

JORGE THIÉRE

¿Es recomendable la doble antiagregación plaquetaria a largo plazo en pacientes con infarto previo? Estudio PEGASUS-TIMI 54

Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800. <http://doi.org/6md>

Las guías de tratamiento de infarto agudo de miocardio (IAM) actualmente en boga recomiendan el empleo de aspirina en forma indefinida y de un antagonista de los receptores P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) durante el primer año tras haber ocurrido el IAM. No está claro si extender la doble antiagregación más allá del año puede ofrecer o no beneficio adicional. Para responder esta pregunta se llevó a cabo el estudio PEGASUS-TIMI 54.

Incluyó pacientes que hubieran tenido un IAM entre 1 y 3 años antes del ingreso al estudio, de al menos 50 años y un factor de riesgo adicional (edad $\geq$ 65 años, diabetes tratada, un segundo IAM previo, enfermedad coronaria de múltiples vasos o una depuración de creatinina $<$ 60 ml/min) tratados con aspirina y el resto de la medicación usual para la patología, y que fueron asignados aleatoriamente en una relación 1:1 a recibir placebo, ticagrelor (T) en dosis de 60 mg cada 12 horas (120 mg/día, T120) o en dosis de 90 mg cada 12 horas (180 mg/día, T180). Se excluyeron los pacientes que tuvieran indicación de anticoagulación, historia de sangrado, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico u otra patología intracraneal, a los que hubieran presentado sangrado gastrointestinal en los 6 meses previos o cirugía mayor en los últimos 30 días. Fueron puntos finales (PF) del estudio: a) de eficacia: un compuesto de muerte cardiovascular, IAM no mortal y ACV no mortal como PF primario, y muerte cardiovascular y de todas las causas como secundarios. La incidencia de otros eventos se estudió en forma exploratoria; b) de seguridad: sangrado mayor según la clasificación TIMI, mientras que en forma secundaria se consideró el sangrado intracraneal y el mortal. El análisis de eficacia se hizo por intención de tratar; el de seguridad considerando a aquellos que hubieran recibido al menos una dosis del tratamiento adjudicado.

Se incluyeron poco más de 7.000 pacientes por rama, con una edad media de 65 años, el 76% hombres, con una mediana de tiempo IAM índice-ingreso al estudio de 1,7 años. El IAM considerado para la inclusión fue con elevación del ST en casi el 54% de los casos. El 83% tenía historia de angioplastia y el tratamiento basal era irrepachable: casi 100% de aspirina, más de 90% de

estatinas, más de 80% de betabloqueantes, 80% de antagonistas o inhibidores del sistema renina-angiotensina.

La mediana de seguimiento fue de 33 meses. La incidencia a los 3 años del PF primario de eficacia fue del 9,04% con placebo, del 7,77% con T120 (HR vs. placebo 0,84, IC 95% 0,74-0,95; $p = 0,004$) y del 7,85% con T180 (HR vs. placebo 0,85, IC 95% 0,75-0,96; $p = 0,008$). Ello implica una reducción absoluta de eventos del 0,40% anual con T180 y del 0,42% con T120, sin diferencia significativa entre ambas ramas. Hubo tendencia pero no diferencia significativa para la muerte cardiovascular como PF aislado; con ambas dosis de T hubo reducción significativa del IAM, y con la dosis de 60 mg hubo reducción significativa del ACV. No se vio con el tratamiento activo reducción de la muerte de todas las causas.

Respecto del sangrado mayor, la incidencia a los 3 años fue del 1,06% con placebo, del 2,32% con T120 (HR vs. placebo 2,32, IC 95% 1,68-3,21; $p < 0,001$) y del 2,60% con T180 (HR vs. placebo 2,69, IC 95% 1,96-3,70; $p < 0,001$). Ello implica, casi en espejo con la reducción de eventos isquémicos, un aumento absoluto del sangrado mayor del 0,41% anual con T180 y del 0,31% con T120. Con el uso de T fueron también mayores la incidencia de sangrado menor y de necesidad de transfusión, pero no la incidencia de sangrado mortal o hemorragia intracraneal, con cifras a los 3 años de entre el 0,6% y el 0,7% en las tres ramas. El uso de T se asoció también con una incidencia mayor de disnea (6,4% con placebo, 15,8% con T120 y 18,9% con T180; $p < 0,001$ para ambas dosis respecto de placebo) y de gota.

