

JORGE THIERER

Dieta, actividad física y pronóstico. Tres publicaciones del estudio PURE que confirman y desafían nuestro saber

Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. **Lancet** 2017;390:2037-49. <http://doi.org/gcppdr>

Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. **Lancet** 2017;390:2050-62. <http://doi.org/gcjj9f>

Lear SA, Hu W, Rangarajan S, Gasevic D, Leong D, Iqbal R, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. **Lancet** 2017;390:2643-54. [10.1016/S0140-6736\(17\)31634-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31634-3)

Realizar regularmente actividad física al menos ligera, privilegiar en la dieta el consumo de frutas y verduras, y la disminución de la ingesta de grasas forman parte de los consejos que habitualmente se dan a los pacientes en forma universal. Muchos de estos consejos se basan en estudios epidemiológicos y en algunos ensayos de asignación aleatoria que en ocasiones no han tenido un número suficiente de observaciones o el tiempo adecuado de seguimiento. A ello debemos sumar que hay amplias zonas del planeta que no han estado representadas, y que las formas de recabar la información sobre dieta y actividad física a veces no han sido metodológicamente rigurosas.

También ha habido variaciones sobre la estimación del efecto logrado al adherir a determinadas pautas alimentarias, en cuanto a los desenlaces que se previenen y la magnitud del resultado. El estudio epidemiológico PURE, al que ya nos referimos en otras ocasiones, ha entregado ahora tres informes con datos que confirman, y otros que desafían, nuestro “sentido común”.

PURE fue un estudio prospectivo de cohorte que incluyó personas de entre 35 y 70 años libres de enfermedad cardiovascular al ingreso, de 613 comunidades urbanas y rurales de 7 regiones geográficas: América del Norte y del Sur, Europa, sur de Asia, sudeste asiático, China y África. Participaron 18 países con nivel de ingresos por habitante diferentes: 3 de ingreso alto (Canadá, Suecia y Emiratos Árabes Unidos), 7 de ingreso medio-alto (Argentina, Brasil, Chile, Polonia, Malasia, Sudáfrica y Turquía), 4 de ingreso medio-bajo

(China, Colombia, Irán y el territorio ocupado de Palestina) y 4 de ingreso bajo (India, Pakistán, Bangladesh y Zimbabue).

Entre las distintas determinaciones basales (demográficas, clínicas, socioeconómicas, datos del examen físico, medicación, etc.) se entregó a los participantes un cuestionario sobre frecuencia de consumo de diferentes alimentos. En algunos países se emplearon cuestionarios preexistentes, y en otros, se diseñaron específicamente para esta oportunidad. Se encontró buena correlación entre lo reportado en los cuestionarios y las fichas específicas en que subgrupos de participantes reportaron lo ingerido en períodos de 24 horas en diferentes estaciones del año. Con el empleo de tablas con información local se transformaron los alimentos consumidos en nutrientes.

El primero de los estudios que citamos se centró en el efecto del consumo de vegetales, frutas y legumbres. Las papas y otros tubérculos no fueron considerados vegetales. Las legumbres se analizaron como una entidad aparte del resto de los vegetales. Se excluyó del análisis el consumo de jugos de fruta o vegetales. Se evaluó la relación entre el consumo de estos alimentos y la evolución, considerando un punto final primario combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal o insuficiencia cardíaca (IC) y, además, cada uno de estos puntos por separado, así como la incidencia de mortalidad total y mortalidad no cardiovascular. Se definió como porción el consumo de 125 gramos de frutas o vegetales y de 150 de legumbres cocidas.

Entre los años 2003 y 2013 se obtuvieron datos de 135.335 individuos libres de enfermedad y con seguimiento adecuado. Fueron agrupados de acuerdo con la cantidad diaria consumida de porciones de frutas, vegetales o legumbres considerados en forma global, desde los que consumían menos de 1 porción hasta los que ingerían más de 8. La mediana de porciones diarias osciló entre 3 y 4. Un consumo mayor de frutas, vegetales y legumbres se asoció a mayor nivel educativo, vivir en áreas urbanas, más actividad física, mayor consumo energético, menos tasa de tabaquismo y mayor consumo de carnes rojas y blancas. En un seguimiento mediano de 7,4 años se verificó también en forma cruda y ajustando por edad, sexo y centro, que el mayor consumo se asociaba a menor incidencia del punto final primario, y cada uno de sus componentes, mortalidad no cardiovascular y total. Pero al ajustar además de los anteriores por tabaquismo, diabetes, zona urbana o rural, actividad física, consumo calórico, nivel educativo y consumo de carnes y cereales, solo se mantuvo la asociación de mayor ingesta de frutas, legumbres y vegetales con menos mortalidad no cardiovascular y

total, con tendencia a menor mortalidad cardiovascular ($p = 0.056$). Un consumo de 3 a 4 porciones diarias presentó un HR para mortalidad total de 0,78 (IC 95% 0,69-0,78) respecto de un consumo inferior a 1 porción diaria; un aumento mayor en la ingesta no se asoció a más disminución de la mortalidad.

Al analizar por separado cada uno de los componentes, se observó que la asociación con disminución de la mortalidad total se verificó con el mayor consumo de legumbres y el de fruta (en este último caso, en particular, en el sur de Asia, China, Palestina y América del Sur). La asociación de mayor consumo de vegetales con menor mortalidad fue más errática: no se observó en forma global, pero sí en el sur de Asia, América del Norte y Europa. Debe tenerse en cuenta que cuando se exploró el efecto aislado del consumo de frutas se ajustó por consumo de vegetales, y lo mismo ocurrió a la inversa.

El segundo estudio se refiere al consumo de grasas e hidratos de carbono en la población ya descripta. Sobre la base de los cuestionarios citados se consideró el aporte calórico total diario, y se dividió a los pacientes en quintiles, según qué porcentaje del aporte calórico específico provenía de cada nutriente en particular.

