

JORGE THIERER^{MTSAC}

Objetivos más ambiciosos en el tratamiento antihipertensivo aseguran mejores resultados: estudio SPRINT

SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16. <http://doi.org/bbxd>

El tratamiento antihipertensivo reduce la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) e insuficiencia cardíaca (IC). No hay demostración clara de cuál debería ser el objetivo de tensión arterial sistólica (TAS) a alcanzar, pero suele recomendarse un valor < 140 mm Hg. Estudios llevados a cabo en diabéticos o pacientes con antecedente de ACV no han evidenciado que perseguir valores menores de TAS se asocie con mejor evolución, excepto por menor incidencia de ACV. Sin embargo, la duda persiste, y esta ha sido la base para el diseño del estudio SPRINT, recientemente publicado.

El estudio SPRINT fue diseñado y auspiciado por los Institutos Nacionales de Sangre, Corazón y Pulmón, Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales, Enfermedades Neurológicas y ACV y el Instituto Nacional de Envejecimiento de los Estados Unidos. Fue un estudio aleatorizado, abierto y controlado que comparó, en pacientes hipertensos, dos estrategias: alcanzar una TAS < 140 mm Hg (tratamiento estándar -TE-) o una TAS < 120 mm Hg (tratamiento intensivo -TI-). Incluyó pacientes con TAS entre 130 y 180 mm Hg, > 50 años y con al menos un criterio de riesgo cardiovascular de los siguientes: patología cardiovascular clínica o subclínica previa, exceptuando ACV; riesgo de eventos a 10 años según el puntaje de Framingham de al menos 15%; insuficiencia renal (exceptuando la debida a poliquistosis renal) con filtrado glomerular entre 20 y 59 ml/min/1,73 m²; edad de 75 años o más. Se excluyó a diabéticos y pacientes con antecedente de ACV. El punto final primario (PF1) fue un compuesto de IAM, otros síndromes coronarios agudos, ACV, IC aguda descompensada y muerte cardiovascular. Se definió también un punto final referido a disfunción renal: en aquellos con filtrado menor de 60 ml/min/1,73 m², un combinado de caída del filtrado > 50%, diálisis o trasplante; en aquellos con filtrado mayor, una caída del 30%, a un valor < 60 ml/min/1,73 m². También se exploró la incidencia de albuminuria. Los médicos intervinientes en cada rama tuvieron libertad para elegir el tratamiento farmacológico, aunque se los instó a emplear las drogas avaladas por la evidencia. En la rama TE se planteó una TAS objetivo entre 135 y 139 mm Hg, y la demostración de valores menores en el seguimiento llevaba a disminuir las dosis del

tratamiento instaurado. Se consideró que con una incidencia del PF1 del 2,2% anual en la rama TE y una reducción del 20% con TI harían falta 9.250 pacientes en un seguimiento máximo de 6 años.

El estudio se inició en 2010 y finalizó el enrolamiento de 9.361 pacientes en 2013. En agosto de 2015, por recomendación del Comité de Seguridad, fue suspendido con un seguimiento promedio de 3,26 años. La edad promedio de los participantes fue de 68 años (un 28% tenían 75 años o más), poco más del 64% eran hombres y un 28% tenían enfermedad renal crónica. La TA media al inicio del estudio fue de 139,7/78,1 mm Hg. La TAS media en la rama TE fue a lo largo del estudio de 134,6 mm Hg y en la rama TI fue de 121,5 mm Hg, con un número medio de drogas antihipertensivas utilizadas de 1,8 y 2,8, respectivamente.

La incidencia anual del PF1 fue del 1,65% en TI y del 2,19% en TE (HR 0,75, IC 95% 0,64-0,89), haciéndose significativa la diferencia al cabo del primer año. No hubo diferencia significativa en la incidencia de IAM o ACV, pero sí en la de IC aguda (HR 0,62, IC 95% 0,45-0,84), en la de muerte cardiovascular (0,25% vs. 0,43% anual, HR 0,57, IC 95% 0,38-0,85) y en la de muerte de cualquier causa (1,03% vs. 1,40% anual, HR 0,73, IC 95% 0,60-0,90). Entre los pacientes con insuficiencia renal basal (poco más del 28%) no hubo diferencia en la evolución. En aquellos con función renal preservada al ingreso, la incidencia de caída del filtrado según lo previamente definido fue mayor con el TI: 1,2% vs. 0,35% anual (HR 3,49, IC 95% 2,44-5,10). La incidencia de eventos adversos serios (mortales, que amenazarán la vida o motivaran internación, o bien que justificaran medidas farmacológicas o no farmacológicas adicionales) no fue significativamente diferente (38,3% vs. 37,1%; p = 0,25), pero sí hubo diferencia significativa en la incidencia de hipotensión, síncope e insuficiencia renal, en todos los casos entre el 2% y el 4% con TI y entre el 1,5% y el 2,5% con TE.

