstructiva: 6,6% vs. 7,1%. Dentro de los 90 días de la inclusión, en el 12,2% de los pacientes de la rama angio-TC se realizó un cateterismo, y en el 3,4% no se evidenció coronariopatía obstructiva. En la rama EF las cifras fueron 8,1% y 4,3%, respectivamente, con diferencia significativa entre ambas estrategias. Entre los pacientes sometidos a estudios que requieren radiación, la mediana de exposición fue algo menor en los pacientes sometidos a angio-TC que a medicina nuclear.

El estudio PROMISE es elogiado en cuanto a su enfoque en un tema de interés clínico: cuáles son las consecuencias de elegir un abordaje anatómico frente a uno funcional en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria. No pudo demostrar diferencias en los puntos finales elegidos. Algunas consideraciones merecen formularse. Pese a la alta prevalencia de factores de riesgo y a una probabilidad calculada de enfermedad obstructiva del 53,3%, solo un décimo de las pruebas fueron positivas. Esto lleva a cuestionarnos si los criterios actuales son adecuados. Coincidentemente con ello, la tasa de eventos fue baja. Dos explicaciones no excluyentes: el síntoma que llevó a la realización de la prueba fue angina atípica en tres de cada cuatro casos; los pacientes estaban adecuadamente medicados. Una

pregunta para formularse es, si se estaba explorando la suerte de los pacientes sometidos a distintas estrategias, ¿por qué revascularización no fue punto final? La angiografía TC llevó a más pacientes a una coronariografía y hubo más procedimientos de revascularización: 6,2% vs. 3,2%. Como conclusión, no hay diferencia en eventos duros en una población como la descrita con cualquiera de los caminos elegidos. En cada caso, de acuerdo con las características del paciente, la impresión clínica, la decisión sobre la conducta a seguir según el resultado y los medios disponibles se debería elegir el método a emplear.

El valor de la troponina T ultrasensible en el mundo real: Registro SWEDEHEART

Melki D, Lugnegard J, Alfredsson J, Lind S, Eggers KM, Lindahl B, et al. Implications of Introducing High-Sensitivity Cardiac Troponin T Into Clinical Practice: Data From the SWEDEHEART Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1655-64. <http://doi.org/f27h2r>

La elevación de los valores de troponina es parte esencial del diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) e interviene claramente en la decisión de adoptar una conducta invasiva frente a un paciente que consulta por angina de pecho o equivalentes. En los últimos años se ha difundido el empleo de la troponina T ultrasensible (TTus), o de quinta generación. Con este reactivo, el límite de detección es 5 ng/ml y el valor de corte establecido para hacer diagnóstico de necrosis miocárdica es 14 ng/ml, correspondiente al percentil 99 de una población sana. El valor de corte del reactivo anteriormente empleado, el de cuarta generación, era 30 ng/ml, que equivale a aproximadamente 50 ng/ml de TTus.

El registro nacional sueco SWEDEHEART incluye casi todos los pacientes admitidos en una unidad coronaria o equivalente por síndrome coronario agudo (SCA). El estudio que comentamos consideró los pacientes internados entre 2009 y 2012 con diagnóstico de SCA y evaluó el rol que tuvo la determinación de la TTus. Durante ese período se incluyeron 48.594 pacientes. De acuerdo con los valores de TTus al ingreso se definieron cuatro grupos: a) grupo 1, con TTus \leq 5 ng/ml: el 11,9% del total; b) grupo 2, con TTus de 6-13 ng/ml (detectable pero por debajo del valor de corte para necrosis): el 13,4% del total; c) grupo 3, con TTus de 14-49 ng/ml (por encima del valor de corte para necrosis, pero aún por debajo del valor equivalente a los 30 ng/ml que eran el valor de corte del reactivo anterior): el 21,6%; y d) grupo 4: TTus \geq 50 ng/ml (diagnóstico de necrosis con cualquiera de ambos reactivos), el 53,2% de los pacientes.

Los pacientes de los grupos 3 y 4 fueron similares con respecto a edad, sexo y factores de riesgo coronario. Llamativamente, los del grupo 3 tenían más antecedentes de IAM, cirugía coronaria e insuficiencia cardíaca y por ende mayor prevalencia de tratamiento con aspirina, estatinas o antagonistas neurohormonales. Hubo gradiente en la realización de angiografía coronaria (de 24,5% en el grupo 1 a 69,7% en el 4), en el hallazgo de coronariopatía significativa entre los estudiados (de

43% en el grupo 1 hasta 71% en el 3 y 87,7% en el 4) y de angioplastia coronaria (de 8,5% en el 1, pasando por 23,1% en el 3 hasta 49,2% en el 4). La prevalencia de disfunción ventricular izquierda también fue creciente: de 9,8% en el grupo 1 a 45% en el grupo 4.

