

JORGE THIERER

Reducción de eventos mayores con evolocumab en el estudio FOURIER

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22. <http://doi.org/b4j9>

Ya en publicaciones anteriores nos referimos al empleo de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9), anticuerpos monoclonales que generan una reducción de los valores de colesterol LDL del orden del 60%. En estudios previos en fase 2 y 3 se había demostrado con su empleo disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares, pero debido al número de pacientes incluidos y el tiempo de seguimiento, el total de eventos considerados no superaba los 100. El estudio FOURIER fue diseñado para confirmar la seguridad y la eficacia de un iPCSK9, el evolocumab (E), en un estudio de grandes proporciones. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, que comparó E con placebo en pacientes de entre 40 y 85 años, con enfermedad aterosclerótica demostrada: coronariopatía, accidente cerebrovascular (ACV) no hemorrágico o enfermedad vascular periférica, bajo tratamiento de alta intensidad con estatinas (atorvastatina 40 a 80 mg/día, rosuvastatina 20 a 40 mg día o equivalentes), si bien se admitió una dosis de atorvastatina de al menos 20 mg diarios. Los pacientes podían recibir ezetimibe, y su colesterol LDL debía ser de al menos 70 mg/dl. El punto final (PF) primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM), ACV, hospitalización por angina inestable o necesidad de revascularización. El PF secundario fue la combinación de los primeros tres componentes citados. El análisis de eficacia se hizo por intención de tratar; el de seguridad solo en aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis de la droga en estudio o el placebo.

Entre 2013 y 2015 se incluyeron 27.564 pacientes, aleatorizados en relación 1:1 a recibir E (una inyección subcutánea cada 2 semanas de 140 mg, o una mensual de 420 mg, a elección del paciente) o placebo. La edad media era de 62,5 años, el 75% eran hombres. El 81% tenían antecedente de IAM, el 19% de ACV y el 13% de enfermedad vascular periférica. El 80% eran hipertensos y poco más del 36%, diabéticos. El 75% a 80% estaban medicados con betabloqueantes y un inhibidor/antagonista del sistema renina-angiotensina-aldosterona; el 92% recibían aspirina. En cuanto al tratamiento con estatinas, el 69,3% recibían tratamiento de alta intensidad y el 30,4%, de moderada intensidad. Solo un 5% estaba tratado con ezetimibe. La mediana de

colesterol LDL fue de 92 mg/dl, con un rango intercuartil (RIC) de 80-109 mg/dl.

La mediana de duración de seguimiento fue de 26 meses. A 48 semanas de seguimiento, la reducción del colesterol LDL con E fue del 59% (un valor absoluto medio de reducción de 56 mg/dl, que permitió alcanzar un valor mediano de LDL de 30 mg/dl). La reducción de LDL permitió alcanzar un valor ≤ 70 mg/dl en el 87% de los pacientes, ≤ 40 mg/dl en el 67% y ≤ 25 mg/dl en el 42% de los pacientes frente a 18%, 0,5% y 0,1%, respectivamente, en el grupo placebo. Esta marcada disminución del colesterol LDL se acompañó de reducción de eventos: el PF primario ocurrió en el 9,8% en el grupo E frente al 11,3% en el grupo placebo (HR 0,85, IC 95% 0,79-0,92). El PF secundario ocurrió en el 5,9% en el grupo E frente al 7,4% en el grupo placebo (HR 0,80, IC 95% 0,73-0,88). La reducción se verificó específicamente en la incidencia de IAM, ACV y necesidad de revascularización; no hubo reducción de la hospitalización por angina inestable, muerte cardiovascular o muerte de todas las causas. La reducción en la incidencia del PF primario y secundario fue más acentuada luego del primer año. No hubo diferencia en el efecto en subgrupos definidos por valor basal de LDL, intensidad de tratamiento con estatinas o esquema de administración. La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos: no hubo exceso de trastornos musculares, deterioro neurocognitivo, nueva diabetes o cataratas. Solo se constató mayor predominio de reacción en el sitio de la inyección: 2,1% versus 1,6%. Solo en el 0,3% de los casos se verificó la formación de anticuerpos contra la medicación.

Este estudio confirma el poder reductor de colesterol LDL que tienen los iPCSK9. Lo que debe destacarse es que el descenso logrado fue mucho más allá de los objetivos planteados en la práctica habitual. Y ese descenso marcado se acompañó de reducción de eventos cardiovasculares acorde a la reducción de LDL, aunque en menor proporción que lo predicho por el metaanálisis de Silverman y colaboradores que comentamos en un número anterior (Rev Argent Cardiol 2016;84:524-30). Como se recordará, dicho metaanálisis planteaba un RR observado de 0,61 y uno esperado de 0,49 por cada descenso de 38,7 mg/dl de colesterol LDL. En el estudio FOURIER, un descenso mayor de LDL (56 mg/dl promedio) se tradujo en un RR de 0,85. Ahora bien, en estos pacientes, que partieron de un valor mediano de LDL bajo (92 mg/dl) y tan bien tratados con el resto de la medicación útil en prevención secundaria, no se pudo lograr reducción de la mortalidad. Tampoco había sido posible en el IMPROVE IT, en que se logró, partiendo de un valor de 70 mg/dl un colesterol LDL

final de 54 mg/dl. Tal vez por eso las reducciones relativas de IAM, ACV y revascularización, de entre 21% y 27%, llaman más la atención que las absolutas (por cada 100 pacientes/año una reducción de aproximadamente 0,7 IAM, 0,2 ACV y 0,7 procedimientos de revascularización). Es claro que en una población tan bien medicada en general, y con un seguimiento mediano de solo poco más de 2 años era ilusorio esperar otra cosa. De cualquier manera, la teoría de que "cuanto más bajo mejor" parece no haber alcanzado el piso de LDL. El seguimiento tan corto también plantea incertidumbre sobre la incidencia de eventos adversos a más largo plazo. Estudios en curso apuntan a dar respuesta a este interrogante. Y para el final, otro tema ríspido: ¿es este tratamiento costo-efectivo hoy? Seguramente no como estrategia extendida en una población seguida adecuadamente y bien controlada. Pacientes con muy alto riesgo de eventos y pobre respuesta al tratamiento estándar impresionan ser mejores candidatos.