El uso de T se asocia con una reducción de poco más de 1 evento mayor (muerte cardiovascular, IAM o ACV) por cada 100 pacientes tratados en 3 años. Ese evento es fundamentalmente IAM. No hay reducción significativa de la muerte cardiovascular y menos aún de la muerte total. Para lograr ese beneficio se afronta un aumento del riesgo de sangrado mayor de poco más de 1 evento en 3 años. Es cierto que no se trata de un sangrado mortal o intracraneal. Como vemos, existe cierto equilibrio y en realidad estamos hablando de incidencia baja de eventos (muy probablemente porque se trata de pacientes adecuadamente tratados). En este sentido, impresiona que la decisión debería ser individual: en pacientes con mayor riesgo de evento isquémico y riesgo bajo de sangrado nos inclinaremos por una doble antiagregación plaquetaria más allá del año del IAM; si la situación es la inversa, probablemente interrumpamos la doble antiagregación en forma más precoz. Nótese que las conclusiones son muy similares a las vertidas cuando nos referimos a la doble antiagregación prolongada o no en el contexto de la angioplastia coronaria.

En pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a angioplastia coronaria el acceso radial es preferible al femoral. Estudio MATRIX

Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2016;385:2465-76. <http://doi.org/6mf>

Una de las complicaciones más frecuentes y perjudiciales de la angioplastia transluminal coronaria (ATC) es el sangrado periprocedimiento. Diferentes estudios aleatorizados y registros han demostrado que la incidencia de sangrado se asocia con peor pronóstico, y señalan que el riesgo es mayor con el acceso femoral (AF) que con el radial (AR). Sin embargo, en el contexto del síndrome coronario agudo (SCA) y pese a haberse llevado a cabo estudios comparativos, no ha habido hasta ahora evidencia franca de que algún acceso se asocie con mejor evolución.

El estudio MATRIX, realizado en 78 centros en Holanda, Italia, España y Suecia, incluyó pacientes con SCA con o sin elevación del segmento ST, en los que se fuera a realizar una angiografía y una ATC si estuviera indicada. Los médicos participantes debían tener experiencia de al menos 75 intervenciones y el AR debía haber sido utilizado en al menos el 50% de las realizadas en el último año. Se asignaron los pacientes en forma aleatoria 1:1 a uno u otro acceso. Fueron criterios de exclusión el empleo de heparina de bajo peso molecular en las 6 horas, de inhibidores de los receptores IIb/IIIa en los 3 días y de cualquier intervención percutánea coronaria en los 30 días previos. Fueron puntos finales coprimarios a los 30 días los eventos cardiovasculares mayores (ECM), un compuesto de muerte de cualquier causa, infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV), y los eventos adversos netos (EAN), combinación de los ECM y sangrado mayor no relacionado con cirugía cardíaca, tipos 3 y 5 de la clasificación BARC. Se supuso una tasa del 6% para ECM y del 9% para EAN con acceso femoral y del 4,2% y el 6,3% con acceso radial, con un RR de 0,70 en ambos casos. Se estableció *a priori* que el valor de *p* necesario para demostrar superioridad del AR sobre el AF sería 0,025.

Se incluyeron 8.404 pacientes, 4.197 en la rama AR y el resto en AF. La edad media era de 65 años, el 74% eran hombres. El 47,7% presentaban un SCA con elevación del ST. Tras la angiografía se realizó ATC en el 80,1% de los casos, cirugía coronaria en el 3,7% y en el resto, tratamiento médico. Hubo más empleo de heparina no fraccionada en la rama AR (49,9% vs. 45,5%; *p* < 0,01), sin diferencias significativas en el empleo de inhibidores IIb/IIIa (alrededor del 13%) o bivalirudina (alrededor del 40%). Se trataron con ATC dos o más vasos solo en el 13,7% de los casos, y se emplearon uno o más *stents* liberadores de drogas en el 66% de los casos y uno o más *stents* metálicos en el

24%. No hubo diferencia en la tasa de éxito primario entre ambas ramas, cercano al 94%.

La incidencia de ECM fue del 8,8% con AR y del 10,3% con AF (*p* = 0,031, por arriba del valor preespecificado para aceptar superioridad). La incidencia de EAN fue del 9,8% vs. 11,7%; *p* = 0,009. Considerando los puntos finales por separado, hubo una ligera reducción de la muerte total con AR (1,6% vs. 2,2%; *p* = 0,045), sin diferencia significativa en IAM o ACV. Fue menor con AR la incidencia de sangrado BARC 3 o 5 (1,6% vs. 2,3%; *p* = 0,013), fundamentalmente el vinculado al sitio de punción (0,4% vs. 1,1%; *p* < 0,001). No hubo diferencia entre subgrupos (tipo de SCA, diabetes, insuficiencia renal, tienopiridina empleada), pero sí se vio que el beneficio fue claramente mayor en los centros en los que habitualmente en un 80% o más de las intervenciones emplean el AR.