Finalmente se hizo diagnóstico de SCA (IAM entre paréntesis) en el grupo 1 en el 30,5% (2,2%); en el grupo 2 en el 48,3% (2,6%); en el grupo 3 en el 61,7% (18,2%) y en el grupo 4 en el 89,6% (81,2%). La mortalidad al año fue del 1,6% en el grupo 1, del 2,4% en el 2, del 10,3% en el 3 y del 17,1% en el 4.

El valor de este registro radica en explorar el uso de la TTus en el mundo real. Como vemos, los pacientes del grupo 3 (aquellos en los que no se hubiera diagnosticado necrosis con el reactivo anterior, pero sí con la TTus) fueron poco más del 21% del total de los admitidos, 1 de cada 5. Tuvieron mayor prevalencia de enfermedad coronaria, disfunción ventricular y peor pronóstico que los pacientes con valores menores de TTus. Pero también es cierto que en casi el 40% de ellos no se hizo diagnóstico de SCA, y que solo en el 18% se diagnosticó IAM. ¡Y estos datos provienen de pacientes internados con diagnóstico presuntivo de SCA, esto es, ya seleccionados! Este punto parece central y debería estar grabado a fuego: la elevación de TTus expresa daño o lesión miocárdica, pero no es sinónimo de IAM: muchos pacientes con cardiopatía estructural, enfermedad coronaria crónica, insuficiencia cardíaca, disfunción renal, etc., pueden presentar elevación persistente de troponina no debida a IAM, o un cuadro coronario agudo, o elevaciones agudas en el contexto de otros cuadros, desde fibrilación auricular a embolia pulmonar. Y es claro que valores más altos implican peor pronóstico, pero también que ello se debe muchas veces a procesos crónicos, que no requieren internación urgente y sí un estudio más profundo del paciente. El diagnóstico de SCA e IAM debe tener en cuenta antecedentes, el cuadro clínico, el ECG y, por supuesto, los biomarcadores. Se ha extendido la costumbre de dejar todo librado a la determinación de la TTus: su elevación parece para muchos significar siempre IAM, así como valores bajos dejan a veces sin internación a pacientes que claramente tienen angina de reposo. Solo la utilización juiciosa de la TTus permitirá decidir en cada caso de la mejor manera: no dejar de internar al paciente agudo, no internar sin razón a pacientes solo por encontrar una ligera elevación de un biomarcador.

Relación entre bajo volumen minuto cardíaco y demencia: más allá de los predictores tradicionales. Un estudio de cohorte del registro de Framingham
Jefferson AL, Beiser AS, Himali JJ, Seshadri S, O'Donnell CJ, Manning WJ, et al. Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer disease: the Framingham heart study. *Circulation* 2015;131:1333-9. <http://doi.org/46n>

Diferentes estudios de corte transversal han demostrado asociación entre pequeñas reducciones del índice

cardíaco (IC) y deterioro cognitivo, menor volumen cerebral y aumento de intensidad de la sustancia blanca. Pero podría ser que esta relación tenga como factor de confusión la mayor prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular establecida entre aquellos con IC reducido, factores que podrían ser los verdaderos responsables de dicho deterioro cognitivo. Un subestudio longitudinal entre los descendientes de los primeros participantes del Registro de Framingham (que comenzó en 1948), reclutados entre 1971 y 1975 (la denominada cohorte Framingham Offspring) aporta información valiosa al respecto.

De los 3.539 participantes que fueron examinados entre 1998 y 2001 se realizó una resonancia magnética nuclear cardíaca (RMNC) en 1.677 entre 2002 y 2006, con determinación de volúmenes ventriculares e IC. Se recolectaron al momento del ingreso datos de variables demográficas, factores de riesgo, enfermedad cardiovascular previa y nivel educacional. En forma prospectiva en el seguimiento se realizaron estudios neurológicos y neurocognitivos para definir la incidencia de demencia y específicamente de enfermedad de Alzheimer.

De este análisis se excluyeron 552 participantes menores de 60 años, 29 con demencia o accidente cerebrovascular previos y 57 con datos incompletos, resultando una cohorte final de 1.039 sujetos. Su edad media era de 69 años, el 53% eran mujeres. El IC medio fue de $2,7 \pm 0,5$ L/min/m²; un IC reducido (menor de $2,5$ L/min/m²) estuvo presente en el 33% de todos los participantes, y en el 31% si se excluía a aquellos con enfermedad cardiovascular previa. En una mediana de seguimiento de 7,7 años, 32 participantes desarrollaron demencia, 26 de ellos la enfermedad de Alzheimer.

