

JORGE THIERER

**Prediabetes: una condición que no debe ser minimizada**

Honigberg MC, Zekavat SM, Pirruccello JP, Natarajan P, Vaduganathan M. Cardiovascular and Kidney Outcomes Across the Glycemic Spectrum: Insights From the UK Biobank. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:453-64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.004>

En los últimos años (tal vez como consecuencia de la aparición de tratamientos que pueden modificar su historia natural) ha cobrado fuerza la consideración de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como una patología de alto impacto en la salud cardiovascular y global. Existe una alteración previa en el metabolismo de los hidratos de carbono, la denominada prediabetes (PD), que tiene mayor prevalencia y a la que suele soslayarse, cuando en realidad es *per se* un factor pronóstico adverso. Datos observacionales de un estudio británico de grandes proporciones corroboran esta afirmación. El registro UK Biobank es un estudio observacional, prospectivo de cohorte, de base poblacional, llevado a cabo en el Reino Unido, que incorporó más de 500 000 participantes de 40 a 69 años. Al momento de la inclusión se registraron datos sociodemográficos, antecedentes, estilo de vida, medicación; se llevó a cabo examen físico y se tomaron muestras de sangre y orina para análisis de laboratorio. En el análisis que presentamos ahora se exploró la relación entre las alteraciones basales del metabolismo hidrocarbonado (exposición) y la incidencia de enfermedad aterosclerótica (EA), insuficiencia cardíaca (IC) e insuficiencia renal crónica (IRC). La exposición se categorizó como DM2 (por auto reporte, un valor de HbA1c  $\geq$  6,5% y/o el uso de insulina), PD (no auto reporte de DM2, con HbA1c  $\geq$  5,7% y  $<$  6,5%) o normoglucemia (N), en ausencia de auto reporte de DM2 y una HbA1c  $<$  5,7%. Se excluyó a las personas con HbA1c  $>$  15%, y a aquellas que tuvieran DM tipo 1, EA, IC o IRC al momento de la inclusión. El seguimiento se extendió hasta marzo de 2020.

Quedaron definidos 336 709 sujetos, el 82,3% con N, el 13,9% con PD y el 3,8% con DM2. La edad media fue 56,3 años, el 55,4% eran mujeres y la mediana de HbA1c fue 5,36%. Las personas con N fueron más jóvenes; las personas con DM2, aquellos con menor prevalencia de sexo femenino. Al pasar de N a PD, y de esta a DM2, se verificó un incremento progresivo de la tensión arterial sistólica (TAS) y los valores de triglicéridos, el índice albúmina creatinina urinaria y la proteína C reactiva (PCR). Creció también el uso de medicación antihipertensiva e hipolipemiente. La mediana de seguimiento fue de 11,1 años. Durante el mismo presentaron al

menos una de las tres evoluciones de interés el 7,9% de las personas con N, el 13,8% de las personas con PD y el 23,7% de las personas con DM2. La evolución adversa más común fue la EA, con incidencias acumuladas de 5,7%, 10% y 16,8% en N, PD y DM2 respectivamente, seguida por la IRC (2%, 4% y 9,3%) y la IC (1,5%, 2,9% y 5,2%). Solo el 14% de las personas con PD progresaron a DM2 en el seguimiento, y de todos las personas con PD que presentaron alguna evolución adversa, solo el 12,4% había evolucionado a DM2 antes de la misma. En un modelo multivariado ajustado por características basales, medicación y datos de laboratorio, la PD entrañó aumento de riesgo respecto de la N, con HR de 1,11 para EA, 1,08 para IRC y 1,07 para IC, en todos los casos estadísticamente significativos. Lógicamente el riesgo fue mayor en el caso de la DM2, con HR de 1,44, 1,57 y 1,25 respectivamente.

Al tomar en cuenta el valor de HbA1c, un riesgo incrementado para EA se manifestó ya con un valor  $>$  5,4%; para IRC con una HbA1c  $>$  6,2%, pero para IC con un valor  $>$  7%. Por su mayor prevalencia, la PD se asoció a una proporción de riesgo atribuible poblacional mayor que el de la DM2 para EA (8,1% vs 5,9%) e IC (9,9% vs 7,1%). Al excluir a los pacientes con PD que terminaron desarrollando DM2, las cifras tendieron a equipararse.

*En la práctica cotidiana muchas veces pasan desapercibidos o son desjerarquizados valores elevados de glucemia, que debieran llamar nuestra atención, aunque no alcancen a satisfacer el diagnóstico de diabetes. Se asume frente a los mismos una actitud liviana, se hace una rápida indicación de dieta y ejercicio, sin definiciones concretas o explícitas. ¡No hablemos ya de conocer el valor de HbA1c! Y lo cierto es que la PD no es simplemente una condición que deba alertarnos sobre el futuro desarrollo de diabetes, sino que es una entidad en sí misma, que no necesita progresar para ser deletérea. El registro Biobank, de enorme valor epidemiológico, merece algún reparo por ser la población incluida de mayor nivel socioeconómico y más sana que la población británica en general. De hecho, la prevalencia de DM2 es inferior al 4%, bien por debajo de la prevalencia reconocida en distintos países de Europa Occidental. Y, sin embargo, alcanzan los datos para demostrar una prevalencia de PD 4 veces mayor que la de DM2, lo cual explica por qué finalmente la proporción de riesgo atribuible poblacional para EA e IC supera a la de la DM2. Un análisis ulterior señala en este estudio un subgrupo de pacientes con PD de "alto riesgo", en los que la PD coincide con tabaquismo, valores elevados de TAS, colesterol LDL*

y PCR. Y este subgrupo (un 6% del total de PD) tiene un riesgo de eventos similar al de los pacientes con DM2, aun cuando solo un tercio evoluciona a DM2 en el seguimiento.