Alta incidencia de trombosis subclínica en válvulas aórticas protésicas: ¿debe cambiar el tratamiento luego del procedimiento?

Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, et al; RESOLVE; SAVORY Investigators. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 2017;389:2383-92. <http://doi.org/cbqg>

En pacientes con estenosis valvular aórtica grave, el reemplazo quirúrgico (RVA) ha sido el procedimiento de elección. En los últimos años ha surgido una nueva opción: el implante valvular aórtico transcáteter (TAVI), en principio para pacientes considerados de riesgo quirúrgico alto o inoperables, y con el correr del tiempo y la evidencia de nuevos estudios aleatorizados, y según la experiencia del centro, también para pacientes de riesgo quirúrgico intermedio. Hemos conocido en los últimos tiempos reportes acerca de la incidencia de trombosis protésica subclínica en pacientes sometidos a TAVI. Dos registros de reemplazo aórtico, con TAVI o RVA con válvula biológica (RVAb) vienen ahora a confirmar estos datos y a plantear interrogantes sobre el tratamiento que empleamos rutinariamente.

El registro RESOLVE se llevó a cabo en el centro Cedars Sinai de Los Ángeles entre fines de 2014 y principios de 2017. El registro SAVORY se implementó en Copenhague entre mediados de 2014 y fines de 2016. Ambos incluyeron pacientes sometidos a RVAb o TAVI, en quienes periprocedimiento o posprocedimiento se realizó una tomografía computarizada (TC) para definir engrosamiento y movilidad valvular. Los tiempos a la realización de la TC fueron variables, y los pacientes no fueron consecutivos, para reflejar el resultado de distintas aproximaciones al diagnóstico y tratamiento luego del procedimiento. Cuando estuvo presente, la reducción de la movilidad valvular fue catalogada como

leve (< 50%), moderada (50-70%), grave (> 70%) o ausencia de movilidad.

Los autores presentan los datos de 890 pacientes, 84% sometidos a TAVI y el resto a RVAb. Lógicamente, estos últimos eran más jóvenes (71,92 vs. 80,7 años) y con menor prevalencia de comorbilidades. La mediana de tiempo transcurrido desde el procedimiento a la realización de la TC fue 58 días para TAVI y 163 días para RVAb ($p < 0,001$). Se detectó disminución de la movilidad valvular en 106 pacientes (12%), el 13% de los casos de TAVI y el 4% de los casos con RVAb ($p = 0,001$). El espesor de las valvas comprometidas fue mayor con TAVI: 5 mm versus 1,85 mm ($p = 0,0004$), y también fue mayor el grado de reducción de la movilidad en los casos en que se detectó: 71% versus 57% ($p = 0,004$).

Respecto del tratamiento al tiempo de detectarse la limitación de la movilidad, de los 106 pacientes el 7,5% estaban anticoagulados, el 59,5% tratados con un antiplaquetario, el 29,2% con doble terapia antiplaquetaria (DAPT) y el resto con nada. En cambio, entre aquellos sin alteración de la movilidad valvular, el 27,5% estaban anticoagulados, el 43,6% tratados con un antiplaquetario, el 22,6% con DAPT y el resto con nada ($p < 0,0001$). Los pacientes anticoagulados estaban tratados con warfarina o nuevos anticoagulantes orales (NACO) casi en la misma proporción. La prevalencia de disminución de la reducción de movilidad fue del 4% en los anticoagulados, del 15% en los no anticoagulados, y específicamente del 16% en los tratados con un antiplaquetario y del 15% en los tratados con DAPT.

En análisis multivariado fueron predictores de reducción de la movilidad la edad, la baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el tratamiento con TAVI y no estar recibiendo anticoagulantes. Los pacientes con alteración valvular estuvieron mucho más expuestos a presentar en el seguimiento medio de 540 días un ataque isquémico transitorio (AIT) no vinculado al procedimiento: 3,5% versus 0,6% anual ($p = 0,002$). En todos los pacientes en los que el hallazgo de movilidad anormal fue seguido por instauración de anticoagulación, el trastorno desapareció en el seguimiento, mientras que persistió o progresó en el 91% de aquellos que tras el hallazgo no fueron anticoagulados.

Este estudio presenta varios puntos destacables. En principio, es el de mayor cantidad de pacientes sometidos a reemplazo o implante valvular aórtico con TC en el seguimiento y detección de trastornos compatibles con trombosis protésica. Decimos compatibles porque no hay confirmación anatomopatológica confirmatoria de la presencia de trombo, pero la fuerte relación de los hallazgos con la presencia o ausencia de anticoagulantes, el riesgo incrementado de AIT en presencia de la limitación de movilidad y el engrosamiento valvular, y la desaparición de los hallazgos tras la instauración de la terapia anticoagulante son indicios muy fuertes. Los fenómenos descriptos plantean una incidencia de trombosis subclínica mucho mayor con TAVI que con RVAb. Si bien los tiempos a la realización de la TC fue-

ron más cortos con TAVI, favoreciendo presuntamente la detección de un fenómeno ligado al procedimiento, en el análisis multivariado el tiempo al estudio no fue predictor del hallazgo. Vale señalar que solo el 16% de los pacientes con presunta trombosis tenían en el ecocardiograma un gradiente transvalvular > 20 mm Hg, lo que sugiere que no podemos reposar en este método para sospechar la patología. Los datos del registro ponen en entredicho la indicación actual y rutinaria de DAPT pos-TAVI, y plantean la duda acerca de si no habrá que anticoagular al menos durante unos meses a los pacientes. Estudios aleatorizados actualmente en curso intentan responder esta pregunta. Es cierto que como todo registro se puede suponer en este la presencia de confundidores no considerados en el análisis, y lógicamente presumir sesgo de observación por seguimiento diferente según características basales, el tipo de procedimiento, etc. De hecho, no hubo un esquema definido para la realización de los estudios ni el seguimiento neurológico (lo que permite suponer que la incidencia de eventos embólicos puede ser incluso mayor). Llama también la atención la similar evolución con warfarina o NACO, terapéutica esta última sobre la que hay pocos datos en el contexto de RVAb o TAVI.