Considerando el IC en forma continua, y en un modelo ajustado por edad, sexo y educación, cada caída de una desviación estándar en el IC se asoció con un exceso de riesgo de desarrollar demencia: HR 1,71, IC 95% 1,14-2,57 ($p = 0,01$), con valores similares para Alzheimer. Ajustar además por el puntaje de Framingham, o excluir del análisis a los pacientes con fibrilación auricular o enfermedad cardiovascular establecida (por entender que en ellos el riesgo de demencia está aumentado), no modificó sustancialmente los hallazgos.

Cuando el IC fue tratado en forma categórica (mayor o menor de $2,5$ L/min/m²) y ajustando por edad, sexo, educación y puntaje de Framingham, nuevamente un IC bajo se vinculó con mayor riesgo de demencia: HR 2,07, IC 95% 1,07-4,19 ($p = 0,04$). En este caso, la predicción independiente de Alzheimer estuvo en el límite de la significación estadística, HR 2,10, IC 95% 0,96-4,61 ($p = 0,06$). Nuevamente, la exclusión de los pacientes con fibrilación auricular o enfermedad cardiovascular no varió la asociación.

Este estudio, por su carácter longitudinal y prospectivo, suma información a los hallazgos previos de estudios transversales. Demuestra la asociación de compromiso hemodinámico con un riesgo incrementado de demencia, y parece señalar que dicho riesgo va más allá de la enfermedad cardiovascular previa. Como li-

mitaciones podemos citar que los hallazgos solo pueden referirse a la población estudiada, esto es, a mayores de 60 años, y que el número de eventos en el seguimiento es bajo, lo cual le resta poder al análisis. No deja de llamar la atención que la tercera parte de los estudiados tuvieron un IC por debajo del considerado normal, dejando abierta la posibilidad de que en muchos casos hubiera falla diastólica subclínica. El mecanismo responsable parece ser en principio la pérdida de la autorregulación del flujo cerebral secundario al compromiso hemodinámico, favoreciendo procesos degenerativos y deposición de sustancia amiloide (vinculada con la enfermedad de Alzheimer). La falta de imágenes neurológicas, así como de una determinación inicial del estado circulatorio cerebral, no permite definir si la caída del IC puede actuar como factor aislado en personas sanas o si en realidad se manifiesta en aquellas que ya tienen compromiso cerebrovascular subclínico.

¿La doble terapia antiplaquetaria extendida aumenta la mortalidad? Una revisión sistemática y metaanálisis

Elmariah S, Mauri L, Doros G, Galper BZ, O'Neill KE, Steg PG, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. **Lancet** 2015;**385**:792-8. <http://doi.org/f259ts>

La doble terapia antiplaquetaria (DAP) con aspirina y una tienopiridina se emplea en diversas patologías cardiovasculares para disminuir el riesgo de complicaciones isquémicas. Diferentes estudios aleatorizados han evaluado el rol de la DAP prolongada: aumenta la protección frente a eventos isquémicos y al mismo tiempo la incidencia de sangrado. Cuál es la extensión óptima de tratamiento con DAP, con mayor reducción de eventos isquémicos y menos incidencia de sangrado, es algo no claro todavía, y que probablemente varíe paciente a paciente. Un dato no del todo claro es si la DAP prolongada influye en el pronóstico vital: en algunos estudios aleatorizados no ha habido repercusión sobre la mortalidad, pero el estudio DAPT, que comentamos en una entrega anterior, pese a demostrar reducción en la incidencia de infarto de miocardio y trombosis del *stent* evidenció un aumento de la mortalidad total, a expensas de la no cardiovascular.

El metaanálisis que presentamos consideró los estudios aleatorizados y controlados en los que la DAP prolongada se comparó con aspirina, o se testeó DAP prolongada frente a DAP de menor duración, y se informó mortalidad. Incluyó 14 estudios con 69.644 pacientes. La condición basal fue síndrome coronario agudo o angioplastia coronaria en 10 estudios (entre ellos CURE, CREDO y DAPT, $n = 42.616$), revascularización de enfermedad vascular periférica en el CASPAR, fibrilación auricular en el ACTIVE-A ($n = 7.554$), accidente cerebrovascular lacunar reciente en el SPS3, o condiciones clínicas de alto riesgo isquémico en el CHARISMA ($n = 15.603$). En 8 de los

estudios ($n = 57.542$) se comparó DAP con aspirina, en algunos (como CHARISMA) desde el inicio del estudio, en otros (como DAPT) tras un período inicial de DAP en todos los pacientes; en el resto de los estudios se comparó DAP prolongada con DAP de menor duración. La diferencia en la extensión del tratamiento con DAP prolongada *versus* el comparador osciló entre 6 meses (en estudios en el contexto de angioplastia coronaria que compararon 6 vs. 12 meses de DAP) y 43 meses en el estudio ACTIVE-A.

