

JORGE THIERER

### Un metaanálisis contribuye a aclarar la utilidad de las gliflozinas en el tratamiento de los diabéticos tipo II con enfermedad aterosclerótica o factores de riesgo

Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9. <http://doi.org/gfhx6s>

Los inhibidores del cotransporte sodio glucosa 2 (iSGLT2) o gliflozinas son drogas que generan glucosuria y natriuresis. Diferentes estudios aleatorizados (EMPAREG Outcomes con empagliflozina, CANVAS con canagliflozina y más recientemente DECLARE con dapagliflozina) han demostrado su capacidad para mejorar el pronóstico en pacientes diabéticos tipo II con enfermedad aterosclerótica establecida (cardiovascular, cerebrovascular o vascular periférica) o factores de riesgo para su desarrollo. Sin embargo, los resultados no han sido completamente concluyentes y existen algunas discrepancias entre ellos de acuerdo al estudio considerado. Acabamos de conocer un metaanálisis que toma en cuenta los tres estudios citados y que echa un poco más de luz sobre el particular.

Considera en total 34.322 pacientes, de los cuales 7.020 corresponden al estudio EMPAREG, 10.142 a CANVAS y la mayor parte, 17.160, a DECLARE. Como recordaremos, en el estudio EMPAREG todos los pacientes tenían enfermedad aterosclerótica establecida. En el estudio CANVAS el 65,6% tenía enfermedad establecida, y el 34,4% solo factores de riesgo (FR). En el estudio DECLARE predominaron los pacientes con FR vascular, 59,4%, mientras que el 40,6% restante tenía enfermedad ya diagnosticada. Por ello en este metaanálisis se hizo la diferenciación entre los pacientes con una u otra condición: en total el 60,2% tenía enfermedad vascular establecida y el 39,8% solo FR.

En forma global las gliflozinas se asociaron a una reducción de la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM), un compuesto de muerte de origen cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal y accidente cerebrovascular (ACV) no fatal, con un HR 0,89, IC 95% 0,83-0,96. Sin embargo, la reducción se dio específicamente entre los pacientes con enfermedad instalada (HR 0,86), y no en aquellos con solo FR (HR 1). Al analizar por separado cada uno de los componentes del punto final combinado, se demostró reducción significativa de la mortalidad

cardiovascular del orden de 16% y del IAM no fatal del orden del 11%, sin efecto sobre la incidencia de ACV no fatal. Se demostró reducción de la mortalidad total.

Donde sí hubo mayor coincidencia entre ambas fuentes de pacientes fue en la reducción de la incidencia del punto final mortalidad cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC), a expensas fundamentalmente de este último componente. Las gliflozinas se asociaron a un HR de 0,76 (IC 95% 0,69-0,84) entre los pacientes con enfermedad vascular, y de 0,84 (IC 95% 0,69-1,01) en aquellos con solo FR. También fue común la reducción en la incidencia de un punto final combinado de eventos renales, definido en forma no uniforme, pero consistente en un aumento marcado de la creatinina, la entrada en diálisis o la muerte de origen renal. En los pacientes con enfermedad vascular el HR fue de 0,56 (IC 95% 0,47-0,67), y en aquellos con FR de 0,54 (IC 95% 0,42-0,71).

Por el empleo de diferentes criterios de inclusión la función renal basal no fue similar en los tres estudios. La proporción de pacientes con filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fue 25,9% en EMPAREG, 20,1 % en CANVAS y solo 7,6 % en DECLARE. El metaanálisis consideró en forma global tres estratos de filtrado: los pacientes con filtrado > 90, aquellos con filtrado entre 60 y 90, y aquellos con filtrado < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A peor función renal fue mayor la reducción de la HIC (HR 0,88 en aquellos con filtrado > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y 0,60 entre los de filtrado < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). En cambio, para la reducción de empeoramiento de función renal la situación fue la inversa (HR de 0,44 y de 0,67 respectivamente para los grupos de mejor y peor filtrado).

*Después de la publicación de los tres grandes estudios de gliflozinas, en poblaciones disímiles y con resultados no siempre concluyentes, este metaanálisis tiene la virtud de consolidar el conocimiento y remarcar los puntos que parecen ya irrefutables. Esta familia de drogas tiene, en pacientes diabéticos con FR para enfermedad aterosclerótica, o enfermedad ya establecida, dos efectos consistentes: reduce la incidencia de insuficiencia cardíaca y demora y reduce el deterioro significativo de la función renal. Podemos esperar un efecto más notable sobre la incidencia de insuficiencia cardíaca en los pacientes con función renal ya comprometida, y, lógicamente, un efecto nefro protector más evidente si la función renal está todavía preservada, pero lo cierto es que en todos los estratos de función renal uno y otro efecto están presentes. Si, en cambio, nos centramos en prevenir eventos más duros, el efecto es evidente en los pacientes que ya tienen enfermedad establecida y no en los que solo presentan FR. Podría argumentarse que*

estos últimos serán los que en el tiempo terminarán por enfermarse, y que la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca y disfunción renal están presentes ya en esta etapa; pero específicamente en los que hace a eventos cardiovasculares mayores muchos más años de seguimiento serían necesarios para demostrar un efecto.

Parece entonces claro que la indicación de gliflozinas se hace cada vez más imperiosa (compartiendo esta condición con algunos agonistas GLP 1 como liraglutide) en los diabéticos tipo II que ya tienen enfermedad aterosclerótica establecida o insuficiencia cardíaca, porque en ellos es posible mejorar el pronóstico cardiovascular y renal, e incluso (aunque con reparos a que sea un efecto de clase, por la heterogeneidad evidenciada) disminuir la mortalidad. En los pacientes con solo FR (que tienen un riesgo basal menor de eventos), puede plantearse su indicación con el objetivo de disminuir la incidencia de insuficiencia cardíaca y renal.

Para el reciente consenso entre la ADA (Asociación Americana de Diabetes) y la EASD (Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes), en pacientes diabéticos tipo II, si tras la indicación de metformina la hemoglobina glicosilada sigue estando por encima del objetivo propuesto y están presentes enfermedad aterosclerótica o disfunción renal, las gliflozinas y algunos agonistas GLP 1 son drogas de primera elección. Si específicamente el paciente tiene insuficiencia cardíaca hay preferencia por las gliflozinas. Si no hay enfermedad aterosclerótica ni disfunción renal, estos agentes pueden ser considerados, pero también las gliptinas y las tiazolidindionas. E, incluso, si hay problemas de costo, hasta podrían considerarse las sulfonilureas. Como vemos, el abanico terapéutico es amplio; pero para los pacientes diabéticos que vemos los cardiólogos, en general con enfermedad aterosclerótica ya instalada, la indicación de drogas que mejoran el pronóstico cardiovascular es cada vez más perentoria. Una visión del tratamiento centrada ya no en bajar los niveles de hemoglobina glicosilada sino en disminuir la tasa de eventos cardiovasculares es la que debe predominar. Las gliflozinas son parte fundamental de este abordaje.

