

### La actividad física y la ira o la perturbación emocional son gatillos de infarto agudo de miocardio. Estudio INTERHEART

Smyth A, O'Donnell M, Lamelas P, Teo K, Rangarajan S, Yusuf S. Physical activity and anger or emotional upset as triggers of acute myocardial infarction: The INTERHEART Study. *Circulation* 2016;134:1059-67. <http://doi.org/bwxw>

La actividad física y la ira o la perturbación emocional se han mencionado como gatillos de la ocurrencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en publicaciones con pocos pacientes y generalmente de un país o área geográfica. El estudio INTERHEART, publicado en 2004, fue un estudio caso-control que exploró los determinantes de un primer IAM en 15.152 casos y 14.820 controles en 262 centros de 52 países. Un subanálisis recientemente publicado confirma el carácter de predictores independientes de ambos gatillos.

Se consideraron en el análisis primario solamente casos de IAM (n = 12.461). Se interrogó sobre la realización de actividad física pesada y la presencia de ira o molestia emocional en la hora previa al inicio de los síntomas (período caso) y en igual hora del día previo (período control). De esta manera, cada paciente obra como control de sí mismo. Los resultados se ajustaron por edad, sexo, diabetes, hipertensión, tabaquismo, angina, accidente cerebrovascular y el puntaje INTERHEART, que define riesgo de eventos cardiovasculares. Para el análisis de la influencia de la actividad física se consideró además la actividad basal; para el análisis de las alteraciones emocionales, se consideró además la presencia de estrés crónico, depresión y nivel educativo.

La realización de actividad física intensa en la hora previa al comienzo de los síntomas fue recordada por el 13,6% de los pacientes y por el 9,1% en la misma hora del día previo al IAM. Esto implica un OR ajustado de 2,31 (IC 99% 1,96-2,72) para la ocurrencia de IAM en relación con dicha actividad. No hubo diferencia significativa en la presencia de los factores de riesgo tradicionales entre los que realizaron actividad física intensa y los que no lo hicieron, ni hubo interacción entre dicha actividad y ninguno de los confundidores citados.

El sentimiento de ira o molestia emocional marcada en la hora previa al comienzo de los síntomas fue recordado por el 14,4% de los pacientes y por el 9,9% en la misma hora del día previo al IAM. Esto implica un OR ajustado de 2,44 (IC 99% 2,06-2,89) para la ocurrencia de IAM en relación con dicha condición. No hubo diferencia significativa en la presencia de los factores de riesgo tradicionales entre los que los experimentaron dichos sentimientos y los que no lo hicieron, ni interacción con ninguno de los confundidores citados.

La presencia de ambas condiciones (actividad física intensa y perturbación emocional) se asoció con un OR ajustado de 3,05 (IC 99% 2,29-4,07). No hubo en ningún caso variación según región geográfica o tratamiento previo con la medicación cardiovascular usual.

En un análisis caso-control tradicional, considerando ahora sí a todos los participantes del INTERHEART (casos con los datos de la hora previa al inicio de los síntomas y controles con los datos de las últimas 24 horas previas a la inclusión), la actividad física intensa se asoció con un OR ajustado para IAM de 3,08 y las alteraciones emocionales o ira, con un OR ajustado de 2,41.

*Esta publicación confirma en un número elevado de pacientes de amplia distribución geográfica que las condiciones estudiadas (presentes en 1 de cada 7 casos) son predictores independientes de IAM. Pueden subyacer a ambas la activación neurohormonal, la vasoconstricción, el aumento de la frecuencia cardíaca, la disfunción endotelial. Se trata en todo caso de inferencias fisiopatológicas que no pueden desprenderse de estos datos. La información presentada no es desde ya un argumento contra la realización de actividad física, sí una señal de prevención contra esfuerzos excesivos. Como en todo estudio caso-control, puede señalarse como limitación la presencia de sesgos inherentes al diseño, fundamentalmente el de recuerdo: aunque los considerados en el análisis principal fueron solamente los casos, no puede excluirse una percepción diferente para lo sucedido en la hora previa al IAM respecto de lo acontecido el día anterior.*

### Fibrilación auricular solitaria: ¿expresión de cardiopatía?

Wijesurendra RS, Liu A, Eichhorn C, Ariga R, Levelt E, Clarke WT, et al. Lone atrial fibrillation is associated with impaired left ventricular energetics that persists despite successful catheter ablation. *Circulation* 2016;134:1068-81. <http://doi.org/bwxx>

Tradicionalmente, la presencia de fibrilación auricular (FA) se vincula con la existencia de factores de riesgo o cardiopatía estructural que favorecen su aparición. A su vez, la FA es predictora de eventos embólicos, IAM y muerte. Con la insuficiencia cardíaca, la asociación es bidireccional. Se asume que la FA genera disfunción ventricular por diferentes mecanismos (irregularidad de los intervalos RR, pérdida de la patada auricular, aumento de activación neurohormonal, estrés oxidativo y fibrosis, manejo inadecuado del calcio intracelular). No ha habido, sin embargo, hasta el momento demostración clara de que una estrategia de control del ritmo difiera en cuanto a pronóstico de una basada en control de la frecuencia cardíaca. Diferentes razones (efecto

perjudicial de fármacos antiarrítmicos, enfermedad subyacente, etc.) se han esgrimido para explicar este hecho. Se postula que la ablación por catéteres permite obviar los efectos asociados con la medicación.