Clásicamente, las guías de práctica de las más importantes sociedades científicas han planteado como objetivo del tratamiento antihipertensivo valores inferiores a 140/90 mm Hg. No había habido hasta ahora demostración fehaciente de la ventaja de pretender valores menores. En este sentido, el estudio SPRINT constituye una verdadera novedad, sobre todo por la demostración de disminución de la mortalidad cardiovascular y total. Es interesante destacar que de los constituyentes del PF1, más allá de la muerte cardiovascular, la disminución significativa se dio en IC, sin evidencia de reducción significativa de IAM, ACV o empeoramiento de la función renal en aquellos con compromiso previo de esta. Ello lleva a plantearse el posible vínculo entre la mortalidad y la incidencia de IC. Una publicación más detallada contribuiría a

aclarar el punto. El TI implica 1 muerto menos en casi 3 años de seguimiento, y una muerte cardiovascular menos en casi 6. Algunos puntos, sin embargo, merecen remarcar: a) el estudio excluyó diabéticos y pacientes con ACV previo, en los que ensayos previos no habían demostrado ventaja de un tratamiento tan intensivo; b) los incluidos fueron pacientes de más de 50 años y con riesgo cardiovascular aumentado (más del 60% con riesgo de eventos a 10 años \geq 15% según Framingham); c) hubo mayor incidencia de algunos eventos adversos con el TI. Sería deseable disponer de más información al respecto, en cuanto a cuáles fueron las drogas más asociadas con la incidencia de eventos graves, y cuál fue el perfil de pacientes más propensos a presentarlos.

Mientras tanto, es claro que SPRINT representa un alerta para nuestra conducta habitual: en una proporción alta de pacientes no deberíamos contentarnos con una TAS de 140 mm Hg; al mismo tiempo, debemos estar atentos a las características basales de los pacientes, y a su evolución con el tratamiento instituido, para evitar la incidencia de eventos adversos graves. Un metaanálisis de próxima publicación en Lancet (Ettehad y colaboradores), de 123 estudios y más de 613.000 participantes, en amplio rango de cifras de TAS basal y presencia de comorbilidades, confirma, por cada 10 mm Hg de caída en la TAS, una reducción del 13% en la mortalidad total y sugiere alcanzar valores de TAS inferiores a 130 mm Hg, reforzando los hallazgos del estudio SPRINT.

Metaanálisis de dispositivos en insuficiencia cardíaca

Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015;101:1800-6. <http://doi.org/bbwp>

Desde principios de este siglo, el tratamiento de subgrupos de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección deprimida (ICFED) con dispositivos implantables ha ganado un lugar creciente. Cardiodesfibriladores (CDI), resincronizadores (RSC) y dispositivos con ambas capacidades (RSC-D) han demostrado que mejoran el pronóstico de los pacientes y tienen en las guías de práctica clínica indicaciones precisas. Sin embargo, en muchos casos los pacientes tienen características basales que los hacen acreedores a uno u otro dispositivo. Criterios clínicos y económicos entonces son esgrimidos en controversias referidas a casos concretos, en los que la evidencia que surge de uno u otro estudio clínico aleatorizado (ECA) no es concluyente. Presentamos un metaanálisis que tiene dos méritos grandes a la hora de valorarlo: a) es un metaanálisis de datos individuales, y por lo tanto las características de cada paciente son tenidas en cuenta, b) es un metaanálisis en red, con lo que la comparación entre dos estrategias no surge exclusivamente del estudio que la haya realizado, sino de información

indirecta proveniente de otros ensayos. Así, el HR de la comparación entre estrategias A y C surge no solo de ECA que compararon A y C, sino del producto del HR surgido de comparar las estrategias A y B, por el HR de la comparación entre las estrategias B y C.

El metaanálisis incluyó 13 grandes ECA que compararon alguno de los dispositivos con tratamiento médico (TM) o dos dispositivos entre sí. Entre los ECA considerados podemos citar COMPANION, SCD HeFT, CARE HF, MADIT, MADIT II, RAFT y REVERSE. En total, 12.638 pacientes, con un seguimiento medio de 2,5 años. El 99% tenía FyE \leq 35%. Como era de esperar, en los ECA en los que se testeó RSC o RSC-D el ancho del QRS fue algo mayor y más frecuentes el bloqueo de rama izquierda (BRI) y la CF III que en aquellos en los que se comparó CDI con TM. En base a las características basales que los análisis multivariados de los ECA o metaanálisis han demostrado influir en el resultado del tratamiento, se construyeron subgrupos que consideraron las cuatro siguientes variables: género (hombre o mujer), edad (< 60 años, 60 años o más), ancho del QRS (< 120 mseg, 120-149 mseg, \geq 150 mseg) y BRI presente o ausente. El punto final primario fue mortalidad total.

