

JORGE THIERER

### La dosis de aspirina debería ser diferente de acuerdo al peso corporal, concluye un metaanálisis de datos individuales

Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JF, Roncaglioni MC, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018;392: 387-99 <http://doi.org/cstg>

La aspirina reduce casi completamente la síntesis plaquetaria de tromboxano por inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1. Sin embargo la reducción de eventos vasculares no es de la magnitud esperada de acuerdo a dicha inhibición. Sabemos que en presencia de un índice de masa corporal (IMC) elevado la síntesis y recambio plaquetario aumentan. La aspirina es desacetilada en la pared intestinal, los hematíes y el hígado, cuya masa aumenta en relación al incremento del IMC. Además, a mayor IMC, mayor masa de albúmina, hemoglobina y fibrinógeno, proteínas que son acetiladas por la aspirina. En conclusión, la biodisponibilidad de aspirina puede disminuir en presencia de aumento de peso, y ello traducirse en disminución de la eficacia terapéutica. Un metaanálisis de datos individuales de 9 estudios de prevención primaria de eventos cardiovasculares y 5 de prevención secundaria de accidente cerebro vascular (ACV) echa un poco más de luz sobre la relación de dosis de aspirina, peso corporal y eventos.

De los ensayos clínicos de prevención primaria, 7 exploraron el empleo de dosis bajas (75-100 mg diarios) y 2 el empleo de dosis altas ( $\geq 300$  mg diarios) de aspirina vs. control. En el metaanálisis, el OR para la incidencia de eventos cardiovasculares fue 0,77 (IC 95% 0,68-0,87) en los pacientes con peso  $< 70$  kg, y 0,94 (IC 95% 0,86-1,04) en aquellos con peso  $\geq 70$  kg. La capacidad de las dosis bajas para disminuir la incidencia de eventos disminuyó con el aumento del peso corporal, con un OR de 0,75 (IC 95% 0,65-0,85) para aquellos con peso 50-69 kg. En aquellos con peso  $< 50$  kg no hubo efecto significativo, e incluso pareció haber exceso de riesgo de mortalidad que desapareció al remover a los pacientes con IMC  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>. Las dosis bajas demostraron reducción de la incidencia de ACV solo en mujeres, pero la diferencia desapareció al ajustar por peso corporal. El peso corporal y el tabaquismo fueron fuertes predictores del efecto de las dosis bajas de aspirina sobre la incidencia de eventos cardiovasculares: el efecto fue significativo en aquellos no fumadores con peso  $< 70$  kg, significativo pero de menor magnitud en los que tenían solo una de ambas condiciones, y no significativo en los que tenían ambas. Tendencia similar se dio en hombres y mujeres, diabéticos y no

diabéticos, y edad menor o mayor de 70 años. Con peso  $> 70$  kg no hubo efecto beneficioso de las dosis bajas de aspirina, y por el contrario se verificó exceso de eventos cardiovasculares (OR 1,33; IC 95% 1,08-1,64). El exceso de riesgo de sangrado que se verifica con el empleo de aspirina se perdió en los pacientes con peso  $> 90$  kg. En lo que hace a los estudios de prevención secundaria del ACV se dio un fenómeno similar: aspirina en dosis de solo 50 mg diarios se asoció a reducción de riesgo solo en aquellos con peso  $< 70$  kg.

En cambio, la evaluación de dosis altas de aspirina mostró efectos beneficiosos (reducción de eventos e incluso de mortalidad) solo en aquellos con peso elevado. Dosis de 325 mg demostraron una reducción significativa del 17% de eventos en pacientes con peso  $\geq 70$  kg, y dosis de al menos 500 mg, una reducción significativa del 55% en aquellos con peso de al menos 90 kg.

De toda la información disponible los autores derivaron un esquema de administración que adecua la dosis en base al peso para lograr la mayor efectividad: 75-100 mg diarios en los que pesan entre 50 y 69 kg, 300-325 mg diarios para peso 70-89 kg y  $\geq 500$  mg para 90 kg o más. El riesgo de muerte súbita se duplicó en los pacientes que recibieron una dosis de aspirina mayor que la sugerida en este esquema de acuerdo a su peso.

*El empleo de aspirina en prevención primaria sigue siendo discutido. Un metaanálisis de 2009 con 95.000 pacientes estableció una reducción relativa de un punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio y ACV del orden de 12%, a expensas de un aumento del riesgo de sangrado del 30%. Otro metaanálisis de 2012, con más de 100.000 pacientes confirmó la reducción de eventos, sobre todo de IAM, pero nuevamente con un aumento significativo del sangrado. Por ello la indicación de aspirina en este contexto difiere entre las guías de práctica, y se asume en general que depende del balance entre riesgo isquémico y hemorrágico.*

*El análisis presentado desafía una prescripción aceptada universalmente: la de una dosis única de aspirina para todos los pacientes, independientemente de su condición. Es curioso como con algunas medicaciones incorporamos naturalmente la idea de dosis adecuada al peso: antibióticos y betabloqueantes, por ejemplo, cuando nos referimos a medicación oral, inotrópicos cuando empleamos medicación endovenosa. Ello no ha sucedido con otros tratamientos farmacológicos. El hallazgo de este metaanálisis respecto de la falta de efecto de dosis bajas de aspirina en prevención primaria en casi el 80% de los hombres y el 50% de las mujeres con peso  $> 70$  kg coloca en el centro de debate las conclusiones que se han sacado hasta ahora acerca del papel de la aspirina en este escenario. ¿Hubieran sido los resultados de los estudios similares de ajustarse*

*la dosis a peso, o se hubiera obtenido una reducción más notable de los eventos cardiovasculares con menor incidencia de sangrado?*

*Parece claro que emplear la misma dosis en todos los pacientes no es la estrategia que lleve al mejor puerto. Pero es cierto también que este metaanálisis incluye muchos estudios que datan de épocas en que el perfil de los pacientes y el co tratamiento eran diferentes, y que el esquema de dosis en base al peso debiera ser evaluado en forma prospectiva.*