### ¿Un nuevo criterio para indicar reemplazo valvular en la estenosis aórtica? El papel pronóstico de la fibrosis miocárdica

Musa TA, Treibel TA, Vassiliou VS, Captur G, Singh A, Chin C, et al. Myocardial Scar and Mortality in Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 2018;138:1935-47. <http://doi.org/gfmjst>

En general, la decisión quirúrgica en la estenosis aórtica grave reposa en la presencia de síntomas. Entre los pacientes asintomáticos, la aparición de disfunción ventricular, un test de esfuerzo anormal, la presencia de signos ecocardiográficos de compromiso valvular extremo, (velocidad pico > 5,5 m/seg), el desarrollo de

hipertensión pulmonar o la elevación de los valores de los péptidos natriuréticos a al menos tres veces el valor normal son factores asociados a peor evolución y por lo tanto postulados como criterios para decidir la cirugía. Un nuevo factor es recientemente reportado en el estudio que comentamos: la presencia de fibrosis miocárdica.

Entre 2003 y 2015 en 6 centros británicos se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo de pacientes con estenosis aórtica grave sometidos a reemplazo quirúrgico (RVA) o implante percutáneo (TAVI). Se definió estenosis aórtica grave por la presencia de al menos 1 de estos criterios: área valvular < 1 cm<sup>2</sup>, gradiente pico > 64 mm Hg o medio > 40 mm Hg, o velocidad pico > 4 m/seg. Se obtuvieron en forma basal datos de variables clínicas y de estudios complementarios, y se definió el valor pronóstico alejado de los mismos. El punto final primario fue mortalidad de todas las causas y el secundario, mortalidad de causa cardiovascular. Entre los estudios realizados se incluyeron un ecocardiograma Doppler y una resonancia magnética cardíaca, definiéndose en base a la presencia o no de realce tardío con gadolinio tres patentes: ausencia de fibrosis o escara, escara con patente de infarto o escara sin patente de infarto.

Fueron incluidos 674 pacientes, 399 sometidos a reemplazo y el resto a TAVI. La edad media fue 75 ± 14 años, y el área valvular promedio de 0,38 ± 0,14 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. Los pacientes sometidos a TAVI eran más añosos, con mayor prevalencia de mujeres, fibrilación auricular y enfermedad coronaria, y menos prevalencia de hipertensión arterial o válvulas bicúspides. En ellos fue menor el área valvular, mayores los volúmenes ventriculares y peor la función ventricular. En un 51% de los pacientes se detectó la presencia de fibrosis (33% patente de no infarto, 18% patente de infarto), sin diferencia en la prevalencia según el tratamiento instaurado, si bien en los pacientes con cirugía predominó la patente de infarto y en los tratados con TAVI la de no infarto. Los pacientes con escara eran más añosos, y en ellos mayores la masa y volúmenes ventriculares y peor la función ventricular.

En seguimiento mediano de 3,6 años la mortalidad anual fue de 6,2% (3% con cirugía, 10% con TAVI). De 52 variables basales 28 fueron predictoras de mortalidad de todas las causas en análisis univariado. De ellas, en análisis multivariado tres resultaron ser predictores independientes: la edad, con HR 1,5 (IC 95% 1,11-2,04) por cada 10 años de incremento; el puntaje STS (Society of Thoracic Surgeons) con HR 1,12 (IC 95% 1,03-1,22) y la presencia de fibrosis en la resonancia, con un HR de 2,39 (IC 95% 1,40-4,05). En lo que hace a mortalidad cardiovascular fueron predictores independientes la edad, el sexo femenino, la función ventricular y nuevamente la presencia de escara, con un HR de 3,14, IC 95% 1,65-5,99.

El valor pronóstico de la fibrosis fue el mismo con cualquiera de las dos patentes (infarto o no infarto). La presencia de enfermedad coronaria no fue predictor independiente de eventos.

*A medida que pasan los años aumenta el cúmulo de publicaciones sobre el valor pronóstico de la fibrosis miocárdica en diferentes patologías. Es esperable, porque la fibrosis implica pérdida de masa contráctil, es sustrato para la aparición de arritmias, genera mayor grado de disfunción diastólica y por ende de insuficiencia cardíaca; y es expresión o resultado de hipertensión, isquemia, disfunción endotelial y actividad inflamatoria. El estudio que presentamos resalta su importancia en el contexto de la estenosis aórtica ya tratada, y como la decisión, decíamos, se toma en general en función de la presencia de síntomas, podemos inferir que la gran mayoría de los pacientes de este estudio estaba sintomática. En la mitad de ellos había fibrosis. Si el paciente es intervenido cuando ya ha desarrollado escara, y sin negar que de cualquier manera lo hayamos beneficiado (no hay una población control en la que no se haya realizado reemplazo quirúrgico o percutáneo), es claro que su presencia implica un pronóstico adverso. Corolario: deberíamos actuar antes que la fibrosis se desarrolle.*

*La conclusión sobre el valor pronóstico en pacientes asintomáticos es una inferencia. ¿Cuál será la prevalencia de fibrosis en pacientes asintomáticos? ¿En cuánto precede la aparición de fibrosis a la de síntomas? Son preguntas que solo pueden responderse con nuevos estudios. Porque es la población de pacientes asintomáticos aquella en la que la demostración de fibrosis parece más factible de imponer la toma de decisión quirúrgica. Una vez que el paciente está sintomático, ¿cambia la decisión el hallazgo de fibrosis miocárdica? Aún reconociendo que su presencia ensombrece el pronóstico, ¿dejaríamos de indicar el reemplazo? Nuevos estudios ayudarán a definir el papel de la fibrosis miocárdica en esta condición, y el valor de estudios seriados ecocardiográficos, de biomarcadores y de resonancia cardíaca.*

### **Dos estudios aleatorizados sobre el empleo de MitraClip en la insuficiencia mitral secundaria con resultados contradictorios. ¿Cuál es la explicación?**

Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297-306. <http://doi.org/gfj3wd>

Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-18. <http://doi.org/gfj3wf>

En los pacientes con dilatación ventricular e insuficiencia cardíaca, cualquiera sea su etiología, la presencia de insuficiencia mitral (IM) severa secundaria a la dilatación del anillo mitral y dislocación del aparato

subvalvular se asocia a riesgo aumentado de hospitalización y mortalidad. El tratamiento quirúrgico (reemplazo o reparación), tan exitoso cuando se trata de afección valvular primaria, no ha demostrado mejorar sustancialmente el pronóstico de los pacientes cuando la IM es secundaria. En los últimos años ha surgido una nueva opción intervencionista, el empleo de un dispositivo de implante percutáneo (MitraClip) que permite, mediante la coaptación de los bordes de las valvas anterior y posterior, reducir el área valvular y disminuir notablemente la regurgitación. Las guías de práctica sugieren su empleo en pacientes con IM severa primaria, en los que el riesgo quirúrgico es alto. Pese a ello, prospera su indicación en pacientes con IM secundaria. En este contexto se han publicado recientemente dos ensayos aleatorizados con resultados disímiles que permiten extraer algunas conclusiones sobre la utilidad de este dispositivo en pacientes con IM secundaria.

