

Estudio LEADER: el liraglutide disminuye la mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 [Epub ahead of print].

La diabetes tipo 2 se asocia con riesgo elevado de complicaciones macrovasculares y microvasculares. El tratamiento con hipoglucemiantes de distinto tipo ha demostrado consistentemente que disminuye estas últimas. La reducción de eventos cardiovasculares mayores se ha demostrado solo tras seguimientos prolongados con las drogas de uso habitual. Recientemente, el estudio EMPA-REG evidenció el efecto beneficioso de la empagliflozina, un inhibidor del cotransporte sodio-glucosa en el riñón, al disminuir la incidencia de mortalidad total y cardiovascular y de insuficiencia cardíaca. Ahora, el estudio LEADER (aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo) trae a la consideración un agente con diferente acción, el liraglutide (L), un análogo de GLP 1.

Como en EMPA-REG, se seleccionó una población de pacientes con diabetes tipo 2 (con hemoglobina glicosilada, HbA1c $\geq 7\%$) de elevado riesgo cardiovascular: a) mayores de 50 años con al menos una condición clínica entre las siguientes: enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o vascular periférica, filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m², o insuficiencia cardíaca en clase funcional II-III; o b) mayores de 60 años con un factor de riesgo: microalbuminuria o proteinuria, hipertensión arterial con hipertrofia ventricular izquierda, disfunción ventricular sistólica o diastólica, o un índice tobillo brazo $< 0,9$. Los pacientes podían estar vírgenes de tratamiento hipoglucemiante o haberlo recibido, pero fue criterio de exclusión el empleo de insulina de acción rápida, agonistas GLP 1 o inhibidores de la DPP-4, o pramlintide. Se excluyeron además los pacientes con antecedente de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o cáncer medular de tiroides (por el exceso de riesgo de esas patologías en modelos en animales con el L) o un evento vascular mayor cardíaco o cerebral en los últimos 14 días. El punto final primario fue un combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal o accidente cerebrovascular (ACV) no mortal. Se planteó en forma jerárquica un análisis de no inferioridad (estableciendo como margen de no inferioridad el extremo superior de C 95% del HR en 1,3; esto es, aceptando exceso de riesgo de hasta un 30%), que en caso de ser positivo autorizaba a realizar un análisis de superioridad. Se llevó a cabo también un análisis a título exploratorio de otros puntos finales: uno ampliado (el primario más revascularización o internación por angina inestable o

insuficiencia cardíaca), muerte de todas las causas y un compuesto de nefropatía (aparición de macroalbuminuria, duplicación de las cifras de creatinina, caída del filtrado a < 45 ml/min/1,73 m² o necesidad de diálisis) y retinopatía (necesidad de fotocoagulación, hemorragia vítrea, ceguera). Se planteó un seguimiento mínimo de 42 meses.

Se incluyeron 9.340 pacientes asignados en una relación 1:1 a recibir L o placebo. Casi todos ellos tenían enfermedad cardiovascular o renal establecida. Al momento de la inclusión, la duración media de la diabetes era de 12,8 años y la HbA1c media, del 8,7%. En una mediana de seguimiento de 3,8 años, el punto final primario ocurrió en el 13% con L y en el 14,9% con placebo (HR 0,87, IC 95% 0,78-0,97; $p < 0,001$ para no inferioridad y 0,01 para superioridad). Con L hubo significativamente menos mortalidad cardiovascular (4,75% vs. 6%, HR 0,78, IC 95% 0,66-0,93) y total (8,2% vs. 9,6%, HR 0,85, IC 95% 0,74-0,97). Las curvas de supervivencia se separaron después de los 18 meses. También fue menor la incidencia del punto final ampliado (20,3% vs. 22%) y hubo una tendencia que no llegó a ser significativa a reducción de la incidencia de IAM o ACV. Se verificó una reducción significativa de eventos microvasculares por disminución de la incidencia de nefropatía (5,7% vs. 7,2%), mientras que hubo tendencia no significativa a aumento de la patología retiniana (2,3% vs. 2%). El empleo de L se asoció con disminución de 2,3 kg de peso en promedio, ligeros cambios en la tensión arterial (caída media de 1,2 mm Hg en la sistólica y aumento de 0,6 mm Hg en la diastólica) e incremento de 3 latidos/min en la frecuencia cardíaca.

En cuanto a los eventos adversos, con L se vio exceso de cáncer pancreático (0,3% vs. 0,1%; $p = 0,06$), pero menor número de neoplasias de próstata o leucemias, por lo que no hubo diferencia significativa en la incidencia de tumores. También hubo exceso de litiasis. A los 3 años de seguimiento, la HbA1c en la rama L fue 0,4% menor. Con L hubo menor necesidad de agregar otro hipoglucemiante para lograr los objetivos de glucemia en cada paciente; ello se tradujo en una incidencia menor de hipoglucemia en general y de formas graves (2,4% vs. 3,3%; $p = 0,02$).

