

JORGE THIERER

### Una imagen vale más que mil palabras: estudio VIPVIZA

Naslund U, Ng N, Lundgren A, Fharm E, Gronlund C, Johansson H, et al. Visualization of asymptomatic atherosclerotic disease for optimum cardiovascular prevention (VIPVIZA): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:133-42. <http://doi.org/gfkw52>

La prevención primaria de la enfermedad vascular descansa en una serie de medidas por todos conocidas: actividad física, dieta saludable, evitar el tabaquismo, tratamiento adecuado de la hipertensión, la dislipidemia y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, la adherencia a una conducta favorable es pobre, pese a que médicos y pacientes disponen de la información supuestamente necesaria. ¿Será realmente así? ¿Habrán datos que, conocidos por médicos y pacientes sirvan para mejorar este panorama? El estudio VIPVIZA presenta una aproximación original al problema.

En el condado de Västerbotten, en Suecia, está vigente un programa de prevención primaria, el VIP, centrado en personas de 40, 50 o 60 años a quienes se realiza tamizaje de factores de riesgo, una entrevista individual para motivar la adopción de conductas saludables y prevención farmacológica de enfermedad cardiovascular de acuerdo a las guías de tratamiento. En el contexto de este programa se realizó el estudio VIPVIZA, aleatorizado, controlado, abierto, pragmático, en el que los puntos finales fueron evaluados por investigadores ciegos a la rama de intervención (diseño PROBE). Fueron incluidas personas de 40 años que tuvieran al menos un familiar menor de 60 años con enfermedad cardiovascular; personas de 50 años que presentaran al menos un factor de riesgo, o un familiar menor de 60 años con enfermedad cardiovascular; y personas de 60 años sin que fuera en este caso necesario ningún criterio adicional. Se llevó a cabo en cada uno una entrevista, determinación de factores de riesgo, mediciones clínicas y de laboratorio. Se realizó además un estudio de ultrasonido carotídeo para definir grosor miointimal y la presencia de placas. En cada caso se definió el valor correspondiente de 2 puntajes de riesgo: Framingham y SCORE.

En la rama intervención se entregó a los participantes y sus médicos de atención primaria una representación gráfica de los hallazgos del estudio carotídeo. En una escala de colores se representó la relación entre la edad vascular calculada a partir del grosor miointimal y la edad cronológica: verde si la edad vascular era 10 años menor que la cronológica, roja si era 10 años mayor y amarillo o naranja si la situación

era intermedia, más cercana a una condición favorable (amarillo) o desfavorable (naranja). Además el reporte presentaba un círculo que podía ser rojo (presencia de placa) o verde (ausencia). Y por último se presentó una imagen estilizada de la carótida, donde se graficó con la misma escala de colores el espesor miointimal y la localización de placas en rojo. Se proveyó además a los participantes de esta rama de un texto explicativo, y a las 2 a 4 semanas una enfermera les hizo una llamada telefónica para confirmar que hubieran comprendido la información, y responder a sus preguntas. A los 6 meses se repitió el mismo procedimiento. En la rama control no se llevó a cabo ninguna de estas acciones. El punto final primario del estudio fue la variación en los puntajes de riesgo al cabo de 1 año. Fueron puntos finales secundarios las variaciones de tensión arterial, lípidos, glucemia y tratamiento.

Entre 2013 y 2016 fueron incluidos 3.532 participantes, 1.749 de ellos en la rama intervención. El 53% eran mujeres, un 8% tenía 40 años, un 28% 50 años y un 64% 60 años. El 52% eran hipertensos y un 5% diabéticos. El 93% era dislipémico y solo un 12% tabaquista habitual u ocasional. El valor promedio del puntaje de Framingham fue 12,9, con un 48% de los participantes con un riesgo estimado a 10 años < 10%, un 33% con un riesgo estimado  $\geq 10\%$  y < 20% y el resto con un riesgo  $\geq 20\%$ . El puntaje SCORE promedio fue 1,28, con un 55% de pacientes de riesgo bajo, un 43% de riesgo moderado y el resto de riesgo alto o muy alto. El 45% de los participantes tenía placa carotídea, y el espesor miointimal medio fue de 0,74 mm. En la escala de edad vascular un 8% correspondió al verde y un 19% al amarillo (condiciones favorables); un 30% al naranja y un 43% al rojo.

De los incluidos inicialmente 3.175 completaron el año de seguimiento. Los que abandonaron tendieron a ser algo más jóvenes, y específicamente en la rama intervención, con mayor prevalencia de obesidad y tabaquismo. Al cabo de 1 año hubo diferencia significativa en el puntaje de Framingham (medias de 12,2 en la rama intervención y 13,3 en el control,  $p = 0.0017$ ), con una caída del 5% en la rama intervención y un aumento del 3% en el control. En el caso del puntaje SCORE hubo ligero aumento en ambas ramas, con puntajes finales de 1,42 en la rama intervención y 1,58 en el control ( $p = 0.010$ ). Hubo en ambas ramas disminución de colesterol total y LDL, pero significativamente mayor en la rama intervención, ajustando por edad, sexo y nivel educativo; ello se acompañó de mayor utilización de drogas hipolipemiantes. Si bien hubo tendencia a evolución más favorable de la tensión arterial y el peso en la rama intervención, la diferencia no fue significativa.