En el metaanálisis DAP prolongada no aumentó la mortalidad respecto del comparador: HR de 1,04; IC 95% 0,96-1,19. Los resultados fueron similares excluyendo el estudio DAPT. De igual manera, no se pudo evidenciar aumento de la mortalidad cardiovascular (HR 1,01) o no cardiovascular (HR 1,04) en los 12 y 11 estudios que las informaron, respectivamente. Tampoco hubo diferencias entre los 10 estudios en el contexto de enfermedad coronaria y el resto. Un análisis de sensibilidad excluyendo cada vez uno de los estudios y analizado el resto mostró iguales resultados. La metarregresión, buscando encontrar relación entre la diferencia en la duración de tratamiento con DAP prolongada *versus* el comparador y mortalidad tampoco arrojó resultado significativo.

Este metaanálisis aleja la idea de que la DAP prolongada se asocie con exceso de mortalidad. No la excluye por completo, porque el extremo superior del IC 95% es 1,19, implicando que un aumento de hasta un 19% es posible. Pero la consistencia de los resultados en distintos subanálisis y en el análisis de sensibilidad nos hace confiar bastante en sus resultados. No es un metaanálisis de datos individuales, lo cual impide conocer si características particulares de los pacientes se vinculan con mayor riesgo. La tienopiridina empleada en la DAP fue clopidogrel en la gran mayoría de los pacientes; por eso las conclusiones son aplicables a esta droga en particular. Las poblaciones, regímenes de tratamiento y duración de la DAP fueron dispares entre los estudios, pero no hubo heterogeneidad en los resultados, lo cual refuerza la credibilidad de los hallazgos. La decisión, entonces, acerca de ventajas y desventajas de la DAP prolongada se deberá seguir tomando en cada caso individual, y seguirá estando centrada en riesgo isquémico y riesgo hemorrágico.

Mortalidad cardiovascular global en los últimos 25 años: cifras y determinantes

Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372:1333-41. <http://doi.org/46p>

Globalmente, el número absoluto de muertes cardiovasculares en el planeta ha aumentado en las últimas décadas. Diferentes son los factores que influyen en este fenómeno, entre los cuales sin duda se puede considerar el aumento de la población mundial (que lógicamente implica más muertos), su envejecimiento

progresivo (a mayor edad, mayor chance de origen cardiovascular de la muerte) y modificaciones epidemiológicas y terapéuticas (prevalencia de factores de riesgo, progresos en el tratamiento, etc.). El Estudio de Carga Global de Enfermedad 2013 (GBD 2013) determinó la mortalidad específica por edad en 188 países agrupados en 21 regiones, y su variación entre 1990 y 2013, tomando en cuenta 240 causas de muerte. El subestudio que presentamos se enfocó en la mortalidad cardiovascular, considerando 10 causas específicas (cardiopatía isquémica, hipertensiva y reumática; accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico; miocardiopatías y miocarditis, endocarditis, fibrilación y aleteo auricular, aneurisma de la aorta, enfermedad vascular periférica) y una categoría que englobaba el resto de las causas cardiovasculares de muerte. Se consideró en cada país el número de muertes cardiovasculares en 1990 y 2013, el crecimiento de la población, los cambios en la estructura poblacional en sexo y edad y los cambios epidemiológicos, entendidos como la variación en la tasa de mortalidad específica para edad, sexo y causa, que no se explicara por el crecimiento o el envejecimiento poblacional. Se plantearon tres escenarios: a) uno en el que se consideraran las muertes esperadas en 2013, si manteniéndose la estructura poblacional de 1990 solo se tomara en cuenta el incremento de la población entre esos 2 años. Este primer escenario permitió entonces conocer el aumento en número de muertos atribuible exclusivamente al crecimiento poblacional; b) un segundo escenario en el que se calculara el número de muertes esperadas en 2013 teniendo en cuenta el crecimiento de la población pero también el envejecimiento, y manteniendo constantes las tasas de muerte específicas para cada causa, sexo y edad de 1990. La diferencia entre el número de muertes esperadas en el segundo escenario respecto del primero permite conocer el número de muertes esperable exclusivamente por el envejecimiento poblacional; c) un tercer escenario, con las muertes realmente observadas en 2013; la diferencia respecto de las muertes esperadas en el modelo b) representa entonces las muertes atribuibles a las diferencias epidemiológicas.