*Estudios aleatorizados previos que compararon AR y AF habían arrojado resultados contrapuestos. El RIFLE STEACS, en 1.001 pacientes con SCA con elevación del ST, halló ventaja en el uso de AR, con reducción del sangrado y la mortalidad. En cambio, en una población similar de 707 pacientes, el STEMI RADIAL evidenció reducción del sangrado, pero no de la mortalidad. El estudio RIVAL, en pacientes con SCA con y sin elevación del ST, no demostró diferencia en la evolución, e incluso sugirió tendencia a mayor mortalidad con AR en los pacientes con SCA sin elevación del ST. En el RIVAL, el requerimiento de experiencia previa en uso de AR fue menor que en el MATRIX. Este último estudio es sin duda el de mayor cantidad de pacientes aleatorizados y de operadores habituados al AR. Un metaanálisis de todos los estudios aleatorizados de AR vs. AF en SCA, sin heterogeneidad en los resultados, señala una reducción del 42% en sangrados no vinculados con cirugía (*p* < 0,0001) y del 28% en la mortalidad total (*p* = 0,001), implicando una relación mecánica entre ambos eventos. El AR aparece entonces como el que debiera preferirse, con resultados mejores cuanto más experimentado el centro.*

Disglucemia en coronarios: ¿cuál es la mejor forma de diagnosticarla?

Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Sundvall J, et al. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV- a survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2015;36:1171-7. <http://doi.org/6mg>

Una buena parte de los enfermos coronarios tienen alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, incluyendo la glucosa alterada en ayunas (GAA), la disminución de la tolerancia a la glucosa (DTG), la llamada hemoglobina glicosilada de riesgo alto (HbA1c AR) y la diabetes mellitus (DM). Las pruebas empleadas para su diagnóstico comprenden la glucosa en ayunas

(GA), la glucosa a las 2 horas (G2h) en una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) y la HbA1c. Las guías de práctica instan a emplear estas pruebas para diagnosticar disglucemia, pero es sabido que la superposición de resultados entre ellos es baja y que un resultado negativo de alguno de ellos no excluye que en otro el valor sea anormal.

EUROASPIRE IV fue un estudio observacional llevado a cabo en 79 centros de 24 países europeos, que incorporó pacientes de entre 18 y 80 años con evidencia de enfermedad coronaria en los 6 a 36 meses previos (angioplastia o cirugía coronarias, infarto o isquemia aguda de miocardio). En todos aquellos que negaron ser diabéticos y en los que se pudieron realizar estudios con al menos 10 horas de ayunas (5.395 de los 7.998 inicialmente entrevistados) se realizaron las tres pruebas mencionadas. En 4.004 pacientes se cuenta con datos de los tres estudios, y ellos constituyen la base del presente reporte.

Para el diagnóstico de alteración del metabolismo hidrocarbonado se emplearon definiciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). DM se diagnosticó con GA ≥ 126 mg/dl y/o HbA1c $\geq 6,5\%$ según la ADA, o bien y/o G2h ≥ 200 mg/dl según la OMS. GAA, según la ADA, con GA entre 101 y 125 mg/dl y HbA1c $< 6,5\%$; y según la OMS, con la GA entre 110 y 125 mg/dl, HbA1c $< 6,5\%$ y G2h < 140 mg/dl. Se diagnosticó DTG (de acuerdo con la OMS) a una GA < 126 mg/dl, con HbA1c $< 6,5\%$ y G2h entre 140 y 199 mg/dl; y HbA1c AR (según la ADA) a un valor entre 5,7% y 6,4%.

En 1.158 pacientes de los 4.004 incluidos (29%) se hizo diagnóstico de DM previamente desconocida por al menos una de las pruebas. De ellos, en 606 (el 52%) el diagnóstico se hizo solo por GA, en 218 (19%) solo por G2h, en 49 (4%) solo por HbA1c y en el 25% restante hubo coincidencia de al menos dos pruebas. Solo en el 7,2% de los casos coincidieron las tres pruebas en diagnosticar DM. De todos los diabéticos diagnosticados, la GA fue positiva en el 75%, la G2h en el 40%, la HbA1c en el 17%, la PTOG (que combina GA y la G2h) en el 96% y la GA combinada con la HbA1c en el 81%.

Empleando los criterios de la ADA, la prevalencia de DM fue del 23,5%, la de normalidad del 10,5%, y en el 66% de los casos hubo cuadros de riesgo alto de desarrollar DM: GAA o HbA1c AR. Con los criterios de la OMS, las cifras fueron del 26,6% para DM, del 27,7% para normalidad y del 45,7% para riesgo alto de DM (GAA o DTG).

