

Cese de la doble antiagregación plaquetaria en pacientes con *stent* y la influencia del contexto en la incidencia de complicaciones: Registro PARIS

Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzembichler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013;382:1714-22. <http://doi.org/f2nzdq>

La doble antiagregación plaquetaria (DAP) con aspirina y un inhibidor de los receptores P2Y₁₂ es la regla tras la angioplastia coronaria (AC) con implante de un *stent*. Si bien el cese de la DAP antes de lo indicado se asocia con riesgo incrementado de eventos cardiovasculares, no está claro si es igual en cualquier contexto, y si es constante a lo largo del tiempo. El Registro PARIS (en 15 centros de los Estados Unidos y Europa, desde julio de 2009 hasta diciembre de 2010) buscó responder estas preguntas. Incluyó prospectivamente a todos los pacientes sometidos a AC con implante exitoso de *stent* en al menos una arteria y dados de alta con DAP. Se definieron tres modalidades de cese de DAP en el seguimiento: a) *discontinuación*: cese indicado por el médico tratante por entender que ya no era necesaria, b) *interrupción*: cese temporario por necesidad de llevar a cabo una cirugía, con reinstitución dentro de los 14 días y c) *disrupción*: cese debido a sangrado o no adherencia. El cese se clasificó en breve (≤ 5 días), temporario (6-30 días) o permanente (> 30 días). Como un paciente podía presentar más de una modalidad de abandono, los episodios no fueron mutuamente excluyentes. Fue punto final primario un compuesto de muerte cardíaca, trombosis del *stent*, infarto de miocardio y nueva revascularización del vaso tratado.

Se incluyeron 5.018 pacientes. El 83% recibió *stent* con drogas (SLD, 70% de segunda generación). La incidencia acumulativa a 1 y 2 años de cese de cualquier tipo fue del 23,3% y 57,3%, para la discontinuación fue del 11,5% y 40,8% (en el 87% de los casos solo se suspendió la tienopiridina), para la disrupción fue del 9,8% y 14,4% (en la mitad de los casos se suspendieron ambas drogas) y para la interrupción, del 4,6% y 10,5% (en el 70% de los casos con suspensión de ambos antiagregantes). El cese fue menos frecuente en los más jóvenes, en los que tenían antecedente de infarto o algún procedimiento de revascularización, y en los que recibieron SLD. La incidencia del punto final primario fue del 11,5% a los 2 años (la mayor parte debida a revascularización repetida). Tomando como referencia el grupo sin ningún cese de la DAP, la discontinuación se asoció con disminución del riesgo (especialmente por reducción de nueva revascularización), la interrupción con una tendencia a exceso de riesgo (por aumento de nueva revascularización, pero no de eventos más relevantes) y la disrupción claramente con exceso de riesgo (con aumento significativo de infarto, trombosis del *stent* y

muerte cardíaca). Para cualquier tipo de cese, el riesgo de eventos fue mayor en los primeros 6 meses. El riesgo asociado con la disrupción fue claramente mayor en los primeros 7 días y luego se fue atenuando. Ahora bien, la mayoría de los eventos en términos absolutos ocurrió en el grupo que no tuvo ningún episodio de cese (64% de los infartos, 68% de las muertes cardíacas, 80% de las trombosis del *stent*).

Los datos del registro PARIS sugieren que en la asociación entre cese de la DAP y eventos tienen un papel importante el motivo, la situación y el momento. Por tratarse de datos observacionales, sin asignación aleatorizada de conductas, con riesgo alto de fenómenos confundidores que expliquen al menos parcialmente las diferencias, y por ser el número de eventos bajo, no pueden sacarse conclusiones definitivas. Y respecto de la pertinencia de la clasificación empleada: ¿es correcto englobar bajo la denominación de disrupción el cese por sangrado y no adherencia, cuando es de suponer en el primer caso activación de fenómenos protrombóticos y en el segundo no?

