

Cirugía bariátrica versus tratamiento médico en diabéticos obesos: mejores resultados metabólicos a 5 años

Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes- 5-year outcomes. **N Engl J Med** 2017;376:641-51. <http://doi.org/b4z2>

Estudios observacionales y algunos aleatorizados en pacientes obesos y diabéticos han sugerido que la cirugía bariátrica se asocia con mejores resultados que el tratamiento médico convencional para lograr un control adecuado de la diabetes, evidenciado en un descenso más significativo de los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Acaban de publicarse los datos del seguimiento a 5 años del estudio STAMPEDE, que ratifican estos supuestos.

El estudio STAMPEDE fue aleatorizado, controlado, unicéntrico y no ciego. Incluyó pacientes con índice de masa corporal (IMC) entre 27 y 43, diabéticos, con HbA1c > 7% y los asignó en forma aleatoria y en relación 1:1:1 a cirugía de *bypass* gástrico (BP), banda gástrica (BG) y tratamiento médico (TM) exclusivo. El punto final primario del estudio fue la proporción de pacientes que alcanzaran un valor de HbA1c de 6% a los 5 años. Se incorporaron 150 pacientes, de los cuales 134 recibieron el tratamiento adjudicado y tuvieron el seguimiento completo. De ellos, el 66% eran mujeres, la edad media fue de 49 años, el IMC promedio de 37, la media de HbA1c de 9,2% y el tiempo medio de diabetes algo superior a los 8 años.

En seguimiento a 5 años, un valor de HbA1c de 6% fue alcanzado por el 5% de los pacientes en TM, por el 29% de los sometidos a BP ($p = 0,03$ respecto de TM) y por el 23% de los tratados con BG ($p = 0,07$ respecto de TM). Una duración de diabetes menor de 8 años y el tratamiento con BP fueron los únicos predictores en el análisis multivariado de alcanzar el punto final. Ningún paciente en TM pudo lograr un valor de HbA1c de 6% o menos sin requerir medicación, frente al 22% de los pacientes con BP y el 15% de aquellos con BG. Un objetivo menos ambicioso, un valor de HbA1c $\leq 7\%$, fue alcanzado por el 21% de los pacientes en TM frente al 51% con BP y el 49% con BG, en ambos casos con $p < 0,05$ respecto de TM. El descenso medio de HbA1c a los 5 años fue del 0,3% con TM y del 2,1% con ambas ramas de cirugía. El descenso medio de peso fue de poco más de 5 kg con TM, de 23 kg con BP y de 18,6 kg con BG. A los 5 años requería insulina el 40% de los pacientes en TM, frente al 12% en BP y al 11% en BG. También a los 5 años, no requería ninguna medicación solo el 2% de los pacientes del grupo TM, frente al 45% en BP

y al 25% en BG. La cirugía se asoció con mejor perfil metabólico, con aumento del colesterol HDL y descenso de la trigliceridemia, ambos significativos respecto de TM. La ventaja de la cirugía sobre TM no difirió entre aquellos con IMC mayor o menor de 35.

Este estudio confirma el efecto beneficioso de una reducción significativa de peso sobre la evolución de la diabetes, llegando en algunos casos a su remisión. Puede que el punto final primario (HbA1c $\leq 6\%$) haya sido muy ambicioso; un objetivo más acorde a lo que plantean las guías de tratamiento (una HbA1c $\leq 7\%$) fue alcanzado por la mitad de los pacientes sometidos a cirugía. Es claro que la indicación debe hacerse cuando las medidas habituales de tratamiento de la obesidad (comenzando por dieta y actividad física) han fracasado. Si bien la recomendación de cirugía suele hacerse en pacientes con un IMC > 40 o > 35 con factores de riesgo adicionales, en el contexto de la diabetes con pobre respuesta a medicación se admite que pueda llevarse a cabo incluso con cifras menores, como sucedió en más de la tercera parte de los participantes en este estudio. Los mecanismos por los cuales la cirugía actúa como modulador metabólico incluyen, pero no se limitan, el aumento de la sensibilidad a la insulina vinculado a la disminución del IMC y un aumento en la producción de incretinas. Es claro que la cirugía no cura la diabetes, y que faltan estudios a largo plazo que revelen qué es lo que sucede a 10 o 15 años de la intervención. De igual manera, la recuperación del peso perdido pondrá de manifiesto nuevamente la enfermedad.

Como limitaciones pueden citarse el número bajo de pacientes y el seguimiento todavía poco extenso para que se puedan detectar diferencias en puntos finales clínicos (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, ceguera). Nuevos estudios contribuirán a aclarar el panorama.