Diferentes criterios se han empleado para definir PD. No siempre incluyen a la HbA1c. De hecho, los criterios diagnósticos de la OMS o la ADA recurren a la presencia de glucosa alterada en ayunas, o a la intolerancia a la glucosa en un test de sobrecarga oral. En todos los casos, la PD ha implicado un factor pronóstico independiente de eventos cardiovasculares. Un metaanálisis de 53 estudios con más de 1 600 000 pacientes que definió PD a partir de la glucosa alterada en ayunas o la intolerancia a la glucosa demostró exceso de riesgo de eventos coronarios, accidente cerebrovascular y mortalidad de todas las causas, confirmando la trascendencia del diagnóstico a tiempo. Mayor edad, historia familiar de diabetes, sedentarismo y exceso de peso, y también la presencia de otros factores de riesgo deben aumentar nuestra sospecha, y llevarnos a caracterizar más en detalle el metabolismo de los hidratos de carbono. La modificación del estilo de vida, la disminución del consumo de grasas e hidratos de carbono, el descenso de peso y el ejercicio regular han demostrado reducir la incidencia de DM en pacientes con PD. Hay evidencia de efecto beneficioso de la metformina, fundamentalmente para reducir el pasaje a DM, pero más estudios con este y otros agentes son necesarios para terminar de definir su capacidad para disminuir la incidencia de eventos, independientemente de la transición a DM2.

### Estudio EMPEROR Preserved: otra demostración de fuerza de las gliflozinas

Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021. Aug 27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.

En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) ensayos clínicos aleatorizados sucesivos con diferentes antagonistas neurohormonales no fueron exitosos a la hora de demostrar una reducción significativa del punto final primario. Los últimos ejemplos son el estudio TOPCAT con espirolactona, y el estudio PARAGON HF con sacubitril valsartán. En ambos casos hubo en análisis *post hoc* o de subgrupos demostración de efecto beneficioso en los pacientes con FE ventricular izquierda (FEVI) hasta 55% en TOPCAT y hasta 57% en PARAGON HF, específicamente sobre la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC). La demostración en gran cantidad de estudios en el contexto de la diabetes tipo 2, en pacientes con enfermedad vascular establecida o factores de riesgo, acerca del efecto beneficioso de los inhibidores SGLT2 o gliflozinas, específicamente en

lo que hace a la reducción de la HIC y la preservación de la función renal, llevó al desarrollo de estudios con estas drogas en el contexto de la IC, en pacientes con o sin diabetes. Conocimos los estudios DAPA HF con dapagliflozina y EMPEROR Reduced, con empagliflozina, en pacientes con IC y FEVI reducida,  $\leq 40\%$ , y un metaanálisis de ambos que demostró reducción del compuesto de muerte cardiovascular y HIC, del número total de HIC, de la muerte cardiovascular y de todas las causas, y de la progresión del deterioro de la función renal. Estudios similares se llevaron a cabo en la IC con FEVI  $>40\%$ . Acaban de conocerse los resultados del estudio EMPEROR Preserved, con empagliflozina.

Incluyó pacientes en CF II-IV, con un valor de NT pro-BNP  $>300$  pg./mL en ritmo sinusal y  $>900$  pg./mL en fibrilación auricular. Los pacientes debían encontrarse clínicamente estables. Se los adjudicó en forma aleatoria a empagliflozina en dosis de 10 mg diarios, o placebo. El punto final primario fue el compuesto de muerte cardiovascular u HIC. Fueron puntos finales secundarios el total de HIC (la primera y subsiguientes) y la pendiente de caída del filtrado glomerular. Se sometieron a cribaje 11 583 pacientes, de los cuales 5988 fueron finalmente incluidos, 2997 en la rama empagliflozina. La edad media fue 71,8 años; el 45% eran mujeres. La FEVI media fue 54,4%, y el NT pro-BNP promedio 974 pg./mL. El 82% de los pacientes estaba en CF II; el 49% tenía diabetes, el 51% fibrilación auricular y el 50% insuficiencia renal. El filtrado glomerular promedio fue de 60,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. El 86% estaba tratado con diuréticos, el 81% con inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina o sacubitril valsartán, el 86% con betabloqueantes y un 37% con antialdosterónicos.

El seguimiento mediano fue de 26 meses. La incidencia anual del punto final primario fue de 6,9% en la rama empagliflozina y 8,7% en el placebo (HR 0,79; IC95% 0,69-0,90,  $p = 0.0003$ ), sin diferencia según la FEVI ( $<50\%$ ,  $\geq 50\%$ -  $<60\%$ , o  $\geq 60\%$ ). El efecto fue similar en pacientes con y sin diabetes. La reducción se dio a expensas de la HIC (4,3% vs 6%; HR 0,71, IC 95% 0,60-0,83), mientras que no hubo diferencia significativa en la muerte cardiovascular (3,4% vs 3,8%). Respecto de los puntos finales secundarios, hubo con empagliflozina reducción del total de HIC, 407 vs 541 (HR 0,73; IC95% 0,61-0,88); y menor caída del filtrado glomerular, con una diferencia en las pendientes a favor de la droga de 1,36 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> anual. Pese a ello no hubo diferencia en la incidencia de un punto final renal compuesto (caída persistente del filtrado  $\geq 40\%$ , caída del filtrado por debajo de 10-15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, necesidad de diálisis crónica o trasplante renal): 2,1% vs 2,2% anual. De igual forma, no hubo diferencias en la muerte de todas las causas (6,6% vs 6,7% anual). Al final del estudio se verificó con la droga respecto del placebo una reducción de 0,19% en

la HbA1c, una caída de peso de 1,28 kg, de la tensión arterial sistólica de 1,2 mm Hg y un aumento del hematocrito de 2,36%. La reducción del NT pro-BNP fue no significativa en ambas ramas, pero algo mayor con empagliflozina.

