

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar iniciar el tratamiento con dos drogas se asocia con mejor evolución que hacerlo con monoterapia: estudio AMBITION

Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:834-44. <http://doi.org/74f>

En el tratamiento de la hipertensión pulmonar del grupo 1, o hipertensión arterial pulmonar (HAP) en sus distintas variantes (idiopática, hereditaria, asociada con enfermedad del tejido conectivo, cardiopatías congénitas reparadas, drogas, toxinas o HIV), el tratamiento específico consiste en el empleo de tres tipos de drogas con acción diferente: los bloqueantes de la endotelina (como bosentán, ambrisentan o macitentan), los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (como sildenafil o tadalafil) y los prostanoideos (como iloprost o treprostinil). Las guías de tratamiento aceptan el inicio de tratamiento con cualquiera de ellas, y se acepta que de no lograrse las metas planteadas (clínica, imágenes, laboratorio) una segunda y luego una tercera droga con otros mecanismos de acción deben agregarse. Un punto de discusión es si no debería considerarse desde el inicio el tratamiento con dos drogas de acción diferente, comenzando simultáneamente con ambas. El estudio AMBITION evaluó esta hipótesis.

Incluyó pacientes con HAP en CF II-III, con presión pulmonar media ≥ 25 mm Hg, y que o no hubieran recibido tratamiento específico hasta el inicio del estudio o lo hubieran hecho por menos de 14 días y no en los últimos 7 previos al enrolamiento. Se asignaron a recibir en forma aleatoria y en una relación 2:1:1 la combinación ambrisentan (A)-tadalafil (T), A con placebo de T, o T con placebo de A. Las dosis objetivo de A y T fueron, respectivamente, 10 mg y 40 mg diarios. El punto final primario fue un compuesto de: a) muerte de cualquier causa, b) hospitalización por HAP (incluyendo las debidas a procedimientos como trasplante pulmonar o septostomía), c) progresión del cuadro, cuando el paciente se encontraba en CF III-IV y entre dos visitas separadas por al menos 14 días había una caída $> 15\%$ de la distancia caminada en la prueba de 6 minutos (PC6M), y d) respuesta insatisfactoria a largo plazo, cuando el paciente se encontraba en CF III, con cualquier caída en la PC6M en dos visitas separadas por al menos 6 meses. Se estimó que la incidencia anual del punto final combinado sería 20% con monoterapia y 10% con la combinación. A los 6 meses de haberse iniciado el estudio, la elevada prevalencia de hipertensión, diabetes y enfermedad coronaria llevó a modificar el protocolo para evitar que se incorporaran pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a falla diastólica ventricular izquierda (grupo 2).

Si bien fueron incorporados 605 pacientes que recibieron la medicación, el análisis primario se centró en los 500 (253 A-T, 126 A y 121 T) que cumplieron con los criterios de la enmienda. La edad media era de 54,4 años, el 78% eran mujeres, el 53% de los casos eran idiopáticos y el 69% se encontraban en CF III. La presión pulmonar media promedio fue de 48 mm Hg y la media en la PC6M fue de 352 metros. El 40% eran hipertensos, el 10% diabéticos y solo el 4% coronarios. El punto final primario ocurrió en el 18% con A-T y en el 31% con monoterapia (HR 0,50, IC 95% 0,35-0,72); no hubo diferencia significativa entre la incidencia con A (34%) y T (28%). El beneficio radicó fundamentalmente en la reducción de la internación por HAP (4% con A-T, 14% con A, 10% con T), sin diferencia significativa en los otros componentes del punto final. La combinación se asoció con mayor incremento en la PC6M y mayor descenso del NT-proBNP a las 24 semanas.

La idea de terapia combinada de inicio en el tratamiento de la HAP remeda lo que sucede en otras patologías, como la insuficiencia cardíaca o la hipertensión arterial, en las que muchas veces comenzamos tratamiento con más de un agente; y encuentra además justificación teórica en que, por tratarse de una enfermedad de elevada mortalidad, hay que instaurar tratamiento lo más "completo" posible rápidamente. La búsqueda de objetivos específicos adecuadamente cuantificados es una razón adicional: teóricamente será más fácil alcanzarlos empleando más de una droga. Hasta ahora la experiencia con terapia combinada de inicio había sido testada en estudios con escasa cantidad de pacientes y resultados disímiles. En el estudio AMBITION, la terapia combinada de inicio A-T aparece asociada con mejor evolución en pacientes con HAP sin tratamiento previo que cualquier monoterapia por separado. Podemos preguntarnos qué sucedería de haber podido los pacientes cruzar de un componente al otro y si los resultados se deben específicamente a las drogas testadas o el concepto de combinación es global. De aceptar la primera hipótesis, sería necesario un estudio por cada combinación en danza; en forma alternativa, puede interpretarse que, más allá de las drogas estudiadas en este ensayo, es comenzar en forma más agresiva el tratamiento lo que los resultados enfatizan.