El estudio LEADER trae a la palestra un nuevo agente capaz de modificar el pronóstico de pacientes diabéticos tipo 2 con factores de riesgo o daño vascular establecido. Los análogos de GLP-1 generan aumento de la secreción de insulina, disminución de la secreción de glucagón, disminuyen la motilidad intestinal y aumentan la sensación de saciedad. Sin embargo, otro análogo de GLP-1, el lixisenatide, no demostró en el estudio ELIXA la capacidad de mejorar el pronóstico que sí tiene el liraglutide. Resulta imposible no pensar

en la empaglifozina y los resultados vistos en el estudio EMPA-REG. La población incluida en el estudio LEADER impresiona a priori más enferma: (HbA_{1c} de 8,7% vs. 8%; incidencia del punto final primario de casi 15% vs. poco más de 12% en el EMPA-REG en plazos similares). Los mecanismos de acción puestos en juego parecen también ser diferentes: en el estudio EMPA-REG, las curvas de supervivencia de empaglifozina y placebo se separaron casi desde el inicio para mortalidad cardiovascular, y al año para mortalidad total; no hubo diferencia en la incidencia de IAM, y sí una reducción significativa de la incidencia de insuficiencia cardíaca. En el estudio LEADER, las curvas de supervivencia se separaron en forma más tardía, y, aunque en el rango de tendencia, hubo reducción en la incidencia de IAM. Estos datos sugieren un mecanismo predominantemente hemodinámico para la empaglifozina (que funciona como un diurético osmótico) y metabólico en el caso del liraglutide. Deberá definirse en el futuro cuál es el perfil de pacientes más adecuado para cada uno de ellos, si ambos agentes pueden coexistir en el tratamiento de pacientes con daño vascular instalado, y si su empleo puede ser más precoz.

El empleo de candesartán previene el desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes bajo tratamiento quimioterápico. Estudio PRADA

Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671-80. <http://doi.org/bm3f>

El tratamiento quimioterápico (QT) del cáncer de mama con antraciclinas, y en las pacientes HER-2 positivo con trastuzumab, puede complicarse con la aparición de disfunción ventricular izquierda asintomática o insuficiencia cardíaca clínica. Diversos estudios en animales, o bien observacionales o aleatorizados de pequeñas dimensiones en seres humanos, han sugerido que el empleo de antagonistas neurohormonales podría prevenir el daño ventricular. El estudio noruego unicéntrico PRADA intentó confirmar esa hipótesis. Fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo, con un diseño factorial 2 x 2. Pacientes con cáncer de mama sin enfermedad cardiovascular previa que tras la cirugía eran dirigidas a tratamiento con 5 fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (esquema FEC), fueron asignadas aleatoriamente a una de cuatro ramas: candesartán (C) en dosis de 32 mg diarios y metoprolol succinato (M) en dosis de 100 mg diarios; C y placebo de M; M y placebo de C; o placebo de ambos. Las pacientes fueron sometidas a examen físico, análisis de sangre con medición de troponina I y péptido natriurético B (BNP), ECG y resonancia magnética cardíaca (RMC) antes de iniciar la QT, al finalizar el primer ciclo de antraciclinas y al final del tratamiento;

en aquellas que recibieron luego trastuzumab o radioterapia se hicieron nuevas determinaciones al concluir el tratamiento adicional. También se llevó a cabo un ecocardiograma Doppler tisular al principio y al final del estudio. El punto final primario fue el cambio en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) evaluado por RMC.

Se incluyeron 30 pacientes en la rama C-M y 32 en cada una de las otras tres ramas. La edad promedio osciló en alrededor de los 50 años; todas recibieron el esquema FEC y adicionalmente casi el 80% tratamiento con taxanos, poco más del 20% con trastuzumab y 65% radioterapia. El tratamiento con los antagonistas neurohormonales comenzó antes del inicio de la QT. La FEVI media basal osciló entre 62% y 64% en los cuatro grupos. Durante el seguimiento ninguna paciente desarrolló insuficiencia cardíaca clínica. Al no haber interacción entre M y C sobre ningún punto final se pudieron comparar las pacientes que recibieron C (con M o placebo de M) con aquellas que no lo hicieron. La pacientes tratadas con C tuvieron menor caída de la FEVI: 0,8% vs. 2,6%; $p = 0,026$. El efecto del C sobre la FEVI no dependió de su efecto sobre la tensión arterial. No se verificó efecto sobre la función diastólica o los valores de los biomarcadores. En todos los grupos hubo un ligero aumento de la troponina I. No hubo diferencias según subgrupos de edad, índice de masa o tratamiento adicional con trastuzumab o radioterapia.