En comparación con TM: a) el RSC-D redujo significativamente la mortalidad en todos los subgrupos analizados, excepto en mujeres menores de 60 años, con QRS de 120-149 mseg sin BRI (lo cual puede ser atribuido a chance); b) el RSC solo redujo significativamente la mortalidad en hombres o mujeres mayores de 60 años, con QRS \geq 150 mseg y morfología con BRI, si bien hubo tendencia franca a reducción de la mortalidad en las mujeres menores de 60 años con QRS ancho y BRI, y en las mujeres mayores de 60 años con QRS de 120-149 mseg sin BRI, o QRS \geq 150 mseg sin BRI; c) el CDI redujo la mortalidad en todos los subgrupos de hombres, mientras que entre las mujeres solo lo hizo en el subgrupo de menores de 60 años, con QRS de 120-149 mseg sin BRI (lo cual puede ser atribuido a chance).

En forma global, la reducción de mortalidad lograda con RSC-D (42%) fue superior a la conseguida con RSC (19%) o CDI (18%).

En la comparación entre dispositivos: a) no hubo diferencia significativa entre RSC-D y RSC en análisis de subgrupos; b) hubo reducción significativa de mortalidad con RSC-D respecto de CDI en hombres y mujeres mayores de 60 años, con QRS \geq 150 mseg y BRI; en mujeres menores de 60 con QRS \geq 150 mseg y BRI; en mujeres mayores de 60 años con QRS de 120-149 mseg sin BRI, o QRS \geq 150 mseg sin BRI; c) el RSC fue superior al CDI en mujeres mayores de 60 años, con QRS \geq 150 mseg y BRI y, en cambio, fue claramente inferior en hombres menores de 60 años, con QRS de 120-149 mseg con o sin BRI.

En líneas generales, podemos concluir que, si bien en muchos casos diferentes dispositivos pueden generar efectos similares sobre la mortalidad, el RSC concentra sus beneficios en mujeres, pacientes con QRS

más ancho y BRI; y el CDI, en hombres más jóvenes. Puestos a elegir el dispositivo, un QRS más ancho y la patente de BRI nos inclinan a pensar en RSC, y en tal caso en RSC-D por la evidencia de mayor reducción de mortalidad, aun cuando ello no se verifique específicamente en ningún subgrupo en particular. De cualquier manera, la elección estará influida además en cada caso concreto por características específicas (comorbilidades, disponibilidad, etc.).

Terapia guiada por péptidos natriuréticos: claves para una mejor implementación

Brunner-La Rocca HP, Eurlings L, Richards AM, Januzzi JL, Pfisterer ME, Dahlström U, et al. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1252-61. <http://doi.org/bbwq>

Varios metaanálisis han demostrado que, en comparación con una terapia convencional de la insuficiencia cardíaca, basada en los signos de congestión y las indicaciones de las guías de práctica, guiar el tratamiento por los valores de péptidos natriuréticos (BNP o NT-pro-BNP) tratando de alcanzar una reducción porcentual o valores absolutos determinados puede generar una reducción significativa de la mortalidad. Sin embargo, son tantos los factores vinculados con el aumento de dichos péptidos (edad, patología concomitante cardiovascular y no cardiovascular), que surge la duda acerca de si la terapia guiada (TG) debe recomendarse en todos los pacientes. Un metaanálisis reciente de los estudios aleatorizados de TG *versus* tratamiento convencional contribuye a esbozar un uso racional de la TG.

Es un metaanálisis de datos individuales que incluye ocho estudios, con 1.731 pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección deprimida ($\leq 45\%$, ICFED) y 301 pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada ($> 45\%$, ICFEP). Los pacientes con ICFEP eran mayores, más frecuentemente mujeres, con mayor prevalencia de hipertensión y disfunción renal, con más tratamiento diurético y menos betabloqueante.

En los pacientes con ICFED, la TG se asoció con reducción de la mortalidad (HR 0,78, IC 95% 0,62-0,97) y de la internación por IC (HR 0,80, IC 95% 0,67-0,97). Un análisis más cuidadoso demostró que la reducción de la mortalidad se concentró en los pacientes sin enfermedad pulmonar o vascular periférica, diabetes o enfermedad cardiovascular o cerebrovascular (HR 0,61; $p = 0,008$), mientras que en aquellos con dichas comorbilidades no hubo efecto aparente de la TG (HR 0,94; $p = 0,65$). De igual modo, el beneficio de la TG se evidenció en los menores de 75 años (HR 0,68; $p = 0,03$) y no en los mayores (HR 0,87; $p = 0,35$). Pero al ajustar por la presencia de las comorbilidades, la influencia de la edad desapareció.