La incidencia de eventos adversos no difirió según el tratamiento, pero hubo una incidencia algo mayor de hipotensión (10,4% vs 8,6%) e infecciones urinarias (9,9% vs 8,1%) y genitales (2,2% vs 0,7%). en la rama con tratamiento activo.

Al estudio *EMPEROR Preserved* le cabe el mérito de ser el primero que en pacientes con IC y FEVI >40% logró alcanzar sus objetivos primario y secundarios. Un primer comentario tiene que ver con la definición de la entidad considerada. Hace casi 20 años, el programa *CHARM* consideraba FEVI preservada a un valor >40%. Ese fue el criterio de inclusión en el estudio *CHARM Preserved*. Pero, con el correr de los años, se admitió que el valor de corte para definir ICFEP debía ser mayor. En los estudios *TOPCAT* y *PARAGON HF* el valor de corte para ser incluido fue 45%; y para la clasificación universal de insuficiencia cardíaca conocida este año, la ICFEP se define a partir de una FE de al menos 50%; la FEVI entre 41% y 49% es “ligeramente deprimida” (hasta hace poco se la denominaba “rango medio”). De manera que, si nos atenemos a las definiciones, *EMPEROR Preserved* debiera ser “*Preserved and mildly Reduced*”; por eso, más que de hablar de los efectos en ICFEP, preferimos decir en IC con FEVI >40%. Más allá de esta disquisición, repetimos, por primera vez un estudio demuestra mejoría pronóstica, sin necesidad de análisis subsidiarios. La ganancia pasa fundamentalmente por la reducción de la HIC. Un análisis que no forma parte de la publicación principal señala, aquí sí, la influencia de la FEVI sobre el total de las HIC, con clara reducción por debajo de 60%, y efecto nulo con FEVI ≥60%.

Otro punto que queremos destacar es el efecto sobre la función renal, que repite el hallazgo de *EMPEROR Reduced*. Pero a diferencia de este estudio, no se verifica en *EMPEROR Preserved* repercusión clínica, con reducción del punto final renal combinado, aun cuando el filtrado glomerular basal es similar en ambos ensayos. Y nuevamente viene en nuestra ayuda un análisis posterior, que considera un punto final renal más exigente en el que la caída de filtrado no es 40% sino 50%, y en el que se incluye la muerte de origen renal. En este caso se verifica sí interacción con la FEVI basal, y básicamente los pacientes con FEVI entre 40% y 50% logran sí beneficio con la droga. De manera entonces, que el efecto es homogéneo sobre el punto final primario, pero existe heterogeneidad en los puntos finales secundarios: a medida que aumenta la FEVI el beneficio es menor; ¿representa ello simplemente falta de poder estadístico, o señala pacientes con etiología y fisiopatología diferentes?

*La mortalidad anual de todas las causas de los pacientes con ICFER en DAPA HF y EMPEROR Reduced rondó el 10%, y el 80% fue de causa cardiovascular. En EMPEROR Preserved la mortalidad anual de todas las causas no llegó al 7%, y la de causa cardiovascular es menos del 60% del total. Esto confirma que la evolución de los pacientes en ambas categorías de IC no es exactamente la misma, ni son idénticos los mecanismos involucrados en el pronóstico. ¿Podremos aspirar a disminuir la mortalidad de los pacientes con ICFEP? Hasta acá pareciera que no, cuando se recurre a las mismas armas que en la FEVI deprimida. De cualquier manera, las gliflozinas vuelven a demostrar su utilidad en la insuficiencia cardíaca, y están definitivamente lejos de ser meramente drogas “antidiabéticas”. El estudio DELIVER, con dapagliflozina, también en pacientes con IC y FEVI >40%, podrá confirmar los hallazgos de EMPEROR Preserved y agregar nueva información.*

#### Hacia una terapia corta de doble antiagregación: estudio MASTER DAPT

Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Juni P, Vranckx P et al. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2021 Aug 28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038> 10.1056/NEJMoa2108749.

En pacientes con alto riesgo de sangrado sometidos a angioplastia coronaria con colocación de un *stent* liberador de drogas (DES), existe evidencia acerca de que un mes con doble terapia anti plaquetaria (DAPT) se asocia a menor riesgo de complicaciones hemorrágicas sin que parezca verificarse un exceso de complicaciones isquémicas. Sin embargo, parte de esta evidencia proviene de estudios observacionales, o de estudios aleatorizados en pacientes con bajo riesgo isquémico o hemorrágico. Ello justificó la realización de un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto, MASTER DAPT, en el que pacientes con síndrome coronario agudo o crónico, con alto riesgo de sangrado, sometidos a angioplastia con colocación de un DES con un polímero biodegradable liberador de sirolimus, fueron asignados a DAPT durante un mes vs. un régimen más prolongado, con determinación de eventos isquémicos y hemorrágicos en la evolución.

