

Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2017

2017 Dr. Pedro Cossio Foundation Award

JORGE LERMAN

El Comité Científico del 43° Congreso Argentino de Cardiología seleccionó 4 trabajos que consideró aspirantes para ganar el Premio “Fundación Dr. Pedro Cossio 2017”. De acuerdo con lo acostumbrado desde hace 31 años se presentan breves comentarios acerca de los artículos seleccionados.

Fue ganador el trabajo titulado:

–“Validación externa de ecuaciones de riesgo cardiovascular en el Cono Sur de Latinoamérica: ¿cuál predice mejor?”–, de los doctores Pablo E. Gulayin, Goodarz Danaei, Laura Gutiérrez, Rosana Poggio, Jaqueline Ponzó, Fernando Lanás, Adolfo Rubinstein, Vilma Irazola.

Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Argentina; Cátedra de Salud Pública, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP; Harvard T.H. Chan School of Public Health, Estados Unidos; Universidad de la República, Uruguay; Universidad de la Frontera, Chile; Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

El Centro de Excelencia en Salud Cardiovascular para América del Sur (CESCAS) lleva a cabo un importante estudio prospectivo de cohorte poblacional. Está coordinado por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) y cuenta con el apoyo del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI) de los EE.UU y otras importantes instituciones y universidades internacionales. Se inició en 2009 e incluyó 7.524 participantes de ambos sexos de entre 35 y 74 años. La población fue recolectada en cuatro localidades del Cono Sur de América: Marcos Paz y Bariloche (Argentina), Pando (Uruguay) y Temuco (Chile).

El objetivo de este estudio fue investigar la prevalencia e incidencia de los factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles como la cardiovascular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el cáncer en la población general, y registrar longitudinalmente los eventos. Durante los años que lleva en desarrollo este proyecto el grupo publicó decenas de trabajos en publicaciones internacionales con arbitraje. (1)

La estimación del riesgo cardiovascular global constituye un paso crucial en la prevención primaria, dado que representa una adecuada herramienta para decidir la intensidad de las medidas que se consideren en cada caso particular. En los últimos años se publicó en el mundo una gran cantidad de *scores* de riesgo en distintas poblaciones del planeta. (2) No existe aún uno

adaptable a la población del Cono Sur de América. El propósito de este trabajo fue evaluar la validez externa de predicción del riesgo cardiovascular de ecuaciones elaboradas en países desarrollados y comparar la aplicabilidad de cuatro conocidos *scores* (Pooled Cohort Studies Equations, Framingham, CUORE y Globorisk) en la población de la Argentina. La selección realizada se basó en la coincidencia de variables incluidas en la cohorte CESCAS y en la consideración de episodios coronarios totales como puntos finales.

Los datos del estudio fueron obtenidos durante una visita a los hogares, en la que se recolectó información sociodemográfica, medidas antropométricas y variables clínicas. Los eventos cardiovasculares fueron angina, infarto agudo de miocardio fatal y no fatal, accidente cerebrovascular fatal y no fatal, revascularización coronaria o periférica, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.

Para cada *score* de riesgo se evaluó la sensibilidad, la especificidad, la predicción de la ocurrencia o no, de padecer eventos mediante el cálculo del estadístico-C (área bajo la curva ROC) y la calibración analizada por medio de la comparación de hechos predichos y observados. Al cabo de una mediana de tiempo de seguimiento de 2,2 años se registraron 60 eventos cardiovasculares totales (21 casos de angina e infarto agudo de miocardio, 15 accidentes cerebrovasculares, 10 de insuficiencia cardíaca, 2 revascularizaciones y 12 muertes cardiovasculares).

La ecuación de Framingham fue la que mostró la mayor sensibilidad (81%) y CUORE, la mayor especificidad (69%). Todas las curvas superaron en la cohorte CESCAS el valor de 0,7 para estadístico-C. La calibración entre los valores predichos y los observados fue superior en CUORE, Globorisk y Framingham que en Pooled Cohort Studies Equations.