En los pacientes con ICFEP, la TG no se asoció con reducción de la mortalidad (HR 1,22, IC 95% 0,76-1,96) ni de la internación por IC (HR 1,01, IC 95%

0,67-1,53). Ninguna de las comorbilidades citadas al hablar de ICFED influyó en la respuesta a la TG, pero en cambio esta fue algo más efectiva en los pacientes con hipertensión y en aquellos sin disfunción renal. Nuevamente, la TG pareció funcionar algo mejor en los menores de 75 años, pero el ajuste por comorbilidades eliminó dicha diferencia.

Este metaanálisis ayuda a delimitar el campo en que la TG podría ser efectiva: el de pacientes con ICFED, sin comorbilidades de significación. Esto puede contribuir a explicar por qué los más jóvenes son los que en diferentes análisis han tenido beneficio con dicha estrategia. Los pacientes con ICFED son en todos los registros más jóvenes que aquellos con ICFEP; la prevalencia de comorbilidades aumenta con la edad. Es posible que la presencia de distintas entidades comórbidas tenga un peso pronóstico tal que la TG ya no sea efectiva para mejorar la evolución. Llama la atención que la disfunción renal solo haya sido influyente en los pacientes con ICFEP; a pesar de entender que el peso pronóstico de la elevación de los péptidos podría ser menor en presencia de insuficiencia renal (causa per se de su aumento), el metaanálisis sugiere que en la ICFED sus valores deben considerarse. Por último, debemos tener en cuenta que el número de pacientes con ICFEP fue bajo; no puede excluirse que nuevos estudios aleatorizados u observacionales cambien algunas de estas conclusiones.

Acceso radial versus femoral en la angioplastia del síndrome coronario agudo: evidencia definitiva

Andò G, Capodanno D. Radial versus femoral access in invasively managed patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:932-40. <http://doi.org/bbwr>

En los últimos 20 años, el acceso radial (AR) en el contexto de la angioplastia coronaria en el síndrome coronario agudo (SCA) ha ganado un lugar progresivamente creciente respecto del tradicional acceso femoral (AF). Su ventaja fundamental: la reducción del sangrado periprocedimiento que, sabemos, es a su vez un determinante de mala evolución. Algunos metaanálisis han sugerido reducción además de los eventos isquémicos y otros han llegado a demostrar reducción de la mortalidad. Sin embargo, muchos de los estudios considerados han sido unicéntricos, y de pobre calidad metodológica. Por ello es que los autores del estudio que presentamos decidieron realizar una revisión sistemática de los ensayos aleatorizados metodológicamente irreprochables que han comparado AR *versus* AF en SCA y que han reportado eventos periprocedimiento, hospitalarios y a los 30 días.

Cuatro estudios con un total de 17.133 pacientes fueron seleccionados: RIFLE STEACS y STEMI RADIAL (que incluyeron solo pacientes con elevación del segmento ST), RIVAL y MATRIX (que incluyeron pacientes con y sin elevación del segmento ST). La edad media osciló entre los 62 y los 65 años, y el 72% al 79% de los pacientes eran hombres. La duración media del

procedimiento fue solo ligeramente mayor con AR: 0,11 minutos, diferencia estadísticamente significativa en virtud del número de observaciones. El cruce de AR a AF fue del 6,3% y el inverso, casi 4 veces menor: 1,7%.

El empleo de AR fue claramente superior para casi todos los puntos finales considerados: muerte total (RR 0,73, IC 95% 0,59-0,90), sangrado en el sitio de acceso (RR 0,36, IC 95% 0,28-0,47), sangrado mayor (RR 0,57, IC 95% 0,37-0,88). No hubo diferencias, en cambio, en la incidencia de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular. Hubo alguna heterogeneidad en los resultados respecto de sangrado mayor y cruce de un abordaje al otro, pero no para muerte o infarto.

Este metaanálisis confirma lo que ya había esbozado el estudio MATRIX [que comentamos en un número anterior (Rev Argent Cardiol 2015;83:376-82)]: el empleo de AR en la angioplastia del SCA se asocia con reducción de la mortalidad, y ese resultado va de la mano de una disminución significativa del sangrado en el sitio de acceso y el sangrado mayor. Las razones por las cuales el sangrado se asocia con mortalidad son variadas: desde la generación de un estado protrombótico en paralelo con la interrupción obligada del tratamiento antitrombótico, con mayor incidencia de eventos isquémicos, hasta la anemia y, en algunos casos, los efectos perjudiciales de las transfusiones. La resistencia de algunos operadores ante la supuesta mayor dificultad del procedimiento podría diluirse ante la evidencia clara de mejor evolución, la clínicamente nula diferencia en la duración con uno u otro acceso y la (aunque significativa) escasa incidencia en la necesidad de conversión de AR a AF.