### **La trayectoria de la fracción de eyección ventricular izquierda, sus determinantes y significado**

Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, Lopez-Ayerbe J et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:591-601. <http://doi.org/csth>

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es uno de los más fuertes determinantes pronósticos en el contexto de la insuficiencia cardíaca (IC). Gran parte de las medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas se toman de acuerdo al valor de la FEVI. En general en los estudios de cohorte de pacientes con IC la FEVI es determinada al inicio del seguimiento. Cuando se desea definir su influencia en el pronóstico, el valor que se considera es el inicial. Sabemos sin embargo que la FEVI puede variar a lo largo del tiempo, como consecuencia de la historia natural de la enfermedad, por la exacerbación o atenuación de factores que la determinan, y como respuesta al tratamiento instituido. De hecho, la clasificación más reciente de insuficiencia cardíaca crónica, tanto la de la Sociedad Europea de Cardiología como de la Sociedad Argentina de Cardiología, considera la Insuficiencia cardíaca con Fracción de Eyección Reducida (ICFER), cuando la FEVI es < 40%; la Insuficiencia cardíaca con Fracción de Eyección Preservada (ICFEP), cuando la FEVI es > 50%; la Insuficiencia cardíaca con Fracción de Eyección en el rango medio (ICFerm), cuando la FEVI está entre 40% y 50%, y la Insuficiencia cardíaca con Fracción de Eyección Recuperada (ICFERec), cuando la FEVI es >40% pero era previamente menor de ese valor. La ICFerm es una entidad cuyo significado algunos discuten, y que parece tener algunas características similares a la ICFER y otras a la ICFEP. En ausencia de ensayos clínicos específicos, algunos postulan que su tratamiento debe ser similar al de la ICFER y otros al de la ICFEP. Y respecto de la ICFERec, tampoco está claro cuánto tiempo debe prolongarse el tratamiento de la ICFER previamente instituido.

Conocemos ahora los datos de un registro español, de una Clínica de pacientes con IC que tiene como dato distintivo el hecho de que muchos pacientes tuvieron varias determinaciones de FE a lo largo del seguimiento. Entre 2001 y 2015 fueron referidos a la Clínica por antecedente de hospitalización o por FE deprimida 1.921 pacientes, de los cuales 1.656 tenían FE < 50%,

y 1.160 al menos 2 ecocardiogramas, uno al ingreso y otro en el seguimiento. Este último grupo constituye la base de la publicación. Su edad media era 65 años, el 76% eran hombres, la etiología era isquémica en el 57%. El 70% estaba en CF II y un 23% en CF III. La FEVI promedio era  $30,4 \pm 8,4\%$ . En el seguimiento cada paciente tuvo un promedio de 3,6 ecocardiogramas (desde 2 en 398 hasta 9 en 16 pacientes). A lo largo del seguimiento el tratamiento se optimizó, de manera que fue elevada la utilización de antagonistas del sistema renina angiotensina y betabloqueantes (más del 90%), antialdosterónicos (67%), digoxina (41%), ivabradina (20%). El empleo de dispositivos fue similar al de otras cohortes (casi 15 % de cardiodefibriladores y 6% de resincronizadores). La media de FE fue 30% al ingreso a la cohorte, 38% al año, y entre 41% y 43% en las mediciones realizadas desde entonces cada 2 años hasta llegar a los 15 años de seguimiento. En resumen, se pudo definir un incremento marcado en el primer año, una meseta durante una década y una lenta y suave caída luego. Diferentes etiologías mostraron trayectorias particulares. El incremento inicial de la FE fue mayor en las etiologías no isquémicas, fundamentalmente en la hipertensiva; la mejoría duró menos en las formas secundarias a cardiotoxicidad o valvulopatías, y en cambio hubo recuperación plena en la etiología alcohólica. En la etiología isquémica la mejoría inicial fue más modesta. Respecto del tipo de IC, en la ICFER la mejoría de la FE fue notable en el primer año ( $9 \pm 12\%$ ) y tendió a seguir mejorando luego. Al final del seguimiento el 56% de los pacientes con ICFER persistió en esa categoría, un 21% había pasado a ICFerm y un 23% a ICFEP. En cambio, en los pacientes con ICFerm el incremento inicial fue mucho menor ( $3 \pm 9\%$ ), y al final del seguimiento el 39% persistió en esa categoría, un 25% pasó a la categoría inferior y un 36% a la superior.

Las mujeres tuvieron al inicio y hasta los 9 años una FE mayor que los hombres; luego la FE decayó y a 15 años sus valores eran similares a los de los hombres. Los pacientes que presentaron eventos en el seguimiento (internación o muerte) presentaron menor valor basal y menos mejoría y una caída más pronunciada de la FE que los que tuvieron buena evolución.

*La primera aclaración que debe formularse es que la FE es una determinación variable, con una variación biológica que puede llegar al 30% en el día. Depende de las condiciones de carga, isquemia, activación neurohormonal e inflamatoria, etc. A ello debemos sumar que hay en su medición variabilidad interobservador e intraobservador. Los cambios descriptos de hecho tuvieron fuerte variación: reparemos en los desvíos estándar de la medición, mayores que la media respectiva ( $9 \pm 12\%$  en la ICFER,  $3 \pm 9\%$  en la ICFerm).*

*La ICFerm parece una entidad inestable, con un 60% de pacientes que cambian de categoría. Pero también el 44% de los pacientes con ICFER experimentan cambios significativos. Y es de lamentar que pacientes con ICFEP no hayan sido incluidos. ¿Cuántos de ellos*