Así, respecto del consumo de carbohidratos, el quintilo más bajo correspondió a los que obtenían una mediana de 46,4% del aporte energético proveniente de esa fuente, y el más alto, a los que obtenían de los hidratos de carbono una mediana de 77,2% del aporte total.

En el caso de las grasas en el quintilo más bajo la mediana de aporte calórico específico de esa fuente fue 10,6%, que trepaba a 35,6% en el quintilo mayor. El consumo de carbohidratos fue mayor en el sur de Asia (donde el 65% de la población obtiene de ellos al menos el 60% de la energía) y África; el de grasas en América del Norte y Europa; el de proteínas en América del Sur. En el seguimiento mediano de 7,4 en análisis multivariado no hubo asociación significativa del consumo de hidratos de carbono con episodios cardiovasculares mayores, pero sí con la mortalidad total (HR para el quintilo mayor respecto del menor 1,28, IC 95% 1,12-1,46) y con la mortalidad no cardiovascular (HR 1,36, IC 95% 1,16-1,60).

No hubo asociación del consumo de grasas con los eventos cardiovasculares. El mayor consumo de grasas se asoció a menor mortalidad total (HR para el quintilo mayor respecto del menor 0,77, IC 95% 0,67-0,87), mortalidad no cardiovascular (HR 0,70, IC 95% 0,60-0,82) y a una fuerte tendencia a disminución del ACV (HR 0,82, IC 95% 0,68-1). La asociación con menor mortalidad total y no cardiovascular se observó en los ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados. En un modelo basado en los datos expresados previamente se verificó que un reemplazo isocalórico del 5% de la energía de hidratos de carbono por ácidos grasos poliinsaturados se asociaría a 11% de reducción del riesgo de mortalidad. Por último, el mayor consumo de proteínas se asoció también a mejor pronóstico, con

reducción de la mortalidad total del 12%, y del 15% de la mortalidad no cardiovascular.

El tercer análisis se refiere al efecto de la actividad física sobre el pronóstico. En este caso se empleó un cuestionario sobre toda la actividad física realizada en una semana: no solo la recreacional sino también la llevada a cabo en el trabajo hogareño, el trabajo fuera del hogar y el transporte.

Se la expresó en METS (equivalentes metabólicos de consumo de O₂) por minuto por semana. Se consideraron 3 categorías: baja (< 600 METS/minuto/semana), moderada (entre 600 y 3.000 METS/minuto/semana) y alta (más de 3.000 METS/minuto/semana); ello equivale a < 150, entre 150 y 750 y más de 750 minutos semanales de actividad física moderada.

En este caso se pudo hacer el análisis en 130.843 participantes. El 18% desarrolló baja actividad física, el 37%, moderada y el 45% restante, altos niveles de actividad. Hubo menor prevalencia de hipertensión y diabetes cuanto mayor era la actividad.

Se verificó una tendencia a más actividad cuanto mayor era el nivel de ingresos del país, con medianas de entre 3.227 METS/minuto/semana en los de ingresos altos y 2.520 en los de ingresos bajos ($p < 0.0001$). La diferencia radicó básicamente en la actividad recreacional (de 518 METS/minuto/semana en los de altos ingresos a 0 en los de bajos), sin diferencia significativa en la actividad no recreacional. En seguimiento medio de 6,9 años, el mayor grado de actividad física se ajustó en el análisis multivariado (considerando edad, sexo, educación, tabaquismo, ingresos del país, residencia urbana o rural e historia familiar de enfermedad cardiovascular) a mejor pronóstico cardiovascular y global. En cuanto a la mortalidad de todas las causas, el desarrollo de actividad moderada implicó, respecto de la baja, un HR de 0,80 (IC 95% 0,74-0,87); y a su vez, la actividad alta significó respecto de la moderada, un HR de 0,81 (IC 95% 0,75-0,87).

Hubo descensos similares para los episodios cardiovasculares mayores, menos evidentes en el caso de la insuficiencia cardíaca. En forma global la asociación de la actividad con la mejoría pronóstica fue no lineal: por encima de 3.000 METS/min/semana para la actividad total, y por encima de 5.000 METS/min/semana para la no recreacional (lo cual equivale respectivamente a 750 minutos y 1.250 minutos semanales de actividad moderada) fue poco el beneficio adicional. Hubo además, fenómenos de interacción con el ingreso nacional: en los países de ingreso alto y medio-alto el descenso de riesgo de muerte y los episodios mayores al pasar de actividad moderada a alta fue más elevado que en los países de menores recursos.

Estas tres publicaciones del estudio PURE sostienen, pero también desafían, supuestos fuertemente extendidos en la comunidad médica. El primero de los estudios confirma el efecto beneficioso de ingerir una cantidad, al menos moderada, de frutas, verduras y legumbres. La cifra necesaria para aspirar a un mejor pronóstico

oscila entre 375 y 500 gramos diarios, ya que cantidades mayores no parecen asegurar una mejor evolución.

Se han señalado repetidamente los efectos beneficiosos que potencialmente ejercen los nutrientes de origen vegetal en nuestra salud. Antioxidantes, vitaminas, polifenoles, fibra, aparecen asociados a disminución de la presión arterial, mejoría de la función endotelial, prevención de fenómenos ateroscleróticos, disminución de la resistencia a la insulina. Es interesante remarcar que pese a que cabría esperar entonces que el mejor pronóstico esté vinculado con la disminución de eventos mayores cardiovasculares y la muerte de ese origen no es eso lo que sucede. Cae la mortalidad total, pero básicamente por disminución de la muerte no cardiovascular. Podemos especular con reducción de mortalidad por cáncer o fenómenos degenerativos, pero los estudios publicados no alcanzan a brindarnos datos para sustentar una teoría determinada.