Falta de sustento para el uso de rutina del balón de contrapulsación en el infarto de miocardio complicado con *shock* cardiogénico. Resultados alejados del estudio IABP-SHOCK II

Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;382:1638-45. <http://doi.org/f2nthm>

La mortalidad del infarto agudo de miocardio complicado con *shock* cardiogénico (IAMSC) es alta. Diferentes registros sugerían que el empleo de balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo) se asociaba con mejor evolución, y las guías de práctica consideraban su uso una indicación clase I, aunque las más recientes bajaron la fuerza de la indicación a IIa o IIb. En consonancia con este cambio, el único estudio aleatorizado de grandes dimensiones, el IABP-SHOCK II, publicado en 2012, no evidenció mejora pronóstica a los 30 días con el uso del BCIAo. El estudio incluyó pacientes con IAMSC en los que estuviera planeada una revascularización precoz. El *shock* cardiogénico (SC) no debía ser ocasionado por complicaciones mecánicas. Se incluyeron 600 pacientes, que se adjudicaron aleatoriamente dentro de las 12 horas del SC en relación 1:1 a BCIAo o control. Tenían medianas de edad de 70 años y de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) del 35%. En el 95,6% se realizó angioplastia primaria. La mortalidad a los 30 días fue del 39,7% con BCIAo y del 41,3% en el grupo control. Quedaba, sin embargo, la posibilidad de que el pronóstico alejado fuera diferente. Recientemente se publicaron los datos de seguimiento a 12 meses, que pasamos a comentar.

Considerando los 595 pacientes con datos disponibles, la mortalidad al año fue del 51,8% con BCIAo y del 51,4% en el grupo control ($p = ns$). Fueron predictores independientes de mortalidad la edad, la historia de accidente cerebrovascular, el bloqueo de rama izquierda y parámetros vinculados con el SC (oliguria, acidosis, obnubilación, valores elevados de creatinina y ácido láctico). No hubo diferencia en la incidencia de revascularización repetida (20% vs. 22%), y, en forma inesperada, tendencia a mayor riesgo de re-IAM: 9% vs. 3% ($p = 0,05$).

No se contó con datos de la FEVI al año. En el 88% de los pacientes que sobrevivieron a los 12 meses se pudo determinar la clase funcional y que el 92% de ellos estaban en CF I-II.

El estudio IABP-SHOCK II demuestra que en el IAMSC, tras un riesgo inicial muy alto (mortalidad a los 30 días de aproximadamente el 40%, en pacientes revascularizados en forma precoz), en el resto del año la mortalidad sigue siendo elevada (cerca al 20% en los que sobreviven al primer mes, para redondear, poco más del 50% a los 12 meses). Se extienden al año los hallazgos a los 30 días: el BCIAo no mejora el pronóstico del IAMSC. Ahora bien, podemos formular un reparo: un paciente es incluido en un estudio aleatorizado, cuando a juicio del médico tratante es inicialmente indistinto que reciba uno u otro tratamiento. Por ello, el IABP-SHOCK II no debe ser visto como el certificado de defunción del BCIAo. Es claro que si es factible la revascularización muy precoz, el uso de rutina del BCIAo no mejora la evolución; ello no implica que en pacientes muy graves, cuando no es posible la angioplastia en las primeras horas, su empleo deba desdiseñarse, ya que, junto con el empleo de inotrópicos, podría estabilizarlos hasta adoptar una conducta definitiva.

Edoxabán, otro miembro de la familia de los nuevos anticoagulantes. Estudio ENGAGE AF TIMI 48

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiwiot SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104. <http://doi.org/qqn>

En los últimos años asistimos a la aparición de nuevos anticoagulantes orales (NAO) estudiados en diferentes contextos: dabigatrán (un inhibidor de la trombina), rivaroxabán y apixabán (inhibidores del factor Xa). Específicamente en el campo de la fibrilación auricular (FA), tomando como punto final de eficacia el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico o la embolia sistémica (en comparación con la warfarina, las tres drogas fueron no inferiores, y el dabigatrán en dosis de 150 mg y el apixabán resultaron superiores).

El edoxabán es otro inhibidor del factor Xa. El estudio ENGAGE AF TIMI 48 exploró su seguridad y eficacia respecto de la warfarina en pacientes con FA y puntaje CHADS₂ ≥ 2 , a los que adjudicó en forma aleatorizada a tres grupos: warfarina, edoxabán en dosis alta (EDA, 60 mg día) y edoxabán en dosis baja (EDB,

30 mg día). El estudio fue doble ciego y doble *dummy*: los pacientes recibieron warfarina activa y placebo de edoxabán, o viceversa. Se incluyeron 21.105 pacientes de 46 países, con CHADS₂ medio de $2,8 \pm 1$. El punto final primario de eficacia fue ACV o embolia sistémica. Se evaluó la no inferioridad y, en caso de demostrarse, la superioridad respecto de la warfarina. Se determinó la no inferioridad si el IC 97,5% a una cola del HR de edoxabán respecto de warfarina no excedía de 1,38.