*permanecerán en esta categoría al cabo de 15 años? ¿Son las modificaciones evaluadas reales o representan una mixtura de verdadero cambio y error en la medición? El cambio rotundo de FE en el curso del primer año expresa sin duda el efecto de la mejoría en el tratamiento farmacológico, pero también posiblemente la historia natural en el contexto de una medición inicial hecha en presencia de una crisis hipertensiva, una miocarditis, una cardiopatía periparto, el consumo exagerado de alcohol, condiciones todas en las que se puede esperar una mejoría una vez pasado el momento agudo. Notemos cómo en los pacientes de etiología isquémica la mejoría fue menor, y cómo las mujeres, en las que es mayor la prevalencia de etiología no isquémica que en los hombres, tuvieron una mejoría inicial más pronunciada. Todos estos datos nos hacen rechazar la clasificación de estratos según FE como categorías estancas, y nos llevan a replantear el valor de estudios longitudinales a largo plazo que adjudican a los pacientes a un subgrupo según una valoración inicial.*

*En general, a largo plazo, y pese a los esfuerzos terapéuticos, la FE tiende a descender. La insuficiencia cardíaca no se cura, y los mecanismos que condicionan su existencia y evolución a la larga se imponen. Lograr una mejoría acentuada y sostenida en el tiempo es sin duda parte esencial del éxito terapéutico.*

### **La variación del índice de masa corporal desde la niñez hasta la edad adulta tiene fuerte influencia en la evolución**

Buscot MJ, Thomson RJ, Juonala M, Sabin MA, Burgner DP, Lehtimäki T, et al. Distinct child-to-adult body mass index trajectories are associated with different levels of adult cardiometabolic risk. *Eur Heart J* 2018;39:2263-70. <http://doi.org/gdpfd7>

Conocida es por todos la influencia del índice de masa corporal (IMC) en la incidencia de eventos cardiovasculares. A lo largo de los últimos años hemos publicado informes sobre su valor pronóstico en la infancia y adolescencia, y, desde ya, en la edad adulta. Conocemos ahora un estudio prospectivo de cohorte, de esos a los que nos han acostumbrado los investigadores escandinavos, que vincula en un seguimiento longitudinal determinaciones del IMC en individuos en todas estas etapas de la vida y demuestra de qué manera se imbrican para definir la presencia de factores de riesgo.

El Estudio de Riesgo cardiovascular en Jóvenes Fineses incluyó en 1980 niños y adolescentes de entre 6 y 18 años y valoró la influencia de una serie de condiciones clínicas y paraclínicas en su evolución hasta la edad media de la vida. El seguimiento se extendió hasta 2011, cuando los participantes tenían entre 37 y 49 años. El análisis que presentamos se refiere a un subgrupo de 2.631 participantes (el 54% mujeres) en quienes hubo al menos 3 determinaciones de IMC: una al momento de la inclusión, una la última visita en 2001, 2007 o 2011, y una entre ambas. Se tomó como punto final la aparición de diabetes tipo 2, de hipertensión

arterial, de dislipemia y el grosor medio intimal medido en 2001 y 2007. Se definió sobrepeso a un IMC entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup> y obesidad a un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.

En promedio los participantes tuvieron 5,4 mediciones de IMC desde la primera hasta la última. En base a los resultados se pudieron definir 6 cursos de evolución o trayectorias estadísticamente diferentes entre sí. El grupo 1 (55,2%) correspondió a los que siempre tuvieron IMC normal. El grupo 3 (33,4%) a los que a los que progresivamente fueron incrementando el IMC hasta llegar a sobrepeso en la adultez. El grupo 4 (4,2%) a los que aumentaron su IMC rápidamente en los inicios de la adultez y llegaron a obesos en la edad media. El grupo 5 (4,3%) a los que ya presentaban sobrepeso en la infancia y adolescencia y alrededor de los 20 años se tornaron establemente obesos. El grupo 6 (1,2%) a los que ya eran obesos en la infancia y llegaron a ser aún más obesos (IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>) en la adultez. Dejamos para el final al grupo 2 (1,6%) porque correspondió a los que partiendo de una condición de sobrepeso u obesidad en la infancia, llegaron a, o consolidaron su obesidad hacia los 25 años pero luego la revirtieron alcanzando un IMC normal en la adultez.

Considerando una prevalencia global de 54% de mujeres y 46% de hombres, hubo sobrerrepresentación de mujeres en el grupo 1 (63%) y de hombres en el grupo 3 (60%). En el seguimiento y tomando como referencia al grupo 1, los grupos 3 a 6 tuvieron significativamente mayor riesgo (ajustado por historia familiar, nivel socioeconómico en la adultez y actividad física) de presentar, llegados a la vida adulta, diabetes, hipertensión, dislipemia y un grosor medio intimal elevado. No hubo ese incremento significativo de riesgo para el grupo 2, excepto en lo referido al aumento del grosor medio intimal. La probabilidad de presentar en la evolución al menos alguno de estos puntos finales creció progresivamente del 20% en el grupo 1 al 70% en el grupo 6. Un análisis más fino de los hallazgos demostró que el riesgo de desarrollar diabetes fue mayor cuando la obesidad se exacerba en la adultez (grupos 4 y 6) que cuando se alcanza en la adolescencia y luego permanece estable (grupo 5). El riesgo de hipertensión se vinculó con la cantidad de años en que se presentó sobrepeso u obesidad. El riesgo de dislipemia en cambio fue similar en todas las categorías que cursaron con exceso de peso (grupos 3 a 6).

*Este análisis longitudinal sumamente detallado ilustra la relación temporal que existe entre el sobrepeso y la obesidad y la aparición de las entidades relacionadas. Confirma la enorme influencia que el exceso de peso ejerce desde la infancia y la adolescencia. Solo así se explica el riesgo más de 3 veces mayor de presentar engrosamiento medio intimal en el grupo 2, aquel que normaliza su IMC en la adultez. Pero demuestra por otra parte que una conducta dirigida a volver a condiciones normales sirve para disminuir sensiblemente el riesgo de presentar factores mayores de riesgo cardiovascular, hasta hacerlo casi indistinguible del de aquellos que cursan toda su vida con peso normal. Un*

*estudio similar con mayor cantidad de participantes, que hiciera hincapié en la distribución de la grasa corporal y en indicadores más precisos de alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono podría sin duda refinar aún más las conclusiones del presente y llegar a mayor profundidad en la relación entre obesidad, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular. Pero más allá del tema tratado en particular, podemos extraer una enseñanza general de lo presentado: el enorme valor de un registro prospectivamente diseñado de largo aliento, con objetivos claros y la decisión de llevarlo a cabo.*