En resumen, en base a estos hallazgos, podría plantearse al menos un seguimiento más estricto de los pacientes y una búsqueda más activa de trombosis subclínica; y en caso de este hallazgo, y atendiendo lógicamente al riesgo de sangrado, que también es mayor en los pacientes frágiles sometidos a TAVI, plantear el tratamiento anticoagulante hasta que estudios de mayor magnitud den una respuesta definitiva.

Objetivo de tensión arterial sistólica y diastólica en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Un subanálisis de los estudios ONTARGET y TRANSCEND
Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389:2226-37. <http://doi.org/gbh5gc>

Mientras las guías de tratamiento de las distintas sociedades científicas sugieren en los pacientes un objetivo de tensión arterial $< 140/90$ mm Hg, el estudio SPRINT revolvió el avispero al señalar que tender a un objetivo de tensión arterial sistólica (TAS) < 120 mm Hg generaba mejoría pronóstica, con descenso de la mortalidad. Diferentes críticas se formularon al diseño del estudio y a la forma de medir la tensión arterial (TA). Conocemos ahora un subanálisis de los estudios aleatorizados ONTARGET y TRANSCEND que ponen en entredicho la idea de un tratamiento antihipertensivo intensivo.

Como se recordará, ambos estudios incluyeron pacientes de al menos 55 años, con enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, enfermedad vascular periférica o diabetes con daño de órgano blanco. En ONTARGET se asignó a pacientes que toleraran inhibidores de la

enzima convertidora de angiotensina (IECA) en forma aleatoria a ramipril 10 mg/día, telmisartán 80 mg/día o la combinación de ambos. En TRANSCEND, pacientes intolerantes a IECA fueron asignados a telmisartán 80 mg/día o placebo. En ONTARGET no hubo diferencias en la evolución entre los tres grupos. En TRANSCEND hubo una reducción no significativa de eventos con telmisartán.

En el análisis de ambas bases combinadas que se presenta ahora, con 30.937 pacientes (25.127 provenientes del estudio ONTARGET) se estudió la relación entre la TA basal, y los valores de TA alcanzados (la media de todas las determinaciones hechas en un seguimiento mediano de 56 meses) con la incidencia de eventos mayores, en un punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o internación por insuficiencia cardíaca (IC), así como con cada uno de ellos por separado y muerte de todas las causas. El análisis se realizó ajustando por edad, sexo, factores de riesgo e historia cardiovascular, función renal, actividad física, nivel educativo, consumo de alcohol y tratamiento.

Respecto de la TA basal: a) TAS: tomando como referencia un valor inicial de entre 120 y 139 mm Hg, los pacientes con TAS ≥ 140 mm Hg presentaron en el seguimiento una significativa mayor incidencia del punto final combinado, ACV, IC y muerte de todas las causas, mientras que la incidencia de muerte cardiovascular e IAM solo fue significativamente mayor en aquellos con TAS ≥ 160 mm Hg. Los pacientes con TAS < 120 mm Hg no mostraron mayor tasa de eventos que aquellos con TAS entre 120 y 139 mm Hg. b) TA diastólica (TAD): tomando como referencia un valor inicial de entre 70 y 79 mm Hg, los pacientes con TAD < 70 mm Hg presentaron en el seguimiento mayor incidencia del punto final primario, y de IAM, IC y muerte de todas las causas; y tendencia a mayor riesgo de muerte cardiovascular. Solo el riesgo de ACV no fue mayor en aquellos con muy baja TAD. La incidencia del punto final primario, IAM e IC fue menor en los pacientes con TAD ≥ 90 mm Hg.

Respecto de la TA alcanzada en el seguimiento: a) TAS: tomando como referencia un valor de entre 120 y 139 mm Hg, aquellos que alcanzaron un valor mayor de TAS tuvieron mayor riesgo del punto final combinado, de cada uno de sus componentes por separado y de mortalidad total. Pero también fue mayor el riesgo del punto final combinado, muerte cardiovascular y total para aquellos que alcanzaron una TAS < 120 mm Hg. b) TAD: tomando como referencia un valor inicial de entre 70 y 79 mm Hg, los pacientes con TAD ≥ 80 mm Hg presentaron en el seguimiento mayor incidencia del punto final primario, y de ACV; y a aquellos con TAD ≥ 90 mm Hg, mayor incidencia de muerte cardiovascular y total, IAM e IC. Pero en aquellos con TAD < 70 mm Hg fue mayor la incidencia del punto final primario, IAM, IC y muerte de todas las causas. Solo la incidencia de ACV no aumentó con cifras de TAD

menores que la de referencia. Análisis en los que se excluyó a los pacientes con comorbilidad significativa y a aquellos no tratados con drogas antihipertensivas arrojaron resultados similares.

