

JORGE THIERER

El valor de las definiciones: un análisis post hoc del estudio ISCHEMIA

Chaitman BR, Alexander KP, Cyr DD, Berger JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al. Myocardial Infarction in the ISCHEMIA Trial: Impact of Different Definitions on Incidence, Prognosis, and Treatment Comparisons. *Circulation*. 2021;143(8):790-804. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047987>

Como recordamos, el estudio ISCHEMIA, (que comentamos en *Rev Argent Cardiol* 2020 vol 88 nro 4) se llevó a cabo en pacientes con coronariopatía estable e isquemia moderada a grave en un test evocador, para definir el efecto de practicar una angiografía y, eventualmente, algún procedimiento de revascularización, en comparación con una estrategia conservadora. Excluyó pacientes con filtrado glomerular < 30 mL/min/1,73 m², con síndrome coronario agudo en los últimos 2 meses, con insuficiencia cardíaca en CF III-IV, con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $< 35\%$, lesión de tronco de coronaria izquierda no protegida $> 50\%$, o con angina inaceptable a pesar de tratamiento médico óptimo. Se realizó una angiotomografía coronaria para excluir a los pacientes con lesión de tronco y a aquellos con coronariopatía no obstructiva. El estudio no se realizó en los pacientes con filtrado glomerular entre 30 y 60 mL/min/1,73 m², y en aquellos con anatomía coronaria ya conocida. Los resultados sirvieron para decidir si los pacientes podían ser incluidos, pero no se dieron a conocer a los médicos tratantes ni los pacientes para no influir en la toma de decisiones. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una estrategia invasiva, basada en angiografía y revascularización en caso de estar indicada (por angioplastia coronaria, ATC, o cirugía de revascularización, CRM), completa y dentro de los 30 días de la asignación aleatoria; o una estrategia conservadora con optimización de terapia farmacológica y modificación del estilo de vida, con estudio angiográfico solo en caso de falla del tratamiento médico. El punto final primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, IAM, hospitalización por angina inestable, hospitalización por insuficiencia cardíaca o paro cardiorrespiratorio resucitado. El punto final secundario fue el compuesto de muerte cardiovascular o IAM. Entre julio de 2012 y enero de 2018, 5179 pacientes fueron asignados en forma aleatoria. La mediana de edad fue 64 años, el 77% eran hombres. El 19% tenía antecedente de IAM. La mediana de FEVI fue del 60%. La isquemia basal era nula o leve en el 12%, moderada en el 33% y grave en el 55%. El 31% de los pacientes tenía lesión de 2 vasos, y un 45% de, al menos, 3 vasos.

La mediana de seguimiento fue de 3,2 años. En la rama invasiva se realizó efectivamente angiografía el 96% de los pacientes, y en el 79% se llevó a cabo algún procedimiento de revascularización (en tres cuartas partes de los casos ATC). En la rama conservadora, se realizó angiografía el 26% de los pacientes, y en el 21% se llevó a cabo algún procedimiento de revascularización. En tres cuartas partes de los casos, este cruce se produjo antes de que se presentara algún evento del punto final primario.

En el seguimiento, la incidencia del punto final primario fue similar en ambas ramas, con HR 0,93; IC 95% 0,80-1,08. A 6 meses hubo mayor tasa de eventos en la rama invasiva (5,3% vs. 3,4%) con un exceso de 1,9%; pero a aproximadamente 2 años las curvas de incidencia se cruzaron y la rama invasiva comenzó a presentar menor tasa de eventos que la conservadora, llegando a los 5 años a cifras del 16,4% vs. el 18,2%, con un exceso del 1,8% para la rama conservadora. En lo que hace al punto final secundario, los resultados fueron similares, con el 4,8% vs. el 2,9% de eventos para las ramas invasiva y conservadora a 6 meses, pero el 14,2% vs. el 16,5% a 5 años. No hubo diferencias tampoco en la mortalidad de todas las causas. Hubo sí en la rama invasiva a lo largo del estudio más internaciones por insuficiencia cardíaca (HR 2,23, IC 95% 1,38-3,61) y menos por angina inestable (HR 0,50, IC 95% 0,27-0,91). No hubo interacción del tratamiento con la gravedad de la isquemia, la diabetes o el número de vasos.

Acaba de publicarse un análisis del estudio ISCHEMIA que profundiza en los resultados de acuerdo con la definición de IAM empleada. Para diagnosticar IAM peri-procedimiento (tipos 4 a y 5) se consideró una *definición primaria* basada en el dosaje de CPK MB y una *secundaria* que tomó en cuenta la elevación de troponina cardíaca (Tnc). Se requirieron valores > 5 veces el límite superior normal en caso de ATC, > 10 veces en caso de CRM. A ello debían sumarse cambios en el ECG y evidencia angiográfica dentro de las 48 horas del procedimiento. Pero si no había ninguna manifestación clínica o ECG, los valores requeridos de biomarcadores para diagnosticar IAM peri-procedimiento fueron mucho mayores: un valor > 10 veces el límite superior normal para la CPK MB y > 70 veces para la Tnc en el caso de una ATC; y elevaciones > 15 y > 100 veces el límite superior normal en el caso de la CRM. El IAM no vinculado al procedimiento fue aquel que ocurrió más allá de las 48 horas, y correspondió a los tipos 1,2, 4b y 4c de la tercera definición de IAM. Para diagnosticar IAM peri-procedimiento se prefirió la CPK MB, y se recurrió a la Tnc de no estar aquella

disponible; la situación fue la inversa en el caso del IAM no vinculado al procedimiento.