El estudio MITRA FR evaluó la eficacia y seguridad del empleo de MitraClip en pacientes con IM severa secundaria y clínica de insuficiencia cardíaca. Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, en fase 3, patrocinado por el Ministerio de Salud de Francia. Se llevó a cabo en 37 centros de dicho país, que tenían una experiencia previa de haber realizado al menos 5 implantes. La empresa fabricante aportó los dispositivos, y la supervisión de los procedimientos. Fueron incluidos pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) entre 15 y 40%, en clase funcional II a IV de la NYHA, con un volumen regurgitante (VR) > 30 ml/latido y un orificio regurgitante efectivo (ORE) > 20 mm<sup>2</sup>. Se excluyó a pacientes que fueran considerados candidatos a cirugía valvular. A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma transtorácico y uno transesofágico. Los pacientes fueron adjudicados en relación 1:1 a implante de dispositivo más tratamiento médico de acuerdo a las guías europeas de insuficiencia cardíaca, o a tratamiento médico exclusivamente. El punto final primario de eficacia fue un compuesto de muerte de cualquier causa u hospitalización no planeada por insuficiencia cardíaca al año. Fueron puntos finales secundarios los componentes del primario, la muerte cardiovascular y un compuesto de eventos mayores cardiovasculares (muerte, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca). Se consideró que con una incidencia anual esperada de 50% para el punto final primario en la rama tratamiento médico, y una reducción del 17% en términos absolutos con el empleo del dispositivo, con un poder de 80%, un valor de p < 0.05 y una pérdida esperada del 10% en el seguimiento, serían necesarios 144 pacientes por grupo. El análisis primario fue por intención de tratar, pero se planteó además un análisis por protocolo, en el que no fueran considerados los pacientes en los que no se hubiera implantado efectivamente el dispositivo, aquellos con

desviación del protocolo o en los que hubieran ocurrido eventos en los primeros 21 días tras el implante.

Entre 2013 y 2017 fueron considerados para el estudio 452 pacientes, de los cuales finalmente fueron incluidos 152 en cada rama. La edad media era 70 años, el 74% eran hombres. En casi el 60% de los pacientes la etiología de la insuficiencia cardíaca era isquémica, y hubo desbalance en el antecedente de infarto de miocardio (49% en la rama intervención vs. 34% en el control). En la rama intervención el 63% se encontraba en CF III-IV, frente al 71% en la rama de tratamiento médico. La FEVI promedio fue 33%, el ORE medio de 31 mm<sup>2</sup> y el VR medio de 45 ml/latido. De los 152 pacientes de la rama dispositivo, el mismo no fue implantado en 8. En los 144 pacientes en los que se llevó a cabo el procedimiento, el mismo fue exitoso inicialmente en el 95,8%. Solo en el 45,7% de los casos fue necesario un único dispositivo; en el resto se emplearon dos o más. Al momento del alta se reevaluó la severidad de la IM en la rama intervención: en 95% se había reducido en al menos un grado, en el 92% era ahora leve a moderada o menor, y en un 75% estaba ausente o era solo leve.

En el análisis por intención de tratar la incidencia anual del punto final primario fue de 54,6% en la rama MitraClip y 51,3% en la rama control ( $p = 0.53$ ). Al mes la mortalidad fue de 3,3% en la rama dispositivo y 2,6% en el control. La incidencia anual de mortalidad fue 24,3% y 22,4%, y la de hospitalización por insuficiencia cardíaca 48,7% y 47,4% respectivamente, sin diferencia significativa entre ambas ramas. Fue mayor la incidencia de eventos adversos serios con la colocación del dispositivo, con incidencia anual de accidente cerebrovascular de 4,6% vs 0,7%, y de hemorragia severa de 7,2% vs 3,9%. Lamentablemente reportan los autores no disponer de gran cantidad de datos de seguimiento de parámetros clínicos, ecocardiográficos y de laboratorio (perdidos o no recabados), por lo que un análisis formal de los disponibles no puede ser realizado. Se carece de esa manera de una valoración confiable de la durabilidad del éxito inicial. Informan que en al menos 48 pacientes de los 93 en los que se logró IM leve o ausente tras el procedimiento, la misma había pasado a leve-moderada o más al cabo de un año.

El estudio COAPT fue un estudio similar. Aleatorizado, multicéntrico, abierto, comparó también el implante de MitraClip sumado al mejor tratamiento médico vs. este último solo, en pacientes con IM moderada a severa o severa e insuficiencia cardíaca CF II a IV ambulatorios, bajo tratamiento médico óptimo y FEVI entre 20 y 50%. Los pacientes no debían ser candidatos a cirugía de reemplazo o reparación, y se los asignó aleatoriamente a una u otra estrategia. Se estableció un seguimiento mínimo de 1 año, y no se permitió cruce entre las ramas durante los primeros dos años. Se estableció como punto final primario de eficacia la cantidad total de internaciones por insuficiencia cardíaca durante los primeros dos años de

seguimiento, incluyendo los eventos recurrentes. El punto final primario de seguridad fue la libertad de eventos relacionados con el procedimiento durante los primeros 12 meses, incluyendo estenosis mitral, endocarditis, embolia, necesidad de asistencia ventricular o trasplante cardíaco. Estimando una incidencia anual de internación por insuficiencia cardíaca de 60%, y una mortalidad de 27% en la rama dispositivo, y de 42% y 22% respectivamente en la rama control, con un poder de 80%, valor de  $p < 0.05$  y pérdida anual de pacientes de 7%, serían necesarios 610 pacientes en total. Al mismo tiempo, los 305 pacientes de la rama dispositivo permitirían alcanzar un poder de 95% para detectar una libertad de eventos adversos superior al 88%, planteada como objetivo inicial. En este caso el estudio fue sostenido por la empresa fabricante, responsable también del manejo y análisis de los datos.

Entre 2012 y 2017 fueron incluidos 614 pacientes (302 de ellos en la rama MitraClip) en 78 centros de Estados Unidos y Canadá. La edad media era 72 años, el 64% eran hombres y el 36,5% tenían colocado un resincronizador. El 40% tenía antecedente de cirugía de revascularización miocárdica. El score STS promedio era 8,2% y el ORE medio 41 mm<sup>2</sup>. También en este estudio la etiología de la insuficiencia cardíaca fue isquémica en el 60% de los casos, y la FEVI media de 31%. La IM era moderada-severa en el 52,2% y severa en el 47,8%. El 60,7% de los pacientes estaba en CF III-IV. De los 302 pacientes de la rama intervención, se intentó efectivamente implantar el dispositivo en 293 (el 97%), y de ellos se colocó en 288. En 260 se realizó ecocardiograma tras el procedimiento, verificándose IM ausente o leve en el 82,3%, moderada en el 12,7% y moderada-severa o severa en el 5% restante.

En agosto de 2018 el último de los incluidos completó el primer año de seguimiento. La mediana de seguimiento fue de 22,7 meses en la rama MitraClip y 16,5 meses en la rama control. El número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en 24 meses fue 160 en la rama dispositivo y 283 en la rama control, correspondiendo a una tasa anualizada de 35,8% y 67,9% respectivamente (HR 0,53, IC 95% 0,40-0,70). El número necesario a tratar para prevenir una internación en 24 meses fue de 3,1. La libertad de complicaciones en 12 meses fue de 96,6%, significativamente superior a la prevista de 88%. Con el dispositivo fue menor la mortalidad a 24 meses (29,1% vs 46,1%, HR 0,62, IC 95% 0,42-0,82) y fueron claramente mejores los parámetros clínicos, de capacidad funcional y ecocardiográficos en el seguimiento. No hubo diferencias en los resultados alcanzados según sexo, edad, etiología, capacidad funcional o FEVI. En el seguimiento a 2 años entre los sobrevivientes la IM era moderada o mayor solo en el 22,8%, y moderada-severa o severa solo en el 0,9%.