En seguimiento medio de 2,8 años la incidencia del punto final primario fue del 1,5% anual con warfarina, del 1,18% anual con EDA (HR respecto de warfarina 0,69, IC 97,5% 0,63-0,99; $p < 0,001$ para no inferioridad) y del 1,61% anual con EDB (HR respecto de warfarina 1,07, IC 97,5% 0,87-1,31; $p = 0,005$ para no inferioridad). En el análisis de superioridad, hubo tendencia ($p = 0,08$), a que el EDA fuera superior a la warfarina. Respecto de la warfarina, con EDA hubo una incidencia menor de ACV hemorrágico e igual incidencia de ACV isquémico; y con el EDB, una incidencia menor de ACV hemorrágico y una incidencia mayor de ACV isquémico. La incidencia anual de sangrado mayor fue del 3,43% con warfarina, del 2,75% con EDA y del 1,61% con EDB ($p < 0,001$ para ambos respecto de warfarina). Hubo menos sangrado en los pacientes en los que, por protocolo, se redujo la dosis a la mitad por deterioro de la función renal, peso < 60 kg o uso de inhibidores de la glicoproteína P (verapamilo, quinidina), sin que hubiera evidencia de reducción en la eficacia.

El estudio ENGAGE tiene como mérito ser, de todos los estudios con NAO en el contexto de la FA, el que incluyó la mayor cantidad de pacientes y el de mayor tiempo de seguimiento. El riesgo embólico de sus pacientes es mayor que el de los estudios RE-LY con dabigatrán y ARISTOTLE con apixabán (CHADS₂ medio de 2,1), y menor que los del ROCKET con rivaroxabán (CHADS₂ medio de 3,5). El edoxabán se suma a la lista. La evidencia de que un ajuste de dosis de acuerdo con las condiciones basales mejora el perfil terapéutico es un aporte a la aplicabilidad en la práctica cotidiana. No impresiona, sin embargo, ser el preferible de los NAO (como ya vimos, otros demostraron ser superiores a la warfarina), pero estudios comparativos (si no aleatorizados, al menos observacionales) contribuirán a ponerlo en su lugar.

Troponina T elevada y riesgo de muerte súbita en la población general

Hussein AA, Gottdiener JS, Bartz TM, Sotoodehnia N, Defilippi C, Dickfeld T, et al. Cardiomyocyte injury assessed by a highly sensitive troponin assay and sudden cardiac death in the community: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2112-20. <http://doi.org/qqn>

La elevación de la troponina T, como expresión de daño miocárdico, es uno de los pilares diagnósticos del síndrome coronario agudo. Aprendimos en los últimos años que valores aumentados pueden estar presentes

en otras patologías agudas (miocardiopatía de Tako-tsubo, taquiarritmias, tromboembolia de pulmón, insuficiencia cardíaca aguda, etc.) y que, en el contexto de patologías crónicas (insuficiencia cardíaca, valvulopatías, miocardiopatías), elevaciones menores y sostenidas expresan daño miocárdico persistente, que como en los cuadros agudos se asocia con peor evolución. Por último, datos de estudios observacionales (Dallas Heart Study y Framingham, entre otros) señalan que, incluso en población general sin patología cardiovascular aparente, y ajustando por características basales y factores de riesgo, la elevación de la troponina T conlleva peor pronóstico. La aparición de la troponina T de alta sensibilidad (TTAS) ha aumentado las cifras de prevalencia de elevación de troponina, y al mismo tiempo las dudas sobre la conducta a seguir frente a valores elevados en condiciones clínicas dudosas, o incluso en cuadros establecidos.