Podemos entonces hablar de una curva en J para la TAS alcanzada: valores por arriba de 140 mm Hg y por debajo de 120 mm Hg se asociaron en general con peor evolución, y lo mismo sucedió con la TAD lograda: valores por debajo de 75 mm Hg se asociaron con mayor incidencia de todos los puntos finales, excepto ACV. Cuanto más baja la TAS basal, mayor el riesgo aparejado por descensos más pequeños en el seguimiento: así, por ejemplo, en aquellos con TAS inicial < 120 mm Hg, un descenso de solo 10 mm Hg ya implicó un aumento significativo del punto final primario; para llegar a un aumento de riesgo similar fue necesario en aquellos con TAS de entre 120 y 140 mm Hg un descenso de 20 mm Hg. El único riesgo que nunca aumentó, con cualquier TAS basal y cualquier descenso de la TAS, fue el de ACV.

ONTARGET y *TRANSCEND* no fueron estudios realizados para evaluar tratamiento antihipertensivo, ya que un 30% de los pacientes incluidos no lo eran. Sin embargo, las cifras basales de TAS son similares a las de *SPRINT*: 139,7 mm Hg en *SPRINT*, casi 142 mm Hg en *ONTARGET*, alrededor de 141 mm Hg en *TRANSCEND*. ¿Por qué los resultados son diferentes? Se ha señalado reiteradas veces que la forma de tomar la TA en *SPRINT* asegura resultados que pueden ser 10 a 15 mm Hg inferiores a los que se registran convencionalmente en otros estudios. Debemos sí remarcar respecto de los hallazgos del análisis que presentamos que ellos surgen de la observación en el contexto de dos estudios aleatorizados: lo que se asignó al azar fue el tratamiento, no el objetivo de TA. No se puede descartar que en realidad la peor evolución de los pacientes que alcanzaron cifras menores de TAS se deba a la presencia de comorbilidades, que más allá del ajuste estadístico sean las verdaderas responsables de la mayor incidencia de eventos e incluso del mayor descenso de la TAS por un fenómeno de causalidad inversa.

De cualquier manera, los resultados son similares a los de estudios que asignaron al azar en diabéticos un tratamiento intensivo versus uno conservador, como *ACCORD*, y a los resultados de distintos metaanálisis que en la misma población sugieren riesgo incrementado de eventos cuando se parte de una TAS < 140 mm Hg o se alcanza una TAS de 130 mm Hg. De igual modo vimos en el estudio *HOPE* cómo el tratamiento con candesartán e hidroclorotiazida fue beneficioso en aquellos con TAS > 143 mm Hg y perjudicial en los que tenían TAS < 131 mm Hg.

En conclusión, este análisis va en el sentido de la recomendación de las guías de práctica: buscar una TAS objetivo que no sea inferior a 120 mm Hg, conformarnos con una TAD objetivo que no sea inferior a 70 mm Hg. Pero ¿es igual esta recomendación para todos los pacientes? Seguramente, no; cada paciente tiene un riesgo de eventos más allá de su TA; en cada uno la TA puede jugar de diferente modo; de acuerdo con el

riesgo mayor de uno u otro evento podemos plantearnos objetivos más o menos ambiciosos. Un descenso mayor de la TAS puede aumentar el riesgo de IAM y disminuir el de ACV. Difícil que podamos discriminar en cada caso el riesgo relativo de cada evento, pero, por ejemplo, en un paciente con antecedente de ACV y enfermedad carotídea tal vez valga la pena ser más agresivo; en un coronario revascularizado en forma incompleta podremos tolerar cifras mayores de TA.

Fragilidad: dos ejemplos de su influencia en la práctica cardiológica

Shimura T, Yamamoto M, Kano S, Kagase A, Kodama A, Koyama Y, et al; OCEAN-TAVI Investigators. Impact of the Clinical Frailty Scale on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation* 2017;135:2013-24. <http://doi.org/f99d2k>

Ravindrarajah R, Hazra NC, Hamada S, Charlton J, Jackson SHD, Dregan A, et al. Systolic blood pressure trajectory, frailty, and all-cause mortality >80 years of age: Cohort study using electronic health records. *Circulation* 2017;135:2357-68. <http://doi.org/gbjvsg>

En los últimos años se ha prestado un interés creciente al concepto de fragilidad. Se define como tal a un cuadro vinculado al envejecimiento, consistente en la disminución de la resiliencia, que es la capacidad de sobreponerse a distintas condiciones patológicas. Esta imposibilidad de responder adecuadamente ante la presencia de estresores se vincula con una evolución adversa, incluyendo mayor riesgo de internación o muerte, y pobre resultado de distintas intervenciones médicas. Presentamos dos publicaciones que abordan el tema de la fragilidad y su vinculación con aspectos habituales de la práctica cotidiana.

El implante transcatóter de válvula aórtica (TAVI) es justamente un procedimiento en que la fragilidad es especialmente considerada: por tratarse de una intervención compleja y costosa que en general se realiza en pacientes añosos con riesgo quirúrgico elevado o prohibitivo, es lógico que se recomiende la determinación de fragilidad entre las condiciones basales antes de decidir llevarlo a cabo. En tren de refinar la selección de candidatos a TAVI empiezan a aparecer publicaciones en las que se evalúa el papel de la fragilidad en el resultado del procedimiento y la evolución alejada de los pacientes. Presentamos un registro japonés con un número elevado de pacientes registrados.

El OCEAN TAVI es un registro prospectivo japonés de nueve instituciones. Entre octubre de 2013 y abril de 2016 incluyó 1.215 pacientes en quienes se realizó TAVI. Se recogieron datos vinculados con el cuadro clínico, ecocardiográficos, del procedimiento y la evolución. Entre los datos basales se definió en cada paciente el estado de fragilidad en base a la escala canadiense de fragilidad clínica (CFS), desarrollada por Rockwood. Esta escala considera 9 escalones, desde los pacientes robustos, activos y motivados (CFS 1) hasta aquellos

con extremas condiciones de fragilidad, en los que se estima que la supervivencia no es mayor de 6 meses (CFS9). Es una escala semicuantitativa que considera los síntomas del paciente, movilidad, inactividad, cansancio y discapacidad para actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Para facilitar el análisis, los pacientes se dividieron según su ubicación en la escala en cinco grupos: no frágiles (CFS 1-3), vulnerables (CFS4), y con fragilidad leve (CFS 5), moderada (CFS 6) o grave (CFS 7-9).