La revascularización coronaria con doble mamaria no parece ofrecer beneficios respecto de la cirugía tradicional

Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U, et al; ART Investigators. Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts. **N Engl J Med** 2016;375:2540-9. <http://doi.org/b4zz>

La cirugía de revascularización coronaria usual consiste en el empleo de un puente con arteria mamaria izquierda (MI) a la arteria descendente anterior, y puente con arteria radial y/o puentes venosos adicionales al resto de los vasos que haya que suplir. La superioridad del puente mamario sobre los puentes venosos ha llevado a algunos cirujanos a emplear también la

mamaria derecha, esto es, un tratamiento con ambas mamas (DM) a fin de lograr mejores resultados. De hecho, estudios observacionales han llegado a sugerir que el tratamiento con DM se asocia con mejor evolución y descenso de la mortalidad alejada respecto de un esquema con solo la MI (simple mamaria, SM). Ahora bien, el empleo de DM no es habitual, y ello se debe a que es técnicamente más complejo, a que se asocia con una tasa mayor de infección de la herida esternal y a que no hay evidencia firme de estudio aleatorizado. En este sentido, el estudio ART intenta dar una respuesta a este problema. Iniciado en 2004, asigna pacientes con lesión de más de un vaso y que no requieran cirugía valvular asociada con tratamiento con SM o DM. El estudio tiene como punto final primario la mortalidad a los 10 años. Con una estimación del 20% de mortalidad con DM y del 25% con SM, se ha considerado que 2.928 pacientes ofrecen un poder de 90% para demostrar esa diferencia con un valor de $p < 0,05$. Los autores han publicado recientemente los resultados a 5 años.

Entre 2004 y 2007 se incorporaron al estudio 3.102 pacientes (1.554 a SM y 1.548 a DM). La edad media fue de 63 años y poco más del 85% eran hombres. El 42% tenían infarto previo. Del grupo asignado a SM, el 96,1% recibió efectivamente dicho puente, pero del asignado a DM el plan no se cumplió en el 16% de los casos. El 40% de los procedimientos fue cirugía sin bomba de circulación extracorpórea. No hubo diferencias en el empleo concomitante de medicación a lo largo del seguimiento, con un 89% de uso de aspirina y estatinas, 76% de betabloqueantes y 73% de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

A los 5 años no hubo diferencias en la mortalidad: 8,4% con SM *versus* 8,7% con DM. Tampoco en un punto final combinado de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular: 12,7% *versus* 12,2%, respectivamente. La única diferencia relevante entre ambos grupos fue la tasa de complicación de la herida esternal (3,5% con DM *vs.* 1,9% con SM), que se tradujo en mayor necesidad de reconstrucción (1,9% *vs.* 0,6%). No hubo diferencias en subgrupos según la edad, sexo, uso de puente radial, número total de puentes o diabetes. Un análisis *post hoc* sugiere que la disección cuidadosa de las mamas (la llamada técnica de esqueletización) se asoció con una tasa menor de complicación esternal.

En algunos estudios observacionales se había planteado que la revascularización con DM podía asociarse con hasta un 20% de mejora en el pronóstico. Este ensayo aleatorizado viene a discutir el supuesto. Entre las razones que pueden plantearse para explicar la falta de diferencias hasta el momento entre ambas estrategias hay algunas que son del resorte de los cirujanos. Algunas técnicas (puentes en Y, injerto in situ, uso de la segunda mamaria como puente libre) pueden asociarse con diferentes tasas de éxito alejado. Sin embargo, preferimos otras explicaciones. En primer lugar, el empleo adecuado de medicación puede atenuar las diferencias esperables entre SM y DM. La vida de los puentes venosos puede incrementarse con un control

más adecuado de los factores de riesgo. El seguimiento está planeado a 10 años. Se ha cumplido la mitad. A ello debemos sumar que un sexto de los pacientes en DM no recibió el tratamiento planeado. Todo ello sin dudas disminuye el poder del estudio para encontrar la diferencia buscada. Deberán separarse mucho las curvas en los siguientes 5 años para que el objetivo del estudio se cumpla.

La prediabetes predice mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad: un metaanálisis

Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. **BMJ 2016;355:i5953. <http://doi.org/b4zx>**

La prediabetes (PD) es una condición clínica que cabalga entre un estatus glucémico normal y la diabetes instalada. Dos condiciones que no siempre coinciden permiten definirla: la disminución de la tolerancia a la glucosa (DTG), definida cuando en una prueba de tolerancia oral a la glucosa se alcanza a las 2 horas un valor de entre 140 y 200 mg/dl y la glucosa alterada en ayunas (GAA), cuando el valor de la glucemia matutina está elevado sin llegar a los 126 mg/dl que definen diabetes. No hay una definición única de GAA: para la Organización Mundial de la Salud (OMS) es un valor entre 110 y 126 mg/dl, mientras que la Asociación Americana de Diabetes (AAD) la define entre 100 y 126 mg/dl. Algunas sociedades consideran también el valor de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y acá tampoco hay coincidencia: la AAD plantea un valor entre 5,7% y 6,4%, mientras que el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia del Cuidado de Gran Bretaña (NICE) eleva el valor a uno entre 6% y 6,4%. Es claro que todas estas condiciones predicen la aparición de diabetes, y se hace especial hincapié ante su presencia en modificar el estilo de vida, específicamente incrementar la actividad física y modificar pautas alimentarias, para prevenir la consecuencia de la diabetes instalada. Ahora bien, mientras las consecuencias perjudiciales de la diabetes son por todos conocidas, con incremento de la mortalidad total, enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y renal, amputación y ceguera, no hay información tan precisa acerca del valor pronóstico de eventos duros de las diversas condiciones englobadas bajo el rótulo de PD.