En este contexto, una publicación reciente del Cardiovascular Health Study vuelve a señalar que en población general la elevación de la TTAS es un factor adverso, más allá de la historia y los factores de riesgo tradicionales, y, por primera vez, marca en este contexto su asociación con la muerte súbita (MS). El estudio incluyó 5.888 personas mayores de 65 años entre 1989 y 1993, con el objeto de evaluar la asociación entre diversas condiciones clínicas y paraclínicas y el pronóstico a largo plazo. En 4.431 se contó con TTAS medida en suero recolectado en condiciones basales. En un seguimiento mediano de 13,1 años (máximo de 17,1) hubo 246 casos de MS. Considerada la TTAS como variable continua y ajustando por sexo, edad, antecedentes y factores de riesgo coronario, fracción de eyección, medicación e incidencia de infarto o insuficiencia cardíaca, cada aumento de una unidad en el logaritmo de la TTAS se asoció con un HR de MS de 1,26 (IC 95% 1,01-1,57; $p = 0,04$). Considerada la TTAS como variable categórica y tomando como referencia a los que tenían valores ≤ 5 pg/ml, aquellos con valores entre 5,01 y 12,09 pg/ml tuvieron, con el mismo ajuste estadístico, un HR de 1,55 (IC 95% 1,08-2,23) y aquellos con valores $\geq 12,1$ pg/ml, un HR de 1,89 (IC 95% 1,21-2,95; $p < 0,005$ para tendencia). La elevación de la TTAS se asoció también con un aumento del riesgo de muerte total y muerte no súbita, con HR de 1,15 y 1,16, respectivamente.

Este estudio valida los hallazgos previos acerca del valor pronóstico del aumento de la TTAS en población general. Señala la vinculación entre el daño miocárdico persistente y el mayor riesgo de MS (¿lesión miocárdica, expresión de coronariopatía no diagnosticada o fenómenos inflamatorios, como sustrato de arritmia fatal?), pero no alcanza a establecer una relación exclusiva (recuérdese que, aunque con HR menor, hay también asociación con la muerte no súbita). Si bien el aumento del riesgo es escalonado, y es notable ya con valores por arriba de 5 pg/ml, no surgen del trabajo conductas que deban ser tomadas indefectiblemente, habida cuenta de la mayor elevación de la TTAS en las personas con mayor carga de enfermedad y de la diversa fisiopatolo-

gía asociada con dicho aumento. Queda mucho por ver, desde una explicación más refinada de la asociación de la TTAS con la mortalidad, hasta develar si será costo-efectivo incorporarla al panel de las determinaciones de rutina, al menos en población añosa.

El duelo por la enfermedad y muerte de la pareja se asocia con menor cuidado de la propia salud cardiovascular

Shah SM, Carey IM, Harris T, Dewilde S, Victor CR, Cook DG. Impact of partner bereavement on quality of cardiovascular disease management. *Circulation* 2013;128:2745-53. <http://doi.org/qqr>

Es sabido que el período que rodea a la muerte del cónyuge se asocia con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio y mortalidad cardiovascular. Se han mencionado diferentes causas, desde la depresión a los cambios en el estilo de vida y respuestas fisiológicas (activación neurohormonal, inflamación). El estudio observacional que presentamos viene a señalar otras razones probables.

De una base de datos de atención primaria del Reino Unido fueron seleccionadas inicialmente 171.720 parejas constituidas por dos personas de distinto sexo en las que uno de los componentes tuviera ≥ 60 años y el otro ≥ 50 años, con ≤ 10 años entre ellos, y que hubieran sido ingresadas a la base entre 2005 y 2008. Con seguimiento hasta septiembre de 2011, se seleccionó como casos a aquellos que hubieran enviudado dentro de ese período, tuvieran al menos 1 año de seguimiento luego del hecho y el antecedente de hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular o coronariopatía, diagnosticados por lo menos 1 año antes del fallecimiento de la pareja. Como controles fueron elegidas, para cada caso, entre 1 y 3 personas, emparejadas por edad (± 5 años), sexo, antecedentes y médico tratante, y tomando como período de comparación desde 1 año antes hasta 1 año después de la fecha en que se hubiera producido la muerte de la pareja del caso. Quedaron definidos 12.722 casos y 33.911 controles (63% mujeres). Se definieron como expresión de cuidado durante el año previo y posterior la toma de la presión arterial, la medición del colesterol y HbA1c, dosaje de electrolitos y vacunación antiinfluenza; y como expresión de tratamiento adecuado de sus patologías, la cobertura (estimada en base a la prescripción) con estatinas, antiplaquetarios y antagonistas del sistema renina-angiotensina.