La edad media de los pacientes fue de 84 ± 5 años. El 38% de los pacientes eran no frágiles, el 32,9% vulnerables, el 15,1% levemente frágiles, el 10% moderadamente frágiles y el 4% gravemente frágiles. Grados crecientes de fragilidad se asociaron significativamente con mayor edad, mayor prevalencia de género femenino, menor índice de masa corporal, puntaje STS mayor (mediana de 7,4 en los no frágiles a 11,7 en los gravemente frágiles), mayor prevalencia de CF III-IV y enfermedad vascular periférica. En 930 pacientes se pudo determinar el tiempo de caminata de 5 metros y la fuerza de prensión; ambos valores decrecieron significativamente con el aumento de la fragilidad. Fueron progresivamente mayores los valores de BNP y menores los de albúmina y hemoglobina a medida que se progresaba en la escala. El abordaje transfemoral fue menos usado cuanto mayor era el compromiso funcional; el procedimiento fue más prolongado, y la incidencia de eventos adversos (insuficiencia renal, sangrado mayor) más elevada. Hubo fuerte tendencia a incremento en la mortalidad hospitalaria al aumentar el grado de fragilidad, de 1,7% en los no frágiles a 8,5% en los más graves ($p = 0,06$) y diferencia significativa en la mortalidad de los cinco grupos al año: 7,2%, 8,6%, 15,7%, 16,9% y 44,1% ($p < 0,001$). En el análisis multivariado fueron predictores independientes de mortalidad al año la CF III-IV, valores menores de hemoglobina y albúmina, valores crecientes de creatinina, patología pulmonar y hepática, y la presencia de fragilidad (HR 1,28, IC 95% 1,10-1,49 por cada aumento de un grupo en la clasificación).

En el otro estudio que elegimos se explora la relación de la tensión arterial (TA) con el concepto de fragilidad. Es sabido que en los pacientes ancianos se sugiere una tensión arterial sistólica (TAS) objetivo no menor de 140 mm Hg. Diferentes estudios observacionales señalan que en mayores de 75 a 80 años cifras de TAS < 120 mm Hg se asocian con mayor tasa de eventos y mortalidad, y que cifras elevadas de TA parecen no ser un factor de riesgo. Los autores de este trabajo emplearon datos de CPRD, una base de datos electrónicos de atención primaria de Gran Bretaña, que cubre a aproximadamente el 7% de la población, unos 5 millones de personas, y es representativa de la población general. Esta base cuenta con información sobre datos demográficos y del examen físico, laboratorio, diagnósticos y prescripciones de tratamiento y métodos complementarios. Seleccionaron 144.403 participantes de al menos 80 años de edad, registrados entre 2001 y

2009 y en los que se contara con más de 1 registro de TAS en dicho período y de los que se tuvieran datos de los 5 años previos a la muerte o a la finalización del estudio. Se definió para cada paciente la TAS promedio de todas las mediciones realizadas, y se clasificaron de acuerdo con una escala electrónica de fragilidad (eFI), que considera 36 ítems (cada uno de ellos es un déficit posible, de manera que se establece la proporción de déficits presentes sobre un total de 36).

El 3% de los pacientes presentó una TAS promedio < 110 mm Hg, el 6,4% entre 110 y 119 mm Hg, el 37,3% entre 120 y 139 mm Hg, el 40,8% entre 140 y 159 mm Hg y el 12,5% cifras de al menos 160 mm Hg. Los pacientes con menor TAS presentaron mayor edad y prevalencia de sexo masculino, mayor tasa de comorbilidades y mayor fragilidad. En aquellos con TAS promedio < 110 mm Hg, no presentaron fragilidad el 22% y fue leve en el 38%, moderada en el 28% y grave en el 12%. La prevalencia de fragilidad fue progresivamente menor en cada categoría de TAS hasta llegar en aquellos con TAS ≥ 160 mm Hg a 42% de no frágiles, 38% de fragilidad leve, 16% de moderada y solo 4% de grave. La menor mortalidad acumulada se registró en la categoría de TAS promedio entre 140 y 159 mm Hg, y en el grupo con TAS ≥ 160 mm Hg fue ligeramente superior. La mayor mortalidad se registró en el grupo con TAS promedio entre 110 y 119 mm Hg (casi 2 veces mayor) y sobre todo en el de TAS < 110 mm Hg (3 veces mayor). Para cada categoría de TAS y ajustando por edad, TA diastólica, sexo, colesterol, tabaquismo y comorbilidad, la mortalidad se incrementó notablemente con cada categoría de fragilidad. Este hallazgo se dio tanto en los que recibían tratamiento antihipertensivo como en los que no lo recibían. Un estudio de la trayectoria de TAS para cada paciente a lo largo de los 5 años previos a la muerte o a la finalización del estudio demostró que la TAS tiende a disminuir con el paso del tiempo, y especialmente en los que mueren, en los que en los 2 años previos al deceso se produce una caída de aproximadamente 15 mm Hg.