Empleando la definición primaria (basada en la CPK MB) presentó IAM el 8,6% (n = 443) de los pacientes, peri-procedimiento en el 20,1% de los casos; empleando la definición secundaria, presentó IAM el 11, 5% (n = 593), peri-procedimiento en el 40,6% de los casos. Lo interesante reside en la diferente incidencia de IAM de acuerdo con la definición empleada. Tomando en cuenta la definición primaria, hubo más IAM en la rama conservadora (8,9% vs 8,1% en la rama invasiva); tomando en cuenta la secundaria ocurrió lo contrario (9,6% vs 13,2% en la rama invasiva). En cada caso, la incidencia acumulada de IAM tipo 1 en el seguimiento fue menor claramente en la rama invasiva que en la conservadora (35,7% vs 63,1% del total de los IAM con la definición primaria; 21,6% vs 60,4% con la secundaria), independientemente del procedimiento de revascularización empleado. Por el contrario, fue mayor la incidencia de IAM peri-procedimiento en la rama invasiva (32,9% vs 8,6 % del total de los IAM con la definición primaria, 60,4% vs 13,6% con la secundaria). Considerando la definición primaria no hubo, como dijimos, diferencia en la incidencia del punto final primario a 5 años entre ambas ramas; pero, considerando la definición secundaria, la incidencia fue menor en la rama conservadora, por la mayor incidencia de IAM peri-procedimiento. La diferencia en la incidencia del punto final primario y secundario en los primeros 6 meses reposó específicamente en la mayor incidencia del IAM peri-procedimiento. Es más, cuando se utilizó la definición secundaria de IAM la incidencia del punto final primario fue del 10,2% en la rama invasiva y del 3,7% en la conservadora. A lo largo del seguimiento la rama invasiva presentó un HR ajustado para IAM peri-procedimiento de 2,98 (IC 95% 1,87-4,74) y para IAM espontáneo de 0,67 (0,53-0,83). En el análisis de sobrevida el IAM peri-procedimiento no fue predictor de mortalidad cardiovascular o de todas las causas; en cambio el IAM tipo 1 fue un fuerte predictor de mortalidad cardiovascular (HR entre 3 y 4 con ambas definiciones de IAM) y mortalidad de todas las causas (HR entre 2 y 3 con ambas definiciones) en todos los casos con $p < 0.001$.

Este análisis pone de manifiesto nuevamente la importancia crucial de las definiciones, y por qué hay que ser estricto a la hora de formularlas, analizar los resultados y sacar conclusiones. Con la definición primaria, basada en la CPK MB, y menos sensible, no hay diferencia en el punto final primario; con la secundaria, al aumentar la incidencia de IAM peri-procedimiento, surge lógicamente una diferencia a favor de la rama conservadora. Es interesante también reparar en los mensajes que implícitamente se desprenden de los distintos análisis. Esta publicación hace hincapié en que, con la estrategia conservadora, el IAM tipo 1 es mucho más frecuente, y es justamente el que se asocia a mayor mortalidad. En principio podemos interrogarnos por la causa de la reducción de la incidencia de este tipo de

IAM con la estrategia invasiva. La reducción ¿se debe al procedimiento en sí, a la doble antiagregación, a causas desconocidas? Al respecto, se ha postulado que en el caso de la CRM la revascularización completa distal a las lesiones significativas puede aliviar las consecuencias de un futuro accidente de placa en el sector puenteado, llevando a IAM más pequeños, o que incluso pueden pasar desapercibidos; a su vez la realización de una ATC implica el empleo de doble antiagregación o de antiagregantes individuales potentes, lo cual se traduce no solo en reducción de trombosis del stent en el vaso tratado, sino, también, en reducción de los fenómenos trombóticos en el resto de la circulación coronaria. La explicación, sin embargo, dista de conformarnos completamente, mecanismos no considerados deben jugar un rol. Respecto de la mortalidad aparejada, es claro que los IAM peri-procedimiento son IAM controlados, secundarios en general a eventos como disección, oclusiones temporarias, etc., que ocurren en el ámbito en que se realizó la intervención y pueden ser tratados en el momento. Los IAM tipo 1, en cambio, responden a mecanismos diferentes; en ellos la trombosis coronaria juega un rol preponderante; ocurren fuera del hospital; la posibilidad de tratamiento inmediato es menor, son más extensos, etc. Todo ello puede explicar su mayor mortalidad. Pero lo que queremos remarcar es que, si nos atuviéramos a que la estrategia invasiva se asocia a menos IAM tipo 1, que es el que se asocia a mayor mortalidad, el pronóstico con esta estrategia debiera haber sido superior.....y sin embargo no fue así. La mortalidad fue similar en ambas ramas. Indudablemente el pronóstico en el seguimiento no depende solo de la incidencia de IAM, o de su tipo. Otro tipo de complicaciones asociadas a la cirugía, la incidencia de sangrado vinculado al procedimiento sea ATC o CRM, son también factores pronósticos. De cualquier manera, el seguimiento fue de poco más de 3 años. Un seguimiento más prolongado puede hacernos pensar más adelante de manera diferente. La realidad es multidimensional, su interpretación correcta, compleja.

¿Debemos optar directamente por la ablación por catéteres en la fibrilación auricular paroxística? Estudio EARLY AF

Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2021;**384**(4):305-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029980>

El tratamiento de elección para la fibrilación auricular (FA) paroxística es, de acuerdo con las guías de práctica, el farmacológico. Las drogas antiarrítmicas tienen, de cualquier manera, eficacia limitada: la tasa de recurrencia es alta, así como la incidencia de efectos adversos. La ablación por catéteres suele reservarse para aquellos casos de FA paroxística sintomática en que el tratamiento farmacológico ha fracasado. En el reciente Congreso AHA 2020 se presentó el estudio

EARLY AF, que se llevó a cabo en 18 centros de Canadá, y cuyos resultados se han publicado. Incluyó pacientes que hubieran presentado FA sintomática, y al menos un episodio registrado en un ECG en los 24 meses previos. Se excluyó a aquellos que estuvieran medicados regularmente con drogas antiarrítmicas clase I o III. Los pacientes fueron adjudicados en forma aleatoria y abierta a crío ablación de la FA con aislamiento de venas pulmonares, o tratamiento farmacológico. El mismo quedó a discreción del médico de cabecera, recomendándose en cada caso tratar de alcanzar la máxima dosis recomendada y tolerada sin incidencia de efectos adversos de significación (propafenona en dosis > 300 mg diarios, sotalol > 160 mg diarios, flecainida > 100 mg diarios o dronedarona 800 mg diarios). Todos los pacientes recibieron la inserción de un monitor cardíaco (*loop recorder*) dentro de las 24 horas de haber iniciado el tratamiento con drogas o haber sido sometidos a la ablación. El punto final primario del estudio fue la recurrencia de una taquiarritmia auricular que durara al menos 30 segundos; los primeros 90 días después de la ablación o del tratamiento con drogas fueron considerados período de “blanqueo” y la incidencia de una arritmia durante los mismos no fue considerada; de manera que la aparición de arritmias se tomó en cuenta desde el día 91 hasta el 365. Fueron puntos finales secundarios la aparición de una arritmia auricular sintomática, la carga de arritmia (definida como el porcentaje del tiempo en FA), la calidad de vida y la incidencia de eventos adversos serios. Considerando que la libertad de recurrencia sería del 70% en la rama ablación, y una tasa de pérdida o cruce del 15%, se estimó que 88 eventos serían suficientes para, con poder del 90% y un valor de $p < 0.05$ a 2 colas, demostrar una reducción de eventos del 20% con la terapia invasiva. Ello implicó un número de 149 pacientes por grupo. Se estableció que para poder cruzar de la rama tratamiento médico a la rama ablación debía constatararse la aparición de una FA después del día 90, de severidad suficiente para justificar el procedimiento, y pese a dosis terapéuticas de la droga empleada. Criterios temporales y de severidad similares fueron considerados para justificar el cruce en sentido opuesto.