¿Es necesario cruzar de anticoagulación oral a subcutánea en el perioperatorio de pacientes con fibrilación auricular? Estudio BRIDGE

Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33. <http://doi.org/74g>

En pacientes con fibrilación auricular (FA) con anticoagulación oral (ACO) suele plantearse la duda de

qué hacer en ocasión de una cirugía. La conducta más frecuente es la suspensión de la ACO unos días antes del procedimiento, su reemplazo por heparina de bajo peso molecular (HBPM) hasta unas horas antes de la cirugía y la reasunción de la ACO uno a dos días después de la cirugía. Sin embargo, esa conducta es empírica, y no está claro que sea realmente la más correcta. Los autores del estudio BRIDGE decidieron evaluar la hipótesis de que suspender la ACO antes de la cirugía y reanudarla luego, sin empleo de HBPM entre ambos momentos sería no inferior, en términos de eventos tromboembólicos, a cubrir el intervalo con HBPM, y que incluso sería superior en lo que hace a evitar fenómenos de sangrado.

Incluyeron pacientes con FA crónica (paroxística o permanente), con puntaje CHADS₂ del al menos 1, anticoagulados adecuadamente (RIN entre 2 y 3) con warfarina en por lo menos los 3 meses previos al ingreso al estudio. Debía estar planeada una cirugía u otro procedimiento invasivo que hace necesaria la suspensión de la ACO. Se excluyeron los pacientes con antecedente de embolia sistémica o cerebral en los 12 meses previos, sangrado mayor en los 6 meses previos, válvula mecánica, depuración de creatinina < 30 ml/kg/min, recuento plaquetario < 100.000/mm³, o cuando estaba planeada cardiocirugía o neurocirugía. Se suspendió la ACO 5 días antes del procedimiento, y los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir desde 3 y hasta 1 día antes de la cirugía dalteparina subcutánea o placebo (la última inyección 24 horas anteriores a la intervención). Dentro de las 24 horas posprocedimiento se reinició la administración de ACO; también dentro de las 24 horas se volvió a administrar dalteparina o placebo si el procedimiento había sido uno menor o de riesgo bajo de sangrado, mientras que en caso de una cirugía mayor o de riesgo alto de sangrado se reinició la anticoagulación subcutánea o placebo en las 48 a 72 horas posintervención. En cualquier caso, se interrumpieron la dalteparina o el placebo al alcanzarse una RIN de 2, continuando a partir de allí los pacientes con la ACO en forma abierta. El punto final (PF) primario de eficacia fue tromboembolia arterial a los 30 días; se planteó una tasa esperada de eventos del 1% en cada rama y un análisis de no inferioridad. El PF primario de seguridad fue sangrado mayor a los 30 días; se planteó una tasa esperada de eventos del 1% en la rama placebo y del 3% en la rama dalteparina y un análisis de superioridad.

Entre 2009 y 2014 se incluyeron 1.884 pacientes, con una edad media de 71,7 años, el 73% hombres. El CHADS₂ medio fue de 2,3; casi el 40% tenían un puntaje ≥ 3. El 44% de los procedimientos fueron gastrointestinales y el 17%, cardiorríticos. El 89% de los procedimientos eran de riesgo bajo de sangrado, aunque los investigadores trataron como tales solo al 69%. La incidencia del PF primario de eficacia fue del 0,4% en la rama placebo (no puente) y del 0,3% en la rama dalteparina (puente), con $p = 0,01$ para no inferioridad, confirmando. La incidencia del PF primario

de seguridad fue del 1,3% con placebo y del 3,2% con dalteparina, con $p = 0,005$ para superioridad. También fue menor con placebo la incidencia de sangrado menor (12% vs. 20,9%; $p < 0,001$).

En un metaanálisis de estudios observacionales y en el estudio RE-LY (dabigatrán vs. warfarina en FA no valvular) ya se habían visto resultados similares a los del BRIDGE. El diseño aleatorizado de este último estudio brinda evidencia de mayor fuerza. Tal vez el riesgo de evento embólico ante una suspensión programada de la ACO esté sobrevalorado y dependa sobre todo del tipo de procedimiento y de las variaciones de la presión arterial durante él. La tasa de embolia fue inferior a la prevista (0,3% a 0,4% frente al 1% considerado en el diseño del estudio) y ello puede tener que ver con que el grueso de las intervenciones fue de riesgo bajo. La tasa baja de sangrado puede estar vinculada con el control cuidadoso propio de un estudio de investigación. Aun con estas limitaciones, los hallazgos son de importancia y podrían contribuir a hacer más sencilla la realización de una gran cantidad de intervenciones diagnósticas y quirúrgicas en pacientes con FA. Por último, recordemos que en el estudio BRUISE CONTROL [Rev Argent Cardiol 2013;81(5)], en pacientes con ACO en plan de colocación de marcapasos, fue mantener la ACO lo que se asoció con menor riesgo de hematoma del bolsillo que suspenderla y reemplazarla por heparina subcutánea en el periprocedimiento. Tal vez sea más importante como factor de riesgo de sangrado el cruce de una a otra forma de anticoagulación que el hecho de mantener (como en el BRUISE CONTROL) o suspender (como en el BRIDGE) la ACO cuando ello es factible.