Cabe también señalar que el efecto beneficioso parece radicar más en el consumo de frutas y legumbres que en el de verduras. Como limitaciones podemos citar en principio, que los datos se basan en cuestionarios de alimentación, en algunos países ya validados, pero en otros creados ad hoc para la ocasión. La categorización empleada (frutas, verduras, legumbres) no permite un análisis más profundo de la información. ¿Tienen todos los vegetales la misma incidencia en el pronóstico? ¿La tienen todas las frutas por igual, o todas las legumbres?

El segundo estudio es quizás, el de las conclusiones más contraintuitivas. No lo consideramos por lo que señala respecto del consumo de hidratos de carbono (quisiéramos remarcar que el efecto perjudicial se verifica recién cuando más del 65% del aporte de energía proviene de ese origen,) sino por el mejor pronóstico asociado a mayor consumo de grasas. Es cierto que el quintilo menor, tomado como referencia, corresponde a una cifra muy baja (solo 10,6% del aporte calórico proveniente de lípidos, lo cual nos hace pensar entonces en un consumo elevado de hidratos de carbono), pero un incremento a menos del doble (18,6% en el segundo quintilo) ya alcanza para bajar el riesgo de mortalidad total un 10%. A pesar de que permanentemente se sostiene el argumento del daño vascular asociado a un consumo elevado de grasas, las cifras crecientes se asocian a disminución o falta de efecto en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, y no a su aumento, y esto se aplica a ácidos grasos saturados o insaturados.

Algunas de las críticas formuladas para el estudio anterior también aplican para este estudio: formularios no siempre validados, categorización tosca, que en el caso de los hidratos de carbono es un déficit para lamentar; (no se diferencian los azúcares refinados de los granos enteros, como si todo fuera lo mismo!).

Al igual que en el estudio anterior notamos que el efecto del consumo aumentado de hidratos y grasas se manifiesta en la mortalidad no cardiovascular y, a través de ella en la total. ¡Qué golpe para nosotros, los cardiólogos, tan convencidos de la importancia crucial de la alimentación en el pronóstico por las consecuen-

cias previstas en la salud cardiovascular, encontrar que la reducción de la mortalidad total corre en este gran estudio de cohorte por otra vía, y que son otras las afecciones que se previenen, a las que prestamos menos atención! Quizás valga la pena remarcar que es esta una cohorte de 50 años de edad promedio, libre en principio de enfermedad cardiovascular, con una mortalidad anual aproximada de 0,5%, y en la que más de la mitad del total de las muertes son de causa no cardiovascular.

El último de los estudios resulta menos revulsivo para el saber establecido. Es bueno hacer actividad física moderada, y algo mejor que sea intensa. Aquí sí, el efecto es claro sobre episodios cardiovasculares y la mortalidad de ese origen. Los efectos del ejercicio sobre función endotelial, resistencia a la insulina, perfil metabólico, función diastólica, son conocidos, y sin duda desempeñan un rol en la evolución. Es de realzar que se haya incluido en la valoración toda la actividad desarrollada, incluida la involucrada en el trabajo.

Hechos estos comentarios particulares, una visión global, y muchas preguntas. Las personas incluidas en estas publicaciones son las mismas, observadas con distintos prismas.

Cómo integrar entonces en un patrón el consumo de hidratos y grasas con el de vegetales, frutas y legumbres y, más aún, con el de la actividad física. Más allá del ajuste formal, ¿no habrá factores no considerados a los que expresan estas pautas alimentarias y de actividad física? Una persona que ingiere mucha fruta y verdura, pocos hidratos, y una cantidad moderada de grasas, ¿es solo eso? ¿No podemos sospechar una actitud presente del cuidado de la propia salud, disposición psicológica, tiempo libre o disponibilidad de medios particular, que la distingue de los menos cumplidores? Y esas características, ¿pueden asociarse a mayor búsqueda de cuidado médico, a consulta más precoz, por ejemplo? Y todo esto, a su vez ¿no influirá en el estado de la salud? Los datos crudos de estudios centrados en la alimentación muestran que la misma se asocia fuertemente a la mortalidad cardiovascular. El ajuste por condiciones basales, educación, localización de la vivienda, etc., hace que se pierda esa asociación.

¿Qué otros factores no considerados podrían haber movido aún más la magnitud o la dirección de la asociación con la mortalidad total? Como muestra: ¿por qué el aumento del grado de actividad no recreacional (vida diaria, trabajo) genera mayor mejoría pronóstica en los países más ricos que en los más pobres? ¿En qué consiste ese aumento, bajo qué condiciones diferentes? ¿Debe el consejo dietético ser igual para todos, independientemente de las condiciones basales? Hidratos en los diabéticos, proteínas cuando hay disfunción renal, ¿influyen igual que en los sanos? No debe olvidarse que los tres estudios, son observacionales: no ha habido una adjudicación aleatoria de dietas o planes de actividad. Nunca se puede descartar la presencia de la confusión residual.

Con todas las limitaciones citadas, es cierto que estamos en presencia de un estudio de cohorte ampliamente representativo, con la inclusión de gran cantidad de participantes, regiones habitualmente no representadas, un diseño riguroso y un seguimiento largo. Los datos que entrega el estudio invitan a hacer un análisis minucioso, en busca de asociaciones y patrones aún no explicitados.

¿Estará muy mal suponer, entre tanto, que podemos aconsejar y aconsejarnos comer variado y moverse más?

Reemplazo valvular: ¿qué prótesis elegir? Un estudio de cohorte contribuye a encontrar una respuesta

Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. **N Engl J Med** 2017;377:1847-57.

La indicación de reemplazo valvular aórtico (RVA) o mitral (RVM) implica decidir qué tipo de válvula se implantará: mecánica (Mec) o biológica (B). Cada una de ellas trae aparejadas ventajas y desventajas.