Entre comienzos de 2017 y fines de 2018 fueron incluidos 154 pacientes en la rama ablación (en 152 se llevó a cabo el procedimiento, con una mediana de duración de 106 minutos) y 149 en la rama tratamiento médico. Los pacientes tenían una edad media de 58 años; el 70% eran hombres y la mediana de episodios mensuales de FA era 3. En el seguimiento 26 pacientes (16,8%) recibieron una droga antiarrítmica por recurrencia de la FA y de ellos 17 fueron a una segunda ablación a una mediana de 21 días. En la rama tratamiento médico 36 pacientes (24,2%) fueron sometidos en el seguimiento a una ablación, a una mediana de 192 días. En el seguimiento a 1 año la incidencia del punto final primario fue 42,9% en la rama ablación, y 67,8% en la rama tratamiento médico (HR 0,48, IC 95% 0,35-0,66, $p < 0.001$). La incidencia de taquiarritmia

auricular sintomática fue, respectivamente, 11% vs. 26,2% (HR 0,39, IC 95% 0,22-0,68); la mediana de carga de FA fue de 0% vs 0,13% y la incidencia de eventos adversos serios 3,2% en la rama ablación (incluyendo 3 casos de parálisis del nervio frénico) vs 4% en la rama tratamiento médico (incluyendo 2 casos de taquicardia con QRS ancho, un síncope y un empeoramiento de insuficiencia cardíaca).

Evidencia reciente sugiere que en pacientes con FA reciente una estrategia de control activo del ritmo es superior al enfoque tradicional. En el estudio EAST AFNET 4, pacientes que tenían FA diagnosticada en el año previo, y diversas combinaciones de edad avanzada, factores de riesgo y antecedentes de eventos embólicos cerebrales, fueron asignados aleatoriamente a control temprano del ritmo o atención habitual. El control temprano del ritmo incluyó el empleo de drogas o la ablación. El punto final primario fue una combinación de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular u hospitalización con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o síndrome coronario agudo; el punto final secundario fue el número de noches en el hospital por año. Fueron aleatorizados 2789 pacientes con mediana de tiempo desde el diagnóstico de FA de 36 días. El ensayo se detuvo después de una mediana de seguimiento de 5,1 años, con una incidencia anual del punto final primario de 3,9 % en la rama control del ritmo, vs, 5% en la rama control (HR 0,79; IC 95% 0,66-0,94). No hubo diferencia en la cantidad de días hospitalizado, y fue mayor la incidencia de eventos adversos graves relacionados con la terapia de control del ritmo (4,9% vs. 1,4%). Es importante señalar que la estrategia de control del ritmo implicó ablación de la FA solo en el 8% de los casos inicialmente y el 19% a 2 años; en el resto se emplearon diversas drogas antiarrítmicas.

Asumido entonces que la estrategia de control de ritmo puede ser superior a la de control de frecuencia, la siguiente pregunta es con qué arma. Hasta acá, las guías postulan que la ventaja de la ablación sobre el tratamiento farmacológico pasa específicamente por mayor alivio sintomático, sin evidencia de reducción de eventos. Por eso es que se reserva la ablación para los casos en que ha fracasado el empleo de drogas. El estudio EARLY AF plantea un inicio agresivo de la terapia por catéteres en pacientes con FA paroxística, sin que las drogas hubieran fallado. En este sentido va un paso delante de la mayor parte de la evidencia disponible y de la recomendación de las guías. Demuestra reducción en la incidencia de eventos de FA, pero con poca diferencia en la carga global de arritmia. No evidencia sin embargo diferencia en la incidencia de eventos serios: no era el punto final primario del estudio, el número de pacientes incluidos era bajo, y el seguimiento corto para pretender tal demostración. Es cierto además que los pacientes incluidos son de relativo buen pronóstico, con baja tasa de comorbilidades (< 10% de pacientes con insuficiencia cardíaca), con un corazón muy poco enfermo (diámetro medio de la aurícula izquierda de 39 mm, fracción de eyección ventricular izquierda prome-

dio de 60%), y con baja carga de FA en la rama control: solo un 0,13% (menos de 2 minutos diarios). Por todo lo expuesto, no parece que sus resultados vayan a cambiar la fuerza y sentido de las recomendaciones, pero abren la puerta para estudios con mayor cantidad de pacientes y seguimiento más prolongado permitan definir cuál es el mejor tratamiento para la FA paroxística, el más ventajoso en términos de evolución de los pacientes y costo efectividad.

Estado actual de la terapia de cesación tabáquica: una revisión sistemática

Patnode CD, Henderson JT, Coppola EL, Melnikow J, Durbin S, Thomas RG. Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA. 2021;325(3):280-98. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23541>**

Diferentes estrategias, desde diversas intervenciones farmacológicas hasta la terapia conductual y el uso de cigarrillo electrónico, se han planteado para abandonar el hábito del tabaquismo. Sin embargo, la proporción de fumadores que las emplean es baja. En 2015 la Fuerza de Tareas de los Servicios Preventivos de Estados Unidos (USPSTF) realizó una revisión sistemática y generó una serie de recomendaciones. Ahora el organismo publica una actualización de la información disponible y las conclusiones que derivan de la misma.