Diabetes: estudio TECOS, uno como tantos...

Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42. <http://doi.org/74h>

En el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM 2) el descenso de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) con el empleo de hipoglucemiantes orales (HGO) o insulina se traduce en disminución del riesgo de eventos microvasculares. Con algunos de los HGO han surgido datos que sugieren mayor riesgo de eventos cardiovasculares, por ejemplo, infarto agudo de miocardio (IAM) con algunas tiazolidindionas. Es por ello que es requerimiento de la autoridad reguladora que cada HGO demuestre, más allá de su efecto específico, que no genera aumento del riesgo cardiovascular. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4) son drogas que prolongan la acción de las incretinas como el GLP 1, inhibiendo su degradación e incrementando por lo tanto la secreción de insulina endógena. Estudios previos con IDPP-4 sugirieron aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca. Ello sucedió claramente con la saxagliptina en el estudio TIMI SAVOR, y hubo también tendencia en el estudio EXAMINE con alogliptina. El estudio TECOS, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con

placebo, exploró el riesgo cardiovascular asociado con el empleo de sitagliptina (S).

Incluyó pacientes con DM 2, de menos 50 años, con enfermedad cardiovascular establecida (coronaria, cerebrovascular, vascular periférica) y HbA1c entre 6,5% y 8%. Podían estar tratados con uno o dos HGO (sulfonilureas, metformina, pioglitazona) o insulina con o sin metformina. Debían tener depuración de creatinina ≥ 30 ml/min/1,73 m², no haber recibido tratamiento con IDPP-4, agonistas GLP1 o tiazolidindionas (excepto pioglitazona) en los 3 meses previos ni haber presentado dos o más hipoglucemias graves en los últimos 12 meses. Se asignaron en forma aleatoria a recibir S (en dosis de 100 mg diarios; 50 mg si la depuración de creatinina se encontraba entre 30 y 50 ml/min/1,73 m²) o placebo. Se permitió el aumento de las dosis de HGO o la iniciación de nuevo tratamiento en forma abierta si no se lograban los objetivos glucémicos buscados en cada paciente. El punto final (PF) primario fue un combinado de muerte cardiovascular, IAM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o internación por angina inestable. El PF secundario, similar, pero sin considerar la angina inestable. El análisis estadístico previsto fue secuencial: a) análisis del PF primario de no inferioridad: planteó un HR entre droga y placebo de 1, con un extremo superior del IC 95% de 1,3 (implica que un aumento del riesgo cardiovascular de hasta 30% bastaba para considerar la droga no inferior al placebo, esto es, que no aumentaba significativamente el riesgo) y por protocolo (considera a los pacientes que efectivamente cumplen con lo que se les asignó aleatoriamente) y soportado luego por un análisis hecho por intención de tratar; b) análisis del PF secundario, de no inferioridad y por protocolo; c) análisis de los PF, de superioridad y por intención de tratar.

Entre 2008 y 2012 se enrolaron 14.735 pacientes, de los cuales 14.671 fueron incluidos en el análisis por intención de tratar y 14.523 en el análisis por protocolo. La mediana de seguimiento fue de 3 años y casi el 95% terminó el estudio. La media de HbA1c al inicio fue del 7,2% $\pm$ 0,5%; a los 4 meses había descendido un promedio de 0,4% más en el grupo S, pero a lo largo de todo el seguimiento el descenso respecto de placebo fue de solo 0,29%. Es cierto que en el grupo S la necesidad de incrementar la dosis o el número de otros HGO o iniciar tratamiento con insulina fue un 30% menor. La incidencia anual del PF primario fue similar en ambas ramas: 4,06% con S y 4,16% con placebo ($p < 0,001$ para no inferioridad, $p = 0,65$ para superioridad). También al considerar el PF secundario, S fue no inferior a placebo, pero no fue superior. La incidencia de internación por insuficiencia cardíaca fue la misma: 3,1% en ambos grupos. Hubo con S ligero exceso de pancreatitis (0,3% vs. 0,2%; $p = 0,07$) y una mínima caída del filtrado glomerular (una diferencia a lo largo del estudio de 1,34 ml/min/1,73 m², $p < 0,001$). No hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemia grave.