*El estudio VIPVIZA extiende y da mayor validez externa a estudios similares con menor cantidad de pacientes realizados solamente en pacientes tabaquistas o en diabéticos. Si bien el resultado obtenido con la intervención parece modesto (1 punto en el score de Framingham), habida cuenta de que se trata de una estrategia de baja intensidad y sencilla de llevar a cabo, y de que puede inducir cambios de conducta sostenidos en el tiempo y por lo tanto capaces de generar modificación en la incidencia de eventos clínicos (algo que este estudio no llega demostrar), la utilidad de la misma parece indiscutible. Análisis formales de costo efectividad pueden contribuir a definir su relevancia. “Ver” el daño vascular, más que simplemente leerlo o escucharlo, parece contribuir a lograr modificación significativa en el perfil lipídico, y tendencia a cambios en el peso la tensión arterial. Los efectos más notables se consiguen entre los pacientes con mayor carga de enfermedad.*

*Frente al éxito logrado es lógico formularse algunas preguntas: ¿cambian los hábitos alimentarios, aumenta la actividad física o el logro se debe a modificación del tratamiento farmacológico? Y, sobre todo: ¿cuál es la conducta que se modifica ante la representación gráfica de la enfermedad vascular? ¿La de los pacientes, que se hacen cargo del problema e inician un cambio de conductas? ¿O la de los médicos, que pese a todo su conocimiento teórico y el auxilio de las guías de tratamiento, se ven impelidos a mejorar su práctica terapéutica al ser desafiados por la profusión de rojos y naranjas?*

### **La vacunación contra la influenza beneficia a los pacientes con insuficiencia cardíaca**

Modin D, Jorgensen ME, Gislason G, Jensen JS, Kober L, Claggett B, et al. Influenza Vaccine in Heart Failure. *Circulation* 2019;139:575-86. <http://doi.org/c2z5>

Es conocida la asociación de la infección por virus de la influenza con el mayor riesgo de presentar síndrome coronario agudo. La incidencia de gripe puede también complicar el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo las guías de tratamiento de esta última patología no hacen de la vacunación antigripal una indicación clase I, tal vez porque no hay evidencia firme de estudio aleatorizado. Hasta que esta llegue (está en desarrollo un ensayo clínico al respecto) podemos descansar en los hallazgos de estudios observacionales. Justamente acabamos de conocer los datos de un registro danés de grandes proporciones. En Dinamarca hay un Registro único de pacientes ambulatorios e internados que puede vincularse con registros de estadísticas vitales y de medicación dispensada. Toda la población tiene cobertura pública de salud y la administración de la vacuna antigripal es gratuita para todas las personas con enfermedad cardiovascular. En el estudio que comentamos fueron considerados todos los pacientes en quienes se diagnosticó insuficiencia cardíaca entre 2003 y 2015. Tras excluir a aquellos que murieron dentro de los primeros 30 días del diagnósti-

co se definió un población de 134.048 pacientes. Para cada uno de ellos se definió si habían recibido o no al menos una vez la vacuna antigripal tras diagnosticarse insuficiencia cardíaca, la cantidad de veces en que fueron vacunados y la época del año en que la vacuna fue administrada. El punto final del estudio fue mortalidad de todas las causas y mortalidad cardiovascular.

La mediana de seguimiento fue 3,7 años. Durante el mismo el 58 % de los pacientes recibió al menos una vez la vacuna antigripal. El seguimiento fue completo en el 99,8% de los pacientes. En el 98% de los casos la vacuna se administró entre los meses de septiembre y diciembre correspondientes al otoño del hemisferio norte. Los pacientes que recibieron la vacuna eran algo más añosos, con mayor prevalencia de sexo masculino, comorbilidades y mayor uso de medicación cardiovascular. En análisis no ajustado haber recibido la vacuna se asoció a un exceso significativo de riesgo de mortalidad total y cardiovascular, del 28% y 26% respectivamente. Pero al ajustar por la presencia de los confundidores descriptos (edad, sexo, comorbilidades y medicación basal), resultó que la administración en al menos una oportunidad de la vacuna antigripal se asoció a reducción de riesgo de mortalidad total y cardiovascular, en ambos casos del 18% (p < 0.001). Si la vacuna se recibió todos los años el seguimiento la reducción de riesgo fue del 19%. Si la frecuencia fue menos que una vez por año la reducción fue significativa pero menor, del 13% para la mortalidad total y 8% para la cardiovascular. La reducción de riesgo fue mayor para los vacunados en septiembre y octubre que para los que recibieron la vacuna en noviembre o diciembre. Hubo reducción mínima pero significativa de la incidencia de neumonía para los pacientes que recibieron la vacunación, del orden del 4%.

*Las razones por las cuales la influenza puede empeorar el pronóstico de la insuficiencia cardíaca son variadas. La infección puede, como cualquier otra, generar activación inflamatoria y neurohormonal, e incrementar el consumo miocárdico de oxígeno. Está demostrada la mayor incidencia de eventos coronarios tras la infección por el virus de influenza. La agresión viral puede resultar, entre otras cosas, en una miocarditis que puede muchas veces ser fatal al generar depresión contráctil en pacientes que ya tienen función ventricular comprometida. La influenza puede abrir el camino a infecciones bacterianas respiratorias que empeoren aún más las cosas. En este contexto, los hallazgos de este registro no resultan inesperados, porque además ya hay evidencia de estudios aleatorizados sobre el efecto beneficioso de la vacunación en enfermos cardiovasculares sin insuficiencia cardíaca. Puede que, además, la vacunación para la influenza sea un marcador de mejor tratamiento en general: un paciente al que se le indica la vacunación puede ser también un paciente en que se preste más atención a otros aspectos de la enfermedad y en los que la calidad de los cuidados recibidos sea mayor. Como sea, y hasta no disponer de datos en contrario, surge como colofón la indicación de*

tener siempre en cuenta, y sobre todo en el otoño que se avecina, los beneficios que parece brindar la vacunación contra la influenza en los enfermos cardiovasculares y específicamente con insuficiencia cardíaca y en términos de reducción muy significativa de la mortalidad, del orden de un 25%.