Las válvulas B evitan muchas veces la indicación de anticoagulación, pero su durabilidad a largo plazo es menor, lo cual en pacientes jóvenes implica la necesidad de reoperación. Las válvulas Mec requieren tratamiento anticoagulante por el riesgo claro de fenómeno tromboembólico, pero a su vez, ese tratamiento genera mayor riesgo de sangrado. Estas condiciones implican en general la indicación de válvula Mec en menores de 50 años, y B, en mayores de 70 años y una elección variable en el rango intermedio de edades. La evidencia para justificar estas decisiones proviene de ensayos de asignación aleatoria de pequeña dimensión y algunos registros, pero la información de estudios con gran cantidad de observaciones que permitan definir el criterio apropiado para aplicar es escasa.

Para salvar este déficit se llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohorte, que comparó la evolución de pacientes sometidos a RVA o RVM con ambos tipos de válvulas, en el estado de California, en EE. UU., y consideró pacientes tratados en 142 hospitales no federales entre 1996 y 2013. Se incluyó a pacientes con RVA sin ningún procedimiento concomitante, y a pacientes con RVM aislado o acompañado por reparación de la válvula tricúspide, ablación de fibrilación auricular o revascularización coronaria.

Se excluyó a pacientes con cirugía cardíaca previa, necesidad de reemplazo de más de una válvula, cirugía de reparación aórtica o mitral y cirugía de aorta torácica. Como los pacientes en los que se indica válvula Mec o B tienen diferencias más allá de la edad que pueden justificar diferente evolución (de hecho los tratados con válvulas B tenían mayor prevalencia de comorbilidades), entre todos los pacientes disponibles se seleccionaron los que tenían características basales similares mediante el empleo de un puntaje de propensión.

De esta manera, se buscó comparar pacientes con perfil similar independientemente de la válvula que

hubieran recibido. En el caso del RVA se estratificó a los pacientes según su edad en grupos de 45-54 y 55-64 años. En el caso del RVM el rango etario fue mayor, y se los clasificó en grupos de 40-49, 50-69 y 70-79 años. El punto final primario del estudio fue mortalidad total, y los resultados, según la válvula reemplazada, fueron los siguientes:

a) **RVA**: De 45.639 pacientes intervenidos fueron seleccionados 9.942, 6.097 de ellos (61%) con válvula Mec y el resto, B. La edad media rondó los 57 años en ambos grupos. El empleo de válvulas B aumentó en el tiempo: pasó del 21,6% del total en el período 1996-2001 al 52,8% entre 2008 y 2013. Por esa razón la mediana de seguimiento fue 5 años para las válvulas B y 8,4, para las Mec. La mortalidad a los 30 días fue similar para ambos tipos de válvulas.

A los 15 años de seguimiento, en el grupo de pacientes entre 45 y 54 años la mortalidad fue mayor con válvula B: 30,6% vs 26,4% con Mec, HR ajustado 1,25, IC 95% 1,03-1,52. En este grupo etario el empleo de válvula B se asoció a menor riesgo de sangrado y accidente cerebrovascular (ACV). En el grupo de pacientes de entre 55 y 64 años no hubo diferencia significativa de mortalidad a 15 años (36,1% con B vs 32,1% con Mec, $p = 0.60$) y sí menor riesgo de sangrado con B. Si se toma la edad como variable continua, el efecto protector de la válvula Mec respecto de la mortalidad se extendió hasta los 53 años. En ambos grupos etarios, pero en forma más marcada entre los más jóvenes, el empleo de válvula B se asoció a mayor riesgo de reoperación.

b) **RVM**: de 38.431 pacientes intervenidos fueron seleccionados 15.503; 9.982 de ellos (64%) con válvula Mec y el resto, B. Los pacientes en quienes se empleó válvula B fueron significativamente mayores (media de 68,2 vs 62,8 años). El empleo de válvulas B aumentó en el tiempo: pasó del 22,9% del total en el período 1996-2001 al 49,3% entre 2008 y 2013. La mediana de seguimiento fue 4,6 años para las válvulas B y 7,6 para las Mec. No hubo diferencia en la mortalidad a los 30 días entre ambos tipos de válvulas por encima de los 50 años, pero entre los 40 y 49 años la mortalidad perioperatoria fue mayor para los tratados con válvula B (5,6% vs. 2,2%, OR 2,62, IC 95% 1,28-5,38).

A 15 años, la mortalidad fue mayor con válvula B entre los pacientes de entre 40 y 49 años (44,1% vs. 27,1%, HR ajustado 1,88, IC 95% 1,35-2,63) y entre 50 y 69 años (50% vs. 45,3%, HR ajustado 1,16, IC 95% 1,04-1,30). En cambio, en mayores de 70 años no hubo diferencia: 78,3% vs. 77,3%. El empleo de válvula B se asoció a menor riesgo de sangrado a partir de los 50 años, y de ACV entre los 50 y los 69 años. Si se toma la edad como variable continua, el efecto protector de la válvula Mec respecto de la mortalidad se extendió hasta los 68 años. Nuevamente, el empleo de válvula B se asoció a mayor riesgo de reoperación.

La elección del tipo de prótesis en un reemplazo valvular surge de las características basales de los pacientes, la etiología de la valvulopatía y el compromiso anatómico, la factibilidad de seguimiento adecuado del

tratamiento anticoagulante, la presencia de condiciones basales que aconsejen o no, ese tratamiento. La edad es, como se dijo, un factor clave a la hora de decidir, y es cierto que a más edad mayor prevalencia de entidades comórbidas (lo cual desaconseja la indicación de anticoagulación) y se reduce la posibilidad de que procesos degenerativos afecten gravemente la estructura protésica y hagan necesaria una reoperación.