Presentamos un metaanálisis de grandes dimensiones que aclara muchos de estos puntos. Consideró PD a cualquiera de las condiciones anteriormente citadas, e incluyó a los estudios prospectivos de cohorte en que esta condición (en alguna de sus definiciones) se hubiera considerado basalmente y se hubiera explorado su asociación con eventos. Quedaron definidos 53 estudios con 1.611.339 participantes. Todos excepto uno excluyeron pacientes con glucemia en ayunas > 126 mg/dl.

En 25 estudios se reportó la asociación de PD con mortalidad total. La DTG se asoció con un exceso de riesgo significativo (RR 1,32) y lo mismo sucedió con

la GAA, con un RR de 1,13 con cualquiera de sus dos definiciones (OMS o ADA). En análisis de sensibilidad, el mayor riesgo de mortalidad en la definición de GAA de la AAD (valor de corte en 100 mg/dl) se dio solo en los menores de 55 años, y no en los de mayor edad ($p = 0,009$). En general, el riesgo vinculado con la DTG fue significativamente mayor que el relacionado con la GAA ($p < 0,001$). En cambio, las definiciones basadas en la HbA1c no se asociaron con mayor mortalidad.

En lo que respecta a eventos cardiovasculares (35 estudios), cualquier definición de PD (GAA, DTG o HbA1c elevada) se asoció con exceso significativo de riesgo, con RR entre 1,13 y 1,30, sin diferencia significativa entre ellas. En 24 estudios se evaluó específicamente riesgo de evento coronario y los hallazgos fueron similares; y en 18 que exploraron la asociación con accidente cerebrovascular resultó que la DTG o la GAA mostraron exceso de riesgo (RR entre 1,06 y 1,20), pero al igual que con mortalidad total, la elevación de la HbA1c no fue pronóstica *per se*. El valor pronóstico de la PD no se redujo al ajustar por tabaquismo.

El gran mérito de este estudio radica en la gran cantidad de observaciones y en haber explorado todas las definiciones de PD. Una duda razonable que se plantea es cuánto del exceso de riesgo se debe a la PD y cuánto a la aparición en el seguimiento de diabetes instalada. De hecho, en la mayoría de los casos no hubo medición de glucemia en el seguimiento, por lo que carecemos de ese dato. ¿Cómo proceder frente a la PD? Modificar el estilo de vida y la alimentación, sin duda. La AAD recomienda además medicación en aquellos que combinan GAA con DTG y que además tienen una de las siguientes condiciones: edad < 60 años, índice de masa corporal > 35, triglicéridos elevados o HDL colesterol bajo, familiares de primer grado diabéticos o HbA1c > 6%. En todo caso, es claro que valores elevados de glucemia que no llegan al valor de corte para diabetes señalan una población que debe ser seguida exhaustivamente. El mayor peso pronóstico de la DTG respecto de la GAA refuerza la importancia de llevar a cabo la prueba de tolerancia oral a la glucosa para terminar de caracterizar al paciente. Que la GAA, considerando el valor de corte de 100 mg/dl, sea pronóstica específicamente en menores de 55 años puede significar que es en este rango etario donde debemos ser más activos ante alteraciones aparentemente "menores".

Genética, estilo de vida y su repercusión sobre eventos coronarios

Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med* 2016;375:2349-58. <http://doi.org/f9fv94>

La enfermedad coronaria es multicausal. A la existencia de los factores de riesgo tradicionales se ha sumado en la última década el conocimiento de, por el momento, unos 50 determinantes genéticos, polimorfismos de nucleótidos simples, cuya presencia se asocia con

mayor riesgo de desarrollo de enfermedad coronaria. Si la enfermedad coronaria está, al menos en parte, determinada genéticamente, ¿tendrá sentido modificar el estilo de vida? El estudio que presentamos ayuda a responder esta pregunta.

Consideró tres estudios de cohorte que comenzaron hace 25 a 30 años: el estudio ARIC (de los Estados Unidos, que incorporó adultos de entre 45 y 64 años), el WGHS (derivado del WHS, que incorporó mujeres profesionales de la salud) y el MDCS (que incluyó participantes de entre 44 y 73 años en Malmö, Suecia). Además, tuvo en cuenta a los participantes del estudio BioImage, que enroló participantes de entre 55 y 80 años en riesgo para enfermedad cardiovascular, en los que a partir de 2008 se realizaron estudios por imágenes (entre ellos, determinación del puntaje de calcio). En cada uno de ellos se contó con material genético. Se elaboró un puntaje considerando el efecto aparejado por cada uno de los alelos de cada polimorfismo. De esta manera se contó con el valor del puntaje para cada uno de los participantes, definiendo el riesgo de evento coronario determinado genéticamente. El puntaje se dividió en quintiles; el quintil superior correspondió a riesgo alto, el inferior a riesgo bajo y el resto a riesgo intermedio. Por otra parte, se definió la presencia o no de un estilo de vida saludable, considerando cuatro criterios: no fumar, no ser obeso (índice de masa corporal < 30), no ser sedentario (actividad física al menos una vez por semana) y tener una dieta sana (definida por al menos la mitad de las siguientes: ingesta aumentada de frutas, nueces, vegetales, granos enteros, pescado e ingesta reducida de carnes procesadas o rojas no procesadas, granos refinados, grasas *trans*, bebidas azucaradas y sodio). Se consideró un estilo saludable a la presencia de al menos tres criterios, intermedio a la presencia de dos y no saludable a la presencia de uno o ninguno.