### **Capacidad funcional y riesgo de complicaciones en el posoperatorio de cirugía no cardíaca.**

Wijeyesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, Abbott TEF, Torres E, Ambosta A et al. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. **Lancet** 2018;391:2631-40. <http://doi.org/gdtsd5>

La determinación del riesgo quirúrgico depende fuertemente de la capacidad funcional del paciente. Hay diferentes maneras de definirla. La más usual es una valoración subjetiva llevada a cabo antes del procedimiento por un cardiólogo, clínico o anestesiista de acuerdo con las respuestas a un interrogatorio no estructurado. Como alternativa se puede plantear el uso de un cuestionario definido y validado, o directamente la realización de un test de esfuerzo con una determinación objetiva de la capacidad funcional. No está claro cuál es el mejor abordaje.

El estudio multicéntrico METS se llevó a cabo entre 2013 y 2016 en 25 hospitales (5 en Canadá, 7 en el Reino Unido, 10 en Australia y 3 en Nueva Zelanda). Incluyó pacientes de 40 o más años de edad, que debieran someterse a una cirugía electiva no cardíaca con requerimiento de al menos una noche de internación y que tuvieran por lo menos un factor de riesgo para una complicación cardíaca o un factor de riesgo para enfermedad coronaria. Los pacientes fueron entrevistados por un anestesiista que definió subjetivamente su capacidad funcional de acuerdo al interrogatorio, clasificándola como pobre cuando se estimó una capacidad (< 4 METS) moderada (cuando se estimó una capacidad entre 4 y 10 METS), o buena (cuando se supuso una capacidad > 10 METS).

Además se administró a los pacientes el cuestionario DASI, que incluye una serie de preguntas acerca de su capacidad de realizar actividades de distinta intensidad, desde las elementales de auto cuidado (bañarse, comer, etc.) hasta las más demandantes (como realizar actividades pesadas en torno a la casa, participar de deportes extenuantes, correr cortas distancias, etc.) Cada una de estas preguntas se responde sí o no, y a cada respuesta afirmativa corresponde un puntaje, creciente cuanto más exigente es la actividad. El puntaje máximo es 58,2. Por otra parte se llevó a cabo un test cardiopulmonar (TC) con determinación de consumo de oxígeno en cicloergómetro, como forma de determi-

nar objetivamente la capacidad de esfuerzo y se midió en todos los pacientes el valor plasmático de NT pro BNP. Luego de la cirugía se realizó en los pacientes un ECG diario y se midió troponina y creatinina hasta el tercer día o el alta.

El punto final primario del estudio fue la incidencia de muerte o infarto agudo de miocardio (IAM) en los primeros 30 días después de la cirugía. El punto final secundario fue muerte al año. Se determinó además la incidencia de injuria miocárdica a 30 días en base a la elevación de la troponina por encima del percentilo 99, y la ocurrencia de complicaciones posoperatorias graves o fatales.

Fueron incluidos en el análisis 1.401 pacientes en quienes se realizó el TC, con una mediana de 9 días antes de la cirugía. La mediana de edad fue de 65 años y el 61% eran hombres. Tenía antecedente de hipertensión arterial el 56%, de diabetes el 19% y de enfermedad coronaria el 12%. Estaba medicado con inhibidores-antagonistas del sistema renina angiotensina el 38%, con aspirina el 24% y con betabloqueantes el 17%.

Respecto de las valoraciones previas a la cirugía, en un 8% de los casos se consideró subjetivamente que la capacidad funcional era pobre (< 4 METS). El consumo de oxígeno medio fue de  $19,2 \pm 6,5$  ml/kg/min, y un 16% presentó un consumo máximo < 14 ml/kg/min, correspondiente a < 4 METS. La valoración subjetiva tuvo una sensibilidad de solo 19,2% y una especificidad de 94,7% para predecir un consumo de oxígeno < 14 ml/kg/min. Si bien hubo asociación estadísticamente significativa entre las distintas valoraciones los coeficientes de correlación entre ellos fueron pobres. Así, entre el consumo de oxígeno y el puntaje en el cuestionario DASI, el coeficiente de Spearman fue de solo 0,43. Más pobre fue aún la correlación negativa del consumo de oxígeno y el puntaje DASI con los valores de NT pro BNP (coeficientes de -0,21 y -0,25 respectivamente). La valoración subjetiva tendió a mostrar peores valores del cuestionario y el test cardiopulmonar cuanto peor la capacidad supuesta, pero hubo mucha variación en cada estrato.

La cirugía que se llevó a cabo fue intra o retro peritoneal en el 33% de los casos, urológica o ginecológica en el 30%, ortopédica en el 24% y en otras localizaciones en el resto. Se empleó anestesia general en el 54%, local en el 31% y combinada en el 15% restante. El punto final primario ocurrió en el 2%, y el secundario en el 3% de los casos. En el 13% hubo muerte o injuria miocárdica en los primeros 30 días. Respecto de la capacidad predictiva de cada una de las valoraciones, en un modelo ajustado por edad, sexo y cirugía de alto riesgo: a) la valoración subjetiva no predijo ninguno de los eventos de interés; b) el consumo de oxígeno bajo solo predijo complicaciones moderadas o graves, pero no los puntos finales primario o secundario; c) el puntaje DASI mostró asociación estadística con el punto final primario y con la incidencia de muerte o injuria miocárdica a 30 días; d) el NT pro BNP mostró asociación con la incidencia de muerte o injuria miocárdica a 30 días y con la muerte al año.