El estudio TECOS señala que el uso de S permite lograr una mínima diferencia en los valores de HbA1c,

con menor necesidad de utilizar otros agentes, sin exceso de hipoglucemia ni de incremento del riesgo de exacerbar o generar insuficiencia cardíaca. Los autores señalan como logro el hecho de que la droga es no inferior al placebo: permite obtener la mínima ventaja expresada, sin empeorar el pronóstico de los pacientes. Y como dato de interés, a diferencia de los estudios anteriores con gliptinas, y un metaanálisis de 50 estudios ($n = 55.141$) con estas drogas, que demostraba no diferencia en eventos cardiovasculares, pero sí un aumento del 16% en la incidencia de insuficiencia cardíaca (aunque no vinculada a exceso de mortalidad), en el TECOS el uso de S no aumenta dicho riesgo: un estudio de seguridad, que implica que entre los IDPP-4 S podría ser la preferida, habida cuenta de los reparos que en el último tiempo ha planteado la FDA sobre sus competidoras directas, saxagliptina y alogliptina, considerando justamente este efecto adverso. Aunque opinable, lo cierto es que lo logrado sabe a poco: en el mejor de los casos, escasa reducción de la HbA1c, no exceso de eventos adversos, ningún cambio en el pronóstico cardiovascular o vital. Otro ejemplo de no inferioridad, y van...

Diabetes ... y un ensayo clínico diferente a todos: estudio EMPA-REG

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 [Epub ahead of print] <http://doi.org/748>

La empagliflozina (E) es una droga que pertenece a la familia de los inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa. Básicamente, inhibe la reabsorción renal de glucosa y baja los valores de HbA1c, pero se han descrito además otras acciones: genera reducción de peso y de la tensión arterial y disminuye la albuminuria, los niveles de ácido úrico, la rigidez y resistencia vascular, al par que puede producir aumento de los valores de colesterol LDL y HDL. El estudio EMPA-REG (aleatorizado, multicéntrico, doble ciego) evaluó la capacidad de la droga para mejorar el pronóstico de pacientes con diabetes tipo 2 (DM 2) y enfermedad cardiovascular establecida. Debían tener un índice de masa corporal ≤ 45 y filtrado glomerular ≥ 30 ml/min/1,73 m². Podían ingresar al estudio con una HbA1c de entre 7% y 9% si no habían recibido tratamiento hipoglucemiante en las últimas 12 semanas, o de entre 7% y 10% si habían estado tratados. Tras un periodo de *run in* con placebo de 2 semanas, de mantenerse las condiciones citadas, los pacientes se asignaban aleatoriamente en una relación 1:1:1 a recibir E 10 mg diarios, E 25 mg diarios o placebo. El punto final (PF) primario fue muerte cardiovascular, IAM no mortal o accidente cerebrovascular (ACV) no mortal. El PF secundario, el primario más hospitalización por angina inestable. Se planteó un análisis secuencial de no inferioridad (al igual que en el estudio TECOS, un HR de 1, con un extremo superior del IC 95% de 1,3, esto es, admitiendo hasta un exceso de eventos del 30%) para el PF primario y

el secundario, seguido de un análisis de superioridad para los mismos PF.

Fueron incluidos en 590 sitios de 42 países 7.020 pacientes (4.687 con E), con una edad media de 63 años, poco más del 70% hombres. La HbA1c media fue del 8%. El 76% tenía antecedentes coronarios (46% IAM) y un 23%, historia de ACV. Casi la mitad recibía insulina, un 95% terapia antihipertensiva y un 80% hipolipemiantes. En seguimiento mediano de 3,1 años, el PF primario aconteció en el 10,5% con E y en el 12,1% con placebo (HR 0,86, IC 95% 0,74-0,99, $p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,04$ para superioridad). Con E hubo disminución de la muerte cardiovascular (3,7% vs. 5,9%; $p < 0,01$) y de la mortalidad total (5,7% vs. 8,3%, HR 0,68, IC 95% 0,57-0,82; $p < 0,001$). No hubo reducción significativa de IAM o ACV, pero sí de la internación por insuficiencia cardíaca (9,4% vs. 14,5%; $p = 0,002$). No hubo diferencias en el PF entre las dosis de E. La reducción ajustada de la media de HbA1c con E respecto de placebo fue a las 12 semanas del 0,54% con E 10 mg y del 0,6% con E 25 mg; a las 94 semanas, del 0,42% y 0,47% y a los 2 años, del 0,24% y 0,36%, respectivamente. No hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemia, cetoacidosis (0,1%), insuficiencia renal o infección urinaria; sí en la de infección en el tracto genital (5% vs. 1,5% en hombres, 10,0% vs. 2,6% en mujeres).