Este estudio plantea una explicación para los hallazgos observacionales que vinculan en ancianos cifras de TAS menores con mayor mortalidad: la causalidad inversa. No es que bajar la TAS sea responsable de la mayor incidencia de decesos (la asociación es independiente del tratamiento antihipertensivo), sino que aquellos más frágiles presentan cifras menores de TAS, y esta cae más en los pacientes de mayor riesgo. El concepto de fragilidad está claramente vinculado al de envejecimiento, pero un envejecimiento en el que múltiples déficits que se van desarrollando a lo largo de los años hacen al sujeto vulnerable incluso a mínimos trastornos. Caídas, cuadros confusionales agudos, discapacidad creciente son algunas de sus manifestaciones. Diferentes escalas se han desarrollado para medirla: cuantitativas o semicuantitativas, con componentes objetivos (valores de albúmina, hemoglobina o tiempo de caminata) y subjetivos (agotamiento, depresión, etc.), con pocos o muchos ítems (desde escalas con 5 hasta más

de 90 componentes). En todos los casos, los pacientes más frágiles evolucionan peor, independientemente de otras condiciones basales. El concepto de fragilidad parece desplazar al de la edad: en diferentes análisis la edad deja de ser predictor independiente de eventos al considerar la fragilidad, pero no es menos cierto que los pacientes más frágiles son más añosos que los que no lo son. Es poca la diferencia en edad, pero como demuestra el estudio observacional británico, justamente en los dos años previos a la muerte se produce una caída de la TA que se asocia con mayor grado de fragilidad. Esto es, a medida que nos acercamos al final de nuestra vida, nos tornamos cada vez más frágiles. El concepto de fragilidad se emparenta también con el de futilidad terapéutica: en aquellos muy frágiles las intervenciones suelen presentar muy alta tasa de complicaciones y poco rédito: diferentes registros de TAVI señalan para los más frágiles una mortalidad de entre el 40% y el 50% al año y en los sobrevivientes, alta incidencia de discapacidad. Tener en cuenta este factor puede ayudar a tomar decisiones más racionales por parte de los médicos y, desde ya, de los pacientes y sus familiares. Ello, como vemos, va desde el empleo de drogas antihipertensivas a los procedimientos más complejos. Y la pregunta del millón: ante las manifestaciones iniciales de una vulnerabilidad en aumento, ¿habrá conductas terapéuticas capaces de torcer el rumbo y hacer a los pacientes más capaces de transitar una vida más larga pero también menos expuesta a complicaciones, sufrimiento y limitación? Este último desafío es sin duda tan importante, o más, como el primero.

La utilidad de los betabloqueantes puesta en discusión en distintos cuadros clínicos. ¿Debemos reevaluar su indicación?

Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H, et al. β -Blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2710-20. <http://doi.org/gbgj7p>

Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2885-96. <http://doi.org/gbhxjg>

El tratamiento betabloqueante (BB) ha sido durante años estándar de cuidado en distintas condiciones cardiológicas. Asistimos en los últimos tiempos a un cuestionamiento de muchas de esas indicaciones a partir de datos surgidos de registros o estudios aleatorizados. Presentamos ahora dos publicaciones que se inscriben en esa línea.

El empleo de BB en pacientes posinfarto agudo de miocardio (IAM) es práctica rutinaria para la inmensa mayoría de los cardiólogos. Se sustenta en razones fisiopatológicas y en una serie de estudios aleatorizados que hace más de 30 años demostraron reducción

de la mortalidad y el re-IAM. Análisis más profundos demostraron que el beneficio era mucho más marcado en los pacientes con disfunción ventricular izquierda (DVI) o insuficiencia cardíaca (IC) secundarias al IAM. Por otra parte, el seguimiento de dichos estudios no fue más allá de los 3 a 4 años, quedando incertidumbre sobre la necesidad de prolongar la terapia BB más allá de ese plazo. En las últimas décadas, la expansión de la terapia de reperfusión y la práctica de la angioplastia primaria y el tratamiento farmacoinvasivo, así como el empleo de estatinas, contribuyeron a reducir la incidencia de IC pos-IAM y de re-IAM, contribuyendo también a plantear dudas sobre la utilidad actual de la terapia BB en pacientes con IAM no complicado. Las guías de tratamiento siguen, sin embargo, recomendando fuertemente el empleo de BB pos-IAM, con una fuerza de recomendación que varía entre I y IIa según el tipo de IAM, la presencia o no de IC y la sociedad científica.

En base a los datos de un registro británico prospectivo de síndrome coronario agudo, el MINAP, los autores del análisis que traemos a colación vienen a cuestionar el uso de BB en pacientes con IAM no complicado con DVI [fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) < 30%] o IC. Sobre 531.282 pacientes con IAM admitidos en uno de 247 centros entre enero de 2007 y junio de 2013, y seguidos hasta su muerte o diciembre de 2013, seleccionaron a aquellos dados de alta sin DVI, IC o tratados con diuréticos del asa, y sin uso previo, indicación clara ni contraindicación para BB. Quedaron definidos así 179.810 pacientes (el 51,1% con elevación del segmento ST), de los cuales el 94,8% fue dado de alta con BB y el 5,2% restante no. Los tratados con BB eran en promedio 5 años más jóvenes, más frecuentemente hombres, con mayor prevalencia de IAM con elevación del segmento ST y menor prevalencia de diversas comorbilidades: diabetes, asma, insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular, etc. También en ellos fue mayor el empleo de procedimientos de revascularización en la internación, y el tratamiento con antiplaquetarios y estatinas. Lógicamente, la mortalidad al año fue mucho menor en los pacientes tratados con BB: 4,9% versus 11,2% ($p < 0,001$). Ello puede atribuirse a las diferentes condiciones basales o al tratamiento en sí.