Los pacientes fueron incluidos si durante el mes siguiente a la angioplastia índice no había acontecido un nuevo evento coronario, trombosis del *stent*, reestenosis sintomática, accidente cerebrovascular o un procedimiento de revascularización que justificara un tratamiento antiagregante prolongado. No debía haber planeado tampoco en el futuro un nuevo procedimiento de revascularización. Los pacientes, bajo DAPT, fueron seleccionados entre 30 y 44 días luego del procedimiento índice, y asignados aleatoriamente a terapia abreviada o estándar. La rama de terapia abre-

viada suspendió inmediatamente la DAPT y continuó con un solo antiagregante hasta el fin del estudio; los pacientes que venían con tratamiento anticoagulante continuaron con un antiagregante hasta el mes 6 post procedimiento. Los pacientes asignados a terapia estándar siguieron con DAPT hasta el mes 6 post procedimiento; si estaban recibiendo anticoagulación siguieron con DAPT hasta el mes post 3 procedimiento, y luego con un solo antiagregante. En todos los casos la terapia antiagregante simple podría consistir indistintamente en aspirina o un inhibidor P2Y<sub>12</sub>. Fueron considerados tres puntos finales: los eventos clínicos adversos netos (una combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o hemorragia mayor), eventos cardíacos o cerebrales (una combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular), y hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante, que ocurriera entre la aleatorización y el día 335 (o sea, hasta el año post procedimiento). Se planeó en forma jerárquica un análisis de no inferioridad para los eventos clínicos adversos netos (el extremo superior del IC 95% para la diferencia de eventos entre la rama abreviada y la estándar no debía alcanzar 3,6%), seguido por un análisis de no inferioridad para los eventos cardíacos o cerebrales (con margen de no inferioridad en un exceso de 2,4%) y luego por un análisis de superioridad para los eventos hemorrágicos (con un IC 95% para la diferencia de incidencia entre ambas ramas cuyo extremo superior no debía tocar el 0%). Se estimó un tamaño de muestra de 4100 pacientes para contar con un poder de 90% para demostrar no inferioridad respecto de los eventos clínicos adversos netos (estimando una incidencia de 12% en cada rama) y eventos cardíacos o cerebrales (estimando 8% en cada rama), así como superioridad para los episodios hemorrágicos (con una estimación de 6,5% en la rama de terapia estándar y 4,2% en la rama de tratamiento abreviado). Se llevó el número a 4300 al estimar una tasa de abandono del 5%. Los análisis de no inferioridad se hicieron con un análisis por protocolo, considerando a aquellos de cada rama que cumplieron con el mismo; el análisis de superioridad, con análisis por intención de tratar.

Un total de 4579 pacientes fueron asignados aleatoriamente, 2295 a la rama terapia abreviada, con una mediana de 34 días desde la angioplastia índice. La edad media fue 76 años, el 69,3% eran hombres. El 33,6% tenía diabetes, el 19,1% insuficiencia renal crónica y el 18,9% insuficiencia cardíaca. El 36,4% de los pacientes estaba anticoagulado, y el 48,3% fue sometido a la angioplastia coronaria en el contexto de un síndrome coronario agudo. En la rama de terapia abreviada el 98% cumplió la indicación de suspender la DAPT a una mediana de 34 días post angioplastia. En la rama de tratamiento estándar el 99,6% continuó

con la DAPT por una mediana de 157 días (193 desde el procedimiento índice). El clopidogrel fue usado como monoterapia en el 53,8% en la rama abreviada, y como componente de la DAPT en el 78,7% en la rama de tratamiento estándar. Hubo seguimiento completo a 335 días en el 99,3% de los pacientes. La incidencia de los eventos clínicos adversos netos fue 7,5% en la trama de terapia abreviada y 7,7% en la estándar, con una diferencia de -0,23% (IC 95% -1,8% a 1,33%,  $p < 0,001$  para no inferioridad). La incidencia de los eventos cardíacos y cerebrales fue 6,1% en la trama de terapia abreviada y 5,9% en la estándar, con una diferencia de 0,11% (IC 95% -1,29% a 1,51%,  $p = 0,001$  para no inferioridad). La incidencia anual de hemorragia mayor o clínicamente relevante fue 6,5% en la rama abreviada y 9,4% en la rama estándar, con una diferencia de -2,8% (IC 95% -4,4% a -1,24%,  $p < 0,001$  para superioridad). No hubo diferencia significativa en la incidencia de ninguno de los componentes individuales de los puntos finales combinados.

*El estudio MASTER DAPT cumple con los tres objetivos que se había planteado: demuestra la no inferioridad de una DAPT corta para la incidencia de eventos adversos isquémicos y hemorrágicos combinados y para la de eventos adversos cardíacos y cerebrales, y la superioridad respecto de la incidencia de eventos hemorrágicos, fundamentalmente por reducción de los sangrados no mayores clínicamente relevantes. Tiene como punto a destacar que seleccionó pacientes con alto riesgo hemorrágico (aquellos en los que una terapia corta podría ofrecer las mayores ventajas en la puja entre isquemia y hemorragia), y con cuadros coronarios tanto agudos (casi la mitad de los casos) como crónicos. Pero algunas dudas sobre la representatividad (ciertos datos del período de cribaje señalan baja inclusión), y que la duración de los tratamientos asignados fuera heterogénea en ambas ramas resta algo de certeza a los hallazgos. El stent con polímero reabsorbible minimiza la posibilidad de complicaciones trombóticas, y por lo tanto los resultados de este estudio no deben ser extrapolados a otro tipo de intervenciones. A ello sumemos que la inclusión de los pacientes se hizo después de haber atravesado exitosamente el primer mes, y de excluir a los que ya habían presentado complicaciones trombóticas de significación. Es interesante remarcar que la incidencia esperada de eventos clínicos adversos y de eventos cardíacos y cerebrales era 12% y 8% respectivamente, pero que la observada rondó 8% y 6%; mientras que la de eventos hemorrágicos fue un 50% mayor que la prevista. Será necesario refinar las estrategias y esperar nuevos estudios para alcanzar conclusiones definitivas, pero la tendencia a acortar los tiempos crece, montada en gran parte en la mejoría en el diseño de los stents, que disminuye la trombogenicidad y permite entonces terapias de doble antiagregación de menor duración.*

## Finerenona en la nefropatía diabética: estudio FIGARO-DKD

Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021 Aug 28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>.