Este estudio tiene resultados que bien podemos calificar de históricos: es la primera vez que una droga hipoglucemiante en un estudio aleatorizado demuestra que reduce la mortalidad. Y es interesante señalar que no parece haber sido la disminución de la hemoglobina glicosilada la responsable: descensos similares al logrado en este estudio se han visto con el uso de otras drogas versus placebo, sin que jamás se haya logrado ese resultado; descensos mayores en estudios que compararon tratamiento hipoglucemiante intensivo versus tratamiento estándar oscilaron entre el exceso de riesgo y el efecto neutro sobre mortalidad. Por otra parte, la separación de las curvas de supervivencia (casi desde el inicio para muerte cardiovascular, a partir del año para mortalidad total) parece indicar justamente que el mecanismo responsable va mucho más allá de reducir la glucemia. En este sentido, debe recordarse que los efectos de la E incluyen también ligero descenso de peso y de la tensión arterial, atenuación de la rigidez arterial, reducción de la albuminuria y de los niveles de ácido úrico, disminución de la demanda miocárdica de oxígeno, etc. ¿Es posible que de esa combinación surjan los resultados? En el caso de la disminución en la incidencia de insuficiencia cardíaca, el efecto diurético osmótico parece tener un rol (de ser así, ello sugiere que la glucosuria, en pacientes tratados con E, deja de ser una manifestación de enfermedad más grave). Los resultados del estudio (¿lo esperaban los autores, cuyo análisis inicial era de no inferioridad?) son extremadamente llamativos y alentadores, e invitan a seguir profundizando en los mecanismos involucrados.

Fuerza muscular y pronóstico cardiovascular

Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A Jr, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet* 2015;386:266-73. <http://doi.org/749>

La fuerza de prensión (FP) es una expresión de fuerza muscular. En diferentes estudios observacionales su disminución ha demostrado estar asociada con peor pronóstico, pero ninguno tuvo la cantidad de observaciones ni permitió alcanzar el rango de información que brindó el llevado a cabo en el contexto del estudio PURE. Ya nos hemos referido a PURE en publicaciones anteriores. Fue un estudio epidemiológico longitudinal, prospectivo de cohorte, realizado entre 2003 y 2009 en 17 países de diferente nivel de ingresos, en los que se seleccionaron en forma no sesgada hogares en los que al menos uno de los habitantes tuviera entre 35 y 70 años. Diferentes análisis permitieron vincular variables basales, incluyendo dieta, ingresos, vivienda urbana o rural, con la evolución de los incluidos. Como parte de la evaluación inicial se midió con un dinamómetro en cada uno de los incorporados la fuerza de prensión, al inicio del estudio con tres determinaciones solo en la mano no dominante, luego en ambas, considerando un promedio de los valores más altos en ambas manos, e imputando un valor por regresión lineal de no contarse con él. Se determinó el valor pronóstico de la FP para diferentes eventos adversos cardiovasculares y no cardiovasculares, ajustando por edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes patológicos, nivel de ingresos del país, ingesta calórica y proporción de esta debida a proteínas.

El estudio contó con 139.691 participantes, con una edad media de 50 años, el 58% mujeres. La FP media fue de $30,6 \pm 11,1$ kg. Mayor FP se asoció con sexo masculino, menor edad, mayor nivel de ingresos nacional y mayor ingesta calórico-proteica. El antecedente de hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria o cerebrovascular o enfisema (pero no el de cáncer), en cambio, señaló personas con menor FP. Ajustando por todas estas características, en un seguimiento mediano de 4 años, la FP fue un predictor independiente (inversamente asociado) de mortalidad total, cardiovascular y no cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV). Cada reducción de 5 kg en la FP se asoció con un exceso de riesgo ajustado de mortalidad total, cardiovascular y no cardiovascular de entre el 16% y el 17%, 9% de ACV y 7% de IAM. La disminución de la FP fue un predictor más fuerte de mortalidad total y cardiovascular que la tensión arterial sistólica, pero inferior como predictor de enfermedad cardiovascular.

La pérdida de fuerza muscular aparece en este estudio como un predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad total independiente de los factores de riesgo tradicionales. ¿Por qué parece formar parte de la cascada de eventos que llevan a un evento coronario

mortal o no? La edad promedio, de solo 50 años, parece atenuar el efecto que el "envejecimiento" puede jugar; por otra parte, el valor pronóstico es independiente de la edad. Diferentes mecanismos pueden postularse: disfunción endotelial, desequilibrio autonómico. Nosotros nos inclinamos por suponer mayor activación de fenómenos inflamatorios. De hecho, en diferentes estudios prospectivos de cohorte la activación inflamatoria predice eventos cardiovasculares mayores, y es sabido que la disminución de la masa muscular es una de sus manifestaciones clínicas. Es posible que la reducción de la FP exprese entre otras cosas dicho fenómeno en forma más marcada que la medición de citocinas plasmáticas o proteína C reactiva; nuevos estudios podrán contribuir a aclarar la relación.