La FA solitaria se considera un fenómeno exclusivamente eléctrico, que no expresa cardiopatía subyacente. Es de suponer entonces que, aun cuando pudiera por los mecanismos ya citados generar cierta alteración de la función ventricular, su corrección debe traducirse en restauración plena de ella.

Los autores del trabajo que presentamos seleccionaron pacientes con FA solitaria, paroxística o persistente (excluyendo cualquier condición cardíaca o extracardíaca que favorezca la aparición de la arritmia) que fueran a ser sometidos por primera vez a ablación por catéteres, y los compararon con controles en ritmo sinusal. Casos y controles fueron sometidos a estudio dentro de las 4 semanas previas al procedimiento, luego de él (mediana de 20 horas) y entre los 6 y 9 meses posprocedimiento. Se realizó ecocardiografía Doppler con medición de *strain* pico sistólico circunferencial, resonancia magnética nuclear (RMN) cardíaca con realce con gadolinio y determinación de la energética miocárdica con espectroscopia a través del cociente fosfocreatina/ATP empleando <sup>31</sup>P (fósforo marcado). Se definió la carga de FA con ECG Holter de 7 días. Se incluyeron 53 casos (mediana desde el diagnóstico de 3,7 años) y 25 controles.

La edad media de los participantes estuvo entre los 60 y los 65 años y poco más del 70% eran hombres. No hubo diferencia entre casos y controles en el diámetro de fin de diástole, pero, aunque dentro de valores normales, la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) fue significativamente menor en los casos: 61% (menor si la FA era persistente, 54%, que si era paroxística, 64%) *versus* 71% en los controles. También fue menor en los casos el *strain* circunferencial: -15% *versus* -18%. Masa ventricular y función diastólica fueron similares en ambos grupos. El hallazgo de realce tardío fue bajo: 15% en casos, 8% en controles. El cociente fosfocreatina/ATP fue menor en los casos, independientemente del tipo de FA, y que el paciente se encontrara con ritmo sinusal o FA al tiempo de la ablación.

El procedimiento se llevó a cabo en 51 pacientes. De ellos, 48 cumplieron con la visita inicial a las 20 horas: 24 que se habían hecho el procedimiento en ritmo sinusal persistían en este; de los 24 con FA al momento de la ablación, 3 persistían con FA y 21 se encontraban ahora en ritmo sinusal. La FEVI no varió en forma global en los pacientes: siguió siendo en esta primera visita del 61%, pero en el subgrupo de pacientes que revirtieron a ritmo sinusal hubo un ligero incremento (7% ± 10%).

En el seguimiento, la carga de FA en el ECG Holter fue 0%. Pese a ello, en la visita final (6 a 9 meses luego del procedimiento) no hubo en general mayor recuperación de la función ventricular. Un análisis centrado en los pacientes que se encontraban en FA

en el momento de la ablación, pasaron a ritmo sinusal luego del procedimiento y persistieron así hasta el final, demostró mejoría de la FEVI: 55% antes, 60% a las 20 horas, 64% al final del estudio. Aun así, nunca alcanzaron la fracción de eyección del grupo control. En los pacientes con ritmo sinusal antes del procedimiento, no hubo ningún cambio en la FEVI. El estudio de energética celular no mostró tampoco recuperación: el cociente fosfocreatina/ATP a los 6-9 meses no mejoró respecto del previo al procedimiento en ninguno de los subgrupos considerados.

*Este estudio, aunque con pocos pacientes, nos permite adentrarnos en la fisiopatología de la disfunción ventricular generada específicamente por la FA. Como vemos, en pacientes con FA persistente o paroxística, la función evaluada por distintos métodos está disminuida respecto de controles sanos. La reducción es ligera, pero significativa. En los pacientes que pasan de FA a ritmo sinusal y persisten en él, hay mejoría de la FEVI, pero sin alcanzar la de los controles. El metabolismo miocárdico sigue alterado, sin mejoría de la energética celular. Estos hallazgos permiten entonces suponer dos fuentes de disfunción: la causada específicamente por la FA, que mejora con la eliminación de esta y la independiente de la FA, que persiste a pesar del tratamiento. Puede especularse incluso con que el compromiso de la función evidenciado de esa manera podría haber sido responsable de la aparición de la arritmia. En este caso, la FA solitaria sería expresión de una cardiopatía oculta, una manifestación inicial de un compromiso sutil. Podemos lamentar que el tiempo de seguimiento no haya sido mayor, para descartar la posibilidad de una recuperación de la función aún más tardía, pero este trabajo abre la puerta a la posibilidad de que la FA solitaria no lo sea tanto como pensamos.*

### **La baja tensión arterial diastólica se relaciona con daño miocárdico y es un marcador pronóstico adverso. Un subanálisis del estudio ARIC**

McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Blumenthal RS, et al. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: Implications for blood pressure control. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1713-22. <http://doi.org/bwxx>

En el campo de la hipertensión arterial (HTA), el mayor grado de atención suele centrarse en la tensión arterial sistólica (TAS). A ella nos referimos en general al hablar de pronóstico y al plantear objetivos terapéuticos. La tensión arterial diastólica (TAD) suele ser menos tenida en cuenta. Varios trabajos han señalado que la relación entre TAD y pronóstico puede graficarse como una curva en J. Un análisis reciente del estudio ARIC refuerza la idea del riesgo asociado con cifras muy bajas de TAD.