Está comprobado que las ecuaciones de riesgo elaboradas en determinada población no son adecuadamente aplicables en otras con diferentes carga genética, estilo de vida o alimentación (3-4). El Consenso de Prevención Cardiovascular de la SAC recomienda la utilización de las tablas de predicción de la OMS para los países de la subregión B de las Américas, como la herramienta más ajustada en el momento actual. (2)

El Centro de Excelencia en Salud Cardiovascular para América del Sur (CESCAS) realizó el primer estudio poblacional de seguimiento longitudinal diseñado

para evaluar diferentes ecuaciones de la predicción cardiovascular en el Cono Sur de América. Probablemente, con el tiempo permitirá elaborar un modelo propio para la región que podrá incluir, asimismo, variables de predicción novedosas, como biomarcadores aterogénicos (lipoproteína A) o genéticos.

A pesar del breve seguimiento y la escasa cantidad de eventos recogidos como para extraer conclusiones firmes, el Jurado del “Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2017” consideró por unanimidad que este trabajo merecía ser el ganador por su excelente diseño, minuciosidad del desarrollo y originalidad de las conclusiones.

Los otros tres trabajos que se postularon fueron:

–“*El aumento de la resistencia vascular pulmonar en candidatos a trasplante cardíaco predice la falla del ventrículo derecho posoperatoria: ¿es este motivo suficiente para contraindicar el trasplante?*”– de los doctores Ezequiel Espinoza, Ignacio Martín Bluro, Santiago Sánchez Bustamente, Rodolfo Pizarro, Ricardo Marenchino, Marcela Proietto, Norberto Vulcano, César Antonio Belziti.

En este trabajo, los investigadores del Instituto de Medicina Cardiovascular del Hospital Italiano de Buenos Aires estudiaron 93 pacientes sometidos a trasplante cardíaco entre enero de 2012 y abril de 2017. El objetivo fue determinar el umbral de resistencia vascular pulmonar preoperatoria por encima del cual aumenta la mortalidad a 30 días (punto final primario) o falla del ventrículo derecho (VD) posoperatoria (punto final secundario), definida como evidencia ecocardiográfica de disfunción del VD asociada a requerimiento de inotrópicos, días de soporte inotrópico y días de asistencia respiratoria mecánica.

En el último cateterismo derecho preoperatorio se obtuvieron los valores de presiones pulmonares, presión de enclavamiento y resistencia vascular pulmonar (RVP) en unidades Wood (UW). La mortalidad a 30 días fue 5,3% y la única variable que se asoció con ella fue el requerimiento de inotrópicos por más de 48 horas. La incidencia de falla del VD en el posoperatorio inmediato fue 22,6% y se asoció a todas las variables hemodinámicas de presión y resistencia pulmonar y a las variables ecocardiográficas de función del VD.

En el análisis multivariado de todas las variables hemodinámicas y ecocardiográficas preoperatorias, la que mejor desempeño diagnóstico tuvo fue el cociente entre la excursión sistólica del plano tricuspídeo (TAPSE) y la presión sistólica pulmonar (PSP) medida por ecodoppler (TAPSE/PSP). Un valor de TAPSE/PSP de 0,26 mm/mm Hg mostró un área bajo la curva ROC de 0,84 con muy buena calibración según la prueba de Hosmer-Lemeshow. Este cociente fue el único que se asoció en forma independiente a falla de VD (OR > 10; IC95 2.2-> 100; p = 0,03). La RVP fue la variable que clasificó mejor a los pacientes en cuanto a su chance de sufrir falla de VD postoperatoria; clasificó correctamente el 80% de los pacientes. Una RV1P mayor que 5,6 UW mostró una mortalidad temprana de 14,3% vs

3,8% en el grupo con RVP menor que 5,6 UW (OR 4,2; IC95 0,64-28; p = 0.13).