*Este estudio demuestra claramente que la valoración subjetiva de la capacidad de esfuerzo no tiene asociación confiable con determinaciones objetivas de la misma, e incluso con valoraciones más estructuradas como el cuestionario DASI. En lo que hace a la capacidad pronóstica de eventos duros (muerte o IAM) ni la valoración subjetiva ni el consumo de oxígeno rinden adecuadamente. El consumo de oxígeno disminuido señala mayor riesgo de complicaciones, pero no las cardiovasculares (sí pulmonares, infecciosas, reoperación). Tal vez eso se vincule con que el tratamiento de la patología cardiovascular ha mejorado mucho desde la realización de los estudios que evaluaron su capacidad predictiva de eventos mayores. En cambio el cuestionario estructurado aparece como una herramienta confiable. Por qué el cuestionario sí y la determinación objetiva no, no termina sin embargo de quedar claro.*

*Algunas limitaciones deben mencionarse. Solo un 27% de los pacientes potencialmente elegibles aceptó participar del estudio, abriendo dudas sobre la validez externa de los hallazgos. Ninguno de los modelos predictivos desarrollados alcanzó un área ROC > 0,74, lo que indica que al menos 1 de cada 4 veces la discriminación adecuada de quién presentará un evento será errónea. Debe tenerse en cuenta que la asociación entre las distintas formas de valorar la capacidad de esfuerzo fue estadísticamente significativa, pero clínicamente pobre.*

*De este estudio se desprende que la valoración subjetiva de la capacidad funcional no es confiable para definir riesgo quirúrgico, pero no es la capacidad funcional lo único que influye en el pronóstico de una cirugía. Condiciones basales, enfermedades acompañantes, antecedentes cardiovasculares, el tipo de procedimiento, son fuertes condicionantes de la evolución. El estudio multicéntrico VISION, con 15.133 pacientes > 45 años sometidos a cirugía no cardíaca, encontró 11 predictores independientes de muerte a 30 días: edad, enfermedad coronaria reciente de alto riesgo, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, cáncer activo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirugía de urgencia o emergencia, cirugía general o vascular mayor, neurocirugía mayor. Invitamos a los lectores a leer el Consenso de evaluación de riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca de la SAC (Rev Argent Cardiol 2016; 84: supl 1) que presenta una completa y metodológicamente intachable revisión y sugerencia de toma de conducta sobre el tema.*

### **Hábitos saludables aseguran una vida mucho más larga. Evidencia de dos estudios de cohorte con más de 120.000 participantes**

Li Y, Pan A, Wang DD, Liu X, Dhana K, Franco OH, et al. Impact of Healthy Lifestyle Factors on Life Expectancies in the US Population. **Circulation** 2018; **138:345-55**. <http://doi.org/gddh65>

En forma repetida, grandes estudios de cohorte han señalado que un estilo de vida saludable se asocia a

mayor expectativa de vida. Un metaanálisis de 15 estudios en 17 países, con 531.804 participantes y un seguimiento medio de 13,2 años señaló que el 60% de las muertes prematuras se pueden atribuir al tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la inactividad física, una dieta no saludable y la obesidad. Estudios llevados a cabo en países europeos, Canadá y Japón sugieren una ganancia potencial en la expectativa de vida de hasta 18 años con el cambio de hábitos. Una publicación reciente confirma el valor del estilo de vida saludable y cuantifica el efecto esperado de adoptarlo sobre la expectativa de vida en Estados Unidos

El análisis tomó en cuenta los datos de dos estudios prospectivos de cohorte: a) el NHS, que comenzó en 1976 e incluyó 121.700 enfermeras entre 30 y 55 años de edad, que contestaron al inicio un cuestionario referido a información médica, estilo de vida y variables relacionadas. En 1980 92.468 enfermeras respondieron también un cuestionario sobre hábitos alimentarios. Nuevos cuestionarios fueron administrados cada 2 a 4 años, referidos a hábito tabáquico, actividad física, dieta, consumo de aspirina, vitaminas, reemplazo hormonal, etc. b) el HPFS, que incluyó en 1986 51.529 varones dedicados a distintas ramas de la salud (dentistas, optometristas, podólogos, veterinarios, farmacéuticos) de 40 a 75 años que respondieron cuestionarios análogos a los del estudio anterior. Ambos estudios tuvieron seguimiento hasta 2014.

Por otra parte, se emplearon datos de la encuesta NHANES para definir la distribución en la población estadounidense adulta de variables relacionadas con el estado de salud: dieta, índice de masa corporal (IMC), consumo de alcohol, tabaquismo y actividad física. Estas 5 variables fueron utilizadas para construir un score de bajo riesgo de eventos fatales, de todas las causas, cardiovasculares o por cáncer. Cada una de las variables fue dicotomizada en bajo y no bajo riesgo. En base a un score previamente validado de dieta saludable, se definió como dieta de bajo riesgo a encontrarse dentro del 40% más alto de valores del mismo. Para tabaquismo se definió como bajo riesgo no fumar; para actividad física una actividad al menos moderada, > 30 minutos diarios; para consumo de alcohol, uno de 5 a 15 g/d en la mujer y 5 a 30 g/d en los hombres; y para el IMC fue bajo riesgo encontrarse entre 18,5 y 24,9 kg/m<sup>2</sup>. En cada caso, se adjudicó 1 punto a bajo riesgo y 0 a riesgo no bajo, de manera que el score asumió para cada individuo valores entre 0 y 5. Cuanto más alto el puntaje, más saludable el estilo de vida y menor el riesgo estimado de eventos. Se excluyó de este análisis a los que reportaron consumo calórico muy bajo (< 500 cal/d en mujeres, y < 800 cal/d en hombres), o muy alto (> 3.500 cal/d y > 4.200 cal/d respectivamente), o que tenían un IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>. Fueron incluidos entonces 78.865 mujeres y 44.354 hombres. Se emplearon los datos de la encuesta NHANES para estimar la distribución del score de bajo riesgo en la población adulta y estadísticas vitales del CDC para definir la tasa de mortalidad específica por edad. De la

combinación de todos estos datos surgió la expectativa de vida asociada con diferentes categorías de cada una de las variables, y con cada valor del score.