El punto final primario fue un compuesto de infarto agudo de miocardio (IAM), revascularización coronaria o muerte de ese origen. Se consideraron en el seguimiento 7.814 participantes del estudio ARIC, 21.222 del WGHS y 22.389 del MDCS. La mediana de seguimiento osciló entre 18,8 y 20,5 años según el estudio. Ajustando por sexo, edad, nivel educativo y antecedentes familiares, se demostró para cada estudio un gradiente de riesgo de eventos coronarios en relación con el puntaje genético: pertenecer al quintil más alto se asoció con un exceso de riesgo del 91% (HR 1,91, IC 95% 1,75-2,09) respecto del quintil más bajo, mientras que los quintiles de riesgo intermedio tuvieron un HR menor, pero estadísticamente significativo. El incremento del puntaje genético se asoció con un ligero incremento del colesterol LDL, pero fue independiente de los otros factores de riesgo tradicionales.

A su vez, cada una de las conductas favorables se asoció con disminución del riesgo de eventos: del 44% con no fumar, del 34% con no ser obeso, del 12% con realizar actividad física y del 9% con una dieta sana. Un estilo de vida no saludable implicó un HR de 1,71 a 2,27 según la cohorte. Lo remarcable del estudio es que en

cada categoría de riesgo determinado genéticamente, un estilo saludable respecto de uno no saludable implicó un marcado y similar descenso del riesgo, de entre 45% y 47%. Por ejemplo, en el estudio ARIC, aquellos en el quintil más alto de riesgo genético tuvieron a los 10 años el 10,7% de eventos si su estilo de vida era no saludable y el 5,1% si era saludable. A la inversa, en el quintil de menor riesgo genético, un estilo de vida saludable se asoció con 3,1% de eventos a los 10 años, pero con 5,8% si era no saludable. Nótese entonces que fueron similares las tasas de eventos de los participantes con riesgo alto pero conducta saludable y riesgo bajo con conducta no saludable.

En el estudio BioImage se evidenció mayor calcificación coronaria cuanto más alto el puntaje de riesgo genético, pero nuevamente la conducta saludable se asoció con menor riesgo de calcificación en cada categoría respecto de un estilo de vida desfavorable.

Este elegante estudio confirma el valor de la genética en la determinación de la incidencia de eventos coronarios, más allá de los factores de riesgo tradicionales. Pero paralelamente abre un camino de optimismo: parece haber, más allá de los genes, un lugar importante para nuestra conducta en la definición de la suerte que nos tocará. Evitar el tabaquismo, mantener una dieta adecuada, un peso no excesivo y hacer algo de actividad física se asocian con reducción a la mitad del riesgo que los genes determinan. ¿Por qué decimos “parece”? Simplemente porque la conducta favorable no fue asignada en forma aleatoria. Podría aducirse que más allá del estilo de vida saludable hay otros factores desconocidos, que obran a la manera de confundidores y son los verdaderos responsables de la reducción del riesgo. Hay evidencia que sugiere que nuestro comportamiento también tiene determinación genética, y que los genes tienen que ver, por ejemplo, con la adicción al tabaco o con la obesidad. Por ahora, sin embargo, la evidencia que presentamos nos resulta convincente. Es biológicamente plausible, se repite por separado en cada una de las tres cohortes y coincide con los hallazgos del estudio por imágenes. Genética y comportamiento, las llaves para acercarnos a nuestro futuro. No podemos modificar la dotación genética. Pero porque podemos modificar nuestra conducta, aun cuando los genes nos empujaren en una dirección, es que el consejo de vida saludable sigue siendo imperioso.

La elevación de la troponina en pacientes ambulatorios implica mayor riesgo de eventos coronarios, pero las estatinas contribuyen a descenderla. Un análisis del estudio WOSCOPS

Ford I, Shah AS, Zhang R, McAllister DA, Strachan FE, Caslake M, et al. High-sensitivity cardiac troponin, statin therapy, and risk of coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2719-28. <http://doi.org/f9p325>

El estudio WOSCOPS fue uno de los primeros en demostrar que el tratamiento con estatinas reduce el

riesgo de eventos coronarios en pacientes con colesterol elevado. Incluyó 6.595 pacientes de 45 a 64 años con colesterol LDL entre 152 y 228 mg/dl sin infarto agudo de miocardio (IAM) previo y los asignó aleatoriamente a recibir 40 mg diarios de pravastatina o placebo. Como sabemos, en seguimiento medio de casi 5 años se demostró una reducción del riesgo de eventos duros (IAM o muerte de origen coronario) con el tratamiento, con un HR de 0,45. En un seguimiento extendido a 15 años, el efecto beneficioso se mantuvo, con un HR de 0,68. En 3.318 pacientes se contó con una determinación basal y otra al año de troponina I de alta sensibilidad (TIAs). Estos pacientes constituyen la población del subestudio que presentamos.