El ARIC fue un estudio prospectivo que registró en una cohorte estadounidense de personas de raza blanca o negra la prevalencia e incidencia de factores de riesgo, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

En él se incluyeron 15.792 hombres y mujeres de 45 a 64 años entre 1987 y 1989. Hubo luego cuatro visitas adicionales, la 2 entre 1990 y 1992, la 3 entre 1993 y 1995, la 4 entre 1996 y 1998 y la 5 entre 2011 y 2013. El subanálisis que presentamos se centra en 11.565 personas libres de enfermedad cardiovascular que asistieron a la visita 2, en las que se determinó, aparte de las mediciones usuales, el valor de troponina T ultrasensible (TnTus). Se estableció un valor de corte de 14 pg/ml para considerar presencia de daño miocárdico. Se definieron categorías de TAD: < 60, 60-69, 70-79, 80-89, 90-99 y  $\geq$  100 mm Hg. Los participantes con cifras menores de TAD fueron más frecuentemente mujeres, con mayor edad, menor índice de masa corporal, menor TAS y menos uso de tratamiento antihipertensivo. Tomando la categoría de TAD entre 80 y 89 mm Hg, en un análisis multivariado en que se ajustó por características demográficas, TAS, factores de riesgo y tratamiento, la probabilidad de tener TnTus elevada fue mayor en aquellos con TAD < 60 mm Hg (OR 2,24, IC 95% 1,22-4,10) y TAD de 60-69 mm Hg (OR 1,52, IC 95% 1,00-2,32). También en relación con una TAD de 80-89 mm Hg, valores menores se asociaron con un incremento significativo de los valores de TnTus entre las visitas 2 y 4: por año, un aumento de 1,45 pg/ml para aquellos con TAD < 60 mm Hg, de 0,95 pg/ml para los que tenían TAD entre 60 y 69 mm Hg y de 0,85 pg/ml para aquellos con TAD entre 70 y 79 mm Hg.

Con la misma categoría de referencia de TAD, y coincidente con la incidencia de daño miocárdico, en las categorías más bajas de TAD fue mayor la incidencia de enfermedad coronaria, con HR ajustados de 1,49 (IC 95% 1,20-1,85) para aquellos con TAD < 60 mm Hg, 1,23 (IC 95% 1,05-1,44) para aquellos con TAD 60-69 mm Hg y 1,20 (IC 95% 1,05-1,37) para los que tenían TAD entre 70 y 79 mm Hg. La menor TAD (< 60 mm Hg) fue también predictor independiente de mortalidad: HR 1,32 (IC 95% 1,13-1,55). Es importante señalar que la baja TAD se asoció con mayor incidencia de eventos coronarios en aquellos con TnTus elevada en la visita inicial y que el riesgo asociado con TAD < 60 mm Hg se vio en aquellos con TAS > 120 mm Hg, es decir, con presión del pulso > 60 mm Hg. Como era de esperar, no hubo asociación de baja TAD con mayor incidencia de accidente cerebrovascular.

*Los hallazgos de este análisis, tanto en el corte transversal (menor TAD se asocia con mayor prevalencia de TnTus elevada, como expresión de daño miocárdico) como en el seguimiento longitudinal (menor TAD se asocia con mayor elevación de la TnTus y coincidentemente con mayor incidencia de eventos), confirman la relación de valores bajos de TAD con peor evolución. Ya otros estudios habían señalado que no solo una TAD elevada, sino también valores muy bajos predicen peor destino. Los datos que traemos a colación confirman estos supuestos. Siendo la perfusión coronaria un fenómeno fundamentalmente diastólico, no es de extrañar que un descenso significativo de la TAD se asocie con mayor prevalencia e incidencia de daño miocárdico y*

*con peor evolución. Aunque con el envejecimiento aumenta la TAS y cae la TAD, el valor pronóstico de esta última fue independiente de la edad. El valor predictivo de la baja TAD se dio en aquellos con TAS mayor, y, por lo tanto, con mayor presión del pulso. Tradicionalmente se señala una presión del pulso > 65 mm Hg como marcador pronóstico adverso; los datos de este estudio (mayor riesgo cuando la presión del pulso es > 60 mm Hg) van en el mismo sentido, y más que por aumento de la TAS, por descenso de la TAD.*

### **La variabilidad de la tensión arterial sistólica tiene fuerte relación con la incidencia de eventos cardiovasculares mayores**

Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, Lu JL, Yessayan LT, Kalantar-Zadeh K, et al. Association of systolic blood pressure variability with mortality, coronary heart disease, stroke, and renal disease. **J Am Coll Cardiol** 2016;**68**:1375-86. <http://doi.org/bwx2>