Tomando como referencia al grupo con ambos placebos que tuvo una caída de la FEVI de 2,9%, el tratado con C y placebo de M tuvo una reducción significativamente menor (0,9%; $p = 0,025$), mientras que en el tratado con C y M la reducción solo mostró tendencia a la significación estadística (0,6%; $p = 0,075$). En cambio, al comparar los dos grupos tratados con M con los dos que no lo recibieron, no hubo diferencia alguna en la FEVI: caída de 1,6% vs. 1,8%. En las tratadas con M se vio mínimo aumento de la relación E/e' y el BNP. No hubo eventos adversos serios y tanto el C como el M fueron bien tolerados.

Este estudio tiene como fortaleza el haber empleado el método patrón oro para la determinación de la FEVI: la RMC. Demuestra que incluso en pacientes sin compromiso cardiovascular previo, el tratamiento con antraciclinas se asocia con una caída de la FEVI de entre 2% y 3%. Como es un estudio sin seguimiento, no se puede determinar la consecuencia de esta caída, que seguramente no tiene la misma repercusión en todas. De hecho, estudios observacionales de magnitud muestran que el empleo de antraciclinas se asocia con insuficiencia cardíaca clínica en el seguimiento solo en una proporción de pacientes. Las diferencias entre los efectos de C y M pueden tener diferentes causas, desde un posible efecto del M generando una ligera caída de la FEVI en pacientes sin cardiopatía previa hasta un mero efecto de chance. Estudios con mayor cantidad de pacientes y seguimiento más prolongado podrán generar mayor certeza.

Obesidad en la adolescencia y mortalidad en la edad media de la vida

Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-mass index in 2.3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood. *N Engl J Med* 2016;374:2430-40. <http://doi.org/bm3g>

La obesidad en edad temprana de la vida se ha asociado con mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en la adultez, pero la fuerza de la asociación no está clara, ni tampoco cuál es el valor de índice de masa corporal (IMC) que marca el umbral a partir del cual aumenta el riesgo. Un estudio epidemiológico israelí de grandes proporciones intenta dar respuesta a estos interrogantes.

Desde 1967 hasta 2010, 2.298.130 adolescentes de entre 16 y 19 años (el 60% varones) fueron sometidos a revisión médica previa al ingreso al servicio militar obligatorio. El IMC promedio fue 21,1 en hombres y mujeres, con un rango en ambos sexos entre 12 y 47. Se consideraron las siguientes categorías de IMC de acuerdo con los percentiles de la distribución: < 5 (bajo peso), 5-24 (categoría de referencia), 25-49, 50-74, 75-84, 85-94 (sobrepeso) y ≥ 95 (obesidad). Se evaluó la asociación de cada categoría con la incidencia de muerte cardiovascular (de etiología coronaria, cerebrovascular o muerte súbita), no cardiovascular y total en seguimiento hasta junio de 2011. Se hizo análisis multivariado ajustando por edad, sexo, año de nacimiento, nivel educacional y socioeconómico.

El seguimiento fue de 25.959.547 personas-año para los hombres y 16.337.460 para las mujeres, y durante él se verificaron 32.127 muertes, de las cuales solo 2.918 (el 9,1%) fueron cardiovasculares, lo cual resulta lógico atendiendo a la edad de los que murieron, 38,9 años en promedio.

En análisis multivariado, respecto de la categoría de referencia, tener bajo peso se asoció con un 5% de exceso de riesgo de muerte no cardiovascular y total, pero no de muerte cardiovascular. El riesgo de muerte cardiovascular comenzó a aumentar significativamente, respecto de la categoría de referencia, en la categoría comprendida entre los percentiles 50 y 74 (HR 1,32, IC 95% 1,18-1,48) y fue creciendo hasta llegar en las personas obesas a un HR de 3,46, IC 95% 2,93-4,10. El riesgo de muerte coronaria comenzó a crecer en la categoría entre los percentiles 50 y 74 (HR 1,49, IC 95% 1,27-1,76) y trepó hasta un HR de 4,89 (IC 95% 3,91-6,12) en los obesos. Los riesgos de muerte por accidente cerebrovascular y muerte súbita recién se hicieron significativamente mayores que en la categoría de referencia en la definida por los percentiles 75-84, con excesos de riesgo que apenas superaron el 40% y alcanzaron el máximo en los obesos. El riesgo de muerte no cardiovascular y total también empezó a crecer significativamente entre los percentiles 50 y 74, con valores de HR de 1,04 y 1,06, que llegaron a 1,54 y 1,68, respectivamente, en los obesos. La asociación con mortalidad cardiovascular se hizo evidente a los

10 años de seguimiento (HR 2,1), pero fue aún más notoria a los 30-40 años (HR 4,1).

Cuando en vez de trabajar con percentiles se consideraron valores absolutos, ya tener un IMC entre 20 y 22,4 se asoció con un exceso significativo de riesgo de muerte de origen coronario del 20% respecto de un IMC de entre 17,5 y 19,9, y un IMC de 22,5 señaló incremento de riesgo para muerte por accidente cerebrovascular y muerte súbita.