Miocardopatía de Takotsubo: un registro internacional

Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:929-38. <http://doi.org/75b>

El síndrome de Takotsubo o miocardiopatía por estrés, descrito por primera vez en 1990, es diagnosticado cada vez más frecuentemente. Aunque muchas veces se sospecha inicialmente por su presentación (sobre todo en mujeres arias, tras un estrés emocional), en otros casos se confunde con un síndrome coronario agudo y solo la coronariografía aclara su naturaleza. Hay, por otra parte, poca información sobre su evolución natural, más allá de reconocerse que la mayoría de los pacientes experimentan mejoría del cuadro clínico con recuperación de la función ventricular. Presentamos los datos recientemente publicados de un registro internacional, liderado por el Hospital Universitario de Zurich, en el que participaron 26 centros de 8 países europeos y los Estados Unidos de América. Entre 2011 y 2014 se revisaron los registros de todos los internados con el diagnóstico de Takotsubo entre 1998 y 2014, de acuerdo con los criterios habitualmente aceptados: anomalía transitoria de la contracción del ventrículo izquierdo que no corresponde al territorio de distribución de una arteria coronaria; nuevas anomalías en el ECG, o elevación de biomarcadores; ausencia de enfermedad coronaria obstructiva; ausencia de feocromocitoma o miocarditis. Se aceptaron como excepciones la presencia de enfermedad coronaria que no coincidiera con el trastorno de contracción, trastorno de contracción coincidente con la distribución de una arteria, pero en un paciente que cumpliera con el resto de los criterios, y muerte antes de que pudiera verificarse la recuperación de la función ventricular.

Se incluyeron 1.750 pacientes. El 89,8% eran mujeres y el 79,1%, mujeres mayores de 50 años. Los síntomas más frecuentes de presentación fueron el dolor precordial (75,9%), la disnea (46,9%) y el síncope (7,7%). El gatillo más frecuente (36%) fue algún evento físico (falla respiratoria aguda, posquirúrgico,

infección, patología del sistema nervioso), seguido por el emocional (27,7%). En casi el 8% ambos gatillos coincidieron, pero en el 28,5% no hubo gatillo detectable. La forma de presentación más frecuente fue la apical (81,7%); hubo compromiso medioventricular en el 14,6% y en la minoría restante, compromiso basal o focal. En el 87% de los casos hubo al inicio elevación de la troponina y en el 83% se verificó elevación de los péptidos natriuréticos. La media de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) fue del 40,7% y en la coronariografía se verificó enfermedad coronaria en el 15% de los casos. En el 46,8% de los pacientes se pudo recabar la historia de un episodio agudo de patología psiquiátrica o neurológica. El 10% de los pacientes presentó *shock* cardiogénico en la internación, y la mortalidad hospitalaria fue del 4,1%. En análisis multivariado, la edad avanzada y el gatillo emocional se asociaron con mejor evolución hospitalaria; en cambio, el gatillo orgánico, valores más elevados de troponina y FEVI < 45% predijeron peor evolución. En el seguimiento a 10 años la mortalidad anual fue algo mayor del 5%, y la incidencia de eventos mayores cardiovasculares y cerebrovasculares fue del 10% anual. La tasa de recidiva del cuadro de Takotsubo fue del 1,8% por año, con un rango en el tiempo de aparición de 25 días a 9 años. La incidencia de complicaciones fue significativamente mayor en los hombres. Pese a lo habitualmente aceptado, el uso de betabloqueantes al alta no se asoció con mejor pronóstico; sí, en cambio, el de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

En un estudio subsidiario se compararon 455 pacientes de este registro con 455 pacientes ingresados por síndrome coronario agudo en un registro de Zurich, apareados por edad y sexo. En esta comparación, en los pacientes con Takotsubo fue más frecuente la presentación con disnea, similar la elevación de la troponina al ingreso pero menor la elevación máxima (14 vs. 50 veces el valor máximo normal), mayores los valores de péptidos natriuréticos en la presentación (6 vs. 3 veces el valor máximo normal) y, en la evolución, algo menos frecuente la incidencia de elevación del segmento ST (44% vs. 51%) y notablemente menos frecuente la depresión del ST (8% vs. 31%) y la prevalencia de antecedentes neurológicos y psiquiátricos (55% vs. 25%). Fue menor la FEVI (40,7% vs. 51,5%) y no hubo diferencia en el pronóstico hospitalario.

Una serie de puntos merece ser destacada. El análisis presentado es retrospectivo; de 1.750 pacientes, en 468 no había información disponible de la evolución a los 30 días, y en 632 no se pudo analizar la medicación de alta. De cualquier manera, la información sobre la presentación y evolución hospitalaria es muy rica. Pese a la creencia de que el Takotsubo responde fundamentalmente a un estímulo emocional, es mayor el número de cuadros secundarios a un estrés físico, orgánico. La relación con cuadros neurológicos y psiquiátricos lleva a considerar el posible origen neurológico de muchos de los episodios, y es un eslabón más en la cadena que

vincula corazón y cerebro. La presencia de enfermedad coronaria (en 1 de cada 7 pacientes) no excluye el diagnóstico de Takotsubo si la coronariopatía no puede explicar la localización y extensión del territorio comprometido. Finalmente, la FEVI más baja y los péptidos natriuréticos más elevados que en un síndrome coronario agudo refuerzan la visión del Takotsubo como un cuadro de insuficiencia cardíaca aguda. Los datos sobre la falta de utilidad del tratamiento betabloqueante deben ser vistos con cautela, habida cuenta de su asignación no aleatorizada y la pérdida de información en más del tercio de los casos.