*Que dos estudios aleatorizados que buscan responder la misma pregunta sean dados a conocer tan cerca-*

nos temporalmente y con resultados tan contradictorios no es fenómeno frecuente. Ello obliga a buscar la causa considerando diferentes factores.

En principio podemos considerar los pacientes incluidos y la severidad de su IM. Los pacientes de ambos estudios estaban medicados de acuerdo a las guías de práctica, pero no establecía el protocolo de MITRA FR que no fueran incluidos si mejoraban los síntomas al optimizar el tratamiento, como sí lo hacía el COAPT. Podemos suponer entonces que los pacientes de COAPT eran verdaderamente refractarios. Pese a ello la proporción de pacientes en CF III-IV era algo inferior en COAPT. La FEVI era similar, pero la IM de los pacientes de COAPT impresiona haber sido más severa que la de los pacientes de MITRA FR, (el ORE era mayor, 41 vs 31 mm<sup>2</sup>, y mayores los valores de NT pro BNP) pero con un volumen ventricular izquierdo menor (alrededor de 110 vs 135 ml/m<sup>2</sup>). Ello permite suponer que la IM jugaba un rol más marcado en la determinación de los síntomas en COAPT que en MITRA FR.

Siguiendo la misma línea argumental, la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo control al año fue mucho mayor en COAPT (68% vs 47%), lo cual confirma la mayor severidad de la IM (ya que clase funcional y FEVI eran similares). Es cierto que por ser estudios abiertos puede haber sesgo al decidir la hospitalización, con mayor tendencia a indicarla en los pacientes no intervenidos, pero ello vale para ambos estudios. La mortalidad al año del grupo control fue similar en ambos estudios: 22% en MITRA FR, 23% en COAPT. El seguimiento más prolongado en COAPT (2 años vs 1 año en MITRA FR) sirvió para demostrar una reducción significativa de la mortalidad, no evidenciada en el estudio francés. ¿Se explica esta diferencia simplemente porque el seguimiento más prolongado permitió demostrar el efecto beneficioso sobre la mortalidad? En el estudio MITRA FR el seguimiento al año no excluye la posibilidad de que la intervención bajara la mortalidad (el HR fue 1,11, pero el IC 95% era 0,69-1,77, por lo que una reducción del 31% es posible), pero en el estudio COAPT los resultados son más contundentes (las curvas de supervivencia empiezan a separarse antes del año). La pérdida de seguimiento en COAPT fue algo mayor en la rama control, lo que puede haber exagerado las diferencias a favor del grupo tratado, pero no tanto como para que la reducción de mortalidad sea debida este factor.

Esto nos lleva a considerar otra línea argumental: la efectividad del tratamiento instituido. En MITRA FR al cabo del procedimiento la IM era leve o ausente en el 75%; en COAPT en el 82%. En MITRA FR es de lamentar la pobre calidad del seguimiento, pero aún así podemos decir que en más de la mitad de aquellos en los que se logró éxito inicial, los resultados no se habían mantenido al año. En el estudio COAPT, y al cabo de 2 años, la IM seguía siendo menos que moderada en casi el 80% de los casos.

En resumen, pareciera que el empleo de MitraClip no es una estrategia que pueda indicarse indiscriminadamente en pacientes con insuficiencia cardíaca e IM secundaria. Debemos seguir considerando a la IM secundaria como una enfermedad predominantemente ventricular, en que el pronóstico depende primordialmente de la FEVI y condiciones sistémicas. De cualquier manera impresiona que en un grupo seleccionado de pacientes, en los que más allá de la función ventricular la IM juega un rol importante en la determinación de los síntomas, si están adecuadamente tratados (lo cual incluye uso intensivo de diuréticos, vasodilatadores, antagonistas neurohormonales e incluso terapia de resincronización ventricular) un procedimiento percutáneo llevado a cabo por manos expertas, capaces de asegurar resultados sostenidos en el tiempo puede asegurar mejoría pronóstica. Una respuesta más certera llegará de la mano de nuevos estudios aleatorizados, entre ellos el RESHAPE-HF 2.

#### **Novedades de importancia en el tratamiento de la dislipemia: estudios ODDISEY OUTCOMES y REDUCE IT**

Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107. <http://doi.org/gfj3w7>

Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22. <http://doi.org/gfj3w9>

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina tipo 9 (iPCSK9) son una nueva familia de drogas hipolipemiantes que en años recientes han demostrado ser potentes reductores de los niveles de colesterol LDL y en algunos estudios mejorar el pronóstico de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, más allá del beneficio que confiere el tratamiento con estatinas. La evidencia disponible hasta ahora se centraba en pacientes con enfermedad crónica. Conocemos ahora los resultados del estudio ODDISEY OUTCOMES (multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo) que testeó la eficacia y seguridad de un iPCSK9, alirocumab, en pacientes que hubieran presentado un síndrome coronario agudo dentro del año precedente a la incorporación al estudio.

Fueron incluidos pacientes de al menos 40 años, que entre 1 y 12 meses antes hubieran presentado infarto agudo de miocardio (IAM) u hospitalización por angina inestable, que se encontraran en tratamiento de alta intensidad con estatinas (atorvastatina 40 a 80 mg diarios, rosuvastatina 20 a 40 mg diarios), o con la máxima dosis tolerada, y con o sin ezetimibe agregado. Debían tener valor de colesterol LDL  $\geq$  70 mg/dl, o de colesterol no HDL  $\geq$  100 mg/dl, o de apolipoproteína

$B \geq 80$  mg/dl tras al menos 2 semanas de tratamiento con estatinas en dosis estable. Tras un período de *run in* en que los pacientes fueron instruidos para administrarse la inyección (con placebo), se los adjudicó en forma aleatoria en relación 1:1 a recibir una inyección subcutánea cada dos semanas de alirocumab en dosis de 75 mg o placebo. Se planteó un objetivo de LDL entre 25 y 50 mg/dl, y se evitó tener sostenidamente en un paciente valores inferiores a los 15 mg/dl. Los ajustes de dosis se hicieron en forma ciega para pacientes e investigadores, y en caso de valores sostenidos por debajo de 15 mg/dl, se viró de droga a placebo. El punto final primario fue un combinado de muerte de origen coronario, IAM no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico fatal o no fatal, y hospitalización por angina inestable. Fueron puntos finales secundarios: cualquier evento coronario (agregando a los anteriores los procedimientos de revascularización), solo eventos coronarios mayores (muerte o IAM), cualquier evento cardiovascular, y específicamente muerte de origen coronario, cardiovascular o por todas las causas. El análisis de eventos se hizo por intención de tratar; el de los efectos sobre el colesterol LDL se hizo por intención de tratar, pero también en la rama alirocumab por tratamiento real, excluyendo a aquellos que hubieran discontinuado la droga en forma prematura o hubieran debido reemplazarla por placebo. Se calculó el tamaño de la muestra asumiendo una incidencia del punto final primario de 11,4% a 4 años, un valor mediano inicial de colesterol LDL de 90 mg/dl, un valor de LDL debido al tratamiento un 50% inferior al placebo, lo cual se traduciría en una reducción del 15% en la tasa de eventos. Se estimó que, con una población de 18.000 pacientes, habría que esperar hasta que ocurrieran 1613 eventos en total, con un seguimiento de al menos 3 años para contar con un poder del 90% y un valor de  $p < 0.05$ , para demostrar la diferencia esperada.