La mediana de TIAs basal fue de 4 ng/L. Se dividió a los pacientes en cuartiles de acuerdo con el valor de TIAs. El cuartil inferior correspondió a aquellos con valor < 3,1 ng/L y el superior a aquellos con valor > 5,2 ng/L. Respecto de los pacientes del cuartil inferior, los del cuartil más alto fueron más añosos, con cifras mayores de tensión arterial, mayor prevalencia de angina y de anormalidades menores en el ECG. Los pacientes del cuartil superior de TIAs tuvieron respecto de aquellos en el cuartil inferior riesgo incrementado de IAM no mortal o muerte de origen coronario a los 5 años (HR 2,27) y a los 15 años (HR 1,54). A 1 año de iniciado el estudio, los pacientes tratados con pravastatina tuvieron respecto de aquellos en placebo mayor reducción de los valores de TIAs: 19% versus 6% (p < 0,001). Este descenso tuvo escasa correlación con el descenso de LDL (r = 0,20, aunque con p < 0,01).

En el análisis multivariado que tuvo en cuenta variables basales, entre ellas el valor de LDL y TIAs basal y además el cambio en el valor de LDL, resultó que el cambio en el valor de TIAs entre el inicio y el año del estudio tuvo valor pronóstico independiente de IAM y muerte de origen coronario. Se establecieron cinco quintiles de acuerdo con el cambio de TIAs entre ambas determinaciones en el grupo placebo. El quintil más alto correspondió a aquellos en los que la TIAs aumentó más de un 26% en el año, y el más bajo a aquellos en los que la TIAs bajó más de un 27% en el año. El riesgo de eventos duros a los 5 años fue cinco veces menor en el quintil más bajo respecto del más alto, y esta disminución del riesgo fue independiente de lo que hubiera sucedido con el colesterol LDL. El menor riesgo asociado con el mayor descenso de la TIAs se vio tanto con pravastatina como con placebo, pero los pacientes del grupo pravastatina tuvieron el doble de probabilidad de formar parte del quintil más bajo y un 30% menos de formar parte del quintil más alto. El riesgo más alto de eventos se vio en los tratados con placebo, en los que la TIAs subió más del 25% al año (11,6% a los 5 años), y el más bajo en los tratados con pravastatina, en los que la TIAs bajó más de un 25% al año (1,4% a los 5 años).

Este estudio confirma el valor pronóstico de la troponina en pacientes ambulatorios, coincidiendo con varias publicaciones que hemos venido comentando a lo largo

de estas entregas y que señalan lo mismo en población general, pacientes con vasculopatía periférica, población anciana, etc. Lo llamativo es el efecto del tratamiento con estatinas, que es independiente del efecto sobre LDL. Es interesante remarcar que el pronóstico favorable del descenso de TIAs se vio también en el grupo placebo, en el que el colesterol LDL no varió. ¿Tendrá que ver con los efectos pleiotrópicos de las estatinas, tantas veces defendidos como denostados? El efecto antioxidante de las estatinas y su efecto sobre la función endotelial pueden atenuar la lesión miocárdica que genera liberación de troponina. Los autores del trabajo plantean que el efecto sobre la troponina puede ser una nueva manera de evaluar el efecto de las estatinas. Sin embargo, vale destacar que un cambio del 25% en valores tan bajos como los citados puede corresponder a 1 ng/L. Demasiado poco para que supongamos valor clínico en el paciente individual, tomando en cuenta la variabilidad de la medición.

Valor pronóstico de la determinación de potasio plasmático en pacientes hipertensos: se estrecha el rango de seguridad

Krogager ML, Torp-Pedersen C, Mortensen RN, Køber L, Gislason G, Sjøgaard P, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in hypertension: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Eur Heart J* 2017;38:104-12. <http://doi.org/b5jm>

El valor pronóstico de la hipopotasemia (potasio plasmático < 3,5 mEq/L) y de la hiperpotasemia (potasio plasmático > 5 mEq/L) en pacientes hipertensos es por todos conocido. Sabemos por otra parte que muchas de las drogas antihipertensivas modifican los valores de potasemia. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA), los betabloqueantes (BB) y los antialdosterónicos (AA) aumentan la potasemia; las tiazidas la disminuyen. Ahora bien, no está claro cuál es el valor ideal de potasemia en un paciente hipertenso, ni cuáles son las combinaciones de drogas que más la afectan.