Consideró todas las revisiones sistemáticas con información relevante y no repetida sobre el particular publicadas desde 2014, centradas en población general de fumadores o en subgrupos específicos, y sobre cada una de las intervenciones citadas. Para generar recomendaciones para adultos en general, tras revisar 210 artículos los autores identificaron 32 revisiones primarias, y otras 21 centradas en subgrupos específicos. Fueron formuladas tres preguntas de interés.

La primera, si existe evidencia acerca de reducción de la morbimortalidad con la implementación de estas terapias. Hay un solo estudio aleatorizado, con 1445 pacientes, en el que el empleo de una intervención conductual no generó reducción de la mortalidad total, cardiovascular o cáncer de pulmón en una población de hombres fumadores con alto riesgo para enfermedad respiratoria. ¡Y data de 1978!

La segunda fue si diversas intervenciones se traducen en mayor abstinencia en fumadores activos. Consideró 52 estudios de terapia farmacológica asociada a distintas medidas de soporte conductual vs cuidado usual o mínimo soporte, con un total de 19 488 participantes. Se demostró una incidencia de abandono del hábito a 6 meses de 15,2% promedio con las diversas intervenciones (entre 2% y 50%) vs 8,6% (entre 0% y 36%) en la rama control (RR 1,83, IC 95% 1,68-1,98). Con otro tipo de diseño, hubo estudios en los que todos los pacientes recibieron soporte conductual, y fueron adjudicados a diferentes drogas vs placebo o no droga.

En este caso tanto la terapia de reemplazo con nicotina (133 estudios, 64640 participantes, RR 1,55), como el bupropion (46 estudios, 17866 participantes, RR 1,64) y la vareniclina (27 estudios, 12625 participantes, RR 2,24) fueron efectivos. El empleo de doble terapia de reemplazo con nicotina (terapias de acción corta y larga) fue superior a terapia única. Estudios que compararon terapia de reemplazo con nicotina vs bupropion no demostraron diferencia entre ambos; pero la vareniclina fue superior a los dos en comparaciones directas: RR 1,25 vs la terapia con nicotina, RR 1,40 vs bupropion, en ambos casos con $p < 0.05$, aunque en pocos estudios (8 y 6 respectivamente, con poco más de 8000 y 6000 pacientes). Las diferencias absolutas en el abandono del hábito promediaron el 6,4% para la terapia de reemplazo con nicotina, el 8,2% para bupropion y 14,5% para vareniclina. El consejo de médicos (RR 1,76) o enfermeras (RR1,29) así como la participación en grupos, llamados telefónicos, intervenciones vía Internet, también mostraron efecto positivo a corto plazo. Hubo falta de beneficio claro para la acupuntura, el ejercicio, la hipnosis, la determinación del riesgo biomédico, etc. No se evidenció diferencia de efecto en subgrupos específicos. Cinco estudios, con un número total de 3117 participantes, evaluaron el empleo del cigarrillo electrónico. El tipo de cigarrillo, el contenido de nicotina, la cointervención (nada, soporte conductual, terapia de reemplazo con nicotina) y el diseño, variaron entre los estudios, tornando los hallazgos variados (éxito o no) e inconsistentes.

La tercera pregunta fue si alguna de las drogas citadas se asocia a un incremento significativo del riesgo cardiovascular o neurológico. No hubo evidencia de mayor riesgo que el comparador en 9 revisiones sistemáticas. En conclusión, existe una fuerte evidencia de que una variedad de fármacos e intervenciones conductuales, tanto individualmente como en combinación, son eficaces para aumentar el abandono del hábito de fumar en adultos. Datos sobre la eficacia y seguridad de los cigarrillos electrónicos son limitados, y los resultados son inconsistentes.

Un capítulo especial se reservó para las mujeres embarazadas. La evidencia sugiere que en ellas las intervenciones conductuales son efectivas para dejar de fumar, pero los datos sobre el uso de la farmacoterapia son limitados. No hay evidencia firme sobre los efectos sobre el estado de salud.

La evidencia sobre el efecto nocivo del hábito tabáquico es abrumadora e incontrastable. Al respecto, quisieramos recordar un metaanálisis que comentamos en Rev Argent Cardiol 2018; vol. 86, nro. 1. El mismo se basó en 55 publicaciones (141 cohortes, más de 5 millones de personas incluidas). El RR de enfermedad coronaria en hombres, para aquellos que fumaban 1 cigarrillo fue 1,48; para los que fumaban 5 fue 1,58 y para los que fumaban 20 fue 2,04. Fumar un cigarrillo diario implicó una mediana de 46% del riesgo que trae aparejado fumar 20; y fumar 5, una mediana del 57% del riesgo que implica fumar 20. En los estudios

que informaron el riesgo en mujeres, fumar 1, 5 o 20 cigarrillos diarios representó un RR 1,57, 1,76 y 2,84 respectivamente. El riesgo de fumar 1 o 5 cigarrillos fue el 31% y el 46% del riesgo que implica fumar 20 cigarrillos por día. En los estudios que no discriminaron riesgo en hombres y mujeres, el consumo de 1 o 5 cigarrillos diarios representó el 53% y el 61% del riesgo que supone fumar 20 cigarrillos respectivamente. No pareciera entonces haber dudas sobre lo imperativo de dejar de fumar. Y, para lograrlo, es claro que implementar diversas estrategias, entrega mejores resultados que no hacerlo. En este sentido la revisión sistemática que presentamos hace hincapié en la utilidad de las mismas, sin que quede claro dosis o esquemas preferibles, aunque pareciera evidenciarse en la comparación específica entre drogas cierta ventaja para la vareniclina. Lo cierto es que, de cualquier manera, por lo variopinto de las intervenciones, la diversidad de opciones y sus respectivas combinaciones, pareciera difícil establecer superioridades claras, y tal vez pueda pensarse en la elección de una estrategia ajustada a características y preferencias de los pacientes. Pero, y en esto quisiéramos detenernos, lamentablemente lograr que se abandone el hábito no parece una empresa sencilla. En todos los estudios considerados participaron aquellos fumadores que, al menos, tenían cierto interés en dejar de hacerlo. Quedó fuera número considerable de fumadores que posponen el tema “para más adelante”. Y, aun así, con los que podríamos suponer a priori más motivados, la tasa de abandono promedio fue solo del 15%. Es frecuente que finalmente el fumador asuma la abstinencia cuando deviene paciente: cuando se infarta, cuando debe ser sometido a una cirugía de revascularización, cuando comienza con insuficiencia cardíaca. Y entonces ya es tarde. Aguardar a enfermarse no parece la mejor estrategia para dejar de fumar. Mucho camino debe recorrerse; medidas y políticas que excedan el caso individual son imprescindibles si se esperan resultados concretos para disminuir el riesgo atribuible al tabaquismo. Como con otras adicciones, si se busca reducir el número de afectados, lo mejor parece sin duda conseguir que no se inicien.