La elevación de la tensión arterial sistólica (TAS) es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, deterioro de la función renal y mortalidad. Los valores de TAS no son constantes a lo largo del tiempo: varían en corto plazo (en forma diaria y estacional) y largo plazo (con la edad, tratamiento instituido y adherencia a este, etc.). Las variaciones de la TAS no son azarosas, responden a patrones que pueden explicitarse. Se ha señalado a la variabilidad visita a visita (VVV) de la TAS como un marcador pronóstico más fuerte de eventos que mediciones aisladas. Estudios previos se centraron en algún evento de interés e incluyeron subgrupos de pacientes de riesgo alto, muchas veces con pocas mediciones. Un estudio reciente de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos sorprende por la cantidad de observaciones y la robustez de sus conclusiones.

Incluyó 2.865.157 individuos con depuración de creatinina  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en una primera entrevista llevada a cabo entre 2004 y 2006, y que tuvieron en el seguimiento al menos 8 determinaciones de TAS. Se determinó la VVV de la TAS como la desviación estándar (DE) de las mediciones realizadas hasta la muerte, última visita o el fin del estudio (julio de 2013). La edad media de los participantes fue de 60 años, el 94% eran hombres y el 78% de raza blanca. La TAS media fue de 130  $\pm$  18 mm Hg. Se definieron cuatro cuartiles de VVV según la DE de la TAS: < 10,3; 10,3-12,7; 12,8-15,5;  $\geq$  15,6 mm Hg. Mayor VVV se asoció con mayor edad, nivel de ingresos más bajo, mayor tasa de comorbilidad y uso de tratamiento antihipertensivo. La media de TAS fue mayor cuanto mayor era la VVV: desde 127 mm Hg en el cuartil más bajo a 142 mm Hg en el más alto.

El seguimiento medio fue de 8 años. En un modelo ajustado por edad, sexo, TAS y diastólica, comorbilidades, nivel socioeconómico y educativo, tratamiento y adherencia a él, mayor VVV, tomando como referencia el cuartil más bajo, se asoció con: a) mayor incidencia

de enfermedad coronaria, con HR de 2,1 para el cuartil 2, de 3,6 para el cuartil 3 y de 5,9 para el 4; b) mayor incidencia de accidente cerebrovascular, con HR de 2 para el cuartil 2, de 3,6 para el cuartil 3 y de 6,6 para el 4; c) mayor incidencia de enfermedad renal terminal: HR de 1,3 para el cuartil 2, de 2,6 para el cuartil 3 y de 10,6 para el 4; y d) mayor mortalidad, con HR de 1,1 para el cuartil 2, de 1,3 para el cuartil 3 y de 1,8 para el 4. En todos los casos, el valor de p fue  $< 0,05$ . Los hallazgos se reprodujeron en todos los subgrupos analizados, excepto la relación entre mortalidad y VVV en aquellos con insuficiencia cardíaca, donde mayor VVV se asoció con mejor sobrevida.

*Diferentes son las razones que explican la VVV de la TAS, desde cambios en las propiedades elásticas de los vasos y la distensibilidad aórtica vinculados a la edad, pasando por alteraciones de la sensibilidad barorreflexa, factores genéticos y ambientales, hasta el tratamiento farmacológico de la hipertensión y la adherencia a él. Si bien es cierto que es esperable mayor VVV cuanto más alta es la TAS, también es cierto que métodos complejos de medición señalan el carácter independiente de ambos fenómenos. A su vez, la elevación de la VVV se vincula con mayor disfunción endotelial y velocidad de la onda del pulso, implicando mayor riesgo de enfermedad vascular y, por ende, más eventos. Un metaanálisis de 389 estudios aleatorizados sugiere que las medicaciones asociadas con reducción de la VVV de la TAS son los antagonistas cálcicos y los diuréticos que no son del asa, mientras que los betabloqueantes y los antagonistas o inhibidores del sistema renina-angiotensina se vinculan con cierto incremento. El estudio de los Veteranos es observacional y no permite sacar conclusiones de índole fisiopatológica. Señala la existencia de un fenómeno al que debemos prestar atención en la práctica cotidiana: variaciones significativas en las tomas sucesivas de la presión arterial podrían señalar una población con mayor riesgo e inducirnos a buscar las causas reversibles de esas variaciones.*

### **Tromboembolia pulmonar: una causa de síncope poco tenida en cuenta**

Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med* 2016;375:1524-31. <http://doi.org/bwx3>

Si bien los libros de texto mencionan a la tromboembolia pulmonar (TEP) como una causa potencial de síncope, su búsqueda sistemática en esta situación es una rareza. Un estudio italiano viene a decirnos que es más frecuente de lo que sospechábamos.