Entre los casos fue significativamente mayor la proporción sin control de la tensión arterial y el colesterol en el año previo a la pérdida en comparación con el año posterior (5,9% y 6,5% vs. 4,4% y 4,5%, respectivamente). Entre los controles no se vieron esas diferencias temporales. Además, en el año previo al evento índice y ajustando por edad, deprivación, tabaquismo y comorbilidades, los casos adoptaron menos frecuentemente las conductas de cuidado citado que los controles, con OR para la toma de tensión arterial de 0,75, para el control de colesterol de 0,76 y para el dosaje de HbA1c de 0,77, en todos los

casos con $p < 0,05$. En el año posterior, los casos mejoraron su autocuidado, de manera que desaparecieron las diferencias con los controles. Respecto del consumo de medicación, se verificó en los casos una disminución que comenzó en el mes previo a la pérdida de su pareja, alcanzó el pico en la semana posterior a la muerte y tendió a normalizarse entre 3 y 4 meses después.

Este estudio observacional es revelador del comportamiento de personas ańosas con patología cardiovascular o cerebrovascular previa, y de qué manera influyen en su cuidado la enfermedad y muerte de sus cónyuges. Si bien tiene alguna debilidad en las conclusiones (asume que la variación temporal de la adherencia se puede derivar de la variación temporal de la prescripción, cuando en realidad ambas pueden no coincidir en el tiempo), probablemente el punto más discutible es haber definido como casos a aquellos que sobrevivieron al menos 1 año a haber enviudado, con lo que el punto de interés, la asociación del abandono de medidas de cuidado o tratamiento con la peor evolución, no queda demostrado cabalmente. Los participantes de este registro son sobrevivientes a su comportamiento abandonado, al menos hasta el año; en este sentido, esta publicación busca señalar algunas de las causas probables de la mala evolución de los que pasan por un trance semejante, evidenciada en otras comunicaciones. Como corolario podría señalarse no descuidar a los enfermos que cuidan o acompañan a otros enfermos.

¿Mejora la evolución de los pacientes con fibrilación auricular al combatir la obesidad y el sedentarismo?

Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. **JAMA** 2013;310:2050-60. <http://doi.org/qqs>

La obesidad se vincula con la incidencia y prevalencia de fibrilación auricular (FA) a través de diferentes mecanismos: fenómenos hemodinámicos y disfunción diastólica con inducción de agrandamiento de las aurículas, estado proinflamatorio, activación neurohormonal. ¿Será un programa de reducción de peso y manejo de factores de riesgo capaz de disminuir la carga de FA en pacientes con sobrepeso u obesos?

Pacientes con historia de FA paroxística o persistente (en ritmo sinusal en el momento de la inclusión), índice de masa corporal (IMC) mayor de 27 y perímetro de cintura mayor de 100 cm en los hombres y de 90 cm en las mujeres, fueron asignados aleatoriamente a un programa de pérdida de peso o un grupo control. En los primeros 2 meses los pacientes del grupo intervención recibieron una dieta de 800 a 1.200 kcal diarias en base fundamentalmente a preparados especiales, reemplazados paulatinamente en los meses siguientes por comidas de bajo índice glucémico y ricas en proteínas. Al mismo tiempo se les indicó actividad física con

caminata o bicicleta de 20 minutos 3 veces por semana con aumento progresivo hasta 45 minutos la misma cantidad de veces. El grupo control recibió simplemente consejo nutricional y de ejercicio. El punto final primario fue la carga de síntomas de FA evaluada en base a una escala que considera tres dominios: frecuencia y duración de los episodios y gravedad global de estos. Fueron puntos finales secundarios la carga de FA evaluada en Holter de 7 días, y en el ecocardiograma el área de la aurícula izquierda y el espesor de la pared del ventrículo izquierdo. Los médicos participantes del estudio (excepto los vinculados con el consejo o la intervención dietética) fueron ciegos al grupo adjudicado.

Fueron incluidos 75 pacientes en cada grupo, con edad media cercana a los 60 años, el 67% hombres y con un IMC medio de 33,3. La proporción de pacientes con tratamiento antiarrítmico fue similar: 92% en el grupo intervención, 97% en el control. La mediana de seguimiento fue de 15 meses, al cabo de los cuales solo quedaban 42 pacientes en el grupo intervención y 39 en el control. De los 69 que abandonaron el estudio antes de los 15 meses, 23 lo hicieron por ser sometidos a ablación de la FA. Si bien en ambos grupos hubo reducción del peso, la caída fue mucho mayor en el grupo intervención (caída del IMC de 5,6 vs. 1,3; $p < 0,001$). Hubo disminución algo mayor de la tensión arterial (con reducción paralela del tratamiento farmacológico), del consumo de alcohol y de valores de triglicéridos en los pacientes del grupo intervención. Paralelamente en ellos fue más marcada la caída del área auricular izquierda y del espesor parietal, junto con una mejoría sustancial en la escala de gravedad de la FA y con los cambios que evidenció el Holter a los 12 meses: reducción del tiempo de FA de 1.176 a 491 minutos en el grupo intervención, frente a un aumento de 1.393 a 1.546 en el control.