La profusión de cifras no debe ocultarnos lo esencial: en pacientes coronarios crónicos la prevalencia de DM no diagnosticada es alta. Diferentes pruebas y definiciones pueden llevarnos por diversos caminos. La PTOG combinando la GA con la G2h aparece como la prueba de mayor rédito diagnóstico, si bien debe tomarse en cuenta su mayor complejidad respecto de la GA en ayunas (no requiere la sobrecarga de glucosa ni la determinación a las 2 horas) o la HbA1c (puede realizarse en cualquier momento del día).

No solo las estatinas reducen eventos cardiovasculares al bajar el colesterol. Estudio IMPROVE IT

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97. <http://doi.org/6mh>

Las estatinas disminuyen los niveles de colesterol LDL y la tasa de eventos cardiovasculares. El ezetimibe disminuye la absorción intestinal de colesterol. Cuando se asocia con estatinas genera una reducción adicional del colesterol LDL del orden del 23% al 24%. No estaba claro hasta ahora que la adición de ezetimibe a las estatinas, más allá de los efectos sobre el perfil lipídico, se tradujera en una disminución adicional de eventos. A responder esta pregunta se abocó el estudio IMPROVE IT.

Incluyó pacientes dentro de los 10 días de un síndrome coronario agudo (SCA), estables, de al menos 50 años, y que tuvieran un valor de colesterol LDL medido dentro de las primeras 24 horas de iniciado el cuadro de entre 50 y 100 mg/dl si ya estaban medicados con estatinas, o de entre 50 y 125 mg/dl si no lo estaban. Se excluyeron los pacientes con cirugía coronaria planeada, aquellos con depuración de creatinina < 30 ml/min, hepatopatía activa o tratados con una estatina cuya potencia superara los 40 mg de simvastatina. Todos fueron medicados con simvastatina 40 mg diarios y asignados en forma aleatorizada doble ciego a ezetimibe 10 mg o placebo. Al inicio del protocolo se estableció que si un paciente en el seguimiento tenía dos valores consecutivos de LDL de 80 mg/dl o mayor, se debía incrementar la dosis de simvastatina a 80 mg diarios; a partir de 2011, al advertir la FDA contra esa dosis de simvastatina, todos los que recibieron 80 mg hasta un máximo de 1 año volvieron a 40 mg diarios. Si con el nuevo régimen el valor de LDL era superior a 100 mg/dl se permitió discontinuar el estudio e iniciar una terapia más potente. Se eligió como punto final primario el compuesto de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal, internación por angina inestable, necesidad de revascularización dentro de los 30 días de la inclusión o accidente cerebrovascular (ACV) no mortal. Fueron puntos secundarios diferentes combinaciones de los componentes del punto final primario. El estudio continuó hasta que cada paciente hubiera tenido un seguimiento de al menos 2,5 años y hubieran ocurrido 5.250 eventos, necesarios para tener un poder del 90% para detectar una reducción del riesgo del 9,375% en el punto final primario. Se planearon tres análisis interinos tras haber sido reclutados el 46%, el 76% y el 87% de los participantes.

Entre 2005 y 2010 se incluyeron 18.144 pacientes de 1.147 centros en 39 países, con una edad media de casi 64 años, el 75% hombres, poco más del 20% con IAM previo. Casi el 29% ingresó por IAM con elevación del ST, un 47% por IAM sin elevación del ST y el resto por angina inestable. El tiempo entre el SCA y la inclusión

tuvo una mediana de 5 días (rango intercuartil entre 3 y 8 días). El 70% fue sometido a angioplastia coronaria en la internación y el 34% estaba recibiendo estatinas al tiempo de ser incluido. La media de valor basal de LDL fue de 93,8 mg/dl; al cabo de 1 año en el grupo simvastatina-placebo había descendido a 69,9 mg/dl y en el grupo simvastatina-ezetimibe a 53,2 mg/dl (una reducción adicional del 24%; $p < 0,001$). También fueron significativamente menores en el grupo con combinación de drogas los valores de colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos y proteína C reactiva. La mediana de seguimiento fue de 6 años. La incidencia del punto final primario a los 7 años fue del 34,7% con simvastatina aislada y del 32,7% con la combinación (HR 0,936, IC 95% 0,89-0,99; $p = 0,016$). No hubo diferencia en la tasa de mortalidad total, cardiovascular o coronaria. Hubo reducción en la incidencia de IAM (13,1% vs. 14,8%; $p = 0,002$) a expensas del IAM no mortal y en la de ACV en el límite de la significación (4,2% vs. 4,8%; $p = 0,05$). De igual modo se redujo la necesidad de revascularización urgente dentro de los 30 días del 8,6% al 7% ($p = 0,001$). El beneficio fue mayor en los diabéticos y en los mayores de 75 años. Hubo igual incidencia de eventos adversos en ambas ramas. Al término del estudio, el 42% de los pacientes en cada rama había abandonado el tratamiento asignado, el 10% por eventos adversos.