El estudio PESIT incluyó pacientes internados por síncope, definido como pérdida de la conciencia de presentación brusca, con duración menor de un minuto, recuperación espontánea y tras haberse descartado evento cerebrovascular, epilepsia o trauma. Las razones para la internación eran trauma vinculado a la caída, comorbilidad importante, falta de explicación

de la causa o probable origen cardiológico. Se recabó en cada caso una historia clínica detallada, se realizó un minucioso examen físico, ECG, gases en sangre, dímero D y, cuando se juzgó necesario, ecocardiograma, *tilt test* y ECG Holter. La probabilidad *pretest* de TEP se definió mediante el puntaje de Wells, que en base a una serie de criterios (signos o síntomas de trombosis venosa profunda (TVP), diagnóstico alternativo menos probable que TEP, frecuencia cardíaca  $> 100$  latidos/minuto, inmovilización prolongada o cirugía en las 4 semanas previas, TEP previa, hemoptisis y cáncer activo) permite definir probabilidad baja o alta de TEP. En pacientes con probabilidad baja y dímero D negativo no se avanzó en la búsqueda de TEP. En aquellos con puntaje alto, dímero D elevado o ambos se realizó angiotomografía pulmonar o un centellograma de ventilación/perfusión (V/Q).

Entre marzo de 2012 y octubre de 2014, 2.584 pacientes consultaron por síncope a los 11 centros involucrados en el estudio. De ellos, 717 (el 27,7%) fueron hospitalizados. Se seleccionaron 560 con primer episodio sincopal y que no se encontraban bajo tratamiento anticoagulante. En 330 casos (el 59%), la probabilidad de TEP evaluada con el puntaje de Wells y el dímero D fue baja. En los restantes 230 (el 41%) se registró dímero D elevado en el 58,7%, un puntaje alto en el 1,3% y ambas condiciones en el 40%. De esos 230 pacientes, en 180 se realizó angiotomografía y se diagnosticó TEP en 72 (el 40%), en dos tercios de los casos con compromiso de una arteria principal o lobular; en 49 se realizó centellograma V/Q y se diagnosticó TEP en 24 (el 49%); 1 paciente murió antes del estudio y la necropsia certificó TEP. En resumen, se diagnosticó TEP en 97 pacientes (el 42,2% de aquellos en quienes se sospechó y el 17,3% de todos los internados por síncope). Si bien la prevalencia de datos sugestivos (taquipnea, hipotensión, signos de TVP, cáncer) fue mayor entre los que efectivamente tenían TEP, vale destacar que casi la cuarta parte de los pacientes en quienes se hizo el diagnóstico no tenían manifestaciones clínicas. El diagnóstico de TEP se hizo en el 25,4% de aquellos sin causa clara del síncope, frente al 12,7% de los que tenían una explicación alternativa.

*La presencia de TEP como causa de síncope no es sistemáticamente pesquisada en los pacientes sin causas claras. Haber llevado a cabo un protocolo sistemático de búsqueda de la patología es el mérito principal de este estudio. Vale la pena destacar que se llevó a cabo en pacientes internados por primer síncope y que no se encontraban bajo tratamiento anticoagulante. En esta población, uno de cada 6 pacientes presentó TEP. No podemos extrapolar los datos a pacientes con más de un episodio, o anticoagulados. La alta prevalencia de TEP como causa o concausa del síncope sin duda nos sugiere fuertemente tener el diagnóstico en mente a la hora de buscar causas en nuestros pacientes. Interesante coexistencia de dos patologías elusivas: una cuya causa queda inexplicada en una alta proporción de casos y otra que directamente no es diagnosticada en una proporción no menor.*

### El BNP es un importante marcador pronóstico en pacientes con insuficiencia mitral degenerativa

Clavel MA, Tribouilloy C, Vanoverschelde JL, Pizarro R, Suri RM, Szymanski C, et al. Association of B-type natriuretic peptide with survival in patients with degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1297-307. <http://doi.org/bwx4>

En el paciente con insuficiencia mitral degenerativa (IMD) suele decidirse la cirugía cuando se encuentra sintomático con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) > 30%, o cuando estando asintomático presenta una FEVI relativamente preservada (entre 30% y 60%), diámetro de fin de sístole del VI (DFSVI) > 40 o 45 mm, fibrilación auricular (FA) o hipertensión pulmonar. El momento más adecuado para la cirugía es a veces motivo de dudas, ya que los parámetros habitualmente empleados para hacer la indicación son también predictores de peor evolución a largo plazo, independientemente del éxito inicial de la cirugía. Ya ha habido publicaciones señalando que la determinación de péptido natriurético B (BNP) puede contribuir a definir la gravedad de la IM y a definir pronóstico. Presentamos un estudio prospectivo de cohorte llevado a cabo en cuatro centros de Europa y América, uno de los cuales fue el Hospital Italiano de nuestro país.

Se incluyeron pacientes con IMD a quienes se les realizó ecocardiograma y contemporáneamente determinación de BNP. Se excluyeron aquellos con estenosis mitral, valvulopatía aórtica o cardiopatía congénita concomitantes, FA de alta respuesta, contraindicación para cirugía, comorbilidad grave, endocarditis o pericarditis. El BNP se consideró en tres categorías: dentro de valores normales para sexo y edad, cociente BNP medido/valor máximo normal para edad y sexo (CBNP) > 1 a ≤ 4 y CBNP > 4. La decisión sobre el tratamiento de cada paciente quedó a discreción del médico tratante. Los pacientes sometidos a cirugía dentro de los 3 meses del ecocardiograma índice se consideraron en el grupo tratamiento quirúrgico (TQ) y el resto dentro del grupo tratamiento médico (TM). Los pacientes del grupo TM operados luego de los 3 meses fueron censurados del seguimiento al momento de la cirugía.