Dos estudios con sotagliflozina: suspensión precoz, sabor a poco

Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>

Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(2):129-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>

Hemos asistido en los últimos años a la publicación de diversos estudios con gliflozinas en el contexto, primero

de la diabetes, luego de la insuficiencia cardíaca (ICC) y la insuficiencia renal, en pacientes con y sin diabetes. En algunos se ha verificado reducción de la mortalidad de todas las causas, en otros de la mortalidad cardiovascular, en todos de la hospitalización por ICC y de la progresión de la disfunción renal. Los estudios se han llevado a cabo con empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, ertugliflozina. Todas ellas bloquean al cotransportador sodio glucosa 2, SGLT2, presente en el riñón, y aumentan por ende la excreción renal de sodio y glucosa. Se suman ahora al cuerpo de evidencia 2 estudios con otro agente de la familia, la sotagliflozina, que amén de ser inhibidor del cotransportador sodio glucosa 2, inhibe también al cotransportador sodio glucosa 1, SGLT1, presente en el intestino, por lo cual a la excreción renal suma la excreción intestinal de glucosa y sodio. Debe por otra parte recordarse que el SGLT1, a diferencia del SGLT2, se encuentra en miocardio, por lo cual podría especularse con una ventaja adicional al emplear sotagliflozina.

El estudio SOLOIST se realizó en pacientes con diabetes tipo 2, internados por un cuadro de ICC. Excluyó a pacientes con ICC terminal, internación reciente por cuadro coronario agudo o procedimiento de revascularización o filtrado glomerular < 30 mL/min/1,73 m². Debían encontrarse estables, con tensión arterial sistólica de al menos 100 mm Hg, sin necesidad de inotrópicos o vasodilatadores endovenosos (excepto nitratos) y con tratamiento diurético oral. Debían tener un valor de BNP ≥ 150 pg./mL o de NT pro BNP ≥ 600 pg./mL (≥ 450 pg./mL y 1800 pg./mL respectivamente en el caso de fibrilación auricular). Los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente y en forma estratificada según la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < o $\geq 50\%$, a sotagliflozina (primero 200 mg, y, de ser bien tolerados, 400 mg diarios) o placebo, durante la internación o dentro de los 3 días del alta. El punto final primario del estudio fue inicialmente un combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Se estimó que 947 eventos en los pacientes con FEVI < 50% darían al estudio un poder de 85% para detectar en ese grupo una reducción del 19%, con $p < 0.05$. De igual modo, serían necesarios 1341 eventos para tener el mismo poder para detectar una reducción similar en el grupo total. Ello implicaba incluir más de 4000 pacientes. Pero en marzo de 2020, cuando habían sido incluidos 1222 pacientes (solo 256 con FEVI $\geq 50\%$), el espónsor decidió retirar el apoyo. Ello implicó una notable pérdida de poder estadístico y llevó a cambiar el punto final primario a un combinado de la incidencia de muerte cardiovascular, internaciones por insuficiencia cardíaca y visitas urgentes a guardia (las primeras y las sucesivas). La mediana de edad fue 70 años, un tercio eran mujeres; la mediana de FEVI fue 35% (casi el 80% tenía FEVI < 50%), y la de hemoglobina glicosilada 7,1%. El 49% inició el tratamiento el tratamiento prealta y el 51% restante en una mediana de 2 días luego del mismo. Más del 90% de los pacientes estaba tratado con inhibidores

o antagonistas del sistema renina angiotensina (incluyendo sacubitril valsartán en casi el 17%), y otro tanto con betabloqueantes. Más del 60% recibía un antiandosterónico.

La mediana de seguimiento fue de poco más de 9 meses. La incidencia anual del nuevo punto final primario combinado fue 51% en la rama sotagliflozina y 76,3% en el placebo (HR 0,67, IC 95% 0,52-0,85, $p < 0.001$). Al considerar solo muerte cardiovascular y el total de las internaciones por ICC, dejando de lado las visitas a guardia, el resultado fue similar: HR 0,68, IC 95% 0,53-0,88. No hubo interacción con la FEVI. No se pudo demostrar reducción de la muerte cardiovascular ni de la muerte total. Los efectos adversos más frecuentes con el uso de sotagliflozina fueron hipotensión y diarrea, todos en orden del 6%. La incidencia de hipoglucemia fue del 1,5%, frente a 0,3% en el placebo.

El estudio SCORED se centró en pacientes mayores de 18 años, con diabetes tipo 2, insuficiencia renal crónica (filtrado glomerular entre 25 y 60 mL/min/1,73m²) y factores de riesgo cardiovascular adicionales (en cualquiera un factor de riesgo mayor, y en los mayores de 55 años, al menos dos menores). Inicialmente el estudio planteó dos puntos finales coprimarios: eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM, incluyendo muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular no fatales), y un compuesto de muerte cardiovascular y hospitalización por ICC. Se diseñó con el objeto de demostrar no inferioridad para el primer punto final primario (con un extremo superior del IC 95% del HR que no debía superar 1,3), y superioridad para el segundo. Como en el caso del estudio SOLOIST los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente a sotagliflozina o placebo. Se estimó que, para 10500 pacientes incluidos, serían necesarios 1189 eventos del primer punto final primario y 844 del segundo para cumplir con los objetivos del estudio. Cuando habían sido incluidos 10584 pacientes aconteció lo que ya comentamos respecto de SOLOIST: el espónsor retiró el apoyo económico. Ello obligó a acortar los tiempos y a adoptar la misma estrategia que en SOLOIST: considerar como punto final un combinado de muerte cardiovascular, y todas las internaciones por ICC y visitas urgentes a guardia.