El seguimiento de esta cohorte destaca por el número monumental de personas incluidas y el tiempo de seguimiento. El gran tamaño de muestra permitió a los autores aclarar relaciones hasta ahora no definidas, como la relación de la obesidad con la muerte de origen cerebrovascular. Por la naturaleza de la población considerada, es claro que el seguimiento llega hasta la edad media de la vida y no permite extenderse más allá, cuando justamente el número de muertes de origen vascular aumenta. Permite demostrar que cifras de IMC consideradas normales ya se asocian con exceso de riesgo. Son sus debilidades el no haber podido corregir o ajustar por confundidores importantes, como tabaquismo, dislipidemia, diabetes o nivel de actividad física. Por otra parte, al no haber repetido una nueva determinación de IMC en el seguimiento en la etapa de adulto joven, no termina de quedar claro si el peor pronóstico asociado con el exceso de peso depende de alteraciones ya presentes en la adolescencia o si en realidad ese IMC temprano se proyecta en un IMC aún mayor en la adultez, verdadero responsable de la mala evolución.

Revascularización coronaria en pacientes con disfunción ventricular: igual pronóstico con angioplastia o cirugía

Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2016;133:2132-40. <http://doi.org/bm3h>

Cuando en un paciente con disfunción ventricular grave se detecta isquemia de monto significativo y se plantea un procedimiento de revascularización, suele considerarse la opción quirúrgica. De hecho, las más importantes guías de práctica en casos semejantes recomiendan la cirugía (CRM) y dejan de lado la posibilidad de angioplastia coronaria (ATC), o le dan una fuerza de indicación inferior a la de la CRM. En pacientes con mala función ventricular, la ATC no se ha comparado en estudios aleatorizados con tratamiento médico ni con CRM, como sí ha sucedido en pacientes con función ventricular conservada. Para llenar este hueco en el conocimiento que permita tomar decisiones adecuadas, los autores de este trabajo consideraron a todos los pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\leq 35\%$ y enfermedad coronaria de al menos dos vasos (con lesión $> 70\%$ en cada uno) sometidos a CRM

como único procedimiento o ATC con *stent* liberador de everolimus entre enero de 2008 y diciembre de 2011 en el estado de Nueva York, donde todos los procedimientos de revascularización son obligatoriamente registrados. Se excluyó a los pacientes con lesión del tronco > 50%, infarto agudo de miocardio (IAM) en las últimas 24 horas, cirugía cardíaca previa, colocación de *stents* que no liberaran everolimus, revascularización en el último año o condición hemodinámica inestable. El punto final primario fue la mortalidad total a los 30 días, y fueron puntos finales secundarios IAM periprocedimiento o alejado, accidente cerebrovascular o revascularización repetida en el seguimiento alejado.

Se seleccionaron 3.265 pacientes sometidos a CRM y 1.351 enviados a ATC. Los primeros fueron 1 año más jóvenes, con mayor prevalencia de sexo masculino, patología cerebrovascular, enfermedad pulmonar y lesión de tres vasos (71% vs. 33%). Por ello es que se planteó igualar ambas poblaciones con la confección de un puntaje de propensión. Este se construye mediante una regresión logística que establece cuáles son las variables independientemente asociadas con la realización de un procedimiento determinado. Cada paciente tiene entonces un puntaje que establece su propensión a ser tratado de determinada manera (p. ej., ser sometido a CRM) independientemente de que finalmente se lo haya tratado de una u otra manera. El paso siguiente es formar pares de pacientes que tengan el mismo puntaje o solo muy ligeramente diferente, de manera que en cada par uno de los pacientes haya recibido un tratamiento y el otro paciente, el procedimiento alternativo. El objeto de aparear a los pacientes por su puntaje de propensión es comparar dos grupos con una propensión media similar a un tratamiento determinado; uno de los grupos ha sido efectivamente tratado con el procedimiento en cuestión y el otro con un procedimiento alternativo. En última instancia, se trata de remedar lo que hubiera pasado en un estudio aleatorizado donde, más allá de tener variables basales similares, algunos reciben un tratamiento y otros reciben otra intervención o funcionan como control.

Se definieron entonces 1.063 pares de pacientes con igual prevalencia de cada una de las variables basales, con 1.063 pacientes sometidos a CRM y 1.063 a ATC (poco más del 41% con lesión de tres vasos, un 7% con FEVI < 20%, un 35% con FEVI entre 20% y 29%, el resto con FEVI entre 30% y 35%). A los 30 días no hubo diferencia en mortalidad, IAM o necesidad de nuevo procedimiento, pero sí menor incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) con ATC (0,1% vs. 1,8%; $p = 0,004$).