En Dinamarca hay registro universal y permanente de internaciones, prescripciones de drogas y venta en farmacias. A ello se suman los registros administrativos de nacimiento, muerte y estado vital y los registros electrónicos de datos de laboratorio. Ello permitió a los autores del estudio que consideramos responder las preguntas planteadas. Definieron hipertensión por el empleo de al menos dos drogas antihipertensivas en dos trimestres consecutivos. Consideraron potasemia basal a la registrada dentro de los primeros 90 días del tratamiento instituido. Excluyeron a los menores de 30 años y a aquellos con potasemia < 2,9 mEq/L o > 5,8 mEq/L. Tomaron como punto final mortalidad en los primeros 90 días de la determinación de laboratorio.

Entre 1995 y 2012 se registraron 44.799 hipertensos con determinación de potasemia dentro de los

primeros 90 días. La edad media fue de 67 ± 12 años; la mediana de potasemia fue de 4,2 mEq/L. Valores por debajo de la mediana fueron más frecuentes en mujeres y en usuarios de tiazidas. Valores por encima se asociaron con género masculino y empleo de las drogas que aumentan los valores de potasio plasmático. En total, el 75% de los pacientes recibieron diuréticos y el 70%, IECA o BRA. Las combinaciones más frecuentes fueron IECA o BRA con tiazidas y suplementos de potasio, IECA o BRA con BB e IECA o BRA con tiazidas.

En el seguimiento a 90 días, la menor mortalidad fue la de los pacientes con potasemia entre 4,1 y 4,4 mEq/L: 1,5%. Tomando a este grupo como referencia, la mortalidad fue mayor en los pacientes con potasemia más baja: 4,5% en los pacientes con potasemia < 3,5 mEq/L (HR 3,1; p < 0,01), 2,7% en aquellos con potasemia de 3,5-3,7 mEq/L (HR 1,8; p < 0,01), 1,8% para los valores entre 3,8 y 4 mEq/L (HR 1,2; p = 0,06). De igual modo, la mortalidad fue también mayor en los pacientes con potasemia > 4,4 mEq/L: 1,7% en los pacientes con valores entre 4,5 y 4,7 mEq/L (HR 1,16; p = 0,17), 2,7% para los valores entre 4,8 y 5 mEq/L (HR 1,83; p < 0,01) y 3,6% en los pacientes con potasemia > 5 mEq/L (HR 2,47; p < 0,01). Como vemos, se configuró una verdadera curva en U, con mortalidades progresivamente crecientes a medida que los valores de potasemia se alejaban en ambos sentidos del intervalo central. Después de ajustar por edad, sexo, comorbilidades y tratamiento, se confirmó un exceso de riesgo para los valores por fuera del intervalo 3,8-4,7 mEq/L. Respecto de los tratamientos, la combinación IECA o BRA con tiazidas y suplemento de potasio pareció una opción segura, mientras que la combinación BB con tiazidas pareció asociarse con mayor riesgo.

Este estudio señala que el rango "seguro" de potasemia es menor que el que suponíamos. Acostumbrados a los valores de 3,5 y 5 mEq/L, vemos que el rango se estrecha. Como la medición de la potasemia no es una práctica obligatoria (aunque sea recomendable), podemos entender que en 15 años de registro solo se hayan incluido 45.000 pacientes (alrededor de 3.000 anuales), lo cual sin dudas implica una selección del total de pacientes en los que se diagnostica HTA cada año. Es posible que los pacientes en quienes se determina la potasemia no sean iguales a aquellos en quienes no se hace, o que su tratamiento sea distinto. Como en todo estudio observacional, es posible que factores no tenidos en cuenta y asociados con valores mayores o menores de potasio sean los responsables de la mayor mortalidad. Tampoco conocemos los mecanismos vinculados a la muerte en cada caso, aunque es de suponer que fenómenos arrítmicos deben jugar un papel importante. En todo caso podemos sacar de este registro la enseñanza de controlar rutinariamente el ionograma en nuestros pacientes hipertensos y recordar el efecto que las drogas que empleamos ejercen sobre la función renal y el equilibrio electrolítico.

Angioplastia versus cirugía en lesión del tronco de la coronaria izquierda: dos estudios contemporáneos y contradictorios

Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Généreux P, Puskas J, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:2223-35. <http://doi.org/b4zw>

Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;388:2743-52. <http://doi.org/f3vjgk>

En pacientes con lesión del tronco de la coronaria izquierda (LTCI), el estándar de tratamiento sigue siendo la cirugía de revascularización miocárdica (CRM). En los últimos años ha crecido la literatura sobre la factibilidad y eficacia de recurrir a la angioplastia coronaria (ATC) en pacientes con LTCI. De hecho, en el estudio SYNTAX, que comparó ATC con CRM, se evidenció que ambas prácticas permitían alcanzar resultados similares cuando se implementaban en pacientes con LTCI con anatomía coronaria de complejidad anatómica baja o intermedia (puntaje SYNTAX < 33).