La mediana de edad fue 69 años, casi el 45% eran mujeres. La mediana de hemoglobina glicosilada fue 8,3%, la de filtrado glomerular 44,5 mL/min/1,73m²; la mediana de índice albúmina creatinina urinaria fue 74 mg/g; un tercio de los pacientes tenía microalbuminuria (índice entre 30 y < 300 mg/g) y otro tanto macroalbuminuria (índice ≥ 300 mg/g). Un 20% de los pacientes tenía FEVI $\leq 40\%$ o había sido hospitalizado por ICC en los últimos 2 años. El 64% recibía insulina, el 55% metformina. En seguimiento mediano de 16 meses la incidencia del punto final primario modificado fue 5,6% en la rama sotagliflozina y 7,5% en el placebo (HR 0,74, IC 95% 0,63-0,88, $p < 0.001$). El efecto se debió fundamentalmente a la disminución de la combina-

ción de hospitalizaciones por ICC y visitas urgentes a guardia (HR 0,67, IC 95% 0,82) sin poderse demostrar reducción de la muerte cardiovascular o total, ni de un punto final renal (caída sostenida del filtrado, diálisis, trasplante renal). Los eventos adversos más comunes con sotagliflozina fueron la diarrea (8,5%), las infecciones micóticas genitales, la cetoacidosis diabética (0,6%) y la depleción de volumen.

Estos estudios con sotagliflozina confirman lo que es el principal e indiscutible efecto de clase de las gliflozinas, y que ya se manifestó en todo contexto en que fue explorado (pacientes con y sin diabetes, con factores de riesgo, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca o renal establecida): la capacidad de reducir la hospitalización por ICC. Quizás en este sentido, la novedad la aporta el estudio SOLOIST, al centrarse en pacientes peri-internación por ICC, frente a los pacientes "estables" incluidos en los estudios anteriores. Para ser francos, ¿esperábamos en este sentido un resultado diferente? Ahora bien, más allá de este punto final, el resto de los resultados nos deja con sabor a poco. No hay evidencia de reducción de mortalidad total o cardiovascular (como vimos en varios de los estudios comentados en números anteriores), y, ni tan siquiera, evidencia de protección renal (hallazgo tan universal como el de reducción de la hospitalización por ICC, en pacientes con y sin diabetes). Es claro que la suspensión precoz de los estudios influyó en una pérdida notable de poder para demostrar reducción de eventos duros, y de hecho obligó a modificar el punto final primario (situación que siempre motiva discusión, pero que parece justificada para no echar por la borda todo el esfuerzo realizado). En lo que hace a la función renal, también es cierto que inicialmente las gliflozinas generan una caída del filtrado glomerular mayor que el placebo (porque justamente atenúan la hiperfiltración), y que es luego de aproximadamente un año en que el efecto de protección renal se hace manifiesto; por lo que el punto final de protección renal también hubiera requerido un seguimiento más largo que el que pudo instaurarse por razones ajenas a los deseos de los investigadores. La consecuencia es que finalmente los resultados de estos estudios solo consiguen que volvamos nuestra atención a los otros, con las drogas ya comentadas; y que naufrague la esperanza sobre la ventaja eventual de recurrir no solo al bloqueo del SGLT2 renal sino también al SGLT1 intestinal: no se pudo demostrar efecto fuerte sobre puntos finales duros o la función renal, y la incidencia de hipoglucemia y diarrea fue mayor que con los iSGLT2 puros. Algunos autores han señalado que el hecho de que en el estudio SOLOIST no haya habido interacción con la FEVI es un espaldarazo para el uso de gliflozinas en pacientes con FEVI preservada. La escasa cantidad de pacientes con FEVI $\geq 50\%$, solo 256, hace imposible sacar conclusiones definitivas y obliga a esperar los resultados de los estudios con empagliflozina y dapagliflozina en este contexto, actualmente en curso.

Machine learning: una herramienta para amplificar nuestra capacidad de conocer y predecir

D'Ascenzo F, De Filippo O, Gallone G, Mittone G, Deriu MA, Iannaccone M, et al. Machine learning-based prediction of adverse events following an acute coronary syndrome (PRAISE): a modelling study of pooled datasets. *Lancet*. 2021;397(10270):199-207. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32519-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32519-8)

Verdonschot JAJ, Merlo M, Dominguez F, Wang P, Henkens M, Adriaens ME, et al. Phenotypic clustering of dilated cardiomyopathy patients highlights important pathophysiological differences. *Eur Heart J*. 2021;42(2):162-74. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa841>

Los puntajes y reglas de predicción tradicionales se elaboran empleando en general modelos de regresión logística, que implican una relación lineal entre cada variable predictora de las seleccionadas por los investigadores, y el logaritmo natural del OR. En los últimos años se han desarrollado técnicas de inteligencia artificial, capaces de lidiar con gran cantidad de datos, y de encontrar entre distintas variables relaciones insospechadas en una aproximación tradicional, al considerar además de las relaciones lineales, relaciones no lineales entre variables predictoras, y de ellas con la variable respuesta. Entre estas técnicas se cuenta el "machine learning" o aprendizaje automático. El aprendizaje automático se centra en la construcción de sistemas automatizados de decisión clínica que ayudan a los médicos a realizar predicciones más precisas, en lugar de sistemas sencillos de puntuación estimada. El aprendizaje automático se puede clasificar en 3 tipos de aprendizaje: supervisado; sin supervisión, y refuerzo. En el aprendizaje supervisado, los algoritmos utilizan un conjunto de datos etiquetado por humanos para predecir un resultado conocido. El aprendizaje supervisado es ideal para problemas de clasificación y regresión, pero requiere gran cantidad de datos y mucho tiempo porque los datos tienen que ser etiquetados. El aprendizaje no supervisado busca identificar nuevos mecanismos, genotipos o fenotipos de enfermedades a partir de datos ocultos, descubriendo patrones presentes en los datos que pasan inadvertidos al entendimiento humano. Por ejemplo, enseñar a los médicos antes de que vean a los pacientes puede denominarse aprendizaje supervisado; hacer que vean a los pacientes y luego, permitirles aprender de sus errores y elaborar sus propios planes (optimizar) puede denominarse aprendizaje no supervisado. La técnica con refuerzo es un híbrido entre los dos modelos anteriores. La limitación del aprendizaje no supervisado es que el patrón de conglomerados debe corregirse sin sesgos; por lo tanto, el estudio debe ser validado en otras cohortes.