La tasa de reducción de eventos con la combinación simvastatina-ezetimibe fue la esperada de acuerdo con la disminución lograda de los valores de LDL en los metaanálisis de estudios de estatinas aisladas: aproximadamente un 20% por cada reducción de 1 mmol/L (38,67 mg/dl). El estudio IMPROVE IT deja dos mensajes de significación: a) confirma que en pacientes coronarios, a mayor reducción de los valores de colesterol, mejor pronóstico; b) desafía la hipótesis de las estatinas, que aseguraba que solo con estas drogas la reducción de LDL se traduce en mejor evolución: en pacientes cercanos a un cuadro coronario agudo y con valores no tan elevados de LDL (recuérdese que había un "techo" relativamente bajo como criterio de inclusión), una droga no estatina es capaz de mejorar el pronóstico y con un mecanismo de acción diferente del de estas.

Cómo interpretar el valor de las troponinas en los pacientes con disfunción renal

Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2015;131:2041-50. <http://doi.org/6mj>

Es sabido que en los pacientes con disfunción renal (DR) es mayor la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), con presentación atípica más frecuente. La DR se asocia además con hipertrofia ventricular izquierda, haciendo menos específicos

los hallazgos del ECG. Una herramienta diagnóstica fundamental, la elevación de la troponina, presenta también su debilidad en este contexto. Se asume en general para hacer diagnóstico de IAM un valor de troponina por encima del percentil 99 en personas sanas, pero en pacientes con DR dichos valores son hallados frecuentemente en ausencia de IAM. ¿Cuáles es entonces el rédito diagnóstico de la troponina en pacientes con DR? ¿Cuáles son los valores de corte óptimos para diagnosticar IAM?

El estudio APACE, multicéntrico y prospectivo, incluyó 3.030 pacientes (se excluyeron aquellos en diálisis) que consultaron en guardia por un cuadro compatible con IAM dentro de las 12 horas de iniciado. El análisis que presentamos incluye a los 2.813 pacientes de los que se dispone de datos completos. Dos cardiólogos independientes tomaron en consideración todos los datos obtenidos de cada paciente, desde las características del dolor y horas desde su inicio, pasando por los antecedentes, ECG, datos de laboratorio (entre ellos la troponina) y radiografía de tórax hasta la evolución hospitalaria y los resultados de la angiografía coronaria en caso de haber ocurrido. En los pacientes con DR (depuración de creatinina < 60 ml/min/1,73 m²) incluso se tomaron en cuenta valores de troponina previos. Con toda esa información hicieron finalmente el diagnóstico de IAM, considerado como la evidencia de necrosis miocárdica (troponina por encima del percentil 99 en los sanos, con una caída o aumento significativos) en un contexto clínico de isquemia.

Se emplearon diferentes reactivos de troponina en los centros participantes: 6 de troponina I (3 sensibles y 3 altamente sensibles) y uno de troponina T de alta sensibilidad (TTAS). De los 2.813 pacientes, en 447 (16%) se diagnosticó DR. Los pacientes con DR tenían mayor prevalencia de factores de riesgo, IAM previo y alteraciones electrocardiográficas. En ellos, los valores de troponina, cualquiera que fuera el reactivo utilizado, fueron mayores que en el resto. Se hizo diagnóstico de IAM en el 36% de los pacientes con DR y en el 18% de aquellos sin DR ($p < 0,001$). Entre los pacientes sin IAM, los valores de troponina también fueron significativamente mayores en aquellos con DR. Entre el 12% y el 71% (este último valor correspondiente a la TTAS) de los pacientes con DR sin IAM tuvieron valores por encima del valor de corte. En los pacientes sin DR ni IAM esa cifra fue mucho más baja: osciló entre el 7% y el 21% (15% en el caso de la TTAS). Los valores de troponina se correlacionaron en forma inversa con la función renal en los pacientes sin IAM. No hubo diferencias en el rédito diagnóstico de los diversos reactivos. En los pacientes con DR, la troponina fue más sensible (entre 77% y 98%) y menos específica (entre 32% y 89%) que en aquellos sin DR para diagnosticar IAM. El área ROC en los pacientes con DR osciló entre 0,87 y 0,89 en la determinación basal, ligeramente por debajo de los pacientes sin DR: 0,91 a 0,94. A peor función renal, menor fue el área ROC. El punto de corte óptimo para el diagnóstico de IAM fue en los pacientes

con DR similar al habitual con los reactivos sensibles, pero claramente mayor con los de alta sensibilidad: en el caso de la TTAS 2,1 veces mayor: 29,5 ng/L frente al valor usualmente considerado de 14 ng/L. Los puntos de corte optimizados para sensibilidad y especificidad, derivados de las curvas ROC fueron finalmente 2 a 3 veces más altos en los pacientes con DR.