Un comentario que no puede obviarse es el de la sana envidia que genera la capacidad de vincular datos de registros nacionales y obtener información clínica de relevancia, sobre todo cuando no se dispone de evidencia surgida de estudios aleatorizados. En este sentido la certeza de estar nosotros muy lejos de esta realidad y posibilidades, debiera ser, no motivo de desaliento, sino una fuerte inyección de entusiasmo para revertir el estado de cosas que hoy domina, y en el que ignorar qué hacemos y cómo nos va parece la regla en la mayoría de los casos.

### La elevación de la troponina no es un fenómeno inocente, aún cuando se descarte un síndrome coronario agudo

Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Cardiac Troponin Elevation in Patients Without a Specific Diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1-9. <http://doi.org/c2z6>

La determinación de los valores de troponina de origen cardíaco tiene un rol fundamental en los pacientes con dolor de pecho, en quienes es esencial para la certificación diagnóstica de síndrome coronario agudo y para guiar la toma de conducta. Un valor por encima del percentilo 99 es considerado expresión de injuria miocárdica, y si hay clínica compatible, de infarto agudo de miocardio (IAM). Fenómenos no debidos a accidente de placa (embolia o espasmo coronario, enfermedad microvascular) generan también aumento de los niveles en plasma. La miocarditis, el síndrome de Takotsubo son otras causas de incremento. Hay otras condiciones en que la medición de troponina contribuye a definir la severidad de la patología y puede también orientar a determinados tratamientos, como por ejemplo la embolia de pulmón, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia cardíaca. Pero en muchas oportunidades la consulta a guardia de pacientes con síntomas más o menos claros y con elevación de la troponina por encima del percentilo 99, no arroja ningún diagnóstico definido, y dicha elevación queda entonces sin explicación clara. Es común entonces que empleemos términos como “troponinitis”, que quieren significar un valor de troponina elevado para el que no se encuentra razón, y denotan una alteración de laboratorio que parece no entrañar riesgo. ¿Es realmente así?

Ya nos hemos referido en otras oportunidades al registro sueco SWEDEHEART. Es un registro nacional en que se incorpora a todos los pacientes ingresados a unidades coronarias por presunción de síndrome coronario agudo. Datos de más de 100 variables son recabados prospectivamente, para describir patrones de presentación, tratamiento y evolución de estos pacientes. Un análisis de dicho registro nos permite des-

entrañar el significado de la presunta “troponinitis”. Fueron incluidos todos los pacientes ingresados entre 2003 y 2015 que fueron dados de alta sin diagnóstico específico de síndrome coronario agudo. Los pacientes fueron divididos en 4 categorías: aquellos con un valor de troponina  $\leq$  percentilo 99 del reactivo que se hubiera empleado en cada caso, de troponina T o I; y aquellos con determinaciones superiores a dicho valor de corte, divididos en terciles crecientes de acuerdo al valor alcanzado. La asociación de los valores de troponina con la evolución fue estudiada específicamente en 3 cohortes: 1) la de los pacientes sin enfermedad cardiovascular previa; 2) la de los pacientes que además tenían filtrado glomerular  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; y 3) la de aquellos que a las condiciones anteriores sumaban una fracción de eyección ventricular izquierda  $> 50\%$  y ausencia de enfermedad coronaria definida por lesiones  $\geq 50\%$ .

La población en estudio consistió en 48.872 pacientes. El 95% había consultado por dolor torácico agudo. El diagnóstico de alta fue dolor inespecífico en el 79% y observación por sospecha de infarto agudo de miocardio (IAM) en el 16%. En total, el 20,1% de los pacientes tenía troponina por encima del percentilo 99 (18,2% en la cohorte 1, 17,2% en la 2 y 30,1% en la 3). La edad, la prevalencia de factores de riesgo (excepto tabaquismo) y la de enfermedad cardiovascular establecida fue mayor cuanto más altos los valores de troponina. En aquellos en quienes se realizó ecocardiograma se verificó mayor prevalencia de disfunción ventricular cuanto mayores dichos valores. En un seguimiento mediano de 4,9 años el 15,4% de los pacientes experimentó un evento adverso de significación, fundamentalmente mortalidad de todas las causas, IAM o internación por insuficiencia cardíaca. El riesgo de presentar alguno de estos eventos aumentó en forma escalonada de acuerdo a los estratos de los valores de troponina. Así, por ejemplo, para una mortalidad anual de 2,2% en la cohorte completa, la incidencia anual fue de 1,8% en aquellos con valores de troponina por debajo del percentilo 99, y de 2,8%, 4% y 7,6% en los terciles 1, 2 y 3 por encima respectivamente. La diferencia entre el tercio superior y los dos menores fue especialmente notable en la cohorte de pacientes sin patología cardiovascular, renal ni coronaria y con fracción de eyección preservada, en que el HR para eventos mayores fue 1,25 (p NS), 1,26 (p NS) y 3,57 para los terciles 1, 2 y 3 respecto de los pacientes con valores de troponina normales.