En 2013, entonces, el número de muertes cardiovasculares fue de casi 17,3 millones, representando casi un 41% de incremento respecto de 1990, cuando se habían registrado 12,3 millones. Este incremento se debió a un aumento en el número de muertes debido al crecimiento poblacional del 25%, un aumento en el número de muertes debido al envejecimiento del 55% y un descenso en el número de muertes por cambios epidemiológicos del 39%. De los 5 millones de muertes de más entre ambos años, casi el 50% se debieron a la cardiopatía isquémica, aun cuando hubo un descenso estimado del 34% en su prevalencia. La patente de aumento por crecimiento y envejecimiento poblacional y decremento por razones epidemiológicas se repitió para casi todas las causas de muerte cardiovascular; pero en el caso de la cardiopatía reumática el decremento por causa epidemiológica fue tan alto que la suma al-

gebraica arrojó un descenso en el número de muertes entre 1990 y 2013 del 26% (única causa que presentó descenso en número absoluto de muertes a lo largo del período considerado). La fibrilación/aleteo auricular y la enfermedad vascular periférica fueron excepciones a lo descripto; en ambos casos hubo aumento del número de muertes por las tres causas, crecimiento y envejecimiento poblacional y, además, por razones epidemiológicas: por ello hubo un aumento en el número de muertes del 288% y 155% respectivamente, muy por encima de las otras etiologías. En el análisis por regiones, el sur de Asia mostró el mayor incremento de muertes cardiovasculares, 97%, mientras que las únicas regiones con descenso fueron Europa central y occidental. Nuestra región, el sur de América Latina no mostró cambios.

Este análisis revela que de no ser por el aumento y el envejecimiento de la población el número de muertes cardiovasculares hubiera sido menor en 2013 que en 1990. Estudios previos habían atribuido la mitad de ese descenso a mejoras en el tratamiento. Pero, como vemos, solo en algunos países alcanzan ese progreso y los cambios epidemiológicos a generar un verdadero descenso del número de muertes. El aumento y envejecimiento demográfico no pueden ser combatidos. Mejores condiciones de vida y prevención de muertes tempranas resultantes aparecen paradójicamente como las mayores responsables del aumento de las muertes cardiovasculares. ¿Leeremos en el futuro reportes sobre el aumento de las muertes por cáncer porque disminuyeron las debidas a enfermedad cardiovascular?

Anticuerpos monoclonales y reducción de LDL: ¿una nueva esperanza?

Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. **N Engl J Med** 2015;372:1500-9. <http://doi.org/46q>

La reducción de los niveles de colesterol LDL es parte central de la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisin-kexin tipo 9 (iPCSK9) constituyen una nueva clase de drogas dirigida a lograr este objetivo. Uno de los componentes de esta familia de drogas es el evolocumab (E), ya evaluado en varios estudios de fase 2 (MENDEL 1, LAPLACE-TIMI 57, GAUSS 1, RUTHERFORD 1 y YUKAWA 1) y de fase 3 (MENDEL 2, LAPLACE 2, GAUSS 2, RUTHERFORD 2, DESCARTES, THOMAS 1 y THOMAS 2), en los que ha demostrado que genera un descenso de hasta el 60% de los valores de LDL. Una vez concluidos estos estudios se ofreció a los participantes enrolarse en estudios abiertos de seguimiento a largo plazo: el OSLER 1 para todos los que hubieran participado en uno de los ensayos de fase 2, y el OSLER 2 para los que lo hubieran hecho en uno de los estudios de fase 3. Pudieron participar aquellos pacientes que no hubieran tenido eventos adversos que los llevaran a discontinuar la

droga en estudio ni hubieran presentado inestabilidad del cuadro clínico en el estudio inicial, y en los que no se esperara que fuera necesario conocer los valores de lípidos o modificar el tratamiento hipolipemiante de base en las primeras 12 semanas. Los pacientes fueron asignados, independientemente del tratamiento que hubieran recibido en el estudio inicial, a E más tratamiento estándar de la dislipidemia *versus* tratamiento estándar en forma abierta, en una relación 2:1. El E se administró en forma subcutánea: en OSLER 1, 420 mg una vez por mes; en OSLER 2, 140 mg cada 2 semanas, o 420 mg mensualmente (ambos esquemas ofrecen resultados similares). El punto final primario fue uno de seguridad: incidencia de eventos adversos. Otros puntos finales de seguridad incluyeron eventos adversos graves, necesidad de discontinuar el E, alteraciones de laboratorio. El punto final secundario fue de eficacia: descenso del colesterol LDL; otros puntos finales de eficacia se refirieron al efecto de E sobre otros valores lipídicos. En forma exploratoria se planteó evaluar el efecto sobre eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. El patrocinador (Amgen) fue el responsable del diseño, la recolección de los datos y el análisis.