La actividad física reduce la incidencia de insuficiencia cardíaca: un metaanálisis de datos observacionales

Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, Mayo HG, de Lemos JA, Berry JD. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. **Circulation** 2015;132:1786-94. <http://doi.org/bbws>

Es sabido que la actividad física (AF) guarda relación inversa con la incidencia de enfermedad coronaria y, de hecho, la guía AHA-ACC recomienda 150 minutos semanales de AF aeróbica moderada a intensa para reducir el riesgo de eventos coronarios. Aun cuando en Occidente la causa más importante de insuficiencia cardíaca (IC) es justamente la coronariopatía, no hay, en cambio, información clara sobre si la AF es capaz de disminuir la incidencia de IC, y si existe una relación dosis-respuesta. Un metaanálisis de datos observacionales viene a dar una respuesta.

Los autores seleccionaron todos aquellos estudios de cohorte publicados entre 1995 y 2014 en que se hubiera explorado la relación entre AF e incidencia de IC. Todo tipo de AF (ocupacional, recreacional, etc.) fue considerada. De ser posible por la información recabada, se consideraron cuatro categorías de AF: baja,

liviana, moderada y alta. Cuando se dispuso del dato se consideró la AF en MET-minuto semanales (producto de la intensidad de la AF expresada en MET por el tiempo en minutos insumido en realizarla, durante una semana). Por ejemplo, si se lleva a cabo una actividad de 5 MET durante 100 minutos por semana, ello implica 500 MET-minuto semanales. Justamente, 500 MET-minuto semanales son el mínimo de AF recomendada por las guías para prevenir eventos cardiovasculares.

Como es claro que hay variables que pueden confundir la relación entre AF e incidencia de IC (las personas de mayor edad, que tienen mayor prevalencia de factores de riesgo coronario y comorbilidades, son las que menos AF realizan y las más propensas a presentar enfermedad coronaria), se consideraron en el metaanálisis las medidas de asociación surgidas del análisis multivariado en cada uno de los trabajos.

Se incluyeron 12 estudios (8 de ellos de los Estados Unidos, 4 europeos), con un total de 370.460 participantes y una mediana de seguimiento de 13 años. En comparación con la categoría de AF baja, la AF liviana se asoció con un HR de incidencia de IC de 0,85 (IC 95% 0,79-0,92); la AF moderada con un HR de 0,78 (IC 95% 0,75-0,82) y la AF más intensa con un HR de 0,70 (IC 95% 0,67-0,73). Es decir que hubo un verdadero gradiente inverso en la incidencia de IC, de acuerdo con el grado de AF. No se verificaron diferencias según edad y sexo. Una AF semanal de 500, 1.000 o 2.000 MET-minuto se asoció respecto de no hacer AF con reducción del riesgo de IC del 10%, 19% y 35%, respectivamente.

Este metaanálisis demuestra una relación dosis-respuesta en la relación entre AF e incidencia de IC, a diferencia de lo que sucede en la relación entre AF y enfermedad coronaria, donde se ha señalado que se alcanza una meseta más allá de los 1.000 MET-minuto semanales. Los mecanismos puestos en juego pueden diferir. Respecto de la incidencia de coronariopatía, es de suponer que la AF ejerce un efecto beneficioso al modificar el perfil de los factores de riesgo: descenso de la tensión arterial, mejoría del perfil glucémico y lipídico. En lo que se refiere a la incidencia de IC, a la disminución de la enfermedad coronaria debemos sumar la reducción del tono simpático, el aumento del tono vagal, la mejoría de la función diastólica y de la capacidad de vasodilatación periférica. Como limitación se puede citar la inherente a estudios observacionales, en los que fenómenos de confusión residual debidos a variables no consideradas pueden ser al menos en parte responsables de la asociación demostrada. De cualquier manera, encontramos en esta publicación un nuevo efecto beneficioso de la AF, una nueva razón para prescribirla. Y acá pareciera (aunque solo un estudio aleatorizado podrá dar la respuesta definitiva) que cuanto más, mejor.

¿Es útil anticoagular a los pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 1?

Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of warfarin treatment on

survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2015;132:2403-11. <http://doi.org/bbwt>

El tratamiento anticoagulante suele indicarse en pacientes con hipertensión arterial pulmonar del grupo 1, especialmente en la forma idiopática (HAPI). La indicación se basa en evidencia observacional de estudios no aleatorizados, que han sugerido mejor evolución con dicho tratamiento. Un análisis del registro europeo COMPERA, que comentamos en este espacio de la *Revista* (Rev Argent Cardiol 2014;82:177-82), confirmó la utilidad de dicho tratamiento en estos pacientes, pero no en los pacientes del grupo 1 con HAP secundaria a esclerodermia. Conocemos ahora los resultados del análisis retrospectivo de otro registro de grandes dimensiones, el REVEAL, que vienen a cuestionar las asunciones anteriores.

El REVEAL fue un registro que incluyó 3.515 pacientes con HAP del grupo 1 en 55 hospitales universitarios o de comunidad en los Estados Unidos. En el análisis que presentamos, los pacientes fueron divididos en cuatro grupos, de acuerdo con la etiología (idiopática o esclerodermia) y con que hubieran sido tratados o no con warfarina (W) en el seguimiento. Se excluyó a los pacientes ya tratados con W al momento de ser incluidos en el registro. Fueron seleccionados 144 pacientes con HAPI y 43 con HAP debida a esclerodermia que hubieran iniciado W en el seguimiento, a los que se apareó por características basales con igual número de pacientes por etiología que no hubieran sido tratados con W. En general, los medicados con W recibieron más frecuentemente tratamiento con prostanoídes y tratamiento combinado con terapia específica. Aproximadamente dos tercios de los tratados con W abandonaron dicho tratamiento en el seguimiento. De hecho, entre los tratados, en un seguimiento medio de 3 años, los pacientes recibieron W solo durante 1 año.

Entre los pacientes con HAPI, el uso de W no modificó el pronóstico (HR 1,42, IC 95% 0,86-2,32). En aquellos con esclerodermia, el uso de W se asoció con peor evolución (HR 2,03, IC 95% 1,09-3,79), pero la diferencia desapareció tras ajustar por las características clínicas y paraclínicas basales. Sin embargo, al tener en cuenta el tiempo efectivamente en tratamiento con W, y ajustando por él, nuevamente los pacientes con esclerodermia anticoagulados tuvieron peor pronóstico que aquellos sin dicho tratamiento.

Los datos del registro REVEAL se contraponen a los del COMPERA. Útil en la forma idiopática pero no en la esclerodermia para el registro europeo, para el registro americano el empleo de W es peor: inútil en la HAPI y directamente perjudicial en la enfermedad del tejido conectivo. La razón de las diferencias hay que buscarla tal vez en la población, más añosa y con mayor predominio de hombres en REVEAL, o en el hecho de que los anticoagulados tenían peor perfil clínico y hemodinámico. Esgrimen los autores que es posible que

en el COMPERA (por considerar a pacientes ya tratados con W al inicio del registro) hubiera existido el sesgo de tiempo no mortal: para considerar anticoagulado a un paciente es necesario que haya sobrevivido hasta el momento de iniciar la anticoagulación; ello implica que si hay demora en iniciar el tratamiento, se selecciona a una cohorte con un tiempo de supervivencia potencialmente mayor desde el inicio de la enfermedad que el de aquellos no tratados. Pero, a fuer de verdad, no podemos afirmar que ello haya efectivamente ocurrido. Sí, en cambio, podemos decir que son ambos estudios observacionales, sujetos a sesgos y la presencia de variables que pueden inducir a confusión. Parece claro que en la HAP secundaria a esclerodermia la anticoagulación oral no tiene lugar: va desde inútil a claramente perjudicial. En cuanto a la HAPI, sigue siendo necesario un ensayo clínico que termine de aclarar las dudas.

Obesidad abdominal y mal pronóstico pese a peso normal

Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Hodge DO, Carter RE, Sochor O, et al. Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality. *Ann Intern Med* 2015;163:827-35. <http://doi.org/bbww>

En base al índice de masa corporal (IMC), se considera peso normal un IMC entre 18,5 y 24,9, sobrepeso un IMC entre 25 y 29,9 y obesidad un IMC > 30. La presencia de obesidad se asocia con riesgo incrementado de eventos coronarios, insuficiencia cardíaca y muerte. Sin embargo, se ha señalado que la información pronóstica que aporta el IMC puede refinarse si se considera además el perímetro de la cintura (PC) o el índice cintura-cadera (ICC). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se define obesidad abdominal en las mujeres un PC > 88 cm o un ICC \geq 0,85, y en los hombres un PC > 102 cm o un ICC \geq 0,90. Un incremento de 1 cm en el PC o de 0,01 unidades en el ICC se asocia con un aumento del 2% y 5%, respectivamente, en el riesgo de futuros eventos coronarios.