A largo plazo, la mortalidad fue similar, pero se verificó diferencia según el número de vasos comprometidos, con tendencia a exceso de mortalidad con ATC en los pacientes con lesión de tres vasos (HR 1,60, IC 95% 0,84-3,05) y tendencia a menor mortalidad, en cambio, en los pacientes con lesión de dos vasos (HR 0,67, IC 95% 0,44-1,03), con p para interacción de 0,03. El riesgo de IAM fue mayor con

ATC (HR 2,16, IC 95% 1,42-3,28), básicamente por lo acaecido en los pacientes con lesión de tres vasos (HR 6; $p = 0,02$) o con revascularización incompleta (HR 3,1; $p < 0,0001$). También fue mayor con ATC la necesidad de revascularización repetida (HR 2,54, IC 95% 1,88-3,14), independientemente del número de vasos o de que la revascularización fuera completa o no. En cambio, el riesgo de ACV fue menor (HR 0,57, IC 95% 0,33-0,97), con similar tendencia en todos los subgrupos analizados.

Pese al empleo de un puntaje de propensión, este estudio no tiene la fuerza de un ensayo aleatorizado. La asignación aleatoria de una intervención asegura que estén repartidas por igual las características basales conocidas y las desconocidas entre los que reciben el tratamiento y el estudio y los que no. De cualquier manera, y a falta de dicho estudio, los datos presentados permiten vislumbrar cuál puede ser el rol de la ATC en pacientes con disfunción ventricular grave. Los resultados de esta comparación son similares a los de la realizada en pacientes con función conservada: no hay diferencia en la mortalidad, el riesgo de ACV es mayor con CRM, la necesidad de procedimientos repetidos es mayor con ATC. Debe tenerse en cuenta si el mayor riesgo de IAM con ATC en los pacientes con coronariopatía más extensa y revascularización incompleta. Hasta tanto dispongamos de mejor información, pacientes con lesión de dos vasos, antecedente de enfermedad cerebrovascular y en quienes pueda plantearse revascularización completa serían los mejores candidatos para ser sometidos a ATC en el contexto de la disfunción ventricular grave.

¿Influye el tipo de fibrilación auricular en el riesgo tromboembólico y la mortalidad?

Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:1591-602. <http://doi.org/bm3j>

Habitualmente, en pacientes con fibrilación auricular (FA) predecimos el riesgo de evento tromboembólico en base a características propias del paciente, no de la FA. Así, por ejemplo, el puntaje CHA₂DS₂-VASc toma en cuenta la presencia de insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica, la hipertensión, la edad, la diabetes, el antecedente de accidente cerebrovascular (ACV), patología vascular previa y el sexo femenino. No importa si la FA a que nos referimos es paroxística (FAP) o no paroxística (FANP), sea persistente o permanente. Pero ¿es correcta esta aproximación? Una revisión sistemática y el metaanálisis ulterior vienen a cuestionarlo.

Consideraron todos aquellos estudios publicados en revistas indexadas en que se hubiera reportado la evolución de pacientes con FA según el tipo de esta. Quedaron incluidos finalmente 10 estudios aleatorizados y 2 observacionales publicados entre 1990 y

2015, con un total de 99.996 pacientes. El seguimiento osciló entre 1 y 2,8 años, la edad media fue de entre 62 y 73 años y la proporción de mujeres, de entre 27% y 43%. En promedio, el riesgo anual no ajustado de tromboembolia fue para la FANP del 2,17% y para la de 58.000 pacientes se dispuso de la información para ajustar el riesgo por la presencia de los componentes del puntaje CHA_2DS_2VASc . El RR ajustado no difirió del no ajustado: 1,38, con IC 95% 1,19-1,60. La FANP implicó mayor riesgo de embolia en pacientes anticoagulados o no anticoagulados, pero el RR fue mayor en estos últimos: 1,69 vs. 1,27.

En los seis estudios en los que se contó con el dato, la FANP se asoció también con mayor mortalidad anual: 3,89% vs. 2,79%, RR 1,46, IC 95% 1,25-1,70. De los cuatro estudios en los que se pudo hacer análisis multivariado surgió un RR para mortalidad total de 1,21 (IC 95% 1,08-1,36). No hubo diferencias entre ambas formas de FA respecto del riesgo de sangrado.

Este análisis sugiere fuertemente que la FA no implica un riesgo solo definido por variables del paciente: también el tipo de FA impacta en la probabilidad de tromboembolia o muerte. La causa de esta asociación diferencial según que se trate de FAP o FANP va más allá de los componentes del puntaje CHA_2DS_2VASc . ¿Están los pacientes con FANP más enfermos? ¿Son pacientes que partiendo de FAP han empeorado más su función ventricular? ¿Es en ellos peor la función renal? ¿O juega el tipo de FA por sí solo un papel importante en la definición del riesgo de embolia y muerte? En cualquier caso, es claro que deberíamos extremar los cuidados para que el paciente con episodios de FAP no progrese a FANP: sea porque su cuadro general ha empeorado, sea porque la FANP impone peor pronóstico per se, su suerte será más adversa. Mientras tanto, no hay datos suficientes para plantear un esquema anticoagulante distinto en una y otra forma de FA.