La asociación de valores elevados de troponina con peor pronóstico ya ha sido señalada en diferentes condiciones clínicas. A las ya mencionadas al inicio del comentario podemos sumar ejemplos similares en el caso de la enfermedad vascular periférica, la fibrilación auricular, patología no cardíaca (por ejemplo, en cuadros de distrés respiratorio o sepsis) y también en población general. Así, por ejemplo, en personas mayores de 65 años sin enfermedad cardiovascular evidente, ligeras elevaciones de la troponina señalan mayor riesgo de eventos. Así las cosas, no deberían sorprendernos los hallazgos de este estudio. Notemos

*claramente cómo los valores más elevados de troponina corresponden a personas que, aunque no cursando un síndrome coronario agudo en el momento de la consulta (no para los criterios actuales de diagnóstico), tienen mayor carga de enfermedad cardiovascular. ¿Señala esa elevación a pacientes más comprometidos, por ejemplo con cardiopatía crónica o daño renal incipiente, pero en los que en el momento de la consulta “nada agudo está sucediendo”, o a condiciones clínicas sutiles, que aún no sabemos leer como agudas?*

*Más allá de no poderse demostrar un evento al momento de la medición, es claro que la elevación de la troponina por encima del percentilo 99 define injuria miocárdica, y como tal no es un fenómeno inocente. Si cuando el cuadro clínico de síndrome coronario agudo está presente la toma de conducta es clara, ¿cómo comportarnos cuando el diagnóstico etiológico no resulta alcanzable? Los hallazgos de este Registro sugieren claramente que el seguimiento estrecho, la realización de exámenes complementarios (imágenes, tests evocadores) y el tratamiento intensivo de los factores de riesgo y condiciones asociadas es primordial. El término “troponinitis” debería ser solo una forma de denominar nuestra ignorancia.*

### **La presencia de alteraciones del sueño se asocia a mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica**

Dominguez F, Fuster V, Fernandez-Alvira JM, Fernandez-Friera L, Lopez-Melgar B, Blanco-Rojo R, et al. Association of Sleep Duration and Quality With Subclinical Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:134-44. <http://doi.org/c2z7>

Es conocida la asociación de las alteraciones del sueño con la enfermedad cardiovascular. Cuando la duración del sueño es corta es mayor la prevalencia de obesidad, hipertensión y diabetes. Algunas publicaciones señalan que también hay riesgo implícito cuando la duración del sueño es muy prolongada. Algunos reportes han remarcado que en personas con alteraciones del sueño es mayor el riesgo de presentar enfermedad aterosclerótica, coronariopatía y accidente cerebrovascular. Pero la mayoría de estas publicaciones descansan en cuestionarios o auto reporte. El Dr. Valentín Fuster ha generado en Santander un estudio prospectivo de cohorte, el PESA CNIC, que incluye empleados del Banco de Santander de 40 a 54 años de edad, libres de enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta al momento de la inclusión. En un análisis reciente confirma la asociación de las alteraciones del sueño con la presencia de aterosclerosis subclínica demostrada en forma objetiva.

De este análisis se excluyó a las personas con apnea obstructiva del sueño. Se contó con datos basales de antecedentes, factores de riesgo y demás variables clínicas y de laboratorio de interés. Se sometió a todos los participantes a un estudio de actigrafía. Este procedimiento consiste en colocar al paciente un acelerómetro, generalmente en la muñeca del brazo no dominante,

aunque puede ser también en una pierna o, como en el caso de este estudio, en la cintura. El dispositivo permanece colocado durante no menos de 5 días (7 en el estudio que comentamos). Al detectar los movimientos corporales y su intensidad, permite definir los tiempos del ciclo sueño vigilia, la cantidad total de horas diarias destinadas a dormir y la calidad del sueño, al analizar la fragmentación del mismo. Se definió como categoría de duración de sueño de referencia, o normal, a un valor de 7 a 8 horas diarias. Una duración de sueño < 6 horas fue considerada sueño muy corto (SMC), una de 6 a 7 horas sueño corto (SC) y una > 8 horas sueño largo (SL). Se dividió a la medición de la fragmentación del sueño en quintilos, y el quintilo menor (el de menor fragmentación) fue tomado como referencia. En todos los participantes se realizó un Doppler vascular tridimensional para definir la presencia de placas ateroscleróticas en territorio carotídeo y femoral, y se llevó también a cabo una tomografía computada coronaria sin contraste para determinar en cada caso la presencia de calcificación coronaria y el score de Agatston.

Fueron incluidos 3.974 participantes (62,6% hombres), con edad media de  $45,8 \pm 4,3$  años. Solo el 30,7% presentó duración de sueño entre 7 y 8 horas diarias; el 27% presentó SMC, el 38,3% SC y un 4% SL. Los participantes con SMC y SC fueron más añosos, con mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y mayor riesgo a 10 y 30 años estimado por puntaje de Framingham. De igual modo, el quintilo con mayor fragmentación del sueño presentó edad más avanzada, y mayor prevalencia de hipertensión y tabaquismo.

Los participantes con SMC presentaron un exceso de riesgo de 27% ( $p = 0.008$ ) de encontrarse dentro del tercio más alto de carga de placa, y tendencia a tener mayor cantidad de territorios afectados. Esta asociación fue independiente de edad, género, factores de riesgo vascular, educación, estado marital o tendencia a presentar apnea del sueño evaluada por un cuestionario *ad hoc*. Los participantes con mayor fragmentación del sueño presentaron mayor extensión de enfermedad aterosclerótica. Si bien no hubo diferencias entre las distintas categorías de duración de sueño respecto de la ingesta calórica, sí se comprobó en los participantes con SMC mayor ingesta de alcohol, y tanto en estos como en aquellos con SC mayor consumo de cafeína. Lo mismo se verificó entre los sujetos con sueño muy fragmentado. Las personas con SMC presentaron valores más altos de Proteína C Reactiva, si bien la asociación se perdió en el análisis multivariado. No hubo asociación de la duración del sueño con la presencia de calcio coronario. Entre las mujeres, presentar SL se vinculó con mayor carga de placa, no así en los hombres.