Entre 2011 y 2014, 4.465 pacientes (el 74,1% de los participantes en alguno de los estudios iniciales) fueron incluidos en el programa OSLER (1.324 en el OSLER 1, el resto en el 2). La edad media era de 58 años, el 80% tenía al menos un factor de riesgo coronario adicional y el 70% estaba en tratamiento con estatinas. La mediana de LDL al inicio de los estudios era de 120 mg/dl.

La incidencia de eventos adversos fue del 69,2% en la rama E y del 64,8% en la otra rama ($p = 0,003$), con similar incidencia de eventos adversos serios en ambas: 7,5%. En el 7,2% debió suspenderse el E en forma prematura. Hubo, aunque con una incidencia baja, más efectos adversos neurocognitivos con E: 0,9% *vs.* 0,3%, así como cierto exceso de artralgias, cefalea y dolor en las extremidades. Al cabo de las primeras 12 semanas el tratamiento con E más terapia estándar redujo los valores de LDL el 61% respecto del tratamiento estándar aislado ($p < 0,001$). Ese descenso se mantuvo en el seguimiento (mediana de 11 meses). La reducción de los otros valores lipídicos también fue significativa. En el análisis exploratorio de la repercusión clínica hubo ventajas para el E: la incidencia de eventos cardiovasculares fue del 0,95% *vs.* 2,18% (HR 0,47, IC 95% 0,28-0,78; $p = 0,003$).

Los iPCSK9 han aparecido como una nueva arma para emplear en pacientes con dislipidemia. La reducción de los niveles de LDL en el programa OSLER con el empleo de E es notable. La reducción de eventos clínicos, por no haber sido estos un punto final de los estudios, debe verse con cautela. Ahora bien, un metaanálisis recientemente conocido, de Savarese y colaboradores, que tomó en cuenta 24 estudios aleatorizados con 10.159 pacientes y que no incluyó el OSLER, mostró resultados similares a los de este último: una reducción promedio de LDL del 47% y una caída del riesgo de mortalidad total e infarto agudo de miocardio

a la mitad. Más allá de ello, algunos reparos pueden formularse: el programa OSLER fue abierto, con una muy baja incidencia de eventos, porque la población no era de riesgo alto. De allí que la reducción global de eventos haya sido solo de poco más del 1% anual y específicamente la mortalidad haya bajado del 0,4% con tratamiento convencional al 0,14% con E. La mayor incidencia de eventos neurocognitivos debe aclararse, para despejar dudas. Deberá confirmarse en estudios adecuadamente diseñados la capacidad de estas drogas para modificar sustancialmente el pronóstico. Aunque así fuera, el tema de los costos, en caso de autorizarse su uso, no será menor en el futuro. Solo análisis de costo-efectividad podrán definir el lugar que merecerán en las guías de tratamiento y los grupos específicos que podrían beneficiarse.

Relación del tiempo puerta-balón con la mortalidad en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST: la importancia de un análisis adecuado

Nallamothu BK, Normand SL, Wang Y, Hofer TP, Brush JE Jr, Messenger JC, et al. Relation between door-to-balloon times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study. *Lancet* 2015;385:1114-22. <http://doi.org/f26rfh>