La nefropatía diabética es una entidad que entraña elevada morbimortalidad, más allá del compromiso renal, por el compromiso cardiovascular asociado. En su compleja fisiopatología la activación inflamatoria y la fibrosis tienen un papel fundamental. La finerenona es un antagonista selectivo de los receptores mineralocorticoides, no esteroide, a diferencia de los tradicionales espironolactona y eplerenona.

Conocimos el año pasado los resultados del estudio FIDELIO-DKD, en pacientes con nefropatía diabética, con microalbuminuria (índice albúmina creatinina urinaria entre 30 mg/g y <300 mg/g) con un filtrado glomerular estimado por fórmula CKD Epi entre 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; o macroalbuminuria (índice albúmina creatinina urinaria entre 300 mg/g y 5000 mg/g) con un filtrado glomerular estimado entre 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y <75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. En dicho estudio el empleo de finerenona comparada con placebo se asoció a una reducción significativa de un punto final primario de estirpe renal (un compuesto de una caída sostenida del filtrado glomerular  $\geq 40\%$  en 4 semanas, alcanzar un filtrado glomerular <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la necesidad de diálisis durante al menos 3 meses, trasplante renal o muerte de origen renal). La incidencia anual fue 7,6% vs. 9,1%, con un HR 0,82, IC 95% 0,73-0,93. Hubo además una reducción significativa de un punto final secundario cardiovascular (compuesto de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización por insuficiencia cardíaca), con incidencia anual de 5,1% vs. 5,9%, con HR 0,86 (IC 95% 0,75-0,99). Se vio tendencia a la reducción de cada uno de los componentes del punto final secundario, excepto el accidente cerebrovascular. No se demostró en dicho estudio reducción de la muerte cardiovascular ni de la muerte de todas las causas.

Llegan ahora a nosotros los resultados del estudio FIGARO-DKD, que con el estudio anterior constituye el programa FIDELITY. FIGARO-DKD incluyó pacientes con nefropatía diabética, con microalbuminuria y un filtrado glomerular entre 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, o macroalbuminuria y un filtrado glomerular  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los pacientes debían estar tratados con la máxima dosis tolerada de un inhibidor/antagonista del sistema renina angiotensina que no generara efectos adversos inaceptables, y su potasio plasmático no debía superar 4,8 meq/L. En este estudio se invirtieron los puntos finales respecto del estudio anterior.

El punto final primario fue el compuesto cardiovascular de FIDELIO-DKD, y el secundario el punto final renal del mismo estudio. Se consideró que 976 eventos serían necesarios para demostrar, con poder de 90%, una reducción de 20 % en el punto final primario. Se planteó un objetivo de dosis de 20 mg diarios de finerenona.

Entre 2015 y 2018, tras una fase de *run in* en la que se ajustó la dosis de inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina para lograr la máxima tolerada, y una fase de cribaje, fueron incluidos 7352 pacientes adjudicados aleatoriamente a finerenona o placebo. Su edad media era 64,1 años, el 69,4% eran hombres. La media de tensión arterial sistólica fue 135,8 mm Hg, y la de filtrado glomerular 67,8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. El 61,7% de los pacientes tenía un filtrado  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. El 46,4% tenía microalbuminuria, el 50,7% macroalbuminuria, el resto un índice albúmina creatinina urinaria <30 mg/g. Poco más del 70% estaban tratados con estatinas y el 97,9 % con hipoglucemiantes (insulina el 54,3%, inhibidores SGLT2 el 8,4% y agonistas GLP 1 el 7,5%, si bien el empleo de las 2 últimas creció a 24,2% y 18,8% respectivamente en el curso del estudio). Como en otros casos, la pandemia COVID 19 generó trastornos en el curso del ensayo, con pérdida de visitas en el 28,5% de los pacientes e interrupción transitoria en el 9,5%.

La mediana de seguimiento fue 3,4 años. La dosis media alcanzada de finerenona fue 17,5 mg diarios. El punto final primario fue alcanzado en el 12,4% de la rama tratada y el 14,2% de la rama placebo (3,87% vs 4,45% anual), con HR 0,87, IC 95% 0,76-0,98, p=0,03. Esta reducción fue traccionada por la reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca: 3,3% vs 4,4% (0,96% vs 1,36% anual; HR 0,71, IC 95% 0,56-0,90), sin reducción significativa de los otros componentes del compuesto cardiovascular. Ello implica un número necesario a tratar de más de 50 pacientes durante tres años y medio para prevenir un evento del punto final primario. La incidencia del compuesto renal no llegó, por poco, a ser significativamente diferente: fue 9,5% vs 10,8%, HR 0,87, IC 95% 0,76-1,01. La consideración en el compuesto renal de una caída de filtrado de 57% o más (lo cual implica duplicación de la creatinina) en vez de la caída de 40%, implicó menor incidencia (2,9% vs 3,8%) pero permitió demostrar una reducción significativa, con HR 0,77, IC 95% 0,60-0,99. La incidencia de hiperkalemia fue mayor con finerenona (10,8% vs 5,3%), con baja incidencia de discontinuación del tratamiento (1,2% vs 0,4%) u hospitalización (0,6% vs 0,1%). Fue menor la incidencia de hipokalemia y de eventos serios de neumonía.