La mediana de seguimiento fue de 34 años en las mujeres y 27 años en los hombres. En el estudio NHS el 6,6% de las participantes tenía score 0, el 24,3% score 1, el 34% score 2, el 24,8% score 3, el 9,1 % score 4 y solo el 1,2% score 5. En el estudio HPFS las cifras correspondientes fueron 9,9%, 27,4%, 31,9%, 21,1%, 8,3% y 1,5%. Notemos la escasa proporción de participantes con puntaje elevado en ambos estudios. Cada componente del puntaje presente (valor 1) se asoció a menor riesgo de mortalidad total, cardiovascular y por cáncer. Aquellos con puntaje 5, comparados con el resto de los participantes, presentaron un HR de 0,39 (IC 95% 0,33-0,46) para mortalidad total, 0,48 (IC 95% 0,37-0,63) para mortalidad por cáncer, y 0,28 (IC 95% 0,19-0,42) para mortalidad cardiovascular. Y la comparación de aquellos con puntaje 5 respecto del puntaje 0 arrojó HR de 0,26 (IC 95% 0,22-0,31), 0,35 (IC 95% 0,27-0,45) y 0,18 (IC 95% 0,12-0,26) respectivamente. El riesgo atribuible poblacional (qué proporción de la mortalidad en la población puede atribuirse a un factor) de no adherir a los 5 marcadores de estilo de vida saludable fue 60,7% para la mortalidad total, 51,7% para la mortalidad por cáncer y 71,7% para la mortalidad cardiovascular. A los 50 años la expectativa de vida para una mujer con puntaje 0 se calculó en 29 años, y para una mujer con puntaje 5 en 43 años, implicando una ganancia de 14 años. En el caso de un hombre de 50 años las cifras correspondientes fueron 25,5 y 37,6 años respectivamente, (ganancia de 12,1 años). En mujeres y hombres el 30,8% y el 34,1% de esa ganancia fue atribuible a disminución de la muerte cardiovascular; y entre el 21% y el 23% a disminución de la muerte por cáncer respectivamente.

*Este análisis es impactante por la metodología puesta en juego, el número de participantes y la extensión del seguimiento. Señala cómo la enfermedad cardiovascular y el cáncer comparten algunos factores que favorecen su aparición. Ilustra claramente la importancia de la dieta, la actividad física y evitar hábitos perjudiciales en la determinación de la expectativa de vida. La ganancia calculada supera por mucho a la esperable con cualquier tratamiento farmacológico. Pese a ello, hace evidente que la mayor parte de la población tiene un estilo de vida poco sano. Si bien los datos iniciales de los estudios considerados datan de hace más de 30 años, otros mucho más recientes en Estados Unidos (2001-2006), confirman una adherencia a un estilo de vida saludable de menos del 10% de la población. Si bien ha disminuido el consumo tabáquico, la dieta solo ha experimentado mínimos cambios, ha crecido la obesidad y disminuido la actividad física regular. ¿Se debe hacer hincapié solamente en el comportamiento individual? Seguramente no. El entorno, las condiciones socioeconómicas y laborales, la disponibilidad de tiempo protegido para hacer actividad física, el acceso económico a alimentos más saludables, todo ello juega un rol claro. Estamos hablando de una afección social,*

*que podrá modificarse con políticas preventivas de gran escala.*

### **¿Es o no la obesidad un factor determinante de peor pronóstico? La importancia de la forma de definirla.**

Iliodromiti S, Celis-Morales CA, Lyall DM, Anderson J, Gray SR, Mackay DF, et al. The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. **Eur Heart J** 2018;**39**:1514-20. <http://doi.org/gdjk65>

Si bien es habitual remarcar el efecto pronóstico adverso del sobrepeso y la obesidad, un cuerpo importante de información sugiere que en muchas circunstancias se da el fenómeno opuesto. La presencia de una “paradoja de la obesidad” (mejor pronóstico en los obesos que en los que tienen sobrepeso, y mejor pronóstico en estos que en los que tienen peso normal) se ha documentado en el contexto de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica, de los síndromes coronarios agudos, la hipertensión, la fibrilación auricular, etc. Y eso solo por hablar de condiciones cardiovasculares. Hay información similar en pacientes con insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasias, etc. Y hay también datos que sugieren el mismo fenómeno incluso en personas presuntamente sanas. Todo ello lleva a discutir el rol del exceso de peso y su verdadero significado. En la inmensa mayoría de los casos la definición de obesidad pasa por la determinación del índice de masa corporal (IMC): un valor entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup> señala sobrepeso, uno igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup> implica obesidad. Pero hay otras formas de determinar un exceso de tejido adiposo: el perímetro de cintura (PC), el índice cintura cadera (ICC), el índice cintura altura (ICA), el porcentaje de grasa corporal total (PGCT). Un estudio de cohorte británico contribuye a aclarar el fenómeno descripto.

El estudio UK Biobank reclutó, entre 2006 y 2010, 502.664 participantes entre 40 y 69 años. De todos ellos se dispuso de datos de la historia clínica, examen físico y datos de laboratorio, así como de determinación de la composición corporal por bioimpedancia. El seguimiento se extendió hasta mediados de 2015. Del presente análisis se excluyó a los participantes con enfermedad cardiovascular ya diagnosticada, y a aquellos de que no fueran de raza blanca. Ello delimitó una cohorte de 296.535 participantes (58% mujeres) con un seguimiento mediano de 5 años. El punto final primario del estudio fue la incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en hombres (5,7%) y mujeres (3,3%).

En un análisis detallado de la influencia del sobrepeso y la obesidad sobre el pronóstico se consideró como valor de referencia un IMC de 22 kg/m<sup>2</sup>. Se definió como valores de referencia del PC, el ICC, el ICA y el PGCT a aquellos que por regresión correspondieran al IMC citado. Los valores correspondientes en mujeres y hombres a un IMC de 22 kg/m<sup>2</sup> fueron de 74 y 83 cm

para el PC, 0,78 y 0,88 para el ICC, 0,38 y 0,42 para el ICA y 30% y 18% para el PGCT respectivamente. Se ajustó el valor pronóstico de cada marcador según la presencia de tabaquismo y comorbilidades.