Ambos fenómenos hacen más aconsejable la indicación de válvula B en pacientes añosos. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología de 2017 plantea predilección por válvulas Mec en < 60 años en posición aórtica y < 65 años en posición mitral; y en cambio, recomienda fuertemente las válvulas B en > 65 años en caso de RVA y, > 70 años en un RVM.

La guía de American Heart Association (AHA) y American College of Cardiology (ACC) de 2017 no discrimina según la válvula afectada, y recomienda Mec en < 50 años y B en > 70. El consenso SAC de 2015 recomienda Mec en < 60 años y B en > 70.

Frente a la falta de estudios de asignación aleatoria este estudio es una fuente no desdeñable de la mejor "evidencia" de que podemos disponer. A los riesgos ya conocidos de uno y otro tipo de válvula se suman datos sobre mortalidad. Estos datos, en el caso del RVA, abren la posibilidad de elegir una válvula B a partir de los 55 años (mortalidad similar; con menor sangrado), pero solo a partir de los 70 años en el caso del RVM (porque hasta entonces la mortalidad parece menor con la válvula Mec). La mayor mortalidad con válvula B en pacientes más jóvenes aparece vinculada con mayor riesgo de reoperación. El estudio que presentamos no asignó aleatoriamente el tipo de válvula; se trata de un estudio observacional sujeto a la presencia de factores residuales que, vinculados con la elección de uno u otro tipo de válvulas, puedan ser los verdaderos responsables de la evolución de los pacientes. Este fenómeno se denomina confusión por la indicación: sugiere que la indicación de una terapéutica determinada se asocia a peor pronóstico no por el tratamiento en sí sino por las condiciones que llevaron a adoptarlo.

En cualquier caso, el hecho de aparear a los pacientes por gran cantidad de condiciones basales contribuye a disminuir ese sesgo, aunque no a eliminarlo por completo. ¿Cuánto habrá que esperar un estudio aleatorizado? La pregunta acerca de la válvula a elegir cuando las condiciones no imponen un tipo en particular merece una respuesta inequívoca.

En shock cardiogénico, concentrarse en la arteria responsable y dejar el resto para después.

Enseñanzas del estudio CULPRIT SHOCK

Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2017;377:2419-32.

En el contexto del infarto agudo de miocardio (IAM) con enfermedad de múltiples vasos, las diferentes guías

de tratamiento sugieren la angioplastia (ATC) inicial de la arteria relacionada con el IAM (ARI) y dejan para un segundo paso la resolución de las lesiones significativas de otras arterias. En el caso del shock cardiogénico (SC) secundario a IAM se recomienda en cambio, la revascularización completa (RC) inicial, a partir de argumentos fisiopatológicos: alivio inmediato de la isquemia que esas lesiones pudieran generar en una situación límite, por caída significativa de la presión de la perfusión y el aumento de la presión de lleno, que disminuye el gradiente de perfusión transmural. Lo cierto es que en los grandes estudios que compararon revascularización inicial de la ARI vs. RC los pacientes con SC fueron excluidos; los estudios observacionales sugieren que paradójicamente la RC inicial podría asociarse a una evolución peor, atribuible al empleo de mayor cantidad de material de contraste, con sobrecarga de volumen y deterioro de función renal, más allá de la mayor tasa de complicaciones esperables al realizar más procedimientos. La conducta correcta entonces dista de ser clara.

El estudio CULPRIT SHOCK fue diseñado para aclarar este interrogante. Se llevó a cabo en 83 centros europeos. Incluyó pacientes con IAM con SC (definido por tensión arterial sistólica < 90 mm Hg por al menos 30 min, o la necesidad de inotrópicos para mantener la presión, signos claros de congestión y de hipoperfusión sistémica, manifestada por oliguria, estado mental alterado, piel y extremidades frías, o láctico > 2mmol/L) y lesión de al menos 2 vasos, en los que se planea ATC inmediata.

Los criterios de exclusión fueron la edad > 90 años, la expectativa de vida < 6 meses por una causa ajena al SC, el cuadro de inicio mayor a 12 horas al momento de la aleatorización, las maniobras de resucitación > 30 min, así como el daño cerebral instalado y las pupilas dilatadas y fijas, cirugía de revascularización planeada de emergencia o filtrado glomerular < 30 ml/min. Se asignó aleatoriamente a los pacientes en relación 1:1 a ATC inicial de la ARI (con la indicación de resolver luego en etapas el resto de las lesiones que generaran isquemia en test evocador o según FFR) o a RC inicial, con ATC de todas las lesiones > 70%. El punto final primario fue un combinado de muerte o necesidad de terapia de reemplazo renal (diálisis, hemofiltración o hemodiafiltración) en los primeros 30 días.

Fueron incluidos 686 pacientes, con una edad mediana de 70 años, el 76% varones; poco más del 60% presentaba supradesnivel del ST. La mediana de tensión arterial fue 100/60 mm Hg, la de frecuencia cardíaca 90 latidos/min. El 63% tenía lesión de 3 vasos y la ARI fue la descendente anterior en el 42% de los casos, la coronaria derecha en el 28%, la circunfleja en el 21% y el tronco de la coronaria izquierda en la mayor parte de los casos restantes. El acceso fue femoral en el 82%, y el empleo de *stent* liberador de drogas fue casi universal. En el grupo con ATC exclusiva de la ARI fue mayor la práctica de trombo aspiración (17,5% vs. 11,4%), menor la utilización de contraste (medianas de 190 vs. 250 ml)

y el tiempo de fluoroscopia (medianas de 13 vs. 19 min). Todas estas diferencias fueron significativas. Hubo cruce de 12,5% de los pacientes del grupo de revascularización aislada de la ARI al del RC y de un 9,4% en sentido opuesto. La revascularización diferida de otras lesiones que generaran isquemia se llevó a cabo en el 17% de los pacientes en que inicialmente se trató solo la ARI. A 30 días el punto final primario ocurrió en el 45,9% de los pacientes en este grupo frente al 55,4% en el de RC (RR 0,83, IC 95% 0,71-0,96, $p = 0.01$). La diferencia fue significativa para la mortalidad (43,3% vs. 51,6%, $p = 0.03$) y hubo fuerte tendencia para la necesidad de terapia sustitutiva renal (11,6% vs. 16,4%, $p = 0.07$). No hubo diferencia significativa ante nuevo infarto, insuficiencia cardíaca, sangrado o accidente cerebrovascular.