En la encuesta NHANES III llevada a cabo en los Estados Unidos entre 1988 y 1994 se contó en muchos de los incluidos con el dato de IMC e ICC. Los autores de este trabajo se plantearon explorar en dichas personas el valor de ambas determinaciones para definir pronóstico. Seleccionaron a aquellos con un IMC > 18,5 y libras de historia de cáncer. Como patrones representativos para calcular la relación de riesgo de eventos consideraron obesidad abdominal ausente un ICC de 0,89 en hombres y de 0,80 en mujeres y presente, un ICC de 1 en ambos sexos. De igual modo, se estableció un valor medio de IMC de 22 para el peso normal, de 27,5 para el sobrepeso y de 33 para la obesidad. Definieron de esta manera seis perfiles antropométricos de acuerdo con ambas mediciones: obesidad abdominal ausente o presente, en personas con peso normal, sobrepeso u obesas.

Se incluyeron 15.184 personas, con edad media

de 45 años, el 52,3% mujeres. De acuerdo con el IMC, el 39,9% tenían peso normal, el 34,6% sobrepeso y el 25,5% obesidad. Presentaban obesidad abdominal el 70,2% de los encuestados considerando el ICC, pero solo el 28,9% de acuerdo con el PC.

El seguimiento medio fue de 14,3 años. Durante él hubo 3.222 muertes, algo menos de la mitad debidas a enfermedad cardiovascular.

Entre los hombres, en comparación con los de peso normal y sin obesidad central (perfil 1), aquellos con peso normal pero con obesidad central tuvieron un HR para mortalidad de 1,87 (IC 95% 1,53-2,29). Los hombres con sobrepeso u obesos según el IMC pero sin obesidad central no tuvieron peor pronóstico que el perfil 1. En cambio, la presencia de obesidad central sí definió peor pronóstico en aquellos con sobrepeso (HR 1,53, IC 95% 1,27-1,86) y en los obesos (HR 1,38, IC 95% 1,07-1,78).

En las mujeres aconteció algo similar. En comparación con las de perfil 1, aquellas con peso normal pero con obesidad central tuvieron un HR para mortalidad de 1,48 (IC 95% 1,35-1,62). Las mujeres con sobrepeso u obesas según el IMC pero sin obesidad central tuvieron tendencia a peor pronóstico que el perfil 1, pero sin alcanzar significación estadística. En cambio, la presencia de obesidad central sí definió peor pronóstico en las que tenían sobrepeso (HR 1,56, IC 95% 1,38-1,77) y en las obesas (HR 1,65, IC 95% 1,39-1,97).

El IMC es expresión de masa magra y grasa. Por eso, no podemos, solo en base al IMC, definir el monto de incremento de la masa grasa, y cuál es su localización corporal. El ICC aumentado refleja obesidad abdominal y por ende aumento de la grasa visceral. Es sabido que la obesidad abdominal está vinculada a aumento de la resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, dislipidemia, aterogénesis e inflamación. La obesidad abdominal suele ir acompañada por disminución de la masa muscular en los miembros inferiores y se asocia con aumento del riesgo cardiovascular. En cambio, la acumulación de grasa subcutánea es metabólicamente menos nociva.

En este trabajo, la correlación entre IMC e ICC fue pobre ($r = 0,34$), reflejando que dan información distinta. Lo novedoso de la información presentada es la demostración de que en personas consideradas "en peso adecuado", la acumulación visceral del tejido adiposo se asocia con mala evolución; de hecho, una persona con sobrepeso pero distribución adecuada de la grasa tuvo la mitad de riesgo que una con peso normal y obesidad central. Por lo tanto, no deberíamos contentarnos con mantener a nuestros pacientes en peso adecuado; se debe prevenir la aparición de obesidad abdominal independientemente del IMC.

Aceso a la medicación y salud cardiovascular: un subestudio del estudio PURE

Khatib R, McKee M, Shannon H, Chow C, Rangarajan S, Teo K, et al; PURE study investigators. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines

and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. **Lancet** 2016;387:61-9. <http://doi.org/bbwz>

La Organización Mundial de la Salud se ha planteado como objetivo para el año 2025 que al menos el 50% de las personas en el mundo que necesitan tratamiento farmacológico para prevención secundaria de enfermedad cardiovascular tengan acceso a la medicación. Sin embargo, el estudio epidemiológico PURE reveló que las cifras correspondientes eran mucho más bajas: 25% para la aspirina, 15% para las estatinas y cifras intermedias para los betabloqueantes (BB), los antagonistas de la angiotensina II y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). El subestudio que acaba de presentarse echa más luz sobre el particular.