El primero de los estudios que presentamos se refiere a pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA). Como sabemos, los mismos enfrentan en la evolución a 1 año un alto riesgo de eventos isquémicos

y hemorrágicos que condicionan su pronóstico. Parte esencial del tratamiento del SCA es el empleo de doble esquema antiagregante con aspirina y un inhibidor P₂Y₁₂, claramente vinculado con los riesgos citados. Del balance entre ambos riesgos depende la elección del agente antiagregante, y el tiempo de doble antiagregación. Un riesgo alto de eventos isquémicos juega a favor de un tratamiento más intensivo y prolongado; un alto riesgo hemorrágico pone un freno a esta pretensión. Diferentes puntajes pronósticos y reglas de predicción han sido elaborados para favorecer entonces la toma de decisiones, entre ellos los puntajes PARIS y PRECISE DAPT. Pero su capacidad de predicción y discriminación dista de ser ideal.

Un grupo colaborativo italiano ha desarrollado un modelo al que denominó PRAISE, para predecir eventos isquémicos y hemorrágicos en el contexto del SCA. La cohorte de derivación procedió de 2 registros de SCA (BleeMACS, con 15401 pacientes de América, Europa y Asia, tratados con clopidogrel, prasugrel o ticagrelor; y RENAMI, con 4425 pacientes tratados con prasugrel o ticagrelor). La cohorte de validación consideró 3444 pacientes con SCA seguidos a 2 años, procedentes en su gran mayoría de registros italianos, y el resto de otros países europeos. Los puntos finales a predecir en seguimiento a 1 año fueron tres: muerte de todas las causas, infarto agudo de miocardio (IAM) y sangrado mayor (tipo 3 o 5 de la clasificación BARC). Las variables consideradas para edificar los modelos fueron 25: 16 clínicas, incluyendo sexo, edad, factores de riesgo, antecedentes cardiovasculares, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), elevación del segmento ST, función renal y cáncer; 5 del tratamiento farmacológico (betabloqueantes, estatinas, inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina); 2 angiográficas (antagonistas neurohormonales, estatinas, anticoagulantes e inhibidores de la bomba de protones). La cohorte de derivación fue aleatoriamente dividida en una cohorte de entrenamiento (80% de las observaciones) para generar los modelos iniciales, y una de validación interna (con el 20% restante) para realizar el ajuste fino de los mismos. Los modelos fueron validados en la cohorte de validación externa, y a su vez, la cohorte completa (derivación y validación, total de 23720 pacientes) fue nuevamente dividida en una cohorte de entrenamiento (70% de las observaciones) y una de testeo final de los modelos (con el 30% restante). Para cada evento final los puntajes de la cohorte completa fueron divididos en deciles de riesgo, agrupados luego en categorías de bajo, mediano y alto riesgo.

Las cohortes de derivación y validación presentaron características diferentes: la de derivación tenía una edad media 4 años menor (64 vs 68 años), con mayor prevalencia de factores de riesgo, pero mejor FEVI (55% vs 50%). En la cohorte de derivación predominó el uso de clopidogrel, en la de validación el de prasugrel y ticagrelor. En la derivación fue mayor el uso de estatinas y antagonistas neurohormonales. En el seguimiento a 1 año, en la cohorte de derivación la incidencia de

muerte de todas las causas, IAM y sangrado mayor fue 3,3%, 3,1% y 2,8% respectivamente; las cifras correspondientes en la cohorte de validación fueron 1,7%, 1,7% y 0,8%. Los más importantes predictores de eventos fueron en todos los casos la FEVI, la edad y la hemoglobina; a ellos se sumaron en el rango más alto el uso de estatinas para la predicción de muerte de todas las causas, y la función renal para la predicción de IAM y sangrado mayor.

El área bajo la curva ROC para la predicción de muerte total fue, dentro de la cohorte de derivación, en la de entrenamiento 0,91, y en la de validación interna, 0,82; en la de validación externa 0,92. En el caso del IAM 0,88, 0,74 y 0,81; y en el del sangrado mayor, 0,87, 0,70 y 0,76. La incidencia observada de mortalidad de todas las causas fue 0,5% en la categoría de bajo riesgo, 2,9% en la de riesgo moderado y 29,4% en la de riesgo alto; la de IAM 0,7%, 2,8% y 19,4%; la de sangrado mayor 0,6%, 2,6% y 19,6%. A medida que aumentaba el riesgo de sangrado, aumentó paralelamente el de IAM, y viceversa. Así, por ejemplo, entre los pacientes con bajo riesgo de sangrado mayor (el 60% del total) solo el 4% tenía alto riesgo de IAM; entre los pacientes con alto riesgo de sangrado mayor (el 10% del total) el 28% tenía alto riesgo de IAM.

El segundo estudio al que nos vamos a referir se llevó a cabo en pacientes con miocardiopatía dilatada (miocardiopatía de origen no isquémico o valvular). Como sabemos, enfrentamos en estos casos un alto grado de heterogeneidad etiológica, genética, clínica y funcional, y una respuesta variable a la terapéutica. Solo un 40% a 50% de los pacientes presentan remodelado reverso con el empleo de los antagonistas neurohormonales. Definir entonces subgrupos de pacientes con características comunes puede ser útil para elegir en cada caso el tratamiento más efectivo. Nuevamente la inteligencia artificial parece venir en nuestra ayuda. En este estudio fueron seleccionados pacientes con diagnóstico de miocardiopatía dilatada, con FEVI < 50% y ausencia de enfermedad coronaria significativa (lesión >50% en cualquier ramo significativo). La cohorte de derivación consistió en 795 pacientes del Registro de Miocardiopatías de Maastricht, Holanda. Fueron consideradas 47 variables con datos del examen físico, historia clínica, dotación genética, laboratorio, ecocardiograma, ECG Holter, resonancia magnética y biopsia endomiocárdica. Se excluyeron 14 variables porque faltaban datos en más del 25% de los casos, y 5 porque la información que ofrecían era redundante. Quedaron definidas entonces 28 variables, de las cuales el realce tardío con gadolinio en una resonancia magnética nuclear se mantuvo pese a que faltaban datos en casi el 30% de los casos, por su importancia clínica. Mediante el empleo de complejos algoritmos de inteligencia artificial que definieron en forma no supervisada las relaciones entre las variables y los factores principales que permitían agrupar observaciones, fueron determinados 4 fenogrupos mutuamente excluyentes, con características específicas.