La población incluida en FIGARO-DKD estaba menos comprometida que la de FIDELIO-DKD. Veamos algunas diferencias: en FIDELIO-DKD el filtrado glomerular medio fue de 44,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, en FIGARO-DKD de 67,8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; la mediana

de índice albúmina creatinina urinaria fue 852 mg/g en FIDELIO-DKD y 308 mg/g en FIGARO-DKD; la incidencia anual del punto final cardiovascular en la rama placebo fue 5,9% en FIDELIO-DKD y 4,4 % en FIGARO-DKD, y la del compuesto renal de 9,1% y 3,5% respectivamente. Seguramente ello refleja los criterios de inclusión, que dejaron fuera de FIGARO-DKD a los pacientes con filtrado glomerular  $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  y macroalbuminuria, aquellos con peor pronóstico y que fueron parte constitutiva principal de FIDELIO-DKD. Ello también explica por qué la hospitalización anual por insuficiencia cardíaca fue mayor en FIDELIO-DKD (2,21% vs 1,36% en FIGARO-DKD) al igual que la hospitalización anual por todas las causas (23,9% vs. 17,5%). Y es seguramente la razón de la menor incidencia de hiperkalemia en FIGARO-DKD (casi 11% vs 18,3% en FIDELIO-DKD).

En una población, entonces, con menor gravedad y riesgo de eventos, el empleo de finerenona generó básicamente reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca, y mostró fuerte tendencia a ejercer cierta acción protectora renal. Es claro que en una población con tan pocas alternativas terapéuticas cualquier triunfo debe festejarse; pero no lo es menos que en términos absolutos el logro no es de magnitud. Debemos tratar a poco más de 170 pacientes por año para prevenir un evento combinado cardiovascular, casi con certeza una internación por insuficiencia cardíaca, sin poder modificar la mortalidad cardiovascular ni la de todas las causas. Y a más de 250 para prevenir un evento renal. Una selección más adecuada de los pacientes permitiría sin duda un comportamiento más costo efectivo. Tal vez acercarnos a los pacientes más graves, ya que en FIDELIO-DKD los resultados fueron más prometedores, y el número necesario a tratar por año menor, tanto para el punto final cardiovascular (125) como renal (66). Y, desde ya, debemos pensar en las gliflozinas. La canagliflozina demostró en el estudio CREDENCE efectos superiores a los logrados por la finerenona. Es posible que en pacientes ya tratados con inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina en dosis máximas toleradas, el efecto adicional de un antialdosterónico sea inferior al de una droga que actúa sobre otras vías y mecanismos (aunque no deba desdeñarse su acción antifibrótica). El análisis de subgrupos en FIGARO-DKD señala que el efecto de ambas drogas es independiente. Tal vez la primera droga de elección en estos pacientes sea el inhibidor SGLT2, y el empleo de finerenona una medida adicional.

### **Dilataciones y aneurismas de la aorta: prevalencia y factores predisponentes en un estudio poblacional**

Obel LM, Diederichsen AC, Steffensen FH, Frost L, Lambrechtsen J, Busk M et al. Population-Based Risk Factors for Ascending, Arch, Descending, and Abdo-

minal Aortic Dilations for 60-74-Year-Old Individuals. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:201-11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.094>.

La dilatación de la aorta en sus diferentes porciones suele pasar inadvertida, y su detección es la mayor parte de las veces un hallazgo incidental, en el contexto del estudio de otra patología torácica o abdominal. La presencia de dilataciones aneurismáticas entraña claramente riesgo de complicaciones que pueden amenazar la vida. En el caso de los aneurismas de aorta abdominal hay en algunos países programas de detección, sobre todo en hombres por encima de los 60-65 años. No sucede lo mismo con los aneurismas de aorta torácica. No contamos con valores de referencia universalmente aceptados para los diámetros de cada porción de la aorta, ni con una estimación confiable de la prevalencia de dilatación y aneurisma de cada una, especialmente en el caso de la aorta torácica. Conocemos ahora un estudio de base poblacional llevado a cabo en Dinamarca que entrega información relevante.

Los registros poblacionales daneses DANCAVAS I y II incluyeron prospectivamente más de 78 000 personas entre 60 y 74 años. En forma aleatoria se seleccionaron participantes para ser sometidos a un examen cardiovascular entre 2014 y 2018. Por haberse definido que el cribaje de enfermedad cardiovascular no era costo efectivo en las mujeres, se contó una muestra final de 14 235 hombres y solo 754 mujeres. En el estudio que nos ocupa, fue llevada a cabo en todos ellos una tomografía computada sin contraste de tórax y abdomen. Se definieron en cada estudio el diámetro anteroposterior de aorta ascendente y descendente en el primer nivel circular por encima de la unión sinotubular, el diámetro del arco aórtico en forma perpendicular donde la aorta se cruza con la tráquea, el diámetro anteroposterior de la aorta abdominal por encima de la bifurcación y el diámetro de las arterias ilíacas primitivas. En base a la literatura previa se consideraron valores normales en aorta ascendente, arco aórtico, aorta descendente y abdominal de 40 mm, 35 mm, 30 mm y 25 mm respectivamente. Considerando los diámetros medidos en la tomografía, se definió entonces por regresión lineal la fórmula, tomando en cuenta la edad, la superficie corporal y el sexo, que permitiera definir el valor esperado normal para cada uno de los diámetros citados en cada observación. Se determinó la presencia de dilatación aórtica cuando el diámetro medido era al menos un 25% mayor que el predicho, y de aneurisma cuando el exceso era al menos de un 50%. Y por regresión logística múltiple se definieron los predictores independientes de presencia de dilatación en cada uno de los sectores.