Se seleccionaron 94.919 viviendas de 596 comunidades urbanas (U) y rurales (R) en 18 países (3 de ingresos altos: Canadá, Emiratos Árabes Unidos y Suecia; 7 de ingresos medios altos: Argentina, Chile, Brasil, Polonia, Turquía, Malasia y Sudáfrica; 4 de ingresos medios bajos: Colombia, Irán, China y Palestina ocupada; 3 de ingresos bajos: Bangladesh, Zimbabwe y Pakistán; y la India como entidad aparte) de las que se tuvieron datos sobre los ingresos mensuales. Se definió la presencia de enfermedad cardiovascular que requiere prevención secundaria en 7.013 personas. Se consideraron los costos y la disponibilidad de aspirina, estatinas (simvastatina y atorvastatina), BB (atenolol y metoprolol) e IECA (enalapril, ramipril y captopril) en cada comunidad, tomando como punto de referencia una farmacia definida por su cercanía (idealmente menos de 1 km, pudiendo llegar hasta 20) a un punto central o muy concurrido.

Se definió que había disponibilidad de la medicación si al menos una droga de cada familia estaba presente en la farmacia al mismo tiempo. Se definió también la accesibilidad a la medicación por parte de los habitantes de cada vivienda si, tras descontar de los ingresos mensuales lo necesario para comer, el gasto en la medicación citada para el mes no superaba el 20% del ingreso. Se ajustaron los datos por edad, sexo, tabaquismo, educación, antecedente de cáncer, localización urbana o rural, necesidad de otra medicación. Los datos de ingresos familiares fueron recogidos entre 2003 y 2013 y los de costos de la medicación entre 2009 y 2013, pero todos fueron ajustados a 2010, según los datos de tasa de inflación del Banco Mundial.

La disponibilidad de las cuatro familias de drogas (para cada grupo de países se presentan los datos en las localidades U-R) tuvo un gradiente de acuerdo con los ingresos: fue más alta en los países de ingresos altos (95-90%) y en la India (89-81%), intermedia en los países de ingresos medios-altos (80-73%) y medios-bajos (62-37%) y baja en los países más pobres (25-3%).

Un paciente que requiriera las cuatro drogas debería invertir en un país rico una mediana del 1% de los ingresos de la vivienda para adquirirlas,

independientemente de vivir en localidad U o R; en un país de ingresos intermedios bajos o altos 5-6% en localidad U, 11% en R; en países pobres 17% y 49%, respectivamente, y en la India 13% y 68% en zona U o R, respectivamente.

Considerando la accesibilidad a la medicación con la definición presentada arriba, el tratamiento sería inaccesible para el 0,1% de las viviendas en los países de ingresos altos, para el 25% en los países de ingresos medios-altos, para el 33% en los de ingresos medios-bajos y para el 59% a 60% en la India y los países de ingresos bajos. Incluso en el sector social de mayores ingresos, la medicación sería inaccesible en el 5% de las viviendas en los países de ingresos medios-altos, 21% en los de ingresos medios-bajos y 45% en los de ingresos bajos.

Entre los 7.013 pacientes con enfermedad cardiovascular hubo también un gradiente en la proporción de los que tomaban 1, 2, 3 o los 4 tipos de drogas. De hecho, tomaban 4 drogas el 0% de los pacientes en los países de menores ingresos y un 18% en los países más ricos; y una droga el 17% en los países más pobres, hasta un 90% en los más ricos.

Este estudio ofrece información interesante, aunque basada en supuestos: entiende que la disponibilidad depende de la presencia de las drogas en una farmacia

determinada, no considerando que bajo algunos sistemas de salud pueda haber provisión de medicación en otros centros. De igual modo, entiende accesibilidad a un valor arbitrario del 20% o menos del ingreso; tal vez valores más altos arrojarían cifras mayores. De cualquier manera, el material presentado es riquísimo, y el gradiente evidenciado (menor disponibilidad y accesibilidad cuanto más pobres los países, peores valores en las zonas rurales que en las urbanas) es verosímil y nos acerca a una realidad distante de los objetivos de la Organización Mundial de la Salud en vastos sectores del planeta. Pero más allá de los condicionantes económicos, otras razones deben tener que ver con los valores hallados. Incluso en los países más ricos hay un 10% de enfermos cardiovasculares que no toman ni siquiera uno de los cuatro tipos de drogas recomendadas, y más del 80% que no toma los cuatro. El conocimiento adecuado de la patología y la evidencia por parte de los médicos a la hora de prescribir y la actitud de los pacientes más allá de la realidad socioeconómica seguramente tienen un rol que no debe ser despreciable. En lo que a disponibilidad y accesibilidad se refiere, sin duda, la mejora de las condiciones sociales y políticas más activas y mejor orientadas son imprescindibles para mejorar la salud cardiovascular.