El empleo de mayor cantidad de contraste y más tiempo de procedimiento aparecen como las causas iniciales de la peor evolución de los pacientes sometidos a RC. Algunos temas vinculados al diseño del estudio pueden también explicar en parte los hallazgos. El protocolo no excluyó en la RC el intento de tratar arterias con oclusión total crónica. Sabemos que esta acción es más laboriosa, implica más uso de material de contraste y no se asocia en general a mejoría pronóstica. Es posible que tratar las oclusiones crónicas de arterias no responsables en una situación de SC haya contribuido a oscurecer los resultados de la rama RC. El protocolo instó en la rama ATC exclusiva de la ARI a tratar en segundo tiempo las otras lesiones significativas, y no consideró esos procedimientos como un hecho adverso, a diferencia de otros protocolos. De cualquier manera, y más allá de estas sutilezas hay una diferencia significativa en la mortalidad, sobre lo que no puede plantearse ninguna cuestión de interpretación.

Puede sostenerse que sin duda habrá un subgrupo de pacientes en que la RC inicial siga estando indicada (¿pacientes con mejor función renal en los que sea menos temible el uso de mayor cantidad de contraste, pacientes que persisten muy comprometidos en la sala de hemodinamia a pesar de la angioplastia de la ARI?) pero entendemos que este estudio aleatorizado (y que por lo tanto brinda evidencia de calidad) será sin duda tenido en cuenta en las futuras guías de práctica, remarcando el viejo concepto de que lo que parece mejor es muchas veces enemigo de lo bueno.

El auto reporte de aptitud física alcanza para señalar pronóstico. Un estudio de cohorte con más de 400.000 observaciones

Yates T, Zaccardi F, Dhalwani NN, Davies MJ, Bakrania K, Celis-Morales CA, et al. Association of walking pace and handgrip strength with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a UK Biobank observational study. *Eur Heart J* 2017;38:3232-40.

La aptitud física es un importante predictor de mortalidad cardiovascular y de todas las causas. Hay diferentes maneras de evaluarla. La velocidad de caminata y la fuerza de empuñadura son dos de ellas. ¿Será posible que la velocidad de caminata autoreportada, sin

necesidad de una medición objetiva, pueda entregar información pronóstica?, y ¿qué relación habrá de esta estimación subjetiva con la medición de la fuerza de empuñadura? Un estudio de cohorte británico nos da la respuesta.

Entre 2006 y 2010 fueron incorporados al estudio BioBank 420.727 individuos británicos libres de cáncer y de enfermedad cardiovascular. Se recopilaron datos antropométricos, demográficos, de dieta, estilo de vida, medicación. Como información relevante se incluyó una valoración subjetiva de su velocidad de caminata (se les preguntó si consideraban que era lenta, promedio o enérgica) y una medición objetiva de la fuerza de empuñadura con un dinamómetro. El 54,8% eran mujeres, y la edad media, 56, 4 años. Se dividió por separado a mujeres y varones, de acuerdo con la fuerza de empuñadura.

Entre las mujeres el tercilo menor correspondió a una media de fuerza desarrollada de 17,2 kg y el mayor, a 30, 4 kg. La edad decreció con el aumento de la fuerza, mientras que la velocidad de caminata autorreportada fue mayor cuanto mayor era la fuerza de empuñadura: refirieron una velocidad enérgica el 31% de las mujeres en el tercilo de fuerza menor, frente a casi el 49% en el tercilo más alto. Entre los hombres el tercilo inferior correspondió a una media de fuerza de 30,6 kg (mayor que el tercilo más alto de las mujeres) y el superior, a 49,3 kg promedio. También, entre los hombres la edad decreció con el aumento de la fuerza mientras que aumentó la velocidad de caminata autorreportada (34% informó velocidad enérgica en el tercilo menor, 48% en el más alto).

El seguimiento mediano fue de 6,3 años en el que se verificó una mortalidad total del 2%; 1,2% por cáncer; 0,4% de causa cardiovascular y el resto, de otro origen. La velocidad de caminata se asoció con mortalidad cardiovascular y total en varones y mujeres (menos mortalidad cuanto mayor era la velocidad reportada), pero no con mortalidad por cáncer.

La fuerza de empuñadura se asoció con mortalidad cardiovascular en varones y con mortalidad total en varones y mujeres. La fuerza de asociación inversa entre velocidad de caminata y mortalidad fue mayor cuanto menor era el índice de masa corporal (IMC): entre los hombres el HR para mortalidad, de velocidad lenta respecto de enérgica fue 2,16 entre los individuos en el tercilo inferior de IMC y 1,31 en el tercilo mayor; entre las mujeres los HR correspondientes fueron 2,01 y 1,41 respectivamente.

La asociación de la aptitud física con el pronóstico es ya conocida. De hecho un metaanálisis de 2009, con 33 estudios y 102.980 participantes señalaba por cada MET de incremento de la capacidad de esfuerzo una disminución de 13% en el riesgo de mortalidad, y un riesgo ajustado en los que tenían baja capacidad funcional respecto de la alta un 70% mayor. Resulta novedosa la demostración de que incluso una valoración propia y subjetiva de la capacidad de esfuerzo evaluada a través de la velocidad de caminata puede

tener capacidad predictiva, y nos propone ser incisivos a la hora de interrogar a nuestros pacientes.