Fueron incluidos 18.924 pacientes en 1.315 sitios de 57 países. La gran mayoría fue incorporada entre 2012 y 2015. Por razones regulatorias hubo 642 pacientes de China que ingresaron al estudio entre 2016 y 2017, y que no tuvieron por ello el seguimiento previsto. La edad media era 58,5 años, el 75% eran hombres. El 83% ingresó por haber presentado un IAM, el resto por angina inestable. El 92% cumplía el criterio de LDL  $\geq 70$  mg/dl, del resto la mayoría el de colesterol no HDL  $\geq 100$  mg/dl. El 89% de los pacientes tenía tratamiento de alta intensidad con estatinas, que se mantuvo en cifras cercanas al 85% en ambas ramas de tratamiento hasta los 3 años de seguimiento. La mediana de seguimiento fue de 2,8 años, durante los cuales hubo una discontinuación no debida a muerte de 14,2% en la rama alirocumab y 15,8% en el placebo. En condiciones basales el valor medio de colesterol LDL fue de  $92 \pm 31$  mg/dl. A 4 meses, 1 y 4 años los valores medios de LDL fueron en la rama alirocumab de 40, 48 y 66 mg/dl (y si se considera a los que efectivamente

estaban bajo tratamiento en cada momento, de 38, 42 y 53 mg/dl respectivamente). En la rama placebo los valores correspondientes fueron de 93, 96 y 103 mg/dl. El punto final primario ocurrió en 9,5% de la rama alirocumab y 11,1% en el placebo (HR 0,85, IC 95% 0,78-0,93,  $p < 0.001$ ). Hubo reducciones de magnitud similar para los puntos finales secundarios, pero no para la muerte de origen coronario (HR 0,92, IC 95% 0,76-1,11). Como se había planteado un análisis jerárquico de los puntos finales desde los menos hasta los más relevantes, al no ser significativamente diferente la incidencia de muerte de origen coronario no se hizo un análisis formal de la muerte de todas las causas, aún cuando su incidencia fue menor con alirocumab (3,5% vs 4,1%). Respecto del punto final primario, se calculó un número necesario a tratar (NNT) de 49 pacientes (IC 95% 28-164) durante 4 años para prevenir un evento. La reducción de eventos fue mayor cuanto más alto el LDL basal, de manera que entre aquellos con LDL  $\geq 100$  mg/dl, el NNT fue de 16 (IC 95% 11-34). La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos, incluyendo el déficit neurocognitivo (1,5% con droga, 1,8% con placebo); la única excepción fue la reacción en el sitio de inyección, más frecuente con alirocumab (3,8% vs. 2,1%,  $p < 0.001$ ).

Pasemos al otro estudio. Si bien los niveles elevados de triglicéridos han demostrado ser predictores de eventos isquémicos tanto en estudios epidemiológicos como de randomización mendeliana, estudios aleatorizados con el empleo de medicaciones que disminuyen dichos valores, como niacina, fibratos o ácidos Omega 3, no han demostrado en pacientes bajo tratamiento con estatinas mejorar el pronóstico cardiovascular. Recientemente se conocieron los resultados del estudio japonés JELIS, en que el uso de ácido eicosapentaenoico, adicionado a estatinas en tratamiento de baja intensidad generó una reducción de 19% en la incidencia de eventos coronarios mayores respecto del tratamiento aislado con estatinas en pacientes con triglicéridos plasmáticos  $\geq 500$  mg/dl. Ello llevó al diseño del estudio REDUCE IT, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que testeó el empleo de icosapent etil (IE), un etil éster del ácido eicosapentaenoico altamente purificado. Fueron incluidos pacientes con niveles de triglicéridos entre 150 y 499 mg/dl. Si bien inicialmente el protocolo permitió un valor inferior hasta un 10% más bajo que el estipulado, con lo que en la práctica podían ser incluidos pacientes con valores de 135 mg/dl, una segunda enmienda llevó el límite inferior de 150 a 200 mg/dl, sin admitir variabilidad del mismo. Los pacientes debían además tener un valor de colesterol LDL entre 41 y 100 mg/dl, bajo una dosis de estatinas estable en las últimas 4 semanas. Podía tratarse de pacientes en prevención primaria (al menos 50 años, diabéticos y con un factor de riesgo vascular adicional) o secundaria (al menos 45 años, con enfermedad cardiovascular establecida). Se estableció que los

pacientes en prevención primaria no debían superar el 30% del total. Se excluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, hepatopatía grave, hemoglobina glicosilada > 10%, intervención coronaria planeada o antecedente de pancreatitis. En la rama placebo se empleó un “aceite mineral” para lograr el mismo color y consistencia del tratamiento activo. El punto final primario fue un combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal, revascularización coronaria y hospitalización por angina inestable. Hubo un punto final secundario principal, que resultó de la combinación de muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal; y otros puntos finales secundarios considerando en forma aislada o combinada algunos de los componentes del punto final primario, y también muerte de todas las causas. Se estableció que 1612 eventos en 7.990 pacientes alcanzarían para tener un poder de 90% para detectar una reducción en la incidencia del punto final primario del 15%. Si se demostraba esa diferencia con un valor de p de 0.0437, se podría proceder al análisis en forma jerárquica de los puntos finales secundarios, hasta llegar a muerte de todas las causas, de manera que solo podía buscarse significación estadística para diferencia en la incidencia de cualquiera, si en el orden establecido a priori, se había hallado significación para el inmediato anterior.

De 19.212 pacientes considerados, 8.179 fueron finalmente incluidos en el estudio. La edad mediana era 64 años, y el 71,2% eran hombres. El 70,7% se encontraba en prevención secundaria y el resto en prevención primaria. La mediana de colesterol LDL era 75 mg/dl y la de triglicéridos 216 mg/dl, con un 60,6% de los pacientes con valores  $\geq$  200 mg/dl. Al cabo del primer año los niveles de triglicéridos habían disminuido una mediana de 39 mg/dl (un 18,3%) en la rama IE y aumentado 4,5 mg/dl (2,2%) en la rama placebo ( $p < 0.001$ ). Respecto del colesterol LDL hubo aumento en ambas ramas, pero menor con IE (3,1% vs. 10,2%,  $p < 0.001$ ).

En una mediana de seguimiento de 4,9 años la incidencia del punto final primario fue de 17,2% en la rama IE y 22% en la rama placebo (HR 0,75, IC 95% 0,68-0,83), con un NNT de 21 (IC 95% 15-33) para evitar un evento en dicho período. La incidencia del punto final secundario principal fue 11,2% y 14,8% respectivamente (HR 0,74, IC 95% 0,65-0,83), con un NNT de 28 (IC 95% 20-48). El empleo de IE se asoció a disminución significativa de IAM, ACV y hospitalización por angina inestable en forma individual. Hubo con el empleo de IE reducción de la muerte cardiovascular (4,3% vs 5,2%, HR 0,80, IC 95% 0,66-0,98) y solo tendencia a reducción de mortalidad total (HR 0,87, IC 95% 0,74-1,02). No hubo diferencia en el efecto según los niveles de triglicéridos o colesterol LDL basal, ni influyó que al año se lograra un valor de triglicéridos por encima o debajo de 150 mg/dl. No hubo diferencia en la incidencia de eventos adversos en general, pero

se verificó con IE mayor incidencia de fibrilación auricular (5,3% vs 3,9%), edema periférico (6,5% vs 5%), y sangrados serios (2,7% vs 2,1%,  $p = 0.06$ ) aunque no fatales; y en cambio se vio menor incidencia de anemia, diarrea y trastornos gastrointestinales.