En el contexto del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) sometido a angioplastia primaria (ATCP), el tiempo puerta-balón (TPB, el tiempo que transcurre desde el arribo del paciente al hospital hasta el inflado del balón) se ha considerado uno de los más fuertes predictores de mortalidad. Ello ha llevado al desarrollo de campañas destinadas a acortar dicho tiempo, y todas las guías de práctica hacen hincapié en la necesidad de lograr tiempos inferiores a los 90 minutos. Sin embargo, en los últimos años han comenzado a aparecer estudios observacionales que demuestran que pese a haberse alcanzado una reducción significativa en el TPB, ello no estuvo acompañado por un descenso de la mortalidad. Uno de los trabajos más importantes en este sentido es el de Menees y colaboradores (N Engl J Med 2013;369:901-9) realizado en base a datos del Registro de Cateterismo y ATC, del Registro Nacional de Datos Cardiovasculares de Estados Unidos. Aportan datos a este Registro más de 1.400 hospitales de todo el país. En el trabajo citado, que excluyó a los pacientes derivados de otro centro para ser sometidos a ATCP y a aquellos con TPB mayor de 3 horas, se evidenció que entre 2005 y 2009 la mediana de TPB cayó de 83 a 67 minutos, pero la mortalidad hospitalaria se mantuvo igual: 5% vs. 4,7%. Estos datos y otros similares de otras comunicaciones fueron interpretados en el sentido de que el TPB es un determinante menor de la mortalidad y que por lo tanto deben buscarse otros predictores y trabajar sobre ellos.

Los autores del estudio que presentamos partieron,

en cambio, de la hipótesis de que la mortalidad global pudo no haber disminuido porque cambió el perfil de los pacientes, y que a nivel individual tener un TPB menor sigue redundando en mejor pronóstico. Con criterios de ingreso similares a los de Menees y colaboradores consideraron a los pacientes del mismo Registro, con IAMEST sometidos a ATCP entre 2005 y 2011 inclusive, y realizaron en ellos un análisis estadístico multinivel, que permite considerar simultáneamente el TPB poblacional y el individual de cada paciente. Por otra parte, tomando en cuenta como referencia datos de Medicare y Medicaid pudieron estimar el pronóstico a los 6 meses de pacientes del Registro de 65 años o mayores.

Incorporaron de esta manera 151.116 ATCP llevadas a cabo en 146.940 pacientes: desde 15.730 procedimientos en 2005 a 24.449 en 2011, lo cual representa un incremento entre ambos años del 55%. A lo largo del período considerado hubo un ligero aumento de la edad y de la prevalencia de diabetes, dislipidemia y procedimientos de revascularización previos; cayó notablemente el uso de *stents* liberadores drogas (del 76% al 53%) y de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (del 73% al 45%), mientras que aumentó el empleo de inhibidores directos de la trombina del 10% al 42% y de la trombectomía manual del 12% al 39%. Paralelamente, entre 2005 y 2011, la mediana de TPB cayó de 86 a 63 minutos ($p < 0,001$); la mortalidad hospitalaria ajustada por factores del paciente, el IAM y el procedimiento mostró tendencia a aumentar: de 4,7% a 5,3% ($p = 0,06$), y en el subgrupo de pacientes de 65 años o más la mortalidad ajustada a los 6 meses aumentó del 12,9% al 14,4% ($p = 0,001$).

El análisis ajustado de los TPB a nivel individual demostró para cada uno de los años considerados un descenso significativo del riesgo de mortalidad hospitalaria del 8%, y de la mortalidad a los 6 meses del 6% por cada 10 minutos de decremento. Pero, y esto revela el pronóstico progresivamente peor a medida que pasaron los años, el mismo TPB a nivel individual se asoció con peor pronóstico en años sucesivos. Por ejemplo, el 10% de los pacientes con el TPB más alto en 2005 (con una mediana de 154 minutos) tuvieron una mortalidad hospitalaria del 8,1%; los pacientes equivalentes en 2011 (con una mediana menor, de 127 minutos) tuvieron una mortalidad hospitalaria del 11%. Por ello, cada año, y ajustando por todas las variables descriptas y el TPB individual, el TPB anual, por cada año de incremento, se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad hospitalaria del 12% y de la mortalidad a los 6 meses del 11%.

Este análisis exhaustivo revela la multiplicidad de factores que influyen en la determinación de un evento, y cómo es posible siempre una vuelta de tuerca más. Frente al hecho de considerar que el descenso del TPB no tiene implicación pronóstica en el IAMEST, este análisis sugiere que no es así, y que, en todo caso, otros factores vinculados con el aumento anual de la mortalidad hospitalaria y alejada son los que también

deben tomarse en cuenta. Las conclusiones de los estudios que motivaron este último se deben a la existencia de varios niveles de determinación de resultado, y son un ejemplo de falacia ecológica: la inferencia falsa que se hace al aplicar a nivel individual información que vale para un contexto espacial, temporal o social determinado. Así, en los países más ricos, el índice de masa corporal es mayor; pero en cada país son los más pobres los que tienen valores más altos. En este caso, en el año de TPB menor la mortalidad fue mayor; pero en cada año, un TPB menor se asoció con menor mortalidad. Hay, sin embargo, algunas limitaciones: la asociación entre descenso de TPB y menor mortalidad surge de la observación (aunque, ¿podría emerger de un diseño aleatorizado?); es posible que dicha relación no sea lineal; no queda claro cuáles son, en definitiva, los factores responsables de la mayor mortalidad a lo largo del período considerado.