La pregunta que se impone entonces es si esa aptitud es un marcador o un factor de riesgo. ¿Qué señala una menor aptitud? ¿Fenómenos inflamatorios, menos actividad física cotidiana, patologías no reconocidas, activación inflamatoria, menos masa muscular para el mismo IMC? Si la aptitud física es un marcador, habrá que actuar sobre sus condicionantes para mejorar el pronóstico. Si es un factor, mejorarla específicamente con entrenamiento o actividad física cotidiana redundará por sí misma en mejor evolución.

Circulación coronaria: una nueva forma de entender el vínculo entre la fisiopatología y el pronóstico

Gupta A, Taqueti VR, van de Hoef TP, Bajaj NS, Bravo PE, Murthy VL, et al. Integrated Noninvasive Physiological Assessment of Coronary Circulatory Function and Impact on Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation* 2017;136:2325-36.

La reserva de flujo coronario (RFC) se puede calcular como la razón entre el flujo coronario en condiciones de vasodilatación máxima, o flujo coronario máximo (FCM) y el flujo coronario basal (FCB). La RFC mide en forma integrada el flujo epicárdico y la microcirculación, y su disminución empeora el pronóstico. Una disminución de la RFC puede deberse a una disminución del FCM o un aumento del FCB. Por ello, la integración de la RFC y el FCM podría ser una mejor medida de las condiciones de la circulación coronaria, y permitir una mejor caracterización pronóstica de pacientes con enfermedad coronaria estable.

En el estudio que presentamos fueron considerados todos los pacientes en quienes se realizó una tomografía con emisión de positrones (PET) cardíaca en reposo y estrés farmacológico en el hospital Brigham & Women's en Boston entre 2006 y 2013. El flujo se determinó con amonio o rubidio marcados, y el fármaco empleado para el estrés fue adenosina, dipiridamol, regadenoson o dobutamina. En la perfusión se determinó la presencia de necrosis o isquemia. Se consideraron los FCB y FCM expresados en ml/g/min, se calculó la RFC y se consideró en análisis multivariado el efecto de estas medidas sobre la mortalidad en el seguimiento, ajustando por edad, sexo, factores de riesgo coronario, índice de masa corporal, coronariopatía conocida, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), procedimientos de revascularización y tipo de agente empleado en el estudio. Se consideraron como valores de corte un FCM de 1,8 ml/g/min y un valor de RFC de 2. Los valores por debajo de cada uno de ellos fueron considerados patológicos. Se definieron de esta manera 4 grupos según que ambas, una u otra, o ninguna de las mediciones, expresaran compromiso de la circulación.

Fueron incluidos 4.029 pacientes, la mitad mujeres, con edad media de 66 años. El motivo del estudio fue dolor precordial en el 45%, disnea en el 29%, valoración

prequirúrgica en el 14% y otros, en el resto. El 40% tenía enfermedad coronaria conocida (28% infarto de miocardio previo), y 10% fue a algún procedimiento de revascularización en los 3 meses siguientes al estudio. La mediana de FEVI fue 57%. La mediana de FCM fue 1,75 ml/g/min y la mediana de RFC fue 1,72.

En seguimiento mediano de 5,6 años murió el 24,9% de los pacientes incluidos; 9,7% por causa cardiovascular (estos últimos más añosos, con mayor prevalencia de sexo masculino y factores de riesgo, peor función ventricular, y menores RFC y FCM). En el análisis multivariado una disminución de una unidad en la RFC se asoció a un HR para mortalidad de 1,83 (IC 95% 1,47-2,27) y una disminución de una unidad en el FCM a un HR de 1,35 (IC95% 1,13-1,61). La RFC fue un predictor más importante que el FCM. De hecho, la mortalidad anual ajustada por las covariables señaladas fue 1,5% cuando RFC y FCM estaban ambos por debajo de los valores de corte estipulados; también 1,5% si la RFC estaba disminuida pero el FCM era normal; 0,8% con RFC normal y FCM disminuido, y 0,5% con ambas mediciones por encima del valor de corte. Al cabo de un seguimiento máximo de 8,4 años los HR ajustados para mortalidad respecto del grupo con RFC y FCM normales fueron 2,95 (IC 95% 1,89-4,59 para el de RFC y FCM disminuidos; 2,93 (IC 95% 1,91-4,50) para el grupo con RFC disminuida y FCM normal; y 1,52 (IC 95% 0,81-2,86) para los que presentaban RFC normal y FCM disminuido.

Este estudio es realmente interesante desde el punto de vista fisiopatológico. El concepto de RFC integra la respuesta de toda la circulación coronaria, y demuestra tener un papel más fuerte que el del FCM que pudiera ser alcanzado; tal vez porque elimina el error de medición que se pueda verificar en la medición de este último.

En el grupo de pacientes con depresión de RFC y FCM la presencia de necrosis o isquemia fue alta : el 47% presentó compromiso > 10% del ventrículo. Es de suponer alta prevalencia de enfermedad coronaria obstructiva en este grupo. Por el contrario, cuando ambas mediciones fueron normales la mortalidad fue tan baja que la presencia de coronariopatía obstructiva es muy poco probable. Por otro lado, es más llamativo lo que sucedió en los grupos intermedios. El grupo de pacientes con RFC disminuida y FCM normal estuvo constituido en un 70% por mujeres, y solo el 15% tuvo necrosis o isquemia que comprometiera > 10% de la masa ventricular.