Ablación septal con alcohol en la miocardiopatía hipertrófica. Resultados del registro europeo

Veselka J, Jensen MK, Liebrechts M, Januska J, Krejci J, Bartel T, et al. Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. *Eur Heart J* 2016;37:1517-23. <http://doi.org/bm3k>

La ablación septal con alcohol (ASA) para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica (MCH) septal obstructiva data de hace 20 años. Se emplea en casos sintomáticos en CF III-IV pese a tratamiento médico completo. Entre los reparos que se formulan a su utilización extendida figuran la posible incidencia de disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca a largo plazo (por generar el procedimiento necrosis septal), la tasa elevada de bloqueo auriculoventricular (BAV) que requiere marcapasos definitivo y la falta de conocimiento sobre la persistencia en el tiempo de sus efectos

beneficiosos. La publicación del registro Euro-ASA ayuda a responder algunos interrogantes.

El registro incluye 1.275 pacientes consecutivos (49% mujeres, edad media 58 ± 14 años) tratados con ASA en 10 centros terciarios de siete países europeos (Alemania, Austria, República Checa, Holanda, Polonia, Dinamarca y Noruega) entre 1996 y 2015. Se trató de pacientes con MCH gravemente sintomáticos, con gradiente máximo provocable ≥ 50 mm Hg en ausencia de patología mitral grave u otra condición que justificara una cirugía. Durante el período del estudio en los citados centros, 250 pacientes fueron enviados primariamente a miectomía.

Los pacientes estaban sintomáticos fundamentalmente por disnea (CF media $2,9 \pm 0,5$); el gradiente máximo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo era de 67 ± 36 mm Hg, el espesor septal medio de 20 mm y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) media, del 70%. Se empleó en la ASA una mediana de alcohol de 2 ml y en el 90% de los casos la dosis osciló entre 1 y 3 ml. El 1,3% de los pacientes requirió cardioversión eléctrica por arritmia ventricular maligna dentro de las 48 horas del procedimiento; un 37% presentó BAV completo dentro de los 30 días y la tercera parte de ellos requirió la colocación de un marcapasos definitivo. La mortalidad a los 30 días fue del 1%.

En un seguimiento alejado con mediana de 3,9 años en que pudieron obtenerse datos clínicos y ecocardiográficos en 1.254 pacientes, la CF media era de $1,6 \pm 0,7$, el espesor septal medio había descendido a 15 mm y el gradiente a 16 ± 21 mm Hg. La FEVI media se mantuvo en 66%. El 86% de los pacientes había mejorado por lo menos una CF. La dosis de alcohol empleada mostró relación lineal con la disminución del gradiente, pero también se asoció con la complicación con BAV completo: 32% cuando la dosis osciló entre 0,4 y 1,4 ml, 43% cuando varió entre 3 y 11 ml. Cuanto menor el espesor septal en el último examen, mayor la caída del gradiente; gradientes más bajos en el seguimiento se asociaron con mejor CF. Un 5% de los pacientes requirieron la colocación de un cardiodesfibrilador en su evolución, un 7% una nueva ASA y un 3% debieron ser sometidos a miectomía.

El análisis de sobrevida se realizó en un seguimiento medio de 5,7 años. La mortalidad por todas las causas fue del 2,42% anual. Fueron predictores independientes de riesgo de mortalidad la edad al momento de la ASA (6% de exceso por año), la CF en dicho momento (50% de exceso por cada CF creciente), el espesor septal antes del procedimiento (5% de exceso por mm) y el gradiente en el tracto de salida en la última medición en el seguimiento (1% de exceso por mm). La incidencia de muerte súbita o de origen cardiovascular fue del 1,16% anual y la de muerte de todas las causas más descarga apropiada del cardiodesfibrilador, del 2,84% anual.

Este registro presenta algunos datos de indudable valor para la práctica clínica: en manos experimentadas, la mortalidad aparejada por la ASA es baja.

Dosis crecientes de alcohol se asocian con disminución más marcada del gradiente pero mayor riesgo de BAV completo, por lo que, en opinión de los autores, dosis de entre 1,5 y 2,5 ml serían las que brindan el balance más adecuado entre resolución del problema y complicaciones. De hecho, casi 1 de cada 8 pacientes requiere la colocación de un marcapasos definitivo. En el seguimiento alejado no se verifica deterioro de la función ventricular ni riesgo aumentado de aparición de insuficiencia cardíaca, y el pronóstico alejado es bueno. La sobrevida reportada a largo plazo es similar a la de series de miectomía. Es importante (con las salvedades citadas) tratar de lograr la mejor reducción del gradiente posible, ya que es medido en el seguimiento como un predictor de mortalidad alejada. ¿Qué reparos podemos formular a lo expuesto? Este registro presenta datos de centros de derivación altamente especializados: de hecho, hay a lo sumo dos centros por país participante; por lo tanto, esta estadística podría no aplicar a intervenciones de grupos tratantes menos experimentados o con menor volumen de procedimientos. Seguimos careciendo de estudios aleatorizados de miectomía versus ASA, e incluso de cualquiera de estos procedimientos versus tratamiento médico óptimo, tal vez por lo difícil que resulta reclutar pacientes con las condiciones adecuadas para poder ser asignados al azar a uno u otro: pensemos que en 20 años y en 7 países pudieron considerar para ambos tratamientos invasivos poco más de 1.500 pacientes, y que hay condiciones que a priori implican preferencia por uno de ambos (menos hipertrofia basal, más hipertrofia de los músculos papilares y valvas extensas a favor de la cirugía, condiciones inversas a favor de la ASA) y por lo tanto dificultan la aleatorización.