Este estudio observacional aporta información muy rica respecto de un punto que genera dudas a diario: cómo interpretar los datos de troponina en pacientes con DR. Debe remarcar que cada reactivo tiene sus propias características, y que sobre todo en este grupo de pacientes no deben extrapolarse a un reactivo propiedades o valores de corte de otro. Cada uno debe ir haciendo su experiencia con la herramienta de que disponga. Lo más importante: la troponina, aunque con valores de corte mayores, no pierde su capacidad diagnóstica y pronóstica en los pacientes con DR: según el reactivo utilizado, entre el 45% y el 80% de los casos con valores por encima del de referencia correspondieron a IAM. Ello implica no descartar a priori el diagnóstico de IAM en los pacientes cuando encontramos valores altos de troponina, so pretexto de que el paciente tiene DR, pero al mismo tiempo ser minuciosos al caratular el cuadro, sobre todo cuando en un paciente de estas características la elevación no es tan marcada.

Aleatorización mendeliana, una nueva demostración de la asociación entre diabetes y enfermedad coronaria

Ross S, Gerstein HC, Eikelboom J, Anand SS, Yusuf S, Pare G. Mendelian randomization analysis supports the causal role of dysglycaemia and diabetes in the risk of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2015;36:1454-62. <http://doi.org/6mk>

Numerosos estudios observacionales han establecido la firme relación que existe entre diversas expresiones de disglucemia, entre ellas, la alteración de la glucosa en ayunas (GA), la elevación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la diabetes mellitus (DM), y la enfermedad coronaria (EC) en sus diferentes manifestaciones, desde angina e infarto de miocardio, hasta angioplastia o cirugía coronarias y muerte. Sin embargo, los estudios aleatorizados que evaluaron el efecto de un tratamiento hipoglucemiante intensivo han evidenciado solo un efecto modesto sobre la incidencia de EC. Ello ha llevado a dudar acerca de si la relación supuesta entre disglucemia y EC es tan fuerte como se supone. La aleatorización mendeliana parte del principio de que variantes de información genética vinculada con la ocurrencia de diversas condiciones o eventos están aleatoriamente distribuidas en la población general, independientemente de factores confundidores. De manera entonces que información genética asociada significativamente con disglucemia puede ser a su vez estudiada para evaluar si también está vinculada con la existencia de EC. Si bien ello no excluye que

dicho material genético se asocie con otros factores de riesgo coronario, el ajuste por dichos factores puede dejar "limpia" la asociación de disglucemia y EC. En estos conceptos se basaron los autores del trabajo que presentamos.

Los datos que permiten establecer la asociación estadística de polimorfismos de nucleótidos simples (PNS) con las diferentes expresiones de disglucemia, EC, dislipidemia y alteraciones antropométricas se obtuvieron de repositorios de material genético de decenas a centenas de miles de personas con dichas patologías y sin ellas. Para evitar tener en cuenta asociaciones poco fuertes, se estableció para los PNS vinculados con disglucemia que la asociación fuera significativa con un valor de $p < 5 \times 10^{-8}$. Una vez elegidos estos PNS, se realizó un análisis de regresión lineal considerando como variable independiente su efecto sobre la disglucemia y como variable dependiente su efecto sobre la EC, ajustando por el efecto de éstos PNS sobre valores lipídicos e índice de masa corporal.

Se seleccionaron finalmente 30 PNS relacionados con GA, 9 con la HbA1c y 59 con la DM. Los PNS asociados con la HbA1c aparecieron significativamente asociados también con el riesgo de EC (OR 1,53, IC 95% 1,14-2,05 por cada 1% de incremento en la HbA1c). De igual modo, los asociados con DM se asociaron también significativamente con el riesgo de EC, con un OR de 1,57, IC 95% 1,16-2,05. En cambio, los vinculados con la GA no se asociaron con mayor riesgo de EC. Al ajustar el efecto sobre la EC por el efecto sobre los valores lipídicos y el índice de masa corporal, solo los PNS relacionados con DM se mantuvieron independientemente vinculados con la ocurrencia de EC, con un OR de 1,63, IC 95% 1,23-2,07. Es interesante señalar que al considerar un metaanálisis de 102 estudios prospectivos con casi 700.000 individuos surge una asociación entre DM y EC con un OR de 2, IC 95% 1,83-2,19, bastante similar al obtenido con información genética.