Riesgo embólico en pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal: ¿una nueva utilidad del puntaje CHA₂DS₂-VASc?

Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, Rasmussen LH, Larsen TB, Lip GY. Assessment of the CHA₂DS₂-VASc score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation. *JAMA* 2015;314:1030-8. <http://doi.org/76c>

El puntaje CHA₂DS₂-VASc es una herramienta de uso extendido para definir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) y definir la necesidad de anticoagulación oral (ACO). Considera la presencia de insuficiencia cardíaca (IC), hipertensión arterial, diabetes, edad entre 65 y 74 años, antecedente de enfermedad vascular (infarto de miocardio, vasculopatía periférica, placa aórtica) y sexo femenino como variables que, cuando están presentes, suman 1 punto cada una; mientras que la edad ≥ 75 años y el antecedente de ACV suman 2. La IC, a su vez, es una entidad en la que el riesgo tromboembólico está aumentado. Se cumple la alteración de la tríada que ya describió Virchow: hay dilatación de las cámaras cardíacas con trastornos de motilidad, anormalidades reológicas con incremento de la viscosidad sanguínea, alteraciones de la coagulación con incremento de los niveles de fibrinógeno y activación neurohormonal y disfunción endotelial con liberación de sustancias trombogénicas. Todos estos factores propenden, entonces, a la formación de trombos a nivel de las cavidades cardíacas y la trombosis intravascular. Es claro que en pacientes con IC la presencia de FA aumenta el riesgo de embolia sistémica o de ACV, pero ¿tendrá valor el puntaje CHA₂DS₂-VASc para definir el mismo riesgo en pacientes con ritmo sinusal (RS)? Para responder esta pregunta, los autores del trabajo que presentamos recurrieron a tres fuentes de información en Dinamarca: el Registro Nacional de Pacientes, que desde 1977 registra todas las internaciones en dicho país, con su diagnóstico; el Registro Nacional de Prescripciones, que desde 1994 guarda la información sobre todas las prescripciones dispensadas en las farmacias; y el Registro Civil, que reúne la información del estatus vital de los daneses. La información combinada de

las tres fuentes permite definir para cada internación el pronóstico hospitalario y alejado, y el tratamiento recibido en ambulatorio.

Se seleccionó el período comprendido entre inicios de 2000 y fines de 2012. Se eligieron pacientes mayores de 50 años dados de alta con diagnóstico de IC. Se definió en cada caso si el paciente tenía o no FA. Se excluyeron los tratados con ACO en los 6 meses previos al evento índice, a los que tuvieron diagnóstico de cáncer en los 5 años previos y a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se definió como punto final (PF) primario la incidencia, tras el alta de la internación por IC, de evento embólico (incluyendo embolia pulmonar e infarto de miocardio) y ACV isquémico.

Se incluyeron 42.987 pacientes, de los cuales 33.592 (78,1%) tenían RS. De ellos, el 7% tenía un puntaje CHA₂DS₂-VASc de 1 (lo cual implica que tenían solo IC); y tuvieron puntajes de 2 o 3 el 35,6% y ≥ 4 el 57,4%. Entre los pacientes con FA, el 6,5% tenían un puntaje de 1 (solo IC) y en ellos fue mayor la prevalencia de puntajes altos: 65% con puntaje ≥ 4 . La incidencia anual de ACV isquémico fue del 1% con RS, 2% con FA.

En los pacientes con RS, la incidencia de ACV isquémico fue progresivamente creciente a medida que aumentaba el CHA₂DS₂-VASc: de 0,4% con puntaje 1 a 2,6% con puntaje ≥ 6 . El área bajo la curva ROC para predecir ACV isquémico a 1 y 5 años osciló entre 0,67 y 0,69. También fue creciente la incidencia anual de muerte: de 2,1% con puntaje 1 a 12,9% con puntaje ≥ 6 . El área bajo la curva ROC para predecir muerte a 1 y 5 años osciló entre 0,64 y 0,68. En los pacientes con FA, para cada puntaje, la incidencia de ACV isquémico y mortalidad fue mayor, pero la capacidad discriminativa evaluada por la curva ROC fue similar.