Un dolor de cabeza: el riesgo de la migraña en las mujeres

Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 2016;353:i2610. <http://doi.org/bm3m>

La migraña afecta a aproximadamente la quinta parte de la población en algún momento de la vida. La padecen las mujeres 3 a 4 veces más frecuentemente que los hombres. Se ha señalado su asociación con un riesgo incrementado de accidente cerebrovascular (ACV). Si bien las causas de esta asociación no son claras, se mencionan la disfunción endotelial, la predisposición a fenómenos tromboticos, el trasfondo de patología inflamatoria y una mayor prevalencia de factores de riesgo vascular. Si ello es así, la presencia de migraña podría ser también un predictor de eventos adversos cardiovasculares. A explorar esta teoría se consagra el análisis que presentamos sobre la base del Segundo Estudio de Salud de las Enfermeras. Este estudio de cohorte se estableció en 1989 e incluye 116.430 enfermeras de entre 25 y 42 años en los Estados Unidos de América.

Se excluyeron 889 mujeres con patología cardiovascular presente en la inclusión dejando para el análisis

a 115.541 enfermeras. Se determinó la presencia de migraña en el interrogatorio basal en 1989 y en dos cuestionarios en el seguimiento en 1993 y 1995. No se obtuvo información sobre la presencia de aura o la frecuencia de los episodios migrañosos. El punto final primario fue muerte de origen cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal y ACV no mortal.

En el interrogatorio basal, 17.531 enfermeras (el 15,2%) reportaron que padecían migraña. Presentaban una prevalencia mayor de hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, historia familiar de IAM, índice de masa corporal, uso de reemplazo hormonal y anticonceptivos, así como un mayor consumo de aspirina, paracetamol y otros antiinflamatorios no esteroides. El seguimiento se extendió hasta 2011. Ajustando por edad y todos los factores descriptos, las mujeres con migraña tuvieron mayor riesgo del punto final primario (HR 1,50, IC 95% 1,33-1,69) y de cada uno de sus componentes (HR de 1,37 para muerte cardiovascular, de 1,39 para IAM no mortal y de 1,62 para ACV no mortal). También fue en ellas mayor el riesgo de angina o necesidad de revascularización, con un HR de 1,73.

Estudios previos con una cantidad menor de personas habían señalado ya la asociación de la migraña con la incidencia de ACV. Era menos clara la asociación con otras manifestaciones de enfermedad cardiovascular. El Estudio de Salud de las Mujeres demostró la vinculación con riesgo cardiovascular en mujeres mayores de 45 años, y fundamentalmente para las migrañas que cursan con aura. Este registro extiende el riesgo a mujeres más jóvenes. Se ha señalado que este exceso de riesgo podría deberse a la mayor prevalencia de factores de riesgo e historia familiar en las afectadas por la migraña, pero la independencia de estos factores que surge del análisis multivariado obliga a buscar otras causas. ¿Factores genéticos? ¿Confusión residual debida a condiciones no consideradas? La principal fortaleza del estudio presentado es la cantidad de observaciones y el tiempo de seguimiento. Tal vez su mayor debilidad sea no haber recabado el dato de aura acompañante y la frecuencia con que se presentan los episodios (si bien es factible que lo hayan reportado sobre todo las mujeres en quienes la migraña era habitual, o con periodicidad suficiente para que la recordaran). Algunas líneas de investigación se han abierto (estatinas, vitamina D) sin resultados claros por ahora. Mientras tanto, es claro que la queja sobre jaquecas frecuentes no debe desestimarse, y que amerita al menos un seguimiento clínico más estrecho.