*Las razones por las cuales la alteración del sueño se vincula a mayor presencia de enfermedad aterosclerótica son variadas: mayor prevalencia de factores de riesgo, más activación neurohormonal e inflamatoria. Se ha señalado además alteración en los niveles de hormona de crecimiento, y más resistencia a la insulina. Algunos investigadores han remarcado la asociación de*

sueño corto con obesidad. En este reporte se distingue además un mayor consumo de café y alcohol como factores patogénicos. Un punto que nos parece esencial es que esta asociación es independiente de la presencia de apnea obstructiva del sueño, que a su vez tiene relación clara con el incremento del tono simpático, y mayor riesgo de hipertensión arterial, eventos coronarios, insuficiencia cardíaca y arritmia. La vinculación con la presencia de placa, pero no con el score de calcio puede representar simplemente el hallazgo de aterosclerosis en etapa precoz (no olvidemos la edad media de 45 años). Una limitación del estudio es el empleo de actigrafía en vez de polisomnografía, que es el estándar de oro para explorar las alteraciones del sueño, pero no es menos cierto que este método de estudio es más económico, permite entonces estudios con gran cantidad de sujetos, y la buena asociación con los hallazgos polisomnográficos ha sido demostrada.

Ahora bien, ¿qué expresa en realidad un sueño de corta duración? ¿Es resultado de la dotación genética individual? La relación con las alteraciones metabólicas ¿es causal, uni o bidireccional? ¿O revela determinado entorno psíquico y conductual, que así como altera el sueño daña también el endotelio? ¿Son el sueño corto y la enfermedad vascular dos resultados independientes de mayor stress? La relación compleja del sueño con la aterosclerosis es una expresión más de la interacción corazón cerebro, y es mucho lo que resta por comprender. Mientras tanto, y a falta de ensayos aleatorizados, asegurar una buena higiene del sueño y hábitos que propendan a duración adecuada del mismo parece ser un consejo que seguramente no genera daño, y es potencialmente beneficioso.

### La realización de angioplastia coronaria guiada por la medición de reserva fraccional de flujo disminuye el riesgo de eventos en pacientes estables. Un metaanálisis de datos individuales

Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbaek H, Johnson NP, Rothenbuhler M, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 2019;40:180-6. <http://doi.org/c2z8>

En los últimos años la determinación de la reserva fraccional de flujo (FFR por sus siglas en inglés) ha emergido como el estándar de oro para definir el compromiso hemodinámico de las lesiones coronarias intermedias (estenosis de 40-90%) cuando no hay evidencia de isquemia en un test evocador. En el caso de lesiones coronarias estables, si el valor de la FFR es  $\leq 0,80$ , se entiende que la revascularización por catéteres ofrece mejor pronóstico que el tratamiento médico, al considerar un punto final combinado de muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) y necesidad de nueva revascularización. Sin embargo, esa mejoría se ha logrado específicamente en los distintos estudios aleatorizados a expensas de una disminución de la

necesidad de revascularización, sin evidencia clara de reducción de la necesidad de IAM o muerte. Siendo los estudios que comparan la revascularización guiada por FFR con el tratamiento médico estudios abiertos, es posible que se indique más frecuentemente revascularización si aparecen síntomas en pacientes de la rama tratamiento médico, esto es que podría haber un sesgo a favor de la rama FFR al considerar la necesidad de nueva revascularización como punto final. La duda que persiste es si una estrategia guiada por FFR puede efectivamente reducir la incidencia de muerte o IAM.

Para responder esta pregunta se llevó a cabo un metaanálisis de datos individuales considerando los 3 grandes estudios que compararon 2 estrategias, angioplastia coronaria guiada por FFR vs. tratamiento médico, en pacientes hemodinámicamente estables con lesiones estables. Los tres estudios fueron FAME 2, que incluyó pacientes coronarios crónicos; y DANAMI-3-PRIMULTI y Compare Acute, que incluyeron pacientes con IAM con elevación del segmento ST, en los que tras haberse tratado la lesión inestable responsable del IAM, se evaluó el resto del árbol coronario, y en el caso de detectarse otras lesiones estables, se los adjudicó aleatoriamente a angioplastia guiada por FFR o tratamiento médico. En total fueron considerados 2.400 pacientes, 1.056 de ellos adjudicados a angioplastia guiada por FFR. No hubo diferencia en las características basales entre ambas estrategias. En el estudio FAME 2 todos los pacientes tenían FFR  $\leq 0,80$ . En cambio, hubo en DANAMI 3 PRIMULTI un 31% de pacientes con FFR negativa en todas las lesiones, y un 49% de pacientes en la misma situación en Compare Acute.

En un seguimiento mediano de 35 meses, hubo en la rama guiada por FFR un 28% de reducción en la incidencia de muerte cardíaca o IAM (HR 0,72; IC 95% 0, 54-0,96,  $p = 0,02$ ). La incidencia estimada a 5 años fue 16,4% con tratamiento médico y 10,3% en la rama guiada por FFR. La diferencia radicó específicamente en una menor incidencia de IAM (HR 0,70; IC 95% 0,51-0,97), sin que hubiera diferencia en la incidencia de muerte cardiovascular o mortalidad de todas las causas. El beneficio fue manifiesto en los pacientes en los que había al menos una lesión con FFR  $\leq 0,80$ , esto es en aquellos en los que la determinación llevó a la realización de angioplastia coronaria. No hubo diferencia según el cuadro de presentación (estable vs. IAM). Se verificó con la estrategia guiada por FFR un exceso de riesgo no significativo del punto final en los primeros 7 días tras haberse llevado a cabo el procedimiento (HR 1,94; IC 95% 0,84-4,42), seguido por una reducción notable del mismo a partir del día 8 (HR 0,62; IC 0,46-0,85). Esta interacción entre el tratamiento y la incidencia del punto final fue definida básicamente por el riesgo de IAM, más alto con la estrategia invasiva en la primera semana y más bajo luego de la misma.