La hipertensión pulmonar es una condición frecuente en los pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco, y a veces una condición limitante para realizar la intervención por ser un predictor de mal pronóstico, fundamentalmente por falla aguda del VD. Dada la extensa lista de espera y las conocidas dificultades para la procuración de órganos, es crucial adjudicar los corazones explantados a candidatos en los que se espera obtener un buen resultado de la intervención. Por esa razón se considera crucial establecer criterios confiables para tomar esas decisiones. Los autores de este trabajo sugieren este corte aunque no lograron alcanzar el punto final primario. Las razones de esta limitación podrían tratarse de un estudio retrospectivo, unicéntrico, con número limitado de pacientes y pocos eventos.

–“*Valor pronóstico del tamaño de necrosis en pacientes con disfunción ventricular isquémica sometidos a revascularización*”– de los doctores Santiago del Castillo, Diego Pérez de Arenaza, Landy Roriguez, Federico Marcos, Juan Bengener, Mariano Falconi, Marcelo Petrani, Arturo Cagide, Ricardo García Mónaco, César Belziti.

En este trabajo –también realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires como el anterior–, se analizaron 35 pacientes coronarios con deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección \leq 45%) de origen isquémico-necrótico que fueron revascularizados quirúrgicamente o por angioplastia. Previamente se realizó un estudio de viabilidad miocárdica con resonancia magnética cardíaca (RMC) y cuantificación del tamaño de necrosis por realce tardío con gadolinio (RTG). El objetivo fue evaluar el valor pronóstico de la cuantificación del tamaño de necrosis por RTG y compararlo con criterios de viabilidad por RMC (necrosis que compromete menos del 50% del espesor parietal).

El punto final primario fue mortalidad total o trasplante cardíaco en un seguimiento promedio de 3 años. La mediana del número de segmentos viables fue de 12 y la media de la masa de necrosis fue de 46 ± 6 g. El punto final primario fue alcanzado en el 28,5% de los casos. Si bien es cierto que en el análisis univariado se observó que el número de segmentos viables y el tamaño de necrosis en gramos e indexado se asociaron con el punto final, en el análisis ROC el tamaño de necrosis indexado de 28 g/m² tuvo la mejor capacidad de discriminación con un área bajo la curva de 0.69 (IC 95% 0.45-0.92), una sensibilidad de 70% y especificidad de 84% para el punto final primario. En un análisis multivariado de Cox las únicas dos variables asociadas al punto final fueron la edad (HR 1,16, IC 95% 1,02-1,33 p = 0,02) y el tamaño de necrosis indexado (HR 1,06, IC 95% 1,01-1,11 p = 0,007).

Varios estudios observacionales y un metaanálisis publicado en la primera década de este siglo sugerían que los pacientes con disfunción ventricular isquémica

y viabilidad miocárdica demostrable en estudios de imágenes con apremios, manifestaban mejor pronóstico y mayor sobrevida si eran revascularizados. Por el contrario, esos pacientes no lograban beneficios si la disfunción era esencialmente necrótica. (5) El sustrato fisiopatológico que fundamentaba esta hipótesis era que reperfundir segmentos necróticos sin tejido contráctil viable ofrecería flujo a aéreas incapaces de responder funcionalmente. Lo opuesto ocurriría si se revascularizaran áreas de músculo aún viable.

Esta afirmación fue cuestionada por el estudio Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH), en el que la investigación de viabilidad miocárdica no identificó pacientes con diferente sobrevida cuando se comparó la revascularización miocárdica con el tratamiento médico. (6) A pesar de ser una serie unicéntrica con un reducido número de casos, este trabajo plantea una nueva hipótesis que rescata la importancia del volumen total de la masa necrótica por sobre el número de segmentos isquémicos viables, como factor predictor de éxito alcanzado por la revascularización, pero es necesario validar esta hipótesis mediante estudios adicionales prospectivos multicéntricos más amplios.