Se incluyeron finalmente 1.331 pacientes, con edad media de 64 años, el 66% hombres. La IMD fue de grado 3 en el 31% de los casos y de grado 4 en el 64%. El valor del CBNP fue normal en el 50%, se encontró entre 1 y 4 en el 36% y fue > 4 en el 14%. El 42% de los pacientes formaron parte del grupo TQ y el 58%, del grupo TM. Los pacientes del grupo TQ fueron lógicamente más sintomáticos, con mayor gravedad de la IM, menor tasa de comorbilidad y mayores diámetros ventriculares y volumen auricular izquierdo. El CBNP fue en ellos mayor: medias de 1,1 *versus* 0,9.

En seguimiento medio de 5,1 años, el logaritmo natural del BNP y el del CBNP fueron predictores de mortalidad. Al ajustar por edad, sexo, comorbilidades, función renal, tipo de cirugía y FEVI, el BNP perdió capacidad predictiva. En cambio, el CBNP la mantuvo,

pero con interacción con el tipo de tratamiento instituido. El CBNP tuvo valor pronóstico en el contexto del TM. Comparados con los pacientes con CBNP normal (≤ 1), aquellos con CBNP de entre > 1 y ≤ 4 tuvieron un HR ajustado para mortalidad de 2,28 (IC 95% 1,45-3,68) y aquellos con CBNP > 4 tuvieron un HR de 3,71 (IC 95% 2,14-6,53). El CBNP tuvo valor pronóstico independiente entre los pacientes con TM sintomáticos, pero también entre los asintomáticos sin los determinantes usuales de cirugía.

En cambio, entre los pacientes con TQ (el 96% sometido a cirugía de reparación), el CBNP no ayudó a definir pronóstico.

*El valor pronóstico de la elevación de los valores de los péptidos natriuréticos en la población general y en diversas patologías, fundamentalmente insuficiencia cardíaca, es indiscutible. Su incremento es esencialmente expresión de aumento del estrés parietal de fin de diástole. Ahora bien, diferentes factores (edad, sexo, función renal, extensión de la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular; anemia, arritmia supraventricular) influyen en el valor esperado en cada caso. El trabajo que presentamos tiene el mérito de no haberse detenido en el valor absoluto de BNP, sino en su relación con el valor máximo normal para cada paciente. El aumento del CBNP ajustado por los factores mencionados, entonces, habla de una elevación genuinamente vinculada con la gravedad de la IM, y ello explica que tenga valor pronóstico independiente. Un dato interesante es su capacidad pronóstica en pacientes con IMD asintomáticos y sin los criterios habituales para decidir cirugía: ¿Se estará acercando el momento de considerar la medición de rutina de BNP en este contexto? ¿Será un nuevo criterio para indicar cirugía? Debe tenerse en cuenta que los determinantes usuales, y ahora el BNP, no se han testeado en estudios aleatorizados que los validen en la toma de decisiones. Su valor surge, como en este caso, de estudios observacionales, pero vale la pena discutir qué haremos si la evidencia de mayor calidad nunca llega. Es claro que los resultados de los grupos quirúrgicos deben ser tenidos en cuenta a la hora de decidir. Por último, merece destacarse que el TQ elimina el valor pronóstico del BNP, sugiriendo que el ciclo fisiopatológico de progresión de la enfermedad se corta con la cirugía.*

### Antiinflamatorios no esteroides y riesgo de insuficiencia cardíaca: un análisis sobre más de 8 millones de usuarios

Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857. <http://doi.org/bw48>

El empleo de antiinflamatorios no esteroides (AINE), tanto los tradicionales como los inhibidores selectivos de la COX2, se ha sido vinculado con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (IC). De hecho, las

principales guías de práctica consideran a los AINE dentro de las drogas cuyo uso en pacientes con IC debe restringirse. Un metaanálisis de más de 600 estudios aleatorizados de AINE *versus* placebo señala una duplicación de la incidencia de IC con el consumo de la medicación. Ahora bien, no está claro si este efecto de los AINE es común a todos ellos, ni la relación con la dosis recibida. Dentro de un proyecto destinado a evaluar la seguridad del consumo de AINE, y sus efectos adversos gastrointestinales y cardiovasculares, los autores del trabajo que presentamos desarrollaron un estudio caso-control para responder estos interrogantes.