Los valores normales fueron 37,3 mm para aorta ascendente; 30,6 mm para el arco aórtico; 28,3 mm para la aorta descendente y 20,3 mm para la aorta abdominal. La prevalencia de dilatación aórtica fue de 4%,

0,9%, 2,3% y 9,4% respectivamente en hombres; y de 2,1%, 0,3%, 1,1% y 3,9% en las mujeres. La prevalencia de aneurisma fue de 0,1%, <0,1 %, 0,1% y 3,7% respectivamente en hombres, y de 0,1%, 0%, 0,1% y 0,4% en las mujeres. Fueron predictores independientes de dilatación en el caso de la aorta ascendente la hipertensión arterial (HTA), los antecedentes familiares y la fibrilación auricular (FA), con OR entre 1,6 y 1,9, mientras que la diabetes y el antecedente de tabaquismo obraron como factor protector (OR entre 0,5 y 0,7). En el caso del arco aórtico fue predictor la HTA, con OR 1,5. Para la aorta descendente aumentaron el riesgo la HTA y la FA, con OR 1,3 y 1,5 respectivamente, mientras que la diabetes apareció nuevamente como factor protector, con OR 0,6. Y en el caso de la aorta abdominal aumentaron el riesgo el tabaquismo, tanto el pasado (OR 2) como el actual (OR 4,2), el antecedente de infarto de miocardio (OR 2,3) y los antecedentes familiares (OR 1,9).

Pero lo más destacable del estudio es que el predictor más fuerte de dilatación en un sector de la aorta fue la presencia de dilatación en otro sector. Así, por ejemplo, entre los predictores de dilatación de la aorta ascendente, la dilatación del arco aórtico se asoció a un OR de 8,4; la de aorta descendente a un OR de 3,3 y la de aorta abdominal a uno de 1,7. Y entre los predictores de dilatación de la aorta abdominal, los OR para la aorta ascendente, el arco y la aorta descendente fueron 1,8, 1,9 y 3,7. Incluso la dilatación de las arterias ilíacas primitivas fue un predictor independiente de dilatación del arco aórtico en adelante, con OR de 2,2 para el arco, 1,9 para la aorta descendente y 9,9 para la aorta abdominal.

*Este estudio observacional de grandes dimensiones tiene el mérito indudable de establecer fórmulas de referencia para predecir el diámetro normal de cada sección de la aorta. Confirma que la prevalencia de dilatación y aneurisma de la aorta es mayor en la aorta abdominal, seguida por la ascendente. También que la patología es más frecuente en los hombres, aunque es de lamentar la desproporción evidente en el número de hombres y mujeres incluidos: una inclusión igualitaria hubiera permitido definir mejor los factores de riesgo específicos. Respecto de los mismos, hay revalidación de la HTA como factor de riesgo de dilatación para toda la aorta, aunque más notable cuanto más proximal la porción al corazón, con OR de 1,7; 1,5; 1,3 y 1,2 desde la aorta ascendente a la abdominal. Confirma al tabaquismo como factor de riesgo para la dilatación de la aorta abdominal, pero entrega como novedad su rol protector para la dilatación de la aorta ascendente, algo que deberá ser confirmado. Se repite la observación de la diabetes como factor protector, algo que ya se ha visto en grandes estudios de cohorte de pacientes con diabetes, y que tampoco tiene por el momento una explicación fisiopatológica clara.*

*Pero lo que motiva la presentación de este análisis es fundamentalmente el hallazgo de que la más fuerte predicción de dilatación en un sector de la aorta es la dilatación en otro sector, incluso cuando hablamos de porciones no adyacentes. La presencia de dilatación en la aorta ascendente se asocia a un exceso de riesgo de 70% de tener dilatación en la aorta abdominal, y dicho exceso es un 80% cuando planteamos la relación inversa. El hallazgo de una dilatación de la aorta ascendente justifica entonces explorar toda la aorta torácica, pero también la abdominal. El diagnóstico de dilatación o aneurisma de la aorta abdominal debiera llevarnos a estudiar la aorta torácica. Este es, sin duda, el mensaje más importante de este Registro.*

### **¿Cirugía o angioplastia para la enfermedad coronaria extensa en los pacientes con insuficiencia cardíaca y baja fracción de eyección? Un análisis del Registro SCAAR**

Volz S, Redfors B, Angeras O, Ioanes D, Odenstedt J, Koul S et al. Long-term mortality in patients with ischaemic heart failure revascularized with coronary artery bypass grafting or percutaneous coronary intervention: insights from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). **Eur Heart J** 2021;42:2657-2664. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab273>.

La etiología predominante en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER) es la isquémico necrótica. Tradicionalmente se entendió que en pacientes con ICFER la presencia de enfermedad coronaria pasible de revascularización justificaba recurrir a la cirugía de revascularización (CRM). El estudio STICH puso en entredicho este supuesto, al no poder demostrar ventaja de la cirugía de revascularización sobre el tratamiento médico óptimo en estos pacientes, pero su extensión (estudio STICHES) demostró que con mayor tiempo de seguimiento había mejor evolución con el tratamiento invasivo. Sin embargo, dicha posibilidad no aparece limitada al tratamiento quirúrgico: la angioplastia coronaria (ATC) es desde hace años una alternativa a la que frecuentemente se recurre. Los pacientes con ICFER han sido en general excluidos de las comparaciones en ensayos aleatorizados entre cirugía de revascularización y angioplastia coronaria, y no hay un estudio llevado a cabo específicamente en esta población.