*En lo que hace a los resultados del estudio ODDISEY OUTCOMES, entendemos que más que conformar una novedad, confirman una tendencia ya conocida. En 2017 habíamos conocido los resultados del estudio FOURIER, con evolocumab, en pacientes ambulatorios. En dicho estudio no hubo un valor de colesterol LDL objetivo. Se partió de un valor mediano de colesterol LDL de 92 mg/dl; y al cabo de un año se había llegado con evolocumab a un valor mediano de 30 mg/dl. En el estudio ODDISEY, en pacientes pos síndrome coronario agudo (pero entre 1 y 12 meses, lo cual acerca a muchos a las condiciones de un paciente ambulatorio crónico) se partió de un valor de colesterol LDL similar al del estudio anterior (media de 92 mg/dl) y, pese a que se hace hincapié en que se buscó un valor objetivo, en la rama tratada con alirocumab al cabo de 1 año el valor medio de LDL era algo mayor que en el FOURIER (48 mg/dl por intención de tratar, 42 mg/dl en tratamiento real). El seguimiento fue algo mayor en ODDISEY OUTCOMES (2,8 años frente a 2,17 años en FOURIER). Los pacientes de FOURIER eran casi 4 años mayores, con mayor prevalencia de hipertensión (80% vs 64%), diabetes (36% vs 29%). En ambos estudios el punto final primario ocurrió en poco más del 11% de los casos en la rama control y poco más del 9% en la rama tratamiento activo. De hecho, en ambos casos el HR fue similar, 0,85. Hubo coincidencia entre ambos estudios en la capacidad del tratamiento activo para disminuir la incidencia de IAM, ACV y revascularización. En ninguno de los dos estudios se pudo demostrar reducción de la mortalidad de origen cardiovascular. En ODDISEY la mortalidad de todas las causas fue un poco más elevada (considerar la cercanía de un episodio agudo, que implica riesgo algo mayor, y el seguimiento algo más prolongado), y se verificó con el tratamiento activo una reducción no evidenciada en FOURIER, que, de cualquier manera y por las razones de protocolo enunciadas, no puede ser considerada pero que no suena extemporánea. Más allá de similitudes y diferencias, ambos estudios con iPCSK9 confirman que lograr mayor reducción de colesterol LDL se asocia a mejor pronóstico. El mayor beneficio en los pacientes con colesterol LDL  $\geq$  100 mg/dl está en línea con el metaanálisis de Navarese y col, que comentamos en Rev Argent Cardiol 2018; vol. 86 N° 2. Tal vez la confirmación definitiva sobre la reducción de mortalidad cardiovascular y total llegue con estudios aleatorizados con mayor duración de seguimiento.*

*En cambio, los resultados del estudio REDUCE IT importan sí una novedad. Por primera vez un agente terapéutico dirigido a reducir los triglicéridos demuestra reducción de la mortalidad cardiovascular y tendencia a reducir la mortalidad total. El IE triunfa*

donde habían fracasado el niacina, los fibratos y otros ácidos grasos poli insaturados. Es cierto sí que un metaanálisis de 45.058 pacientes de 18 estudios con fibratos había sugerido un 10% de reducción de eventos cardiovasculares mayores, pero sin poder evidenciar reducción en mortalidad coronaria o de todas las causas. Y lo hace en una población con una mediana de colesterol LDL inferior a la de los estudios que acabamos de comentar, y en la que más del 90% tenía tratamiento con estatinas de intensidad moderada a alta. El estudio extiende el beneficio de bajar los triglicéridos a una población con valor mediano de 216 mg/dl claramente inferior a aquellos con los cuales se indica habitualmente intervenir. ¿A qué atribuir estos efectos? Resulta lógico pensar que parte del efecto se debe al agente en sí, parte a la dosis. En REDUCE IT se empleó un ácido omega 3 individual, altamente purificado y en dosis elevadas. Ello contrasta con otros estudios que emplearon combinación de ácidos, o en dosis menores. Es posible que una conformación molecular específica logre lo que no consiguen moléculas heterogéneas; y es posible también que haber empleado dosis altas haya tenido un papel. Se han escuchado algunas voces que plantean la posibilidad de que el "aceite mineral" el placebo haya jugado un rol perjudicial, contribuyendo a magnificar la diferencia entre droga y placebo, pero no hay evidencia firme al respecto. Y, como cuando no se encuentra una explicación del todo convincente, pueden también plantearse los "efectos pleiotrópicos" a los que siempre se recurre. En este sentido, no está de más recordar que se atribuye al IE como a otros omega 3 efecto antiinflamatorio, estabilizador de membrana y antiplaquetario. El efecto estabilizador de membrana es puesto en entredicho por la mayor incidencia de fibrilación auricular; el antiplaquetario en cambio parece confirmarse con la mayor incidencia de sangrado, y puede contribuir a la menor incidencia de isquemia. Probablemente también en este caso nuevos estudios contribuyan a consolidar estos hallazgos, de los que cabe preguntarse además de qué manera influirán en las guías de tratamiento.

### La declinación de la función respiratoria predice eventos cardiovasculares: un su análisis del estudio ARIC

Silvestre OM, Nadruz W, Jr., Querejeta Roca G, Claggett B, Solomon SD, Mirabelli MC et al. Declining Lung Function and Cardiovascular Risk: The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1109-122. <http://doi.org/gd6scx>

Es conocida la interacción que existe entre la función cardíaca y la respiratoria. La enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca son más prevalentes en los pacientes con enfermedad pulmonar, incluso después de ajustar por factores de riesgo comunes, como el tabaquismo. El deterioro de la función pulmonar se asocia a mayor riesgo

de mortalidad de causa cardiovascular. La caída de la función pulmonar comienza ya en la juventud. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF 1) cae a razón de 20 ml/año desde los 25 años; y la capacidad vital forzada (CVF) también declina con la edad, llegando a ser aproximadamente un 75% del mejor valor. Con el correr de los años, entonces, declina la función respiratoria y aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. ¿Hay asociación estadística entre ambos fenómenos? ¿Predice el empeoramiento de la función respiratoria un peor pronóstico cardiovascular? Un análisis secundario del estudio ARIC nos brinda una respuesta.