Entre el OR considerado en este metaanálisis y el obtenido en el estudio de aleatorización mendeliana que presentamos no hay diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,16$). Este estudio confirma definitivamente la asociación entre DM y EC. La ventaja de la aleatorización mendeliana respecto de los estudios observacionales tradicionales es que excluye la confusión residual y la causalidad inversa. Por tratarse de relaciones determinadas genéticamente, es posible que las intervenciones hipoglucemiantes requieran más tiempo de seguimiento que el que brinda un estudio aleatorizado para evidenciar reducción de eventos coronarios. Debe remarcar que la asociación de genes vinculados con la DM y EC se evidenció tanto para aquellos relacionados con la disminución de la función de las células beta de los islotes pancreáticos (disminución de la secreción de insulina) como en aquellos relacionados con un aumento de la resistencia a la insulina, sugiriendo que ambos aspectos deberían ser atacados.

No solo se debe prestar atención al aumento de peso en la insuficiencia cardíaca: el descenso no intencional también implica riesgo

Rossignol P, Masson S, Barlera S, Girerd N, Castelnovo A, Zannad F, et al. Loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure: insights from the GISSI-HF and Val-HeFT trials. *Eur J Heart Fail* 2015;17:424-33. <http://doi.org/6mm>

Mientras que el aumento de peso en el contexto de la insuficiencia cardíaca (IC) es un fenómeno al que prestamos atención por expresar la mayor parte de las veces retención hidrosalina, la pérdida de peso (PP) es un fenómeno en el que se repara mucho menos, y que incluso es visto a veces como manifestación de éxito en el tratamiento de la congestión. Sin embargo, tal como lo señala el estudio que traemos a colación, la PP puede ser un marcador pronóstico adverso.

Un subanálisis de dos estudios aleatorizados, el GISSI HF (que exploró el uso de rosuvastatina en pacientes con IC) y el Val-HeFT (que hizo lo propio con el valsartán), consideró en el curso del primer año de seguimiento la PP $\geq 5\%$ entre las visitas programadas; en el caso del GISSI HF, además la PP ≥ 2 kg, intencional o no. Se evaluó la implicación pronóstica de dicho fenómeno, ajustando por condiciones basales, tratamiento, biomarcadores y en el GISSI HF el cambio de volumen plasmático (calculado por fórmula a partir de las variaciones de hemoglobina y hematocrito en el mismo intervalo de tiempo en que se verificaba la PP, para aislar el efecto debido a alivio del estado congestivo).

Presentaron PP $\geq 5\%$ el 16,4% de los pacientes incluidos en el GISSI HF y el 15,7% de los incluidos en el Val-HeFT. Eran de mayor edad y más enfermos que aquellos sin PP. Estaban medicados menos frecuentemente con betabloqueantes y en ellos la presencia de comorbilidades era mayor. En el GISSI HF, la PP $\geq 5\%$ fue predictora de mortalidad total y cardiovascular con un HR de 1,20 y 1,23, respectivamente ($p < 0,01$ en ambos casos). En el mismo estudio, la PP no intencional ≥ 2 kg (presente en el 18,9%) fue predictora de mortalidad total, cardiovascular y no cardiovascular con un HR de 1,22, 1,17 y 1,39, respectivamente ($p = 0,002$, 0,003 y 0,01, respectivamente). En el Val HeFT, la PP $\geq 5\%$ fue predictora de mortalidad total, cardiovascular y no cardiovascular, con un HR de 2,52, 2,23 y 4,12, respectivamente ($p < 0,0001$ en todos los casos).

En el GISSI HF, el aumento de volumen plasmático se asoció con mayor mortalidad total y cardiovascular, independientemente de la PP considerando 5% o un descenso no intencional de al menos 2 kg, reflejando el valor pronóstico de la congestión.

Este estudio observacional en el contexto de dos grandes estudios aleatorizados confirma el mal pronóstico asociado con el descenso de peso en la insuficiencia cardíaca crónica. Como los pacientes debían estar compensados al momento de ingreso, se sobreentiende que la PP evaluada fue en general no intencional, y no es el

resultado de tratamiento diurético exitoso en pacientes congestivos. Esa PP refleja desde disminución de la ingesta, pasando por malabsorción, hasta incremento de fenómenos catabólicos. Subyace en todos los casos la activación de fenómenos inflamatorios y elevación de los niveles de citocinas. Debemos recordar que una PP de 5% como valor de corte es el empleado para definir caquexia cardíaca. Que debemos estar atentos a descensos aún menores lo marca el pronóstico adverso que implica ya una PP de solo 2 kg en menos de 1 año. La asociación inversa con el uso de betabloqueantes confirma información ya conocida, y añade otro mecanismo de acción a los ya postulados para explicar el efecto favorable de estas drogas.