–“Validación y comparación de dos modelos simples de estratificación de riesgo en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en Argentina”–. De los doctores. Lucrecia M. Burgos, Cristian M. Garmendia, Elián F. Giordanino, Casandra L. Godoy Armando, Ignacio M. Cigalini, Sebastián García Zamora. Ricardo Iglesias, Juan P. Costabel.

Se trata de una nueva publicación de la fecunda producción del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC). El propósito de este estudio fue validar dos *scores* de riesgo internacionales en una población de pacientes argentinos internados por infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST del registro CONAREC XVII. (7) Los *scores* mencionados fueron el norteamericano Simple Risk Index (SRI) publicado en 2001 (8) y el portugués Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes (ProACS) publicado en 2017. (9)

Existen en la literatura múltiples *scores* destinados a estratificar a los pacientes que cursen eventos coronarios agudos, con el objeto de implementar medidas de diagnóstico y tratamiento farmacológico o invasivo más agresivas según el riesgo estimado.

Algunos de ellos son complejos ya que están compuestos por gran número de variables, algunas de ellas sofisticadas con inclusión de parámetros bioquímicos, ecocardiográficos o angiográficos y, por lo tanto, poco prácticas para tomar decisiones rápidas junto a la cama del paciente. Las razones de la elección de los dos *scores* mencionados fueron su simplicidad y su adecuada eficiencia demostrada en validaciones externas. El SRI

incluye edad, frecuencia cardíaca y presión sistólica. El ProACS, edad, presión sistólica, elevación del segmento ST e índice de Killip y Kimball.

Se analizaron 694 pacientes de 45 centros, y el punto final fue muerte intrahospitalaria, que ocurrió en el 8,78% de los casos. Ambos *scores* mostraron muy buena discriminación para ese punto final: (AUC 0,83, IC 95% 0,78-0,88, $p = 0.001$ para SRI, y 0,78, IC 95% 0,71-0,86, $P = 0.001$ para ProACS). La calibración por la prueba de Hosmer-Lemeshow fue también muy satisfactoria en ambos casos. Si bien es cierto que todos los pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST requieren siempre urgente reperusión con trombolíticos o angioplastia, resultaría útil emplear alguna de estas herramientas de estratificación del riesgo que incluyen variables simples, capaces de ser recogidas rápidamente en el primer contacto con el paciente y, de ese modo, ajustar la toma de decisiones.

Completaron el Jurado del “Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2017” los expresidentes de la Sociedad Argentina de Cardiología, doctores Hugo Grancelli y Álvaro Sosa Liprandi, a quienes agradezco su participación capacitada y responsable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubinstein AL, Irazola VE, Poggio R, Bazzano L, Calandrelli M, Lanús Zanetti F, et al. Detection and follow-up of cardiovascular disease and risk factors in the Southern Cone of Latin America: the CESCAS I study. *BMJ open* 2011;1:1-6. <http://doi.org/dgg5tq>
2. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2012;80 (suplemento 2):10-21.
3. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany—results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003;24:937-45. <http://doi.org/fbrhh>
4. Las funciones de riesgo cardiovascular: utilidades y limitaciones. Elosua R. Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:77-9. <http://doi.org/f2pc3d>
5. AllmanKC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-8. <http://doi.org/dntnr>
6. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Eng J Med* 2011;364:1617-25. <http://doi.org/bf93s>
7. Pérez GE, Costabel JP, González N, Zaidel E, Altamirano M, Schiavone M, et al. Infarto agudo de miocardio en la República Argentina. Registro CONAREC XVII. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:390-9. <http://doi.org/sg>
8. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, Cairns R, Charlesworth A, Murphy SA, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet* 2001;358:1571-78. <http://doi.org/bdjhs>
9. Timoteo AT, Aguiar Rosa S, Afonso Nogueira M, Belo A, Cruz Ferreira R. ProACS risk score: An early and simple score for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 2017;36:77-83. <http://doi.org/f9zgst>