Ahora bien, el estudio SYNTAX empleó en la rama ATC *stents* liberadores de droga (SLD) con paclitaxel. Diferentes estudios demostraron luego la superioridad de los SLD con everolimus sobre aquellos con paclitaxel. Paralelamente, la técnica de la CRM ha experimentado también progresos: mayor uso de puentes arteriales, cirugía sin circulación extracorpórea, mejores técnicas de protección miocárdica. Por otra parte, los pacientes con LTCI fueron solo una pequeña fracción de la población incluida en el SYNTAX y los resultados vistos, resultado de análisis de subgrupo. Todas estas razones justificaron el diseño del estudio EXCEL. Fue aleatorizado y abierto. Incluyó pacientes con LTCI $\geq 70\%$, o de entre 50% y 69% pero que por algún método se demostrara que era hemodinámicamente significativa. Debían tener un puntaje SYNTAX < 33. Se asignaron aleatoriamente a ATC con *stent* liberador de everolimus o CRM. En el caso de la ATC se buscó la revascularización de todos los territorios isquémicos, se sugirió fuertemente la guía durante el procedimiento con eco intravascular y se indicó doble antiagregación durante al menos 1 año. En el caso de la CRM se planteó también la revascularización de todos los vasos con diámetro $\geq 1,5$ mm, se sugirió el uso de puentes arteriales y se indicó aspirina. El estudio fue planteado para demostrar la no inferioridad de la ATC respecto de la CRM. El punto final primario fue un compuesto de muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV) a los 3 años. Se asumió que la ocurrencia del punto final primario sería del 11% a los 3 años, y se definió un margen de no inferioridad del 4,2%, esto es, que se aceptaría la no inferioridad de la ATC si el resultado con ATC era

de hasta un 4,2% peor en términos absolutos. Fueron puntos finales secundarios muerte, IAM o ACV a los 30 días, y muerte, IAM, ACV o nuevo procedimiento de revascularización a los 3 años. Si bien el tamaño de la muestra para tener un poder del 90% fue calculado en 2.600 pacientes, la incorporación de pacientes fue más lenta que lo esperado y los autores decidieron disminuir el número a 2.000, aceptando un poder del 80%. La asignación aleatoria se hizo estratificando por diabetes y puntaje SYNTAX (≤ 22 vs. 23-32).

Se incluyeron 1.905 pacientes (948 ATC y 957 CRM). La edad media fue de 66 años, el 77% eran hombres. El 29% tenía diabetes. El 53% tenía angina estable, el 7% isquemia silente y el 40% ingresó por cuadros agudos (IAM o angina inestable). De acuerdo con los laboratorios de hemodinamia locales, el 60,5% de los pacientes tenían un puntaje SYNTAX ≤ 22 y el 39,5% restante, de entre 23 y 32. Sin embargo, el estudio por el laboratorio central arrojó cifras del 35,8% para el puntaje ≤ 22 , del 40% para el puntaje 23-32 y del 24,2% para el puntaje ≥ 33 (pacientes que no deberían haber sido incluidos de acuerdo con los criterios de ingreso). El 80,5% de los pacientes tenían LTCI distal y el 51%, lesión de dos o tres vasos. En la rama ATC se implantó una media de 2,4 *stents*, con una longitud total de 49 mm. En la rama CRM se implantó una media de 2,6 puentes y se usó injerto mamario izquierdo en el 99% de los casos.

En una mediana de seguimiento de 3 años, el punto final primario ocurrió en el 15,4% de los casos con ATC y en el 14,7% con CRM, cumpliéndose el criterio de no inferioridad. La mortalidad de todas las causas fue del 8,2% con ATC y del 5,9% con CRM ($p = ns$). La ATC fue también no inferior a la CRM para el punto final secundario a los 30 días (4,9% vs. 7,9%). De hecho, a los 30 días la ATC fue superior a la CRM (HR 0,61; IC 95% = 0,42-0,88) básicamente por menos IAM periprocedimiento (3,9% vs. 6,2%), definido prospectivamente como una elevación de 10 veces en la CPK MB, o 5 veces si había evidencia adicional. La mortalidad periprocedimiento fue similar (1,1% vs. 1%). La incidencia de eventos adversos periprocedimiento fue mayor con CRM que con ATC (23% vs. 8%), sobre todo por más arritmias, infecciones y necesidad de transfusión. Un análisis *post hoc* demostró que luego de los 30 días hubo más eventos en la rama ATC, lo cual explica que finalmente la tasa de eventos fuera similar a los 3 años. En lo que respecta al punto final secundario a los 3 años (23,1% vs. 19,1%), también se evidenció no inferioridad de ATC respecto de CRM. Hubo sí con ATC mayor necesidad de nuevo procedimiento de revascularización debido a isquemia (12,6% vs. 7,5%; $p < 0,001$), aunque la oclusión sintomática del puente fue más frecuente que la trombosis del *stent* (5,4% vs. 0,7%; $p < 0,001$).

El estudio EXCEL reveló un escenario equilibrado entre ambas estrategias, con luces y sombras para cada una de ellas. El periprocedimiento es favorable a la ATC, con menos eventos duros y complicaciones. En el seguimiento, en cambio, hay ventaja para la cirugía,

por la menor necesidad de nuevo procedimiento de revascularización. Vale destacar la baja incidencia de trombosis aguda del stent, inferior a la registrada en el SYNTAX con paclitaxel. Como limitaciones del estudio se puede citar la inclusión de un 24% de pacientes que no deberían haber sido incluidos y que el seguimiento podría ser corto para evidenciar diferencias ciertas entre ambos procedimientos.