¿Cuánto de lo que se publica en las revistas cardiovasculares es luego citado? Datos poco alentadores de más de 164.000 artículos

Ranasinghe I, Shojaaee A, Bikdeli B, et al. Poorly cited articles in peer-reviewed cardiovascular journals from 1997 to 2007: analysis of 5-year citation rates. *Circulation* 2015;131:1755-62.

Como una expresión más de la creciente complejidad del mundo, el número de revistas y publicaciones también ha crecido en forma exponencial, y aunque nos lo propusiéramos, no podríamos leer y analizar acabadamente todo lo que se publica, ya no sobre medicina ni sobre una especialidad, ni tan siquiera sobre un tema en particular. Asistimos a una explosión de producción y publicación de datos, porque la medicina se industrializó y otro tanto hizo la literatura científica. Publicar se hizo importante; a un médico o a una institución se los juzga no solo por la asistencia, sino también por las tareas de docencia e investigación, y en el devenir cotidiano aparecen cada vez más revistas, y las que había aumentan la frecuencia de publicación. Este aumento notable de la cantidad no se acompaña siempre de calidad acorde, y lo cierto es que gran parte de lo que se publica "pasa de largo", no impacta en la comunidad médica, repite cosas ya sabidas, no es citado en otras publicaciones.

Los autores del trabajo que presentamos identificaron en Scopus (la mayor base de datos de citación de artículos médicos del mundo, con más de 50 millones de registros en más de 21.000 revistas, incluyendo el 100% de los indexados en Medline y Pubmed, con cada artículo revisado por pares) todas las revistas editadas entre 1997 y 2007 que tuvieran contenido primariamente cardiovascular. Seleccionaron los artículos que fueran investigación original, excluyendo revisiones, cartas, editoriales, etc., y determinaron para cada artículo la cantidad de veces que fue citado en los 5 años siguientes. Definieron como pobremente citados a aquellos que lo fueron hasta 5 veces. A su vez, las revistas fueron clasificadas de acuerdo con la proporción de artículos pobremente citados como pobremente citadas cuando más del 75% de su contenido lo era, moderadamente citadas si lo era entre

el 26% y el 75%, y bien citadas si solo hasta el 25% de los artículos era poco citado.

Identificaron 222 revistas cardiovasculares. En 1997, el número era 113 y en 2007, 198, representando un aumento del 75%. De las revistas editadas en 2007, el 52% ya lo eran en 1997 y el 48% habían aparecido luego. Se consideraron para el análisis 164.377 artículos. De ellos, el 46% fue pobremente citado en los 5 años siguientes a su publicación (el 15,6% no fue citado nunca). El 91% de los artículos publicados en 1997 pobremente citados entre 1997 y 2001 también lo fueron entre 2002 y 2007. Respecto de las revistas, el 44% fueron pobremente citadas, el 47% moderadamente citadas y el resto altamente citadas. Entre los extremos del período considerado, el número de revistas pobremente citadas cayó el 10,8%, pero por el incremento en el número de revistas, el número absoluto aumentó de 45 a 63. Fueron más citadas las revistas de contenido básico: de ellas, solo el 14% tuvo un índice bajo de citas, frente al 63% de las clínicas y el 40% de las de contenido mixto. Hubo un índice mayor de pobre repercusión en las revistas de acceso libre.

Como vemos, casi la mitad de lo publicado en revistas cardiológicas indexadas termina siendo escasamente citado a posteriori, y uno de cada siete artículos no lo es nunca. ¿A qué atribuir este fenómeno? Pueden darse diversas explicaciones, y seguramente no siempre las mismas. Por una parte, el aumento en la cantidad de revistas implica mayor posibilidad de publicación. Pero, a su vez, el exceso de artículos publicados conspira contra la lectura de cada uno de ellos en forma individual. Los artículos citados en una revisión tienen mayor probabilidad de ser citados en artículos y revisiones posteriores. Es posible que los artículos menos citados sean los de menor calidad científica, pero no es menos cierto que acceder a una revista de más alto impacto garantiza más lectura y mayor índice de citación, y a veces artículos de calidad no son reconocidos, o no se refieren a los temas en boga en un momento determinado, lo cual conspira contra su publicación, y en caso de serlo, contra su citación. El tema es arduo y complejo, y no admite interpretaciones unívocas. Y para el final, una pregunta: ¿cuántas veces será citado este artículo en los próximos años?