El registro sueco SCAAR es un registro de angiografía y angioplastia coronaria, que forma parte del gran registro SWEDHEART. En el análisis que presentamos fueron incluidos los pacientes que en Suecia entre 2000 y 2018 fueron sometidos a estudio angiográfico por la indicación primaria de IC con FER (FE del ventrículo izquierdo <50%), tenían enfermedad de múltiples vasos (lesión ≥50% en al menos dos vasos,

o tronco de coronaria izquierda) y fueron sometidos a algún procedimiento de revascularización. Por estar influida la elección del método por determinadas características basales, se igualó a los pacientes por un puntaje de propensión (método en el cual se definen por regresión logística múltiple los predictores independientes de empleo de algún método diagnóstico o terapéutico y se genera un *score*, por el cual se “igualan” pacientes que con propensión similar reciben o no el tratamiento en estudio, como si la adjudicación hubiera sido aleatoria). Como no es posible a pesar de ello excluir la presencia de confundidores desconocidos (confusión residual), se recurrió además al ajuste por una variable instrumental. Una variable instrumental es aquella que se relaciona con determinada práctica diagnóstica o terapéutica independientemente de las características de los pacientes o de la decisión del médico. Supongamos que en un determinado centro se cuenta con un método diagnóstico los martes y jueves, pero no el resto de los días. Emplear el método o no depende del día en que el paciente consulta. Si la utilización del método solo es influida por el día, y no hay una relación obvia entre el día de llegada y la evolución, dicho día puede ser considerado una variable instrumental para definir el uso del método independientemente de las condiciones basales (como obra la asignación aleatoria en un ensayo clínico). En este caso la variable instrumental fue la “preferencia” del centro por el método de revascularización (definida a partir del porcentaje de cirugías sobre el total de procedimientos).

El análisis retrospectivo incluyó 2509 pacientes, el 82,9% hombres, el 35,8% con diabetes y el 34,7% con infarto previo. La edad media fue 68 años, y el 65% tenía lesión de tronco de coronaria izquierda o lesión de 3 vasos. En 1409 pacientes (el 56,2%) se empleó ATC y en el resto CRM. Los pacientes del grupo ATC eran 2 años mayores, con mayor prevalencia de factores de riesgo coronario y algún procedimiento previo de revascularización. Los del grupo CRM tenían más frecuentemente lesión de tronco (89,5% vs 46,7%). El 71,9% de los pacientes con ATC y el 75,9% de aquellos con CRM tenían FE <30%. Casi el 80% de los pacientes de la rama ATC recibió *stents* liberadores de drogas. En ambos casos el uso de betabloqueantes y el de inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina superó el 85%, y el de antialdosterónicos rondó el 40%. La preferencia por la ATC en los diferentes centros varió entre el 27% y el 86%, y lógicamente la preferencia por la CRM entre el 14% y el 73% complementarios. Hasta el año 2008 el tratamiento preferido fue la CRM; desde entonces el empleo de ATC fue superior, y llegó en 2018 a ser 3,4 veces más frecuente que el de CRM. La mediana de seguimiento fue de 3,9 años (1 día-10 años) y la CRM se asoció a un riesgo

significativamente menor de mortalidad (OR 0,62, IC 95% 0,41-0,96,  $p=0,03$ ). La ventaja de la CRM se hizo evidente a partir del cuarto año, y en 10 años se asoció a una media de supervivencia 0,59 años mayor. El riesgo de muerte aumentó linealmente un 27% con los quintiles de preferencia por la ATC. El ajuste por puntaje de propensión y por la variable instrumental no varió la fuerza de la asociación.

*Este análisis del registro SCAAR es un muy buen ejemplo de las armas a las que se recurre cuando no se cuenta con datos de estudios aleatorizados, pero sí con muy buenos Registros. El empleo de un puntaje de propensión, al que se suma el análisis de variable instrumental, intenta ajustar (más allá del análisis multivariado tradicional) todas las variables conocidas (con el puntaje de propensión), e incluso algunas desconocidas, o no registradas expresamente (al emplear la variable instrumental) para que finalmente el efecto hallado pueda adjudicarse con certeza a la intervención. ¿Por qué habrá sido la CRM superior a la ATC en estos pacientes? Tal vez por una revascularización más completa, cuyos efectos necesitan tiempo para manifestarse. De hecho, notemos que las curvas de supervivencia comenzaron a separarse a partir del cuarto año. El temor a un mayor riesgo inicial vinculado con la CRM no parece hallar sustento en los datos: las mismas curvas estuvieron estrictamente superpuestas durante los primeros 3 años. Por supuesto que nos estamos refiriendo a pacientes con ICFER y enfermedad coronaria revascularizable; quedan fuera de este análisis los pacientes con coronariopatía que se juzgó inabordable por ninguno de los dos métodos, o aquellos en los que se descartó cualquier procedimiento por edad, fragilidad, comorbilidades, etc.*

*La información de este análisis no concuerda con uno similar llevado a cabo con pacientes del estado de Nueva York, que no encontró diferencias entre ambas estrategias, pero el seguimiento del registro sueco es más prolongado, logrando tal vez por eso el tiempo necesario para que la ventaja de la CRM se manifieste. Algunos datos a tener en cuenta: los pacientes datan del período 2000-2018. ¡Qué lejos queda la mayoría de ellos de los progresos recientes en la práctica de la ATC, de la CRM, y tanto más en el tratamiento médico! Basta pensar en el beneficio pronóstico que ofrecen el sacubitril valsartán y las gliflozinas en los pacientes con ICFER; no por supuesto para sugerir que no deba llevarse a cabo la revascularización, pero sí para preguntarnos si el impacto pronóstico de la misma se mantiene, así como la diferencia tan marcada a favor de la CRM. Lo cierto es que, hasta contemos con estudios aleatorizados que comparen CRM con ATC en pacientes con ICFER (no conocemos ninguno en curso) la información de este Registro, aun asumiendo cierta confusión residual que no pueda haber sido corregida, nos inclina a preferir la CRM en este contexto.*



## Predicción de mortalidad