En el caso del IMC la relación con eventos cardiovasculares se expresó en una curva en J: hubo alto riesgo para valores  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ , el menor riesgo correspondió a valores entre  $22 \text{ y } 23 \text{ kg/m}^2$  y luego el riesgo fue aumentando progresivamente hasta los  $35 \text{ kg/m}^2$  en los hombres y  $45 \text{ kg/m}^2$  en las mujeres. En los hombres no fumadores sin comorbilidades el riesgo asociado a bajo IMC desapareció. El resto de los marcadores en cambio mostró una relación progresivamente creciente con el riesgo de eventos fatales y no fatales desde los valores más bajos de cada determinación, sin verificarse para ninguno de ellos curva en J. El ajuste por tabaquismo y comorbilidades no alteró en estos casos las asociaciones descriptas con eventos. La asociación lineal del IMC con los otros marcadores fue variable, con un coeficiente  $r$  de 0,43 para el ICC hasta 0,83 para el ICA.

*La asociación de valores bajos de IMC con eventos encuentra aquí una explicación: hay factores confundidores que la justifican. Los fumadores son más delgados que los no fumadores; los que presentan diversas patologías no cardiovasculares (enfermedades reumatológicas o inflamatorias) tienden a perder masa muscular más que grasa, y tienen también mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Ello explica entonces por qué el IMC (que expresa masa grasa y masa magra) puede asociarse con alta tasa de eventos cardiovasculares cuando es bajo: ello ocurre si eso se debe a hábitos o patologías vinculados con el bajo IMC, pero también con afección cardiovascular. Si se ajusta por dichos factores, el bajo IMC ya no es más un predictor de enfermedad cardiovascular. La adiposidad evaluada por otros marcadores no sujetos a estos factores confundidores, en cambio, no presenta este fenómeno, y resulta que cuanto más baja mejor. Una buena razón para promover la dieta sana y la actividad física regular y no descansar al evaluar a nuestros pacientes exclusivamente en el IMC.*

### **Debemos abandonar el empleo de adrenalina en el manejo de los pacientes con shock cardiogénico**

Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:173-82. 10.1016/j.jacc.2018.04.051

En el tratamiento del shock cardiogénico (SC) el empleo de drogas vasoactivas juega un rol central. Los vasopresores (fundamentalmente dopamina, noradrenalina y adrenalina, y en menor medida fenilefrina y vasopresina) son utilizados en hasta el 90% de los casos, con el objeto de incrementar la presión arterial, y, de esa manera, el flujo de sangre y nutrientes a la periferia. La indicación de estos agentes se basa sobre todo en criterios empíricos y la opinión de expertos, ya que abundan los estudios aleatorizados que hayan

comparado sus efectos en este contexto. Tan solo en un estudio aleatorizado que comparó dopamina con noradrenalina, en el subgrupo de pacientes con SC se constató exceso de arritmia y tendencia a mayor mortalidad en la rama dopamina, por lo que el uso de esta droga ha disminuido. Adrenalina y noradrenalina quedan como drogas de referencia, cada una con sus ventajas y desventajas. La adrenalina genera un aumento mayor del índice cardíaco, pero es más termogénica y por lo tanto induce mayor aumento del consumo miocárdico de oxígeno. Un estudio multicéntrico llevado a cabo en 9 unidades de cuidados intensivos en Francia acaba de publicarse, echando un poco más de luz sobre las diferencias entre ambas drogas.

Se llevó a cabo entre 2011 y 2016. Incluyó pacientes con SC definido a la manera usual, por la presencia de tensión arterial sistólica (TAS)  $< 90 \text{ mm Hg}$  o media (TAM)  $< 65 \text{ mm Hg}$ , con manifestaciones clínicas de hipoperfusión, un índice cardíaco  $< 2,2 \text{ l/min/m}^2$  y una presión de enclavamiento  $> 15 \text{ mm Hg}$ . El SC debía ser secundario a un infarto agudo de miocardio, con revascularización temprana con angioplastia. Todos los pacientes debían tener colocado un catéter de Swan Ganz. Todos fueron tratados inicialmente con un vasopresor en forma abierta y asignados aleatoriamente con un esquema doble ciego a tratamiento con adrenalina o noradrenalina. A medida que la TAM aumentaba se iba disminuyendo hasta cerrar la infusión del vasopresor administrado en forma abierta, manteniendo la infusión de la droga en estudio. Ambas drogas fueron aumentadas en dosis de  $0,02 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$  hasta lograr una TAM de 65 a 70 mm Hg. En las horas 0, 2, 4, 6, 12, 24, 48 y 72 desde la randomización fueron medidas variables clínicas, hemodinámicas ecocardiográficas y de laboratorio vinculadas con el cuadro de referencia. El punto final primario de efectividad fue el incremento del índice cardíaco.

Cuando habían sido incluidos 57 pacientes, con una fracción de eyección ventricular izquierda promedio de 34%, 56 en asistencia respiratoria mecánica, el estudio fue suspendido al verificarse en la rama adrenalina ( $n = 27$ ) un exceso notable de SC refractario. Este punto final no había sido considerado en el protocolo inicial, pero el examen de la evolución de los pacientes llevó a definirlo como aquel SC con empeoramiento progresivo del cuadro clínico, aumento de los niveles de lactato y deterioro agudo de la función de otros órganos (hígado, riñón) pese al empleo de adrenalina o noradrenalina en dosis  $> 1 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$ , o de dobutamina (empleada en ambas ramas en el 67% de los casos) en dosis  $> 10 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$ , y/o necesidad de implante de balón de contrapulsación e hipotensión sostenida pese a presiones de lleno adecuadas. La incidencia de SC refractario fue de 37% en la rama adrenalina frente a 7% en la rama noradrenalina ( $p = 0,008$ ). Paralelamente se verificó una tendencia a exceso de mortalidad a 7 días (30% vs 10%) y 28 días (48% vs 27%), aunque a dos meses la diferencia se hizo menos evidente (52% vs 37%,  $p = 0,25$ ). Como correlato, hubo con adrenalina un

aumento mayor de la frecuencia cardíaca, el doble producto (frecuencia cardíaca x TAS), la producción de ácido láctico y la incidencia de acidosis metabólica, todos con  $p < 0.05$ . No hubo en cambio diferencia en las dosis media y máxima de ambas drogas, los cambios en tensión arterial u otras determinaciones hemodinámicas. En cuanto al punto final primario, excepto por cierta superioridad parcial en las horas 2 y 4 a favor de la adrenalina, no hubo diferencia significativa entre ambas drogas.