El fenogrupos 1 (42% de los pacientes) se caracterizó por deterioro leve a moderado de la función sistólica (FEVI media de 43%), predominio neto de CF I-II (90%), escasa dilatación ventricular y valores bajos de NT pro-BNP. En el otro extremo el fenogrupos 4 (27% de las observaciones) incluyó a pacientes con deterioro marcado de la función sistólica (FEVI media 23%), notable dilatación ventricular, y alta prevalencia de CF III-IV. Los fenogrupos 2 y 3 presentaron una caracterización determinada más allá de su FEVI. El fenogrupos 2 (10% de los pacientes) incluyó predominantemente mujeres, con etiología autoinmune y peor función renal; y el fenogrupos 3 (21% de los pacientes) consistió predominantemente en hombres con alta prevalencia de fibrilación auricular y taquicardia ventricular no sostenida (en ambos casos más del 60%), etiología genética y realce tardío (fibrosis) en la resonancia cardíaca. Desde el punto de vista de los distintos biomarcadores y moléculas involucradas en distintas vías intracelulares, en el fenogrupos 4 fue distintivo el incremento de vías glucolíticas y la disminución en el consumo de ácidos grasos; en el 2 la activación de vías inflamatorias, con mayor expresión de citocinas, y en el 3 la activación de vías profibróticas.

La cohorte de validación incluyó 789 pacientes de 2 cohortes de Madrid, España, y Trieste, Italia. Considerando los 4 fenogrupos derivados de la cohorte holandesa, se verificó en las cohortes italiana y española diferente tasa de eventos graves (arritmia potencialmente fatal, trasplante, asistencia circulatoria y muerte) según el fenogrupos: 1,1% anual en el fenogrupos 1, 4,2% en los fenogrupos 2 y 4, 6,5% en el 3. Tras ajustar por edad, sexo, CF, FEVI, función renal, realce tardío, fibrilación auricular y NT pro-BNP, tomando como referencia al fenogrupos 1, el 2 presentó un HR 2,3 (IC 95% 0,9-5,7), el 4 un HR de 2,6 (IC 95% 1,1-6,2) y el 3 uno de 5,1 (IC 95% 2,3-11,2) para eventos graves.

Frente a la explosión de estudios y publicaciones sobre inteligencia artificial aplicada a la medicina, es imposible no pensar en la analogía con otros momentos en la historia de la misma. Como bien señala el cardiólogo holandés A J Dunning en su libro Hermano Asno, la invención del estetoscopio implicó un salto cualitativo enorme: el médico pasó de escuchar la queja del paciente a escuchar la voz de la enfermedad oculta en su cuerpo. Así, por ejemplo, en el caso de una neumonía, el estetoscopio permitió escucharla; décadas después, los rayos X permitirían verla. Cada uno de nosotros tiene, en su hacer médico diario, y para cada una de las operaciones necesarios, determinada capacidad. Somos en nosotros mismos instrumentos con sensibilidad y especificidad (visual, auditiva, táctil y finalmente intelectual) distintivas para el diagnóstico, pasando por las etapas que aprendimos en nuestra más temprana formación (interrogatorio, inspección, palpación, percusión, auscultación). A ello se suma la interpretación adecuada de cada uno de los métodos diagnósticos que empleamos. Cuando hablamos de la sensibilidad y especificidad de un síntoma o un signo

para una afección determinada, ese valor es el agregado de la sensibilidad y especificidad de los hallazgos de un grupo de médicos para encontrarlo. Aceptado este punto, cualquier instrumento diagnóstico diseñado por el hombre sirve para amplificar su capacidad natural de detección.

Se ha dicho, con justicia, que solo conoce realmente la realidad no quien es capaz de describirla, sino quien puede predecirla. Y agregamos nosotros, quien puede predecirla certeramente. El desarrollo de los primeros modelos predictivos diagnósticos y pronósticos, la generación de puntajes y reglas, representó en su momento un gran avance. Pero la predicción individual es todavía deficitaria. Construimos los modelos con las variables que a priori juzgamos relacionadas con el diagnóstico y el pronóstico, e ignoramos las relaciones entre variables entre las que no intuimos asociación. En este sentido, la inteligencia artificial amplifica nuestra capacidad de desentrañar el presente para diagnosticar, el futuro para pronosticar, como una resonancia magnética nos permite ver lo que está oculto, como la microscopía electrónica pone frente a nosotros lo ultraestructural. El análisis de bases con millones de datos (big data) estructurados y no estructurados, muchas veces apa-

rentemente no relacionados entre sí permite detectar patrones no reconocidos. En este sentido, los dos trabajos que presentamos son muestras a pequeña escala de lo que referimos y constituyen el primer paso hacia la deseada medicina personalizada o de precisión. Es justo reconocer que son modelos limitados por basarse en análisis retrospectivos, con datos que, por ser muchas veces incompletos, obligaron a descartar variables. Por otra parte, debe como frente a cada nueva herramienta, valorarse su capacidad de implementación en la práctica cotidiana, su aceptación por parte de la comunidad médica y su rédito en diferentes contextos. Por ejemplo, el reconocer 4 fenogrupos en el contexto de la cardiopatía dilatada, ¿se traduce en un enfoque diferente en cada caso? ¿Propende a una mayor o menor utilización de determinados recursos, influye en el pronóstico alejado? ¿Podrá recomendarse específicamente el uso de cardiodefibrilador implantable en el fenogrupo 3, de terapia antiinflamatoria en el fenogrupo 2? Por último debemos recordar que, todavía, estos sistemas requieren de la interpretación humana para el etiquetado correcto de los datos y para definir muchas veces entre varios algoritmos el más útil desde el punto de vista clínico.