Este trabajo demuestra que en pacientes con IC y RS el riesgo de ACV isquémico no es despreciable: aunque inferior a lo que sucede en presencia de FA, a los 5 años es de aproximadamente el 5%. El puntaje CHA₂DS₂-VASc demuestra tener en este contexto capacidad discriminativa moderada, pero no diferente de la evidenciada en los pacientes con IC y FA. Algunas dudas no son respondidas por el estudio. ¿Es el riesgo en pacientes con IC similar con función ventricular conservada o deteriorada? Algunos reportes sugieren que el riesgo se concentra en aquellos con deterioro de la función ventricular, pero en el puntaje CHA₂DS₂-VASc o en el CHADS₂, "C" vale un punto, independientemente de la función. ¿Será eso correcto? Y por otra parte, ¿deberíamos usar el puntaje para definir necesidad de ACO en pacientes con RS? Hasta ahora, los ensayos clínicos aleatorizados (el último de importancia, WARCEF) no justifican el uso de ACO en estos pacientes; una selección de pacientes de más riesgo empleando el puntaje CHA₂DS₂-VASc como criterio, ¿podría definir una población con indicación de ACO? Preguntas que podrán ser respondidas por futuros estudios.

¿Desplaza el cloro al sodio como marcador pronóstico en la insuficiencia cardíaca aguda?

Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, Wu Y, Jackson G, Halkar M, et al. Prognostic role of serum chloride levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:659-66. <http://doi.org/76d>

En el contexto de la insuficiencia cardíaca aguda (ICA), diferentes registros internacionales y estudios observacionales demostraron hace ya largo tiempo que la hiponatremia es un factor pronóstico adverso. Expresión de congestión, con aumento del líquido extracelular; de mayor activación neurohormonal, fundamentalmente del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la hormona antidiurética, y debida también al uso de diuréticos en exceso, la hiponatremia implica mal pronóstico hospitalario, y cuando está presente al alta, también alejado. Los movimientos del sodio están fuertemente ligados a los del cloro, habida cuenta de que es el cloruro de sodio su fuente principal de ingreso al organismo; y tal vez esta relación ha hecho que el cloro se haya considerado tradicionalmente un *partenaire* al que poca atención se presta. Un estudio observacional de la Cleveland Clinic viene a desafiar esta visión.

Consideró 1.318 pacientes consecutivos internados entre mediados de 2008 y fines de 2013, cuyo diagnóstico de alta fuera insuficiencia cardíaca crónica descompensada. Para aumentar la especificidad de la selección e incluir casos indiscutibles, todos debían tener evidencia de ser portadores de un cardiodesfibrilador o un resincronizador. Se excluyeron los pacientes con trasplante cardíaco o en diálisis. Se evaluó en todos ellos el valor pronóstico de variables clínicas, de laboratorio y tratamiento. Se consideró el rol del cloro plasmático de ingreso.

La mediana (rango intercuartil) de cloremia fue de 101 (97-104) mEq/L. Se dividió a los pacientes en terciles de acuerdo con la cloremia: < 99, 99-103, > 103 mEq/L. Los valores de cloro se correlacionaron positivamente con los de sodio ($r = 0,61$) y negativamente con los de bicarbonato ($r = -0,39$). Valores más altos de cloro se asociaron con mayor fracción de

eyección ventricular izquierda, mejor función renal y uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y betabloqueantes; también con valores más bajos de péptidos natriuréticos, urea y bilirrubina. En seguimiento mediano de 1,47 años la mortalidad anual fue significativamente mayor para el tercil más bajo de cloro respecto del intermedio y el alto: 22% vs. 14% vs. 10%. En el análisis univariado, cada aumento de 1 mEq/L del valor de cloro al ingreso se tradujo en un descenso del 6% (IC 95% 3%-8%) en la mortalidad alejada. De igual modo, cada aumento de 1 mEq/L del valor del sodio al ingreso se tradujo en un descenso del 5% (IC 95% 3%-7) en la mortalidad. Pero en el análisis multivariado (considerando edad, sodio, urea, etiología y uso de antagonistas neurohormonales) el cloro mantuvo su valor pronóstico (por cada aumento de 1 mEq/L, descenso de la mortalidad del 7%, IC 95% 3-10), mientras que el sodio lo perdió (por cada aumento de 1 mEq/L, aumento de la mortalidad del 3%, con un IC 95% que cruza el 0, implicando posible aumento o disminución de la mortalidad).

Los resultados de este análisis fueron validados en una cohorte del Hospital de la Universidad de Pennsylvania de pacientes con el mismo cuadro dados de alta entre 2004 y 2009. Los resultados, tanto en lo atinente al cloro como al sodio, se repitieron.

La razón que explique por qué el cloro aparece con valor pronóstico superior al del sodio no es clara; el cloro actúa como buffer de cationes, incluyendo el sodio y ácidos; es posible que su rol homeostático sea más importante que el del sodio. Por lo demás, las causas que llevan a descenso de los valores de cloro son muy similares a las que generan caída de la natremia. ¿Es realmente el cloro un factor pronóstico o solo un marcador, que nos habla de otra condición? Y por otra parte, ¿mantendrá este papel en un análisis multivariado que incluya otras covariables, diferentes de las acá tenidas en cuenta? Por ahora podemos decir que un nuevo actor parece sumarse al escenario de la insuficiencia cardíaca. Y podemos reflexionar acerca de lo que entendemos como verdad incommovible, y cómo varía en cuanto se nos ocurre mirar apenas al costado.