El ARIC fue un estudio prospectivo de cohorte que reclutó 15.792 personas de 45 a 64 años, en 4 centros diferentes de los Estados Unidos, con el objeto de definir la asociación de diferentes variables clínicas y paraclínicas con el pronóstico. La visita inicial tuvo lugar entre 1987 y 1989, y hubo luego visitas sucesivas de seguimiento. En la primera y la segunda visita (entre 1990 y 1992) a los participantes se les realizó una espirometría. Se incluyó en este análisis a los participantes en quienes se hubieran realizado ambos estudios. Como es posible que un cuadro de insuficiencia cardíaca genere caída de los parámetros ventilatorios, con el fenómeno esperable de causalidad reversa (la falla cardíaca empeora la función pulmonar, que a su vez en el seguimiento a corto plazo aparece luego prediciendo falla cardíaca) se excluyó del análisis a aquellos que presentaron insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular en la segunda visita. Tampoco fueron considerados los pacientes con estudios de pobre calidad o no reproducibles, o de quienes no se dispuso de datos en el seguimiento.

Quedó definida una cohorte de 10.351 personas (edad media 54 años, 56% mujeres) en la que se exploró la relación del cambio ocurrido en los porcentajes predichos de ambas determinaciones (ajustados por edad, sexo, raza y altura) entre el primer y el segundo estudio y el pronóstico alejado cardiovascular. Para cada determinación, VEF1 y CVF, se dividió el cambio entre la primera y la segunda espirometría en cuartiles. Al cuartilo con los mayores valores de diferencia entre ambas espirometrías (el mayor descenso) se lo denominó declinación rápida (DR); a los otros tres cuartiles, tomados como referencia, declinación no rápida (DnR). Por definición, entonces, un 25% de los participantes presentó DR para VEF1 (definida como una caída > 1,9% anual), y un 25% DR para CVF (definida por una caída > 2,1% anual); en un 16% de los casos coincidió la DR para ambas mediciones.

En lo que respecta al VEF1, aquellos con DR, comparados con los de DnR, eran algo más añosos, con mayor proporción de hombres y tabaquistas. En la visita 2 fueron en ellos mayores los valores de NT pro BNP y proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad. También fue mayor la caída de la CVF. En un seguimiento medio de  $17 \pm 6$  años las personas con DR mostraron inciden-



cia anual aumentada de enfermedad cardiovascular: 16,7 vs 12,9 % (ajustando por edad, sexo, raza, factores de riesgo vascular y VEF1 basal, HR 1,15, IC 95% 1,04-1,26). Fue en ellos mayor la incidencia de insuficiencia cardíaca (HR 1,17), de accidente cerebrovascular (HR 1,25) y de mortalidad por todas las causas (HR 1,18), en todos los casos con  $p < 0.05$ . En el caso del ACV, el HR para la DR fue significativo a lo largo de todo el seguimiento. En el caso de la insuficiencia cardíaca el HR fue mayor en el primer año de seguimiento, siguió siendo estadísticamente significativo hasta los 10 años, y no luego. Por otra parte, esta asociación fue solo evidente en aquellos que en condiciones basales tenían un VEF1 < 80% del predicho.

En el caso de la CVF, aquellos con DR eran más añosos, con mayor proporción de hipertensos y tabaquistas. En la visita 2 fueron en ellos mayores los valores de NT pro BNP y PCR de alta sensibilidad. También fue mayor la caída de la CVF. En la visita 2 fueron en ellos mayores los valores de NT pro BNP y PCR de alta sensibilidad. También fue mayor la caída del VEF1. En el seguimiento medio citado las personas con DR mostraron incidencia anual aumentada de enfermedad cardiovascular: 16,6 vs 12,6 % (ajustando por edad, sexo, raza, factores de riesgo vascular y VEF<sub>1</sub> basal, HR 1,19, IC 95% 1,08-1,32). Fue en ellos mayor la incidencia de insuficiencia cardíaca y mortalidad total (en ambos casos HR ajustado 1,27) pero no la de ACV. No hubo influencia de la CVF basal en la incidencia de ninguno de los puntos finales citados.

*La asociación entre disfunción respiratoria y cardíaca ha sido atribuida a una serie de factores. Entre ellos, indudablemente el tabaquismo es un vínculo importante. En este estudio la asociación entre declinación en el tiempo de la función pulmonar y la incidencia de insuficiencia cardíaca se mantuvo tras ajustar por la presencia de tabaquismo presente o pasado. Dos puntos igualmente remarcables son los siguientes: la DR de VEF1 o CVF no se asoció a mayor incidencia de enfermedad coronaria como punto final aislado; y la relación con la incidencia de insuficiencia cardíaca se mantuvo aún ajustando por los factores de riesgo coronario, la incidencia de enfermedad coronaria y específicamente de infarto agudo de miocardio (IAM). Es decir, que no es una mayor incidencia de coronariopatía la que explica la asociación de deterioro de la función respiratoria e insuficiencia cardíaca, y esto nos lleva a buscar otras explicaciones. La isquemia secundaria a disminución del contenido de oxígeno arterial es una llave; la mayor incidencia de activación inflamatoria, con disfunción endotelial, otra. De hecho, en aquellos con DR fueron mayores los valores de PCR. Si bien no se discriminó entre insuficiencia cardíaca con fracción de eyección deteriorada o preservada, la asociación con parámetros inflamatorios y la falta de asociación con IAM sugieren que sobre todo esta última debe ser la forma predominante.*

*La DR en VEF 1 mostró muy fuerte asociación con la incidencia de IC sobre todo en el primer año de seguimiento, con un HR mayor que 4, aunque con muy pocos eventos en ese lapso (solo 22). En este sentido no puede descartarse que parte de esa asociación sea por causalidad reversa, pero el hecho de que la asociación de DR para VEF1 e insuficiencia cardíaca se mantuviera hasta los 10 años de seguimiento (e independientemente de los factores de riesgo tradicionales) alcanzan para demostrar una asociación que luce verdadera. En el caso de la DR de la CVF, la asociación con insuficiencia cardíaca puede justificarse por factores comunes, de inflamación y pérdida de elasticidad a nivel pulmonar y cardíaco. No debemos olvidar que la declinación de los parámetros de función pulmonar predice la aparición de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que incluye entre sus múltiples manifestaciones el aumento de los valores de hemoglobina, con mayor viscosidad sanguínea y riesgo de insuficiencia cardíaca.*

*Este estudio tiene indudable valor desde el punto de vista fisiopatológico, pero ¿cuál es la conclusión práctica que podemos extraer? No realizamos espirometría rutinariamente a nuestros pacientes. Recurrimos al estudio en general si son tabaquistas de significación, o buscamos descartar enfermedad pulmonar cuando refieren disnea que no podemos explicar desde el punto de vista cardiológico. Y menos que menos repetimos el estudio a los dos años si las condiciones clínicas no han cambiado y el estudio basal fue normal. Tal vez la espirometría debiera considerarse al menos en pacientes de más riesgo basal de eventos, independientemente de las condiciones ya descritas. Y valores cercanos al límite inferior normal o por debajo del mismo deberían alertarnos sobre mayor riesgo de eventos cardiovasculares. No está claramente definido aún si conductas específicas, más allá de extremar las medidas usuales, pueden contribuir a mejorar el pronóstico.*

### **¿Es seguro suspender el tratamiento específico para insuficiencia cardíaca en pacientes que han normalizado la función ventricular?**

#### **Estudio TRED-HF**

Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393:61-73. <http://doi.org/gfkkbb>

Una proporción importante de pacientes con insuficiencia cardíaca y caída de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) mejoran la misma en el curso del tiempo. Parte de esta mejoría puede ser espontánea, por reversibilidad de fenómenos inflamatorios, autoinmunes o tóxicos, y parte deberse al tratamiento instituido. De hecho, las guías de práctica reconocen últimamente la entidad de Insuficiencia cardíaca con

FEVI recuperada, refiriéndose a aquellos casos que partieron de FEVI < 40% y tienen ahora consistentemente valores por encima. Una pregunta que suele formularse repetidamente es si en estos casos debe mantenerse el tratamiento instituido cuando la FEVI era baja. Y suele responderse que no hay evidencia firme para aconsejar conducta.