*La diferencia más notable entre la adrenalina y la noradrenalina es que la primera estimula a los receptores  $\beta_2$  (ambas drogas son agonistas de los receptores  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\beta_1$ ). Hasta el 30% de los receptores  $\beta$  miocárdicos son  $\beta_2$ ; el estímulo de los receptores  $\beta$  auriculares genera aumento de la frecuencia cardíaca. De allí que el estímulo específico de los receptores  $\beta_2$  auriculares por parte de la adrenalina lleva a un aumento mayor de la frecuencia cardíaca, y por ende del consumo miocárdico de oxígeno. Esto explica, en un estado de aporte de oxígeno disminuido como es el shock, por la presencia de enfermedad coronaria (la mayor parte de los pacientes con SC tienen enfermedad de múltiples vasos) y caída de la presión de perfusión coronaria, una exacerbación de la isquemia y por ende fenómenos de anaerobiosis con aumento en la producción de acidosis láctica y por ello caída de la eficiencia contráctil. De hecho el índice cardíaco fue el mismo pero a expensas de mayor frecuencia cardíaca en la rama adrenalina. Al efecto perjudicial a nivel cardíaco puede sumarse un postulado efecto deletéreo sobre la microcirculación en distintos órganos y sistemas, entre ellos el lecho renal. Un metaanálisis de datos individuales recientemente publicado (Intensive Care Med 2018; 44:847-856) apunta en el mismo sentido y va incluso más allá: considerando 16 estudios observacionales con 2.583 pacientes, señala que en el tratamiento del SC, el uso de adrenalina en comparación con otros regímenes de inotrópicos y vasodilatadores se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad de entre 3 y 4 veces.*

### **Importancia del score de calcio coronario para predecir eventos ateroscleróticos a 10 años. Un análisis del estudio MESA**

Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J* 2018;**39**:2401-8. <http://doi.org/cszt>

La determinación de la presencia de calcio en las arterias coronarias y su cuantificación en el score de calcio coronario (SCC) ha demostrado valor pronóstico de eventos de ese origen en estudios llevados a cabo en población predominantemente blanca en períodos de seguimiento variable. Una publicación reciente del estudio multicéntrico MESA expande en distintos sentidos el valor predictivo del score.

El estudio MESA fue un estudio de cohorte que incluyó 6.814 personas de diversas etnias (38% blan-

cos, 28% negros, 22% hispanos, 12% chinos), libres de enfermedad cardiovascular, de 45 a 84 años de edad, reclutadas en 6 localidades de los Estados Unidos de América. La visita inicial tuvo lugar entre 2000 y 2002, y se recabaron datos clínicos, antropométricos y de laboratorio. Se llevó a cabo también una tomografía coronaria que permitió definir la presencia de calcio coronario y adjudicar a cada participante su SCC medido en unidades Agatston (0 si ausente, y valores mayores cuanto mayor la presencia de CC). La edad media de los participantes fue de 62 años, y se demostró la presencia de CC en un porcentaje variable según la etnia, desde 43,5% en los de raza negra hasta el 57% en los de raza blanca. El punto final primario del análisis que presentamos fue la incidencia del primer evento característico de enfermedad aterosclerótica: infarto agudo de miocardio (IAM) definido o probable, paro cardíaco resucitado, enfermedad coronaria fatal, accidente cerebrovascular fatal o no fatal, otra causa de muerte atribuida a aterosclerosis o a enfermedad cardiovascular. SE consideraron 4 categorías de SCC: 0, 1 a 100, 101 a 300 y > 300. El seguimiento mediano fue de 11,1 años, y se evaluó la relación del SCC con la incidencia de eventos.

Valores progresivamente crecientes del SCC se asociaron a incidencia cada vez mayor de eventos ateroscleróticos, en general y considerando solo los de mayor gravedad. Para aquellos con score 0, el riesgo de eventos a 10 años osciló entre 1,3% y 5,6%; para aquellos con score > 300, a cifras entre 13,1% y 25,6%. La asociación del SCC con la incidencia de eventos se mantuvo consistentemente ajustando por edad, sexo, raza o etnia, nivel educativo y empleo o no de medicación hipolipemiente. A 10 años, aquellos con un score > 100 tuvieron un riesgo de eventos > 7,5%.

*Este estudio expande y consolida el conocimiento que tenemos sobre la utilidad del SCC. Confirma el muy bajo riesgo asociado a la ausencia de calcificación coronaria, tal como señalaron otros estudios de cohorte. Demuestra que ya con valores mayores de 100 es esperable un riesgo para el que se recomienda la administración de estatinas, cuando publicaciones previas consideraban un valor de 300. Extiende la capacidad predictiva a eventos ateroscleróticos en general, más allá de los coronarios o cardiovasculares, porque el CC expresa enfermedad sistémica, no local. Y demuestra su utilidad en diferentes razas o etnias. La determinación del SCC se ha recomendado con mayor fuerza en los pacientes de riesgo intermedio. Así lo indican guías de práctica internacional y la actualización del consenso de prevención cardiovascular SAC de 2016. Hubiera sido interesante encontrar en la publicación que comentamos un análisis según el riesgo basal, o que cuantificara la ganancia en la capacidad predictiva al sumar el valor del SCC a los factores de riesgo tradicionales. Queda para el final una pregunta que ya habíamos formulado al referirnos a un subestudio del estudio PESA, que demostró la presencia de aterosclerosis subclínica en casi el 40% de individuos con perfil óptimo de factores de riesgo: ¿reemplazarán las imágenes a la valoración clínica a la hora de definir riesgo?*