Para superar esa dificultad los autores llevaron a cabo un análisis empleando un puntaje de propensión. Consistió en definir para cada paciente la propensión al uso de BB en base a los predictores independientes de su empleo, generando así un puntaje o *score*. Se apareó entonces a pacientes con el mismo puntaje (y por lo tanto con igual probabilidad de estar tratados con BB), tratados efectivamente con BB o no. Este análisis busca simular lo que sucede en un estudio aleatorizado, en el que pacientes con iguales características basales son asignados o no a un tratamiento. En este análisis, que incluyó 12.420 pacientes no tratados y 4.263 pacientes tratados con BB, no hubo ninguna diferencia en la sobrevivencia a 1 mes, 6 meses o 1 año según el uso de BB. Los resultados fueron similares entre los pacientes con

y sin elevación del segmento ST. Un segundo análisis, llamado de variable instrumental, que considera en todos los pacientes el efecto del tratamiento BB sobre el resto de las terapias recomendadas por las guías, tampoco demostró influencia de los BB en la sobrevida.

El segundo estudio que presentamos es un metaanálisis de datos individuales de los grandes estudios de BB en pacientes con IC ambulatoria y FEVI baja, o DVI pos-IAM, incluyendo aquellos con carvedilol (el estudio norteamericano de carvedilol COPERNICUS, ANZ, CHRISTMAS, CAPRICORN), bisoprolol (CIBIS I y II), metoprolol (MDC y MERIT HF), nebivolol (SENIORS) y bucindolol (BEST). Se consideraron para el análisis los pacientes con ritmo sinusal (RS) o fibrilación-aleteo auricular (FAA). Se analizó la relación de la frecuencia cardíaca (FC) basal y la FC alcanzada con el punto final primario mortalidad total. Se analizó dicha relación para los pacientes con RS y con FA.

El análisis incluyó 18.637 pacientes, 14.313 en RS y 3.065 en FAA. Comparados con los pacientes con RS, aquellos con FA eran 5 años mayores, más frecuentemente en CF III-IV y con más tratamiento con diuréticos, digoxina, amiodarona, antialdosterónicos y anticoagulación oral. La FEVI era la misma (mediana de 27%) y la FC similar, con medianas de 80 latidos/minuto en RS y 81 latidos/minuto en FAA.

En los pacientes en RS, la FC basal fue predictor independiente de mortalidad total en el análisis multivariado, con un exceso de riesgo del 11% (IC 95% 7-15) por cada incremento de 10 latidos/minuto. Los BB se asociaron con reducción de la mortalidad total (HR 0,73, IC 95% 0,67-0,79) sin diferencia significativa según estratos de FC basal (< 70, 70-90, > 90 latidos/minuto). Los BB bajaron la FC entre 11 y 12 latidos/minuto. La FC alcanzada en un seguimiento medio de poco más de 6 meses tuvo una relación con la mortalidad algo más fuerte que el cambio de FC desde la inclusión.

En los pacientes con FA la FC basal no predijo mortalidad total, pese a ser similar a la de los pacientes con RS. Tampoco el uso de BB se asoció con reducción de la mortalidad, en forma global ni en ninguno de los estratos de FC basal aun cuando la reducción de la FC fue la misma que en RS.

Respecto del análisis del uso de BB en el pos-IAM, cabe remarcar el hecho de que la terapéutica actual es responsable de pacientes con ventrículos izquierdos menos dañados, menos propensos a presentar insuficiencia cardíaca o arritmia. Por ejemplo, el Registro Sueco de internación por IAM demuestra que entre 1998 y 2010 la incidencia hospitalaria de IC con FEVI baja cayó del 47% al 28%, y paralelamente la incidencia de cuadros sin IC ni DVI subió del 25% al 50%. En pacientes como estos es factible que la utilidad del BB sea menor. El registro REACH publicado en 2012 analizó la utilidad de los BB en distintos escenarios clínicos. En pacientes con IAM previo apareados como en este caso por un puntaje de propensión al uso de BB, aquellos tratados con BB no tuvieron evolución diferente de los que

recibían la medicación. El análisis que presentamos va más allá: plantea la inutilidad del empleo de BB ya desde la internación en el caso de IAM sin IC ni DVI. Sin embargo, no debemos tomar las conclusiones como definitivas: como hemos dicho varias veces, el apareamiento por un puntaje de propensión permite igualar las características basales conocidas, pero no las desconocidas. Podría haber entonces variables no consideradas desigualmente que expliquen la evolución similar de ambos grupos. Solo la aleatorización permite repartir (al menos teóricamente) por igual lo conocido y lo desconocido para que lo que observamos pueda ser atribuido inequívocamente a la intervención. A ello debemos sumar que para usar el puntaje de propensión fue necesario pasar de casi 180.000 pacientes a poco más de 16.000, lo cual implica una pérdida significativa de información, y una selección de pacientes que hace menos extrapolables a la población general los hallazgos. En resumen, las conclusiones son factibles, pero sin duda un estudio aleatorizado daría mayor fuerza a la evidencia. Vale la pena recordar que hace décadas que no hay un estudio aleatorizado de BB en pacientes con FEVI preservada. Un estudio más reciente, CAPRICORN, con carvedilol, demostró el efecto beneficioso de los BB pero en IAM con FEVI deprimida.