Tras el fracaso de una serie de ensayos clínicos para demostrar que en lesiones estables una conducta invasiva puede reducir un punto final duro (muerte o

IAM), este metaanálisis sugiere que en realidad es así. Una serie de consideraciones deben formularse para poder comprender mejor el hallazgo. En principio, cada uno de los estudios anteriores tuvo, por la cantidad de pacientes incluidos, escaso poder para detectar un efecto significativo (poder de aproximadamente 25% para detectar una reducción del 30% en un punto final combinado de muerte o IAM). En virtud de la cantidad de pacientes considerados, este metaanálisis tuvo un poder mucho mayor, del orden de 65%. En segundo lugar, muchos de los estudios anteriores se llevaron a cabo con implante de stents metálicos, y no liberadores de droga como los considerados en este metaanálisis. Por otra parte, y este es un dato no menor, en muchos de dichos estudios la conducta se decidió en base a hallazgos angiográficos, sin una guía por FFR. Y, por último, incluso en estudios con FFR, hubo elevada proporción de pacientes en quienes pese a que todas las lesiones eran FFR negativas la angioplastia se llevó a cabo igualmente. El último estudio de estas características es el ORBITA, con un 29% de pacientes con lesiones de estas características.

En el metaanálisis que presentamos, la reducción de riesgo fue de 28%, básicamente por reducción de riesgo de IAM. Pero si se considera a los casos en que la angioplastia se llevó a cabo por la presencia de una lesión con  $FFR \leq 0,80$ , la reducción de riesgo crece a 38%. Este parece ser el grupo de pacientes en quienes es posible esperar ventaja con un abordaje invasivo: angioplastia definida por el hallazgo de FFR disminuida, expresando una lesión que impone verdadero compromiso al territorio que riega la arteria comprometida. No deja de ser importante tener en cuenta que en los primeros 7 días la realización del procedimiento impone mayor riesgo que seguir con tratamiento médico (algo similar a lo que sucede cuando en pacientes estables se compara cirugía cardíaca con medicación, y el riesgo es mayor en el curso del primer mes con el tratamiento invasivo). Y un detalle a tener en cuenta es la administración más frecuente de doble antiagregación en la rama de pacientes sometidos a FFR, 99% vs. 82%, que puede haber contribuido a la diferente evolución. Un estudio aleatorizado actualmente en curso, ISCHEMIA, echará sin duda más luz sobre el tema.

### Un metaanálisis de aspirina en prevención primaria. ¿Será el definitivo?

Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277-87. <http://doi.org/gft2vs>

El empleo de aspirina en prevención secundaria de eventos cardio y cerebrovasculares es indiscutido. En cambio, en prevención primaria los datos son controversiales, en cuanto a si es posible lograr un balance favorable entre la prevención de eventos isquémicos y la incidencia de sangrado atribuible a la medicación. Un metaanálisis de 2009 con 95.000 pacientes estableció

una reducción relativa de un punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio y ACV del orden de 12%, a expensas de un aumento del riesgo de sangrado del 30%. Otro metaanálisis de 2012, con más de 100.000 pacientes confirmó la reducción de eventos, sobre todo de IAM, pero nuevamente con un aumento significativo del sangrado. Las indicaciones de las guías de tratamiento no son uniformes. Recientemente el estudio ARRIVE, en pacientes con riesgo estimado de eventos a 10 años entre 10 y 20% (si bien la incidencia real fue inferior al 10%) no pudo demostrar reducción significativa de eventos isquémicos, y sí mayor incidencia de eventos hemorrágicos. En la misma línea, en el estudio ASCEND en pacientes diabéticos el empleo de aspirina en prevención primaria evidenció reducción de eventos cardio y cerebrovasculares pero un incremento similar en episodios de sangrado. En el estudio ASPREE el empleo de aspirina en pacientes de 70 o más años ( $\geq 65$  años si se trataba de negros o hispanos) en prevención primaria se asoció a igual incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio fatal o no fatal, accidente cerebrovascular fatal o no) que en la rama placebo. Hubo exceso de riesgo de sangrado mayor y de mortalidad de todas las causas con el uso de aspirina, fundamentalmente por aumento de riesgo de muerte debida a cáncer.

Conocemos ahora los resultados de un nuevo metaanálisis que incorporó los resultados de los estudios citados a la información ya conocida. En total consideró 13 estudios aleatorizados, con un total de 164.225 participantes (47,2% hombres) en un seguimiento mediano de 5 años. Nueve de los estudios fueron doble ciego controlados con placebo, y cuatro, estudios abiertos donde el comparador fue el no uso de aspirina.

El punto final primario fue un combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal. La incidencia anual del mismo fue 5,7‰ en la rama aspirina y 6,1‰ en el control, con un HR 0,89 (IC 95% 0,84-0,95), y un número necesario a tratar (NNT) de 265 pacientes para prevenir un evento mayor. El uso de aspirina no se asoció a reducción de la mortalidad cardiovascular o por todas las causas. Hubo sí con aspirina reducción de IAM (HR 0,85, con un NNT de 361) y de ACV isquémico (HR 0,81, con NNT de 540), pero no de ACV de todas las causas. Paralelamente el empleo de aspirina incrementó el riesgo anual de sangrado mayor: 2,3 ‰ vs 1,6 ‰ en el control (HR 1,43; IC 95% 1,30-1,56). El número necesario para dañar (NND), esto es para generar un exceso de un sangrado mayor fue 210. El riesgo de ACV hemorrágico fue mayor con aspirina (HR 1,34, NND 927), así como el de sangrado gastrointestinal (HR 1,56, NND 334). En los estudios donde el riesgo calculado de eventos mayores a 10 años fue  $< 10\%$ , el uso de aspirina se asoció a reducción del punto final combinado con un NNT de 297 pacientes; en aquellos en que el riesgo estimado fue  $\geq 10\%$  también la aspirina se asoció a reducción del punto final combinado, con un NNT de 196. En ambas poblaciones la aspirina aumentó el riesgo de sangrado mayor, con NND de 249