Los mecanismos responsables de los hallazgos citados son potencialmente varios: mayor reducción de la tensión arterial, volumen auricular e hipertrofia, disminución del consumo de alcohol, etc. Todos ellos pueden contribuir a limitar la presencia de FA. En este sentido, este estudio es novedoso al demostrar que medidas no farmacológicas ni invasivas pueden ser altamente eficientes y podrían llegar a hacer innecesarias medidas de mayor costo y riesgo. Es una limitación la caída importante en el número de participantes en un corto tiempo de seguimiento: sabemos que medidas intensivas como estas muchas veces son difíciles de sostener en el tiempo.

En pacientes hipertensos el daño cardiovascular preclínico es predictor de la aparición de diabetes

Izzo R, de Simone G, Trimarco V, Gerds E, Giudice R, Vaccaro O, et al. Hypertensive target organ damage predicts incident diabetes mellitus. **Eur Heart J** 2013;34:3419-26. <http://doi.org/qqt>

Tradicionalmente se ha entendido que la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes (DM) son factores de riesgo

que preceden a la aparición de daño cardiovascular (DCV). Estudios epidemiológicos demuestran que la incidencia de DM es mayor en los hipertensos que en los normotensos, y entre los hipertensos, mayor en aquellos con peor control de la tensión arterial (en quienes podría sospecharse que ya existe daño cardiovascular, al menos preclínico). Se plantea entonces un interrogante: ¿cuál es la relación temporal entre HTA, DM y DCV? Una respuesta al menos parcial a parte de la pregunta surge de un registro italiano de HTA.

Fueron incluidos en este registro hipertensos con al menos 1 año de seguimiento, no diabéticos ni con evidencia clínica de DCV (antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o insuficiencia cardíaca) en el momento de la inclusión. Se realizó en todos ellos ecocardiograma y Doppler carotídeo; se definió DCV preclínico a la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI, diagnosticada por masa ventricular izquierda $\geq 51 \text{ g/m}^{2.7}$) y/o aterosclerosis carotídea (AC, diagnosticada por un espesor íntima-media $> 1,5 \text{ mm}$).

Se consideraron 4.176 pacientes ambulatorios, con edad media de 58,7 años, el 58% hombres. El 24% eran obesos, el 28% tenía síndrome metabólico (SM), un 27% HVI y el 37% AC en condiciones basales. La mediana de seguimiento fue de 3,57 años.

Los pacientes con HVI eran de mayor edad, más frecuentemente hombres, con historia más larga de HTA, mayor índice de masa corporal y mayor prevalencia de glucosa alterada en ayunas y SM que aquellos sin HVI. En el seguimiento, en ellos la incidencia de DM fue mayor (14,1% vs. 7,7% en aquellos sin HVI; OR de 1,3 ajustado por las condiciones basales y tratamiento, con IC 95% 1,02-1,64; $p = 0,03$).

Los pacientes con AC eran de mayor edad, más frecuentemente hombres, con historia más larga de HTA y mayor prevalencia de glucosa alterada en ayunas que su contraparte sin AC. En el seguimiento, en ellos la incidencia de DM fue mayor (12,3% vs. 7,7% en aquellos sin AC; OR de 1,38 ajustado por las condiciones basales y tratamiento, con IC 95% 1,11-1,70; $p = 0,003$).

El valor pronóstico independiente de ambos marcadores se mantuvo ya fuera que el modelo estadístico considerara al SM como una entidad o a sus componentes por separado. La presencia de cualquiera de los dos bastó para elevar el riesgo de incidencia de DM, excepto en los obesos, donde fue necesaria la coexistencia de ambos.