Se trata de un estudio fundamentado en registros electrónicos de cinco bases de datos sanitarios de cuatro países europeos que cubrieron con diferentes ventanas de tiempo el período entre 1999 y 2010: 1 base holandesa (n = 2,2 millones de personas), 2 italianas (n = 10,4 millones), 1 base alemana (n = 13,7 millones) y 1 del Reino Unido (n = 11,1 millones). En este total de más de 37 millones de individuos se seleccionó una cohorte con aquellos que entre 2000 y 2010 hubieran recibido por primera vez una prescripción de AINE. La fecha de esa primera prescripción fue la de entrada en la cohorte. Se excluyó a los que hubieran recibido AINE en el año previo a la fecha citada o hubieran sido internados por IC como diagnóstico primario en el mismo período, y a aquellos con cáncer, excepto cáncer de piel no melanoma. Dentro de la cohorte se desarrolló luego un estudio caso-control anidado: se definió caso al paciente internado por IC en el seguimiento, y cada caso fue apareado con hasta 100 controles (tratados con AINE que no desarrollaron IC) por sexo, edad y momento de ingreso a la cohorte (dentro de los 28 días). Se consideraron por separado 23 AINE tradicionales y 4 inhibidores de la COX2. Se establecieron tres categorías de uso de AINE de acuerdo con la relación temporal con la internación por IC: corriente (dentro de los 14 días), reciente (entre 15 y 183 días) o pasada. Se categorizó también la intensidad del consumo de acuerdo con la relación con la dosis diaria definida (DDD) para cada AINE: bajo ( $\leq 0,8$  DDD), medio (0,9-1,2 DDD), alto (1,3-1,9 DDD) o muy alto ( $\geq 2$  DDD).

Entre casi 10 millones de nuevos usuarios de AINE se definieron 92.163 casos de internación por IC, que fueron apareados con 8.246.403 controles. La edad media osciló entre 76 y 77 años, y alrededor del 45% eran hombres. En los casos fue mayor la prevalencia de comorbilidades (fundamentalmente patología cardíaca), el consumo de drogas cardiovasculares y el antecedente de IC como diagnóstico secundario en una internación en el último año, o como diagnóstico en ambulatorio (9,1% *vs.* 2,5%). El 17,4% de los casos y el 14,4% de los controles fueron usuarios corrientes de AINE. Los AINE más empleados fueron diclofenac, nimesulida e ibuprofeno entre los tradicionales y celecoxib y rofecoxib entre los inhibidores de la COX2. Los usuarios corrientes de AINE tuvieron en general un aumento del riesgo de desarrollar IC respecto de los pasados: OR (ajustado por características clínicas y demográficas)

de 1,19, IC 95% 1,17-1,22. Ahora bien, el aumento del riesgo no fue similar para todos los AINE. Considerados individualmente, los asociados de manera significativa en análisis multivariado con exceso de riesgo de IC, al contrastar uso corriente *versus* uso pasado fueron ketorolac, indometacina, piroxicam, diclofenac, ibuprofeno, nimesulida, naproxeno, rofecoxib y etorocoxib. Los OR oscilaron entre 1,16 para el naproxeno y 1,83 para el ketorolac. El celecoxib, en cambio, por ejemplo, se asoció con un OR de 0,96. Cuando se comparó el uso reciente de AINE con el uso pasado, no se verificó aumento del riesgo de IC.

Al considerar las dosis relacionadas con el aumento del riesgo, se constató tendencia a mayor riesgo cuanto más altas eran las dosis para el diclofenac (droga con la que el exceso de riesgo se concentró justamente en las dosis muy altas, con un OR de 2,2, frente a un OR en derredor de 1 para el resto de las dosis), el piroxicam, la indometacina, el rofecoxib y el etorocoxib.

*En general, la asociación del uso de AINE con mayor riesgo de desarrollar IC se ha adjudicado a su acción vasoconstrictora, a la capacidad de antagonizar el efecto vasodilatador de las prostaglandinas y a la disfunción renal que pueden ocasionar. El análisis que presentamos tiene como fortaleza fundamental el haberse llevado a cabo sobre bases de datos electrónicos de enorme cantidad de pacientes. Ello permite un análisis detallado de cada una de las drogas por separado. Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos individuales de la medicación, pero también la posibilidad de que el perfil de los usuarios de diferentes AINE difiera en cuanto a factores asociados con mayor riesgo de IC, obrando a la manera de confundidor en la relación, pueden ser responsables de esta vinculación diferencial. Es de destacar que en muchos de los casos el riesgo se da con dosis altas o muy altas, pero que por ejemplo con indometacina ya desde dosis medias el riesgo está incrementado. El otro punto destacable es que el evento índice fue la internación por insuficiencia cardíaca como diagnóstico primario. Podemos preguntarnos entonces acerca de la IC que no requiere internación, o de la que acompaña a otra causa de admisión: ¿Serán también en estos casos los AINE un factor de riesgo? En ocasiones, estas drogas son imprescindibles; en otras no, o sí, pero en dosis más bajas. En esas situaciones deberíamos concentrarnos, en principio, para prevenir nuevos casos de IC.*

### **Implante transcáteter de válvula aórtica versus cirugía de reemplazo valvular en pacientes con estenosis aórtica grave y riesgo quirúrgico intermedio: un metaanálisis**

Siemieniuk RA, Agoritsas T, Manja V, Devji T, Chang Y, Bala MM, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: systematic review and meta-analysis. **BMJ** 2016;354:i5130. <http://doi.org/bw5w>