y 152, respectivamente. Entre los pacientes diabéticos también hubo equilibrio entre el NNT para disminuir un evento mayor (153) y el NND para generar exceso de un sangrado mayor (121). No se pudo demostrar exceso de riesgo de incidencia de cáncer o muerte por dicha causa.

*Otro metaanálisis de aspirina en prevención primaria, y van... Sin embargo, era ineludible que apareciera, tras conocerse el año pasado tres estudios de significación sobre el tema. Disponemos entonces de datos recientes, con una cuantificación más precisa del beneficio y daño esperables, sin que cambien el concepto previo: un equilibrio casi perfecto entre uno y otro, con lo cual la decisión seguirá siendo, como hasta ahora, individual. Tal vez en pacientes con gran carga de factores de riesgo y poco propensos a sangrar la aspirina encuentre su lugar en la prevención primaria. Lo que es claro es que no puede postularse su uso como una estrategia extendida. Quizás el dato de mayor trascendencia sea que la aspirina aparece desligada de la incidencia de cáncer: ni la disminuye, como sostenían estudios previos, ni la aumenta, como sugería el estudio ASPREE.*

### Un nuevo concepto en insuficiencia cardíaca: la existencia de endotipos

Tromp J, Ouwerkerk W, Demissei BG, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K et al. Novel endotypes in heart failure: effects on guideline-directed medical therapy. *Eur Heart J* 2018;39:4269-76. <http://doi.org/gd46jc>

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca, como el de cualquier patología, descansa en una serie de recomendaciones, basadas algunas en los resultados de estudios aleatorizados, y la mayoría en consideraciones empíricas. Las guías de tratamiento de las sociedades científicas definen para cada recomendación la fuerza de la misma y el grado de evidencia para formularla. Ahora bien, es claro que no se obtienen en todos los pacientes los mismos resultados aplicando las mismas medidas, por más que sean las sugeridas por las guías. Hay para cada intervención pacientes que responden más o menos, respondedores y no respondedores. Puede atribuirse esa respuesta diferencial a factores diversos: condiciones clínicas basales, la presencia de comorbilidades, facilitadores y barreras. El concepto de una medicina personalizada, más allá de las recomendaciones “para todos o para ninguno”, responde a esta realidad.

En esta línea de razonamiento una publicación reciente introduce en insuficiencia cardíaca el concepto de endotipos. Fueron considerados en la misma, pacientes del estudio BIostat-CHF. El mismo incluye 2 cohortes. La de derivación consiste en pacientes con insuficiencia cardíaca de reciente comienzo o progresiva, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq 40\%$  o valores elevados de péptidos natriuréticos (BNP  $> 400$  pg/ml o NT pro BNP  $> 2000$  pg/ml), no tratados, o tratados con  $< 50\%$  de la dosis recomendada

de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o beta bloqueantes (BB), procedentes de 69 centros de 11 países de Europa. La de validación consiste en pacientes con características similares a los anteriores, procedentes de 6 centros de Escocia. Fueron medidos en cada paciente 92 biomarcadores cardiovasculares. Mediante procedimientos estadísticos complejos que incluyen análisis de componente principal, fueron definidos 6 subgrupos de pacientes que presentan patrones de combinación de valores de estos biomarcadores mutuamente excluyentes (*clusters* en inglés). Estos grupos o endotipos fueron definidos en la cohorte de derivación (1.802 pacientes) y confirmada su existencia en la cohorte de validación (813 pacientes).

Los 6 endotipos de la cohorte de derivación presentaron un número de pacientes que osciló entre 80 (endotipo 5) y 435 (endotipo 2). Para cada uno de los endotipos se definió el área bajo la curva ROC de cada uno de los biomarcadores que determinan su existencia, en muchos casos con un valor por debajo de 0,78. El NT pro BNP estuvo entre los 3 biomarcadores de área ROC más alta en 3 de los 6 endotipos. Como se adivinará, la inmensa mayoría de los biomarcadores considerados no forman parte de las determinaciones usuales en la práctica cardiológica. Los pacientes del endotipo 1 fueron los más jóvenes y menos enfermos (predominantemente CF I-II, signos y síntomas leves). Los del endotipo 2, los que presentaron mayor prevalencia de anemia y disfunción renal. Los del endotipo 3 fueron los que presentaron más frecuentemente etiología isquémica. Los del endotipo 4 presentaron los signos y síntomas más graves de insuficiencia cardíaca y los valores más altos de péptidos natriuréticos. Los del endotipo 5 presentaron frecuentemente anemia, y los del endotipo 6 la prevalencia más alta de hipertensión arterial. Al cabo de un seguimiento mediano de 21 meses la incidencia del punto final combinado de muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca fue máxima en el endotipo 4 (48%) y mínima en el endotipo 1 (24%). Ajustando por un puntaje de riesgo clínico que considera variables usuales (edad, nitrógeno ureico, hemoglobina, NT pro BNP y empleo de BB al tiempo de la inclusión) el endotipo 4 siguió siendo el de peor pronóstico para el punto final combinado, y los endotipos 2 y 4 los de mayor mortalidad. En la capacidad de discriminar pronóstico la clasificación en endotipos tuvo en forma global un desempeño peor que el puntaje clínico: áreas bajo la curva de 0,61 y 0,71 respectivamente.