El estudio NOBLE, llevado a cabo en el norte de Europa (países bálticos y escandinavos, Reino Unido y Alemania) comparó también ATC con CRM en el contexto de la LTCI y, al igual que el EXCEL, fue diseñado como un estudio de no inferioridad. Se incluyeron pacientes con LTCI $\geq 50\%$ o con reserva fraccional de flujo $\leq 0,8$ y no más de tres lesiones no complejas adicionales en el resto del árbol coronario. La asignación aleatoria se hizo estratificando por género, lesión distal del tronco y diabetes. Al igual que en el EXCEL, se instó a la revascularización completa y se insistió para la ATC en el uso de SLD (el modelo recomendado fue uno liberador de bioluminus). El punto final primario fue un compuesto de muerte, ACV, IAM y revascularización a los 5 años (dos diferencias con el EXCEL: la inclusión de revascularización repetida en el punto final primario y un seguimiento más extenso). Se estableció un margen de no inferioridad de 1,35; esto significa que el extremo superior del IC 95% del HR de ATC respecto de CRM no debía superar 1,35, es decir que la ocurrencia del punto final primario con ATC podía ser mayor hasta un 35% en términos relativos. Si bien la mediana de seguimiento había sido planteada en 2 años, la lentitud en la incorporación de pacientes hizo que se extendiera a 3 años.

Se incluyeron 1.184 pacientes (592 en cada rama). La edad media fue de 66 años, el 78% eran hombres. El 15% tenía diabetes. El 82% tenía angina estable, un 18% cuadros agudos. La mediana de puntaje SYNTAX fue de 22,5. El 81% de los pacientes tenía LTCI distal. En la rama ATC se empleó un stent de primera generación en el 11% de los casos; se alcanzó revascularización completa en el 92% de los casos. En la rama CRM se empleó puente mamario izquierdo en el 93% de los pacientes.

En seguimiento a 5 años, el punto final primario ocurrió en el 29% en la rama ATC y en el 19% en la rama CRM. El HR fue entonces de 1,48 (IC 95% 1,11-1,96), con lo cual no se cumplió con el margen de no inferioridad esperado. No hubo diferencia significativa en la mortalidad total (12% vs. 9%) ni cardíaca (3% en

ambos grupos); sí, en cambio, en la incidencia de IAM no vinculado al procedimiento (7% vs. 2%; $p = 0,004$), nuevo procedimiento de revascularización (16% vs. 10%; $p = 0,032$) y tendencia a mayor incidencia de ACV (5% vs. 2%; $p = 0,07$). En los primeros 30 días y a semejanza de lo visto en el EXCEL, la incidencia de eventos adversos fue mayor en la rama quirúrgica: mayor necesidad de transfusión (28% vs. 2%) y de reoperación por sangrado (4% vs. menos del 1%). A diferencia del EXCEL, donde hubo definición prospectiva de IAM periprocedimiento, ello no sucedió en el NOBLE. Se analizó retrospectivamente este punto final, y se pudo analizar en menos de la mitad de los casos, con una incidencia del 5% con ATC y del 7% con CRM ($p = ns$). También hubo, aunque mínima, diferencia en la incidencia de ACV (0% vs. $< 1\%$, con $p = 0,04$). Un análisis de eventos al año no mostró diferencia para el punto final primario ni ninguno de sus componentes por separado.

Los estudios EXCEL y NOBLE difieren en su conclusión: en el EXCEL, la ATC es no inferior a la CRM a los 3 años, en el NOBLE la ATC es inferior a la CRM a los 5 años. Es cierto que el punto final primario no es el mismo, porque en el EXCEL se trata de muerte, IAM o ACV, mientras que en el NOBLE se suma la necesidad de nueva revascularización. Si el EXCEL hubiera considerado también en su punto final primario la revascularización alejada y su seguimiento hubiera sido más prolongado, ¿no hubieran sido los resultados de ambos estudios similares? Se puede discutir si la definición de IAM periprocedimiento del EXCEL es la correcta; pero también podríamos imputar al estudio NOBLE no haber tenido en cuenta este evento en forma prospectiva. De cualquier manera, no es el IAM periprocedimiento lo que parece haber influido en el resultado final: ni en el EXCEL ni en el NOBLE difiere la mortalidad a los 30 días o alejada. Algunas dudas persisten: ¿por qué la tendencia a más ACV a los 5 años en la rama ATC que en la rama CRM en el NOBLE, si al año la incidencia era similar? Es posible que el hallazgo se deba a chance. De cualquier manera, repetimos, algunos puntos son similares: más complicaciones en la cercanía del procedimiento con la CRM, más complicaciones alejadas y necesidad de revascularización alejada con la ATC. Y por otra parte, un tema esencial: a los estudios aleatorizados ingresan aquellos pacientes en los que se supone a priori que recibir uno u otro procedimiento o estrategia es indiferente. No representan a los pacientes en los que por una u otra razón nos inclinaremos por un tratamiento en particular.