En lo que hace al estudio de BB en IC con FEVI baja y su diferente efecto según el ritmo de base, es una extensión del metaanálisis publicado por el mismo grupo en 2014, y que comentamos en Rev Argent Cardiol 2015;83(1). Ya entonces se evidenció que si bien los estudios aleatorizados demuestran reducción de la mortalidad con BB en el contexto de la IC con FEVI deprimida, el efecto se verificaba en los pacientes con RS pero no en aquellos con FAA. Surgieron entonces diferentes explicaciones para el hallazgo: desde un falso positivo de análisis de subgrupos, pasando por la posible interacción de los BB con la digoxina, de uso mucho más frecuente en los pacientes con FAA, que podría acarrear efectos negativos, hasta la hipótesis de que el uso de BB exacerbaría la aparición de pausas sobre todo nocturnas en los pacientes con FA, que a su vez favorecen la aparición de arritmia ventricular maligna. El análisis actual no aclara estas dudas, pero permite vislumbrar que la FC tiene un rol diferente según el ritmo de base: claramente vinculada al pronóstico en los pacientes con RS, dissociada de él en los pacientes con FAA. Y también sugiere que donde la FC es determinante (en los pacientes con RS) los BB pueden bajar la mortalidad, y que hay relación con la FC alcanzada. En cambio, en los pacientes donde la FC basal no parece impactar en el pronóstico (aquellos con FAA), los BB no modifican la suerte de los pacientes, aun cuando el descenso logrado en la FC es el mismo. Si realmente es así, ¿todos los otros efectos postulados (antiisquémico, antiarrítmico, antirremodelación, etc.) carecen de importancia?

De cualquier modo (y esto vale tanto para el IAM con buena función ventricular y sin IC como para la IC con FA), ninguno de los análisis presentados sugiere

que los BB sean perjudiciales, sino que apuntan a su presunta falta de efectividad. Teniendo esto en mente, habrá quien se sienta menos impelido a utilizarlos en estos cuadros; habrá también quien (y acá nos anotamos) y hasta tanto las cosas sean más claras, piense que tampoco es mala opción mantener su uso basándose en el resultado global de los estudios de IC, y en los hallazgos de los viejos estudios aleatorizados en pacientes con IAM. En uno y otro caso, estudios aleatorizados dedicados a responder estos interrogantes son bienvenidos.

Utilidad de los cardiodesfibriladores en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida de etiología no isquémica: un metaanálisis refuta al estudio DANISH

Al-Khatib SM, Fonarow GC, Joglar JA, Inoue LYT, Mark DB, Lee KL, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy: A meta-analysis. **JAMA Cardiol** 2017;2:685-8. <http://doi.org/cchb>

La demostración de reducción de mortalidad con el empleo de cardiodesfibrilador implantable (CDI) en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 35% de etiología no isquémica ha seguido un camino sinuoso. El estudio DEFINITE en su momento no llegó a demostrar un efecto estadísticamente significativo, y lo mismo sucedió con el subgrupo de pacientes no isquémicos del estudio SCD HeFT. Un metaanálisis de Desai y colaboradores del año 2004, tomando en cuenta estos estudios, así como otros de menor cuantía (CAT y AMIOVIRT), llegó sí a demostrar disminución significativa de la mortalidad total en este grupo de pacientes. Recientemente conocimos los resultados del estudio DANISH, que comentamos en *Rev Argent Cardiol* 2016;84:524-30. Pacientes con IC y FEVI < 35% de etiología no isquémica (sin enfermedad coronaria significativa, o con enfermedad de hasta dos vasos que no fuera considerada responsable de la disfunción ventricular), en CF II-III (y IV si estaba planificado implantar un resincronizador) bajo tratamiento médico óptimo fueron asignados en forma aleatoria en relación 1:1 a que se les colocara o no un CDI. Incluyó 1.116 pacientes, con mediana de edad de 63 años, el 53% en CF II, el 45% en CF III y el resto en CF IV. La mediana de FEVI fue 25% y la de duración del QRS, de 146 ms. En el 58% de los casos se indicó también terapia de

resincronización. En una mediana de seguimiento de poco más de 5 años y medio no hubo diferencia en la incidencia de mortalidad total o cardiovascular, pero sí en la de muerte súbita cardíaca. En el análisis de subgrupos se evidenció interacción con la edad: el uso de CDI generó una disminución significativa del 36% en la mortalidad total en los menores de 68 años. Hubo también tendencia ($p = 0,06$) a interacción con los niveles de NT-proBNP, con reducción significativa en pacientes con valores menores de 1.177 pg/ml. Sus resultados globales implicaban que el empleo universal de CDI en prevención primaria en pacientes de etiología no isquémica bajo tratamiento médico óptimo no mejora el pronóstico. Pero, agregamos, al mismo tiempo apuntaban a que en pacientes más jóvenes y con menos compromiso (en los que el riesgo de muerte súbita como forma de muerte es proporcionalmente mayor), la indicación debería al menos tenerse en cuenta.

Ahora conocemos los resultados de un metaanálisis que considera cuatro estudios: CAT, DEFINITE, SCD HeFT y el mismísimo DANISH. Incluye 1.874 pacientes, 937 con tratamiento convencional y 937 con CDI. El HR para mortalidad total es favorable al CDI, con un HR de 0,75, IC 95% 0,61-0,93; $p = 0,008$. No hubo evidencia de heterogeneidad entre los estudios.

*Este metaanálisis parece poner las cosas en su lugar: sugiere que los resultados del estudio DANISH no alcanzan para decidir la inutilidad del CDI en la prevención primaria de mortalidad total en pacientes de etiología no isquémica. Tiene como limitación no ser metaanálisis de datos individuales, y por lo tanto no permite definir con mayor claridad los subgrupos con más fuerza de evidencia. Otros metaanálisis sobre el tema se han publicado este año (Romero y colaboradores, *J Interv Card Electrophysiol*; Kolodziejczak y colaboradores, *Ann Intern Med*), y todos con la misma conclusión: la reducción de la mortalidad en los pacientes de etiología no isquémica. Todos estos análisis implican un mensaje: no debemos olvidar o descartar a priori el empleo del CDI en los pacientes citados. Los resultados del DANISH no alcanzan para decretar la futilidad del tratamiento; sin embargo, tal vez pueden modular nuestra conducta, al recordarnos que en pacientes añosos con IC y FEVI reducida de etiología no isquémica, con riesgo bajo de muerte global y excelente tratamiento, la utilidad del CDI puede ser menor que la esperada.*