¡No fume! Y si lo hace, que sea lejos de sus hijos: el humo daña sus arterias. Un estudio finlandés

West HW, Juonala M, Gall SL, Kähönen M, Laitinen T, Taittonen L, et al. Exposure to parental smoking in childhood is associated with increased risk of carotid atherosclerotic plaque in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2015;131:1239-46. <http://doi.org/46r>

Es conocida la asociación de hábito de fumar de los padres con enfermedad vascular en sus hijos cuando alcanzan la edad adulta, independientemente de los hábitos o factores de riesgo de estos últimos. Una corroboración refinada es la que proviene del Estudio de Riesgo Cardiovascular en Jóvenes Finlandeses, un estudio prospectivo llevado a cabo en cinco ciudades universitarias para demostrar la asociación de factores de riesgo en la infancia y la adolescencia con la enfermedad cardiovascular en la adultez.

De 3.596 niños o adolescentes de 3, 6, 9, 12, 15 o 18 años evaluados en 1980, 2.991 fueron reevaluados en 1983. En ambos años se aplicaron cuestionarios a los padres sobre sus hábitos de consumo de tabaco en el año del interrogatorio y se dividieron en nunca, alguna vez o corrientemente fumadores, uno o ambos padres. En 1980 se contó con un dosaje de cotinina (expresión de exposición a nicotina) en 1.578 de los incluidos. En base a las respuestas de los padres y los dosajes de cotinina en los niños se generaron tres categorías: hijos de padres no fumadores; hijos de padres fumadores pero no sometidos a tabaquismo pasivo (cotinina indetectable); hijos de padres fumadores y tabaquistas pasivos (coti-

nina entre 0 y 3 ng/ml). Un valor de cotinina > 3 ng/ml se consideró tabaquismo activo y 248 participantes con esta condición fueron excluidos del análisis.

En 2001 y 2007 se realizó una ecografía bidimensional carotídea izquierda en 2.448 de los primitivamente incluidos, con determinación del espesor íntima-media. La edad media era de poco más de 36 años. Se determinó la presencia de placa en el 2,6%. En un modelo multivariado (ajustado por edad, sexo, consumo de frutas y vegetales e índice de masa corporal en la infancia, hábito de fumar en el momento del estudio, valores de lípidos, presión arterial e índice de masa corporal actual), que en 1980 o 1983 los padres hubieran declarado ser alguna vez fumadores se asoció con un RR de presentar placa carotídea de 2,6 (IC 95% 1,3-5,3; p = 0,007); y que hubieran declarado ser corrientemente fumadores, con un RR de 1,7 (IC 95% 1-2,8; p = 0,04).

Comparados con los hijos de padres que nunca fumaron, los hijos de padres fumadores pero no sometidos a tabaquismo pasivo presentaron una incidencia mayor de placa carotídea (casi el doble), pero sin llegar a demostrar diferencia significativa. En cambio, la asociación fue significativa, con un riesgo 4 veces mayor para los tabaquistas pasivos en la infancia, y más alto cuando la fumadora era la madre que cuando era el padre: entre los hijos de los que declararon ser fumadores corrientes, el RR fue de 5,2 si era la madre y de 2,7 si era el padre.

La relación del tabaquismo con la enfermedad aterosclerótica se debe a diversos factores: peroxidación lipídica, acumulación de ésteres de colesterol en la placa, activación plaquetaria, inflamación, disfunción endotelial. El tabaquismo pasivo es casi tan dañino como el activo. Las políticas de restricción del hábito de fumar en lugares públicos pueden haber desplazado a los tabaquistas a hacerlo en lugares cerrados, y sin duda el propio hogar es un lugar propicio. Este estudio, meritorio por su diseño prospectivo y el largo tiempo de seguimiento promedio, superior a los 25 años, hace hincapié en un hecho fundamental: la capacidad de enfermar a los seres más queridos por no tomar los cuidados necesarios. Y resta aún preguntarse si, con un número mayor de observaciones, no hubiera sido también significativa la asociación de enfermedad vascular con el hábito de fumar de los padres, incluso en aquellos casos en que estos no lo hacían regularmente en presencia de sus hijos. Como limitaciones se pueden citar la naturaleza observacional de los hallazgos y la posibilidad de confusión residual, por la presencia de variables no consideradas.