La tasa de aumento de dosis de los IECA fue baja en el endotipo 4, y alta en los endotipos 3 y 6. La tasa de aumento hasta la dosis deseada en el caso de los BB fue baja en el endotipo 6 y alta en los endotipos 1 y 5 tras ajustar por el incremento de los IECA. Pero lo que fue realmente interesante fue la respuesta pronóstica ante el aumento de la dosis de BB en los diferentes endotipos. El incremento de los BB fue beneficioso en el endotipo 6, de efecto neutro en el 5 y perjudicial en el endotipo 2.

*Este estudio es muy interesante desde el punto de vista fisiopatológico: señala que la insuficiencia cardíaca puede adoptar diferentes patrones humorales, que se traducen en patrones de respuesta a la medicación, e incluso en diferente pronóstico. Conocer los valores de estas combinaciones de biomarcadores puede contribuir, entonces, a una mejor caracterización de los pacientes. Pero algunos comentarios podemos hacer que enfrían bastante nuestro entusiasmo inicial. El primero: muchos de los biomarcadores citados están bien lejos de ser accesibles o incluso conocidos (¿quién escuchó alguna vez hablar de la chitoriosidasa 1, la de mayor área ROC para definir al endotipo 5, por ejemplo?). En un medio donde muchas veces es difícil acceder a la medición de péptidos natriuréticos, la construcción de patrones basados en biomarcadores que solo pueden ser medidos en condiciones de un estudio de investigación no tiene valor práctico. En segundo lugar, incluso cuando las determinaciones pudieran llevarse a cabo habría que considerar un análisis de costos, que, suponemos, puede arrojar resultados no muy favorables. Sobre todo si tenemos en cuenta un dato crucial: el área bajo la curva de la clasificación en endotipos es pobre (0,61), e inferior a la del modelo clínico de referencia, construido con variables de consideración habitual.*

*¿Entonces? El concepto de endotipos luce atractivo, pero debe refinarse para darle verdadera utilidad. En el progreso del conocimiento fisiopatológico falta comprender la razón de la asociación de cada unos de estos patrones con la evolución. Modelos que consideraran variables más accesibles y comprensibles serían preferibles. Pero también es cierto que lo que hoy resulta casi inentendible puede ser mañana la base de una nueva forma de entender la etiopatogenia de la enfermedad y de tomar conductas más apropiadas.*

### ¿Cuál es la mejor droga anti anginosa?

#### Una revisión sistemática

Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Pinto F, et al. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. **Eur Heart J** 2019;40:190-4.

En el tratamiento habitual de la angina crónica estable suele recurrirse fundamentalmente al empleo de nitritos, betabloqueantes, y calcio antagonistas. De hecho, los nitritos de acción prolongada comenzaron a ser utilizados con este fin en 1867; en 1964 se introdujo el uso de propanolol y en 1975 el de antagonistas cálcicos. Estas drogas son consideradas como de primera línea

para el tratamiento de la patología. En las últimas décadas otras drogas, rotuladas de segunda línea, se han incorporado al arsenal terapéutico: ivabradina, ranolazina, trimetazidina, nicorandil. Algunas de ellas no están disponibles en nuestro país. Ahora bien, en la era de la Medicina basada en la evidencia, ¿cuál es la evidencia para recomendar alguna de estas drogas sobre otras, y sobre qué base?

Una revisión sistemática reciente pone en entredicho muchos de nuestros supuestos. La búsqueda se centró en estudios aleatorizados publicados en inglés en que se hubieran comparado dos drogas de familias distintas, con un número mínimo de 100 pacientes con angina crónica estable (50 por rama) y un seguimiento mínimo de 1 semana. Como no hay estudios que en este contexto hayan tenido como punto final eventos duros, se consideró el efecto sobre el tiempo de ejercicio. Solo 13 estudios cumplieron con estos criterios, 9 que enrollaron entre 50 y 150 pacientes por grupo (en total 1.611 pacientes), y 4 con más de 150 pacientes por grupo (en total 2.818 pacientes). Solo en un estudio que comparó metoprolol con nifedipina se demostró superioridad del primero respecto de un punto final de tiempo al primer mm. de infradesnivel del segmento ST, pero no respecto del tiempo total de ejercicio. En ninguno de los 12 estudios restantes se demostró tampoco superioridad de alguna droga anti anginosa sobre otra.

*En el contexto de la cardiología basada en la evidencia resulta especialmente llamativo que el tratamiento de una de las patologías más frecuentes y extendidas sea al mismo tiempo terreno fértil para la empiria y la suposición. Consideraciones de orden fisiopatológico y tal vez los años desde su aparición y la costumbre hacen que algunas drogas parezcan superiores a otras, sin demostración clara de fenómenos que justifiquen su preeminencia en el arsenal terapéutico. Esto tampoco significa que debamos desecharlas, o que pasemos automáticamente a preferir otras; pero siempre es bueno saber por qué hacemos lo que hacemos, y sobre qué sustento. Siguen faltando estudios de proporciones en el contexto de la angina crónica estable. Tal vez lo extendido del tratamiento con aspirina, estatinas y revascularización por catéteres o cirugía haga imposible pretender demostrar que en una patología crónica y estable con baja tasa de eventos una droga anti anginosa pueda tener efecto sobre eventos duros. Pero estudios más precisos de orden fisiopatológico considerando los distintos mecanismos involucrados puedan ayudarnos en el futuro a tomar decisiones más acertadas.*