Consumo de cereales integrales y pronóstico

Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2016;353:i2716. <http://doi.org/bm3n>

El consumo de cereales integrales se ha vinculado en diferentes estudios de cohorte con mejor pronóstico

alejado y menor riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Entre las razones aducidas figuran un mejor control glucémico, reducción de los niveles de colesterol, menor aumento de peso, reducción de fenómenos inflamatorios. Sabemos que los cereales integrales son la fuente más importante de fibra, que el endosperma y el germen (eliminados durante el proceso de refinamiento) aportan hidratos de carbono, proteínas, energía, vitaminas y micronutrientes. Las fuentes predominantes de granos integrales varían según la región: pan en Escandinavia, pan y cereales para el desayuno en Norteamérica, maíz, sorgo y arroz en África, arroz en Asia. Las diferentes guías de práctica clínica recomiendan su consumo, pero no hay en muchos casos precisiones sobre la cantidad que se debería ingerir o si existe una relación dosis-respuesta. Tampoco es definitiva la información sobre otras causas de muerte más allá de la enfermedad vascular. Presentamos una revisión sistemática y metaanálisis que aporta información relevante sobre estos temas.

Se incluyeron en total 45 estudios de cohorte (20 de Europa, 16 de Estados Unidos, 9 de Asia) que reportaron la asociación del consumo de cereales con el pronóstico, con poblaciones que variaron entre 245.012 y 705.253 personas. Se consideró porción de cereales integrales a una medida de 30 gramos, porción de pastas a una medida de 150 gramos, de arroz a una medida de 167 gramos en base a la proporción de cada tipo de arroz (blanco o integral) en los estudios y lo que pesan cocidos. Se exploró la asociación considerando al menos tres categorías de consumo (bajo, medio y alto) o el consumo como variable continua.

En siete estudios de cohorte ($n = 316.491$) se reportó la asociación de consumo de cereales integrales con incidencia de enfermedad coronaria. El RR para alto *versus* bajo consumo fue de 0,79 (IC 95% 0,73-0,86) y por cada incremento de 90 gramos diarios fue de 0,81 (IC 95% 0,75-0,87). Si bien la reducción fue mayor para los primeros 90 gramos, hubo relación dosis-respuesta hasta los 210 gramos diarios. La mejora en el pronóstico se verificó para el pan integral, cereales integrales y el salvado, y no para el pan blanco o los cereales refinados. En seis estudios ($n = 245.012$) se reportó la asociación de consumo de cereales integrales con incidencia de accidente cerebrovascular, con tendencia a reducción de eventos: el RR para alto *versus* bajo consumo fue de 0,87 (IC 95% 0,72-1,05) y por cada incremento de 90 gramos diarios fue de 0,88 (IC 95% 0,75-1,03). No hubo

relación dosis-respuesta más allá de los 120-150 gramos diarios. No se pudo verificar una asociación clara con un tipo de cereal y la mejora en el pronóstico. En 10 estudios ($n = 704.317$) se reportó la asociación de consumo de cereales integrales con incidencia de enfermedad cardiovascular. El RR para alto *versus* bajo consumo fue de 0,84 (IC 95% 0,80-0,87) y por cada incremento de 90 gramos diarios fue de 0,78 (IC 95% 0,73-0,85). Si bien la reducción fue mayor para los primeros 50 gramos, hubo relación dosis-respuesta hasta los 200 gramos diarios. Nuevamente, fueron los cereales integrales los relacionados con mejor pronóstico.

Respecto de la mortalidad de todas las causas, en 10 estudios ($n = 705.253$) el RR para alto *versus* bajo consumo fue de 0,82 (IC 95% 0,77-0,88) y por cada incremento de 90 gramos diarios fue de 0,83 (IC 95% 0,77-0,90), y si bien la reducción fue mayor con las dosis iniciales, hubo relación dosis-respuesta hasta los 225 gramos diarios. La mejora en el pronóstico se verificó para los cereales integrales, pero el consumo total de cereales (alto *vs.* bajo) también mostró relación con el descenso de mortalidad, así como el consumo de cereales refinados (aunque una relación débil). El consumo de cereales integrales se asoció también con una incidencia menor de muerte por cáncer (reducción del riesgo de entre 11% y 15%), diabetes, enfermedades respiratorias e infecciosas.

Este metaanálisis tiene el mérito de poner números definitivos al beneficio que puede esperarse de consumir cereales integrales. Demuestra que ya se logra beneficio con ingestas bajas, pero al mismo tiempo evidencia que puede lograrse mucho más con un consumo mayor. Sugiere que el reemplazo de la cantidad que ya se ingiere de cereales refinados por cereales integrales generaría un efecto positivo. Como limitación debe citarse que en algunas de las asociaciones (sobre todo con mortalidad) hubo heterogeneidad entre los estudios. Tal vez la forma de determinar la cantidad diaria de cereal consumido y los diferentes tipos y formas de presentación pueden haber influido en dicha heterogeneidad. Es posible también que el consumo de cereales integrales señale a una población más preocupada por su estado de salud, con mayor autocuidado, más actividad física y mejor nivel socioeconómico. Muchos de los estudios considerados ajustaron por estas variables y la asociación con mejor pronóstico persistió. Incrementar la presencia de cereales integrales en la alimentación diaria aparece como una necesidad de la salud pública.