Este estudio es sumamente interesante y provocador: sugiere que el DCV presente en hipertensos y diabéticos puede, en ocasiones, haber precedido a la DM más que ser la consecuencia de ella. Pueden suponerse como mecanismos responsables la disfunción endotelial secundaria a la HTA (con aumento de la resistencia a la insulina) o la génesis, por la HTA, de enfermedad microvascular pancreática. En este caso, la HTA sería causa o concausa de la DM. Un mecanismo alternativo sería considerar que una alteración metabólica sutil en el manejo de la glucosa pueda llevar a lo largo de muchos años a disfun-

ción endotelial, HTA y luego DM. Por supuesto que no todo está develado: en este estudio ingresaron pacientes con HTA, sin DM y sin historia clínica de DCV. Es lícito, desde ya, especular con otros mecanismos en los pacientes en los que la DM precede a la HTA.

Ancho del QRS y efecto de la terapia de resincronización

Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:3547-56. <http://doi.org/qqv>

Los estudios aleatorizados de terapia de resincronización biventricular (TRB) han incluido en general pacientes en CF II avanzada-IV, en ritmo sinusal, con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\leq 35\%$ y QRS $\geq 120 \text{ mseg}$. Está claro a partir de sus resultados que en pacientes con tales características la TRB reduce la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular y la internación por insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en cada uno de estos estudios el mayor beneficio se ha concentrado en los pacientes con QRS $\geq 150 \text{ mseg}$, sobre todo en presencia de bloqueo de rama izquierda (BRI). Estos datos han sido confirmados en diversos metaanálisis. De allí que las más recientes guías de práctica clínica hayan definido al paciente en CF III-IV con ritmo sinusal, QRS $\geq 150 \text{ mseg}$ y morfología de BRI como el candidato ideal, teniendo la indicación menos fuerza en pacientes con solo algunas de estas características. Un metaanálisis reciente viene a discutir estas asunciones.

Presenta como fuerza fundamental la de ser un metaanálisis de datos individuales y no de agregados de datos de diferentes estudios, lo cual da más robustez a sus conclusiones. Incluyó 3.872 pacientes en ritmo sinusal de los estudios CARE-HF, REVERSE, MIRACLE, MIRACLE-ICD y RAFT. La mediana de edad fue de 66 años, la de la FEVI del 24%, la de duración del QRS 160 mseg. El 78% eran hombres, el 52% estaban en CF III-IV, el 58% eran de etiología isquémica. Confirma la asociación de la TRB (sola o asociada con desfibrilador) con disminución de la mortalidad total (HR 0,66, IC 95% 0,57-0,77) y de muerte y/o internación por insuficiencia cardíaca (HR 0,65, IC 95% 0,58-0,74) respecto de un comparador (tratamiento médico, marcapasos o desfibrilador). Al ser analizados los datos en forma individual se pudo hacer un análisis más certero de la relación entre duración del QRS y efecto sobre mortalidad e internación, hallándose que para ambos puntos finales el IC 95% del HR excluye el 1 (y hay por lo tanto significación estadística) cuando la duración del QRS es $\geq 140 \text{ mseg}$. Al ser incluida la duración del QRS en el análisis multivariado para predicción de mortalidad, pierden significación estadística la edad, el sexo, la CF, la etiología y la morfología del QRS. Al respecto, vale señalar que la mediana de ancho del QRS fue similar

para los pacientes con BRI o BRD (160 mseg) y que dicha medida fue menor para los pacientes con trastorno inespecífico de la conducción (139 mseg).

Los hallazgos de este metaanálisis sugieren que la TRB ejerce su efecto beneficioso por un mecanismo que encuentra su razón solo en los fenómenos eléctricos relacionados con el retraso en la conducción. No hay, pareciera, una vez considerada la duración del QRS, influencia de la CF, la función ventricular, la etiología, ni siquiera de la morfología del QRS. De confirmarse estos hallazgos deberían volver a discutirse las indi-

caciones de las guías, en cuanto al ancho del QRS y su morfología para hacer una indicación perentoria de TRB. Vale señalar que todos los estudios incluidos fueron llevados a cabo por el mismo patrocinador, y que los dos grandes estudios de la empresa competidora (COMPANION y MADIT CRT, con más de 3.000 pacientes entre ambos) no fueron considerados. Análisis confirmatorios con la totalidad de los pacientes de los grandes estudios, e incluyendo también datos de estudios observacionales parecen necesarios antes de cambiar los criterios actuales.