Se sabe que las mujeres tienen FCB mayor que los varones, lo cual puede contribuir a explicar en parte la menor RFC; es sabido también que en las mujeres es más frecuente la angina sin compromiso de vasos epicárdicos. Pero si el riesgo de este grupo pasa por condiciones vinculadas al flujo, u otros factores asociados al sexo femenino no queda claro. En cambio, el grupo con RFC normal y FCM reducido, pese a tener un 30% de pacientes con necrosis o isquemia en > 10% del ventrículo –que sugiere mayor prevalencia de enferme-

dad coronaria obstructiva que el grupo anterior– tuvo mejor pronóstico.

En suma, este estudio expone una fuerte vinculación entre características del flujo coronario y la evolución. Es posible sí que factores no considerados contribuyan a explicar, al menos en parte, esta asociación. Es cierto que un estudio sistemático con PET dista de ser sencillo, por costo y disponibilidad; no se puede menos que lamentar la falta de coronariografía, que sin duda, hubiera contribuido notablemente a explicar los hallazgos.

¿Alcanza con no tener factores de riesgo? Valores normales de colesterol LDL se vinculan con aterosclerosis subclínica en pacientes de bajo riesgo

Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, García-Ruiz JM, Mendiguren J, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2979-91.

La hipótesis del colesterol LDL como fuerte determinante de la aparición de enfermedad aterosclerótica y factor causal importantísimo en la ocurrencia de eventos cardiovasculares encuentra sustento en numerosos estudios observacionales y de intervención, fundamentalmente con estatinas, pero también con la asociación de las mismas con ezetimibe y, últimamente con los estudios con inhibidores de PCSK9.

En general en estos estudios han sido incluidos pacientes con valores algo elevados de colesterol LDL, o con valores normales, pero un perfil de cierto riesgo que surge del empleo de distintos puntajes y ecuaciones de aplicación poblacional. Un subanálisis del estudio PESA, liderado por el Dr. Valentín Fuster, demuestra que incluso cuando todos los factores de riesgo parecen controlados no podemos quedarnos tranquilos.

El estudio PESA incluyó 4.184 personas de entre 40 y 54 años, libres de enfermedad cardiovascular conocida, cáncer o alguna enfermedad que acortara la expectativa de vida. Para este subestudio se consideró a no fumadores, con tensión arterial no tratada < 140/90 mm Hg, glucosa no tratada < 126 mg/dl y cifras de colesterol total < 240 mg/dl, colesterol LDL < 160 mg/dl y colesterol HDL ≥ 40 mg/dl. Este subgrupo representó el 42,5% del total.

Además, se consideró un subgrupo menor, de pacientes con factores de riesgo en rango “óptimo”: no fumadores, con tensión arterial no tratada < 120/80 mm Hg, glucosa no tratada < 100 mg/dl, hemoglobina glicosilada < 5,7% y colesterol total < 200 mg/dl.

Se definió en cada paciente el riesgo a 10 años empleando la ecuación recomendada por AHA/ACC y el riesgo a 30 años empleando el puntaje de Framingham. Se definieron variables clínicas y paraclínicas basales

incluidos diferentes biomarcadores, y se realizó un estudio de imágenes con tomografía coronaria (con la determinación del score de calcio en unidades Agatston), y ecografía vascular en busca de la presencia de placas y engrosamiento medio intimal (grosor > 1,5 mm). Se definió la presencia de aterosclerosis subclínica (AS) por un score de calcio ≥ 1 o la presencia de placas en el eco vascular. Se consideró libertad de compromiso si no había ningún territorio vascular comprometido, compromiso focal si había 1, intermedio si había 2 o 3 y, generalizado si había > 3 territorios con placas.

Fueron incluidos en este subestudio 1.379 individuos, la mitad mujeres, con edad media de 45 años (el 51% entre 40 y 44 años). El 94,6% tenía riesgo cardiovascular a 10 años bajo (< 5%); a 30 años según el puntaje de Framingham el riesgo era bajo (<10%) en el 54,6% y moderado (10-20%) en el 35,6%. A pesar de ello, el 49,7% presentó AS: el 46,7% placas en la circulación periférica, 30,1% a nivel iliofemoral y 22,7% en las carótidas. El 11,1% tenía puntaje de calcio elevado, la mayoría con valores entre 1 y 100. En el subgrupo de personas en rango óptimo de factores de riesgo el 37,8% presentó AS. En análisis multivariado edad, sexo, colesterol LDL y hemoglobina glicosilada fueron las únicas variables asociadas independientemente a la presencia de AS, y las mismas más la cistatina C y la VCAM-1 (molécula de adhesión vascular y celular) fueron predictoras independientes de extensión de enfermedad. Resultados similares se consiguieron restringiendo el análisis a aquellos con colesterol LDL < 130 mg/dl. No se pudo hacer lo mismo en personas con valores < 100 mg/dl por bajo número de observaciones. Tanto en varones como en mujeres la prevalencia de AS aumentó con el valor de colesterol LDL: de 11% en aquellos con valores entre 60 y 70 mg/dl a 64% entre 150 y 160 mg/dl.

Este estudio pone en entredicho nuestra visión de los factores de riesgo cardiovasculares, al demostrar que la mitad con los valores recomendados tienen AS, y casi el 40% tienen valores “óptimos”. El rol del colesterol LDL es reforzado en el análisis, ya que solo sus valores y los de hemoglobina glicosilada aparecen como un objetivo modificable independientemente vinculado con la incidencia de AS. ¿Deberemos bajar entonces los valores de corte considerados en prevención primaria? ¿Habrá que iniciar pesquisa de AS en condiciones entendidas como inmejorables?

Sin duda hacen falta más publicaciones para delinear con mayor precisión el riesgo de aterosclerosis, el rédito diagnóstico y de recategorización que ofrecen diferentes estudios, el costo efectividad de su implementación, la población en la que llevar a cabo el tamizaje. Tal vez estemos asistiendo a un cambio de paradigma en que los valores bioquímicos no sean suficientes para decidir la conducta.