Conocemos ahora los resultados de un estudio piloto con escasa cantidad de pacientes, pero que entrega datos sumamente reveladores. Se trata de un estudio abierto, aleatorizado, cruzado, de abandono de tratamiento para insuficiencia cardíaca con FEVI reducida (ICFER) vs mantenimiento del mismo. Se llevó a cabo en un centro del Reino Unido e incluyó pacientes con antecedente de cardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca y FEVI  $\leq$  40%, que se encontraran actualmente asintomáticos, con tratamiento con diuréticos, inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina, beta bloqueantes, antialdosterónicos o combinación de estos agentes; y que tuvieran en la actualidad volúmenes ventriculares normales evaluados por resonancia magnética cardíaca, una FEVI  $\geq$  50% y un valor de NT pro BNP < 250 pg/ml. Fueron asignados aleatoriamente a un programa supervisado de reducción o suspensión del tratamiento que venían recibiendo, o mantenimiento del mismo durante una fase inicial de 6 meses, tras la cual se los cruzó a la otra rama con la misma duración de seguimiento. Durante la fase de suspensión de tratamiento se comenzó por los diuréticos y se continuó con los antagonistas neurohormonales. Si los pacientes venían recibiendo una dosis de furosemina  $\leq$  40 mg/día o una dosis de antagonistas neurohormonales  $\leq$  25% de la máxima dosis recomendada por las guías de tratamiento, se procedía directamente a la suspensión. Si las dosis eran mayores, se procedía inicialmente a reducirlas un 50% y continuar luego con reducciones mayores hasta la suspensión. Las visitas se hacían cada 4 semanas, y se dedicaron las primeras 16 semanas a esta reducción de la medicación, tras las cuales se repitieron las determinaciones clínicas, de imágenes y laboratorio descriptas. En la rama no intervenida se continuó con el tratamiento que se venía recibiendo. El estudio fue abierto, esto es que pacientes y médicos sabían en cada caso las acciones que se tomaban. El punto final primario fue la reaparición de manifestaciones de cardiopatía dilatada a los 6 meses: clínica de insuficiencia cardíaca, caída de la FEVI > 10% y a un valor < 50%; aumento de los volúmenes ventriculares de al menos un 10%, o un aumento del doble o más del NT pro BNP, llegando a un valor > 400 pg/ml. Si durante la fase de reducción/suspensión aparecía alguna de estas manifestaciones se restablecía el tratamiento. Al cabo de los primeros 6 meses, la rama control fue cruzada a suspensión y se siguió el mismo protocolo. Por tratarse de un estudio piloto, exploratorio, no se hizo cálculo de tamaño de muestra.

Fueron incluidos 51 pacientes (25 de ellos en la rama suspensión), el 67% hombres, con una edad mediana de 55 años. La mediana de FEVI inicial al momento de presentar insuficiencia cardíaca (mediana de 57 meses antes) había sido 25%. La mediana de FEVI actual era 60%; y un valor > 50% databa de una mediana de 24 meses antes. La etiología predominante, en casi el 70% de los casos era cardiopatía dilatada idiopática, y el resto se repartía entre formas familiares, mutaciones y la acción de agentes tóxicos o ambientales. Al momento del ingreso al estudio todos los pacientes estaban tratados con inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina, un 88% con beta bloqueantes, y un 47% con antialdosterónicos. De los 25 pacientes sometidos a suspensión inicial, el 44% presentó el punto final primario en los primeros 6 meses frente a ningún caso en los que continuaron con el tratamiento. Y de estos últimos, al ser cruzados a la rama suspensión a los 6 meses, un 36% presentó el mismo evento en el seguimiento. De manera que un 40% (n = 20) de los pacientes con FEVI > 50% en una mediana de los últimos 2 años, presentaron empeoramiento clínico y paraclínico significativo al suspender el tratamiento para ICFER. El 60% presentó caída de la FEVI, un 55% aumento de los volúmenes y un 45% aumento del NT pro BNP. Solo el 5% presentó clínica de insuficiencia cardíaca. En 10 de los De los 20 pacientes que reanudaron el tratamiento, el 85% tenía FEVI > 50% en la siguiente visita. El bajo número de pacientes incluidos no permitió definir predictores independientes de recaída con el abandono de la medicación.

*Este estudio ofrece datos interesantes. Casi la mitad de los pacientes con ICFER en los que podíamos suponer una mejoría establecida de la FEVI por haber pasado tiempo sustancial con valores > 50%, empeoraron al suspender el tratamiento. Ello implica que donde suponíamos curación solo había habido remisión transitoria atribuible a la medicación. ¿Qué podemos suponer como mecanismo subyacente? Que hay en gran parte de los pacientes predisposición genética, activación neurohormonal o fenómenos inflamatorios persistentes que requieren tratamiento por tiempo indefinido. Y que otra parte, no menos sustancial, puede presentar sí mejoría sostenida más allá del tratamiento. Ahora bien, algunos reparos y comentarios pueden formularse. El estudio fue abierto, y por lo tanto las determinaciones no se hicieron en forma ciega a la estrategia empleada. Y si bien la diferencia entre ambas ramas es apabullante lo ideal hubiera probablemente un estudio en que se fuera reemplazando progresivamente la medicación activa por placebo, o uno en que la evaluación fuera hecha por investigadores ciegos a la rama de tratamiento. Otro punto es el que tiene que ver con el tiempo que se destinó a evaluar la respuesta a la estrategia evaluada. Si el tiempo de observación se hubiera extendido, ¿hubiera*

*sido mayor aún la proporción de pacientes con recaída? Y, por el contrario, si la suspensión se hiciera en forma más progresiva, tomándonos meses para cada cambio, avanzando en forma más lenta, ¿hubiera sido menor dicha proporción?. En lo que hace al origen de la insuficiencia cardíaca, debemos recordar que los pacientes incluidos no eran de etiología isquémica, por lo que no podemos extrapolar las conclusiones a esta población.*

*¿Podemos entonces suspender el tratamiento en pacientes con FEVI recuperada?. Por ahora, este estudio*

*nos sugiere que podríamos equivocarnos al hacerlo, en elevada proporción de casos. Si hay razones muy firmes para la reducción/suspensión de la medicación (intolerancia, cambio de condiciones clínicas, efectos adversos) tal vez podríamos intentarlo, aunque obligados a hacer controles muy frecuentes. Un estudio de mayores dimensiones podría contribuir a definir predictores de empeoramiento, y a delimitar mejor el grupo de pacientes en que podamos llevar a cabo el cambio con mayor seguridad.*

#### **FE DE ERRATAS**

En la tapa del Vol. 86 N° 6 se publicó erróneamente el nombre del autor de la obra "Troits Tetes". Donde dice Lorenzo Lotto debió decir Rómulo Macció.