El implante transcatóter de válvula aórtica protésica (TAVI) se comparó con la cirugía de reemplazo (CRV) en pacientes con estenosis aórtica grave sintomática de riesgo intermedio (puntaje STS entre 4 y 8) en el estudio PARTNER 2 A, al que nos referimos en esta sección en un número anterior (Rev Argent Cardiol 2016;84:290-296). Como recordaremos, en dicho estudio el TAVI resultó no inferior a la cirugía, con RR de 0,92 (IC 95% 0,77-1,09). Con el TAVI hubo significativamente más eventos vasculares, pero una incidencia menor de sangrado grave, fibrilación auricular (FA) o insuficiencia renal aguda (IRA). No hubo diferencia significativa en la indicación de marcapasos definitivo. Específicamente en el caso del abordaje transfemoral, hubo reducción del punto final primario (muerte o accidente cerebrovascular incapacitante) respecto de la cirugía en el límite de la significación estadística ( $p = 0,05$ ). Desde entonces se publicaron algunos metaanálisis, que consideraron además otros estudios en población similar. El que traemos a colación tiene como característica de interés el haber considerado, a la hora de elegir los puntos finales, la opinión no solo de los expertos, sino también la de los pacientes. La calidad de la evidencia para cada punto final se evaluó de acuerdo con los criterios GRADE. Incluyó cuatro estudios que compararon TAVI con CRV en pacientes con estenosis aórtica grave sintomática y puntaje STS < 8%, dos de los Estados Unidos (uno de ellos el PARTNER 2 A) y dos europeos, con un total de 3.179 pacientes, el 54% hombres y la mayoría con edad superior a los 80 años. Entre los pacientes que recibieron implante percutáneo ( $n = 1.308$ ), este fue transfemoral en casi el 95% de los casos. Entre los que recibieron implante no percutáneo ( $n = 269$ ), fue transapical en más del 75%.

En una mediana de seguimiento de 2 años no hubo diferencias de mortalidad: 20,2% con TAVI, 21,9% con CRV (HR 0,86, IC 95% 0,74-1,01). Hubo sí con TAVI fuerte tendencia a reducción de accidente cerebrovascular (ACV), con HR de 0,81, IC 95% 0,63-1,01, y reducción de la incidencia de IRA, HR de 0,48, IC 95% 0,27-0,84.

Pero para cada uno de estos puntos finales surgieron diferencias al considerar por separado las dos formas principales de acceso. Con el acceso transfemoral en comparación con la CRV se verificó un descenso significativo de la mortalidad (del orden del 21%) y de la incidencia de IRA y fuerte tendencia a reducción del ACV. En cambio, con el acceso transapical hubo ten-

dencia al aumento de la mortalidad (HR 1,34, IC 95% 0,91-1,97), del ACV (HR 1,67, IC 95% 0,97-2,87) y de la IRA (HR 1,54, IC 95% 0,97-2,87). De acuerdo con la escala GRADE, la calidad de la evidencia osciló entre moderada y alta para cada uno de los hallazgos citados.

En forma global, el TAVI se asoció con reducción significativa del sangrado, de la incidencia de FA y del tiempo de internación (entre 3 y 4 días menos).

Pero fueron más frecuentes con TAVI a los 2 años la reintervención aórtica (RR 3,25, IC 95% 1,29-8,14; 7 eventos más por cada 1.000 pacientes), la necesidad de marcapasos definitivo (RR 2,45, IC 95% 1,17-5,14; 134 eventos más por cada 1.000 pacientes) y la presencia de insuficiencia aórtica moderada a grave. Fue también mayor la incidencia de nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca (exceso de 6% en términos absolutos).

*Este metaanálisis contribuye a señalar que al referirnos a TAVI debemos tener en cuenta el tipo de acceso a la hora de esperar resultados. Comparado con la CRV, el acceso transfemoral se traduce en reducción de mortalidad y de IRA y fuerte tendencia al descenso del ACV. El acceso transapical, en cambio, aparece vinculado a tendencia al aumento del riesgo para cada uno de estos eventos. Visto así, y en pacientes juzgados inoperables en la práctica cotidiana, si el único acceso posible fuera el transapical, la decisión debería ser muy meditada. En forma global se confirma la menor incidencia de sangrado y FA, y como punto desfavorable aparece la mayor necesidad de reintervención y de implante de marcapasos definitivo (casi 14% de exceso). Algunos puntos quedan por precisar. El primero, que el tiempo de seguimiento promedio aún es corto para definir la durabilidad del TAVI y la necesidad de reintervención alejada. Ya a 2 años parece haber cierto exceso; ¿cuál será la incidencia de reintervención a, digamos, 5 o 10 años? En pacientes muy ancianos, esto puede no ser un reparo; en pacientes más jóvenes puede ser un motivo de duda para elegir TAVI. En segundo lugar, la evidencia proviene de pacientes y centros seleccionados, con operadores experimentados. La curva de aprendizaje, el entorno y las comorbilidades son factores sin duda decisivos en el caso individual. La técnica continúa desarrollándose, aparecen nuevos dispositivos; es de esperar que los resultados serán progresivamente mejores. Por último, seguimos esperando por estudios de costo-efectividad que contribuyan a definir el lugar del TAVI en el tratamiento de estos pacientes de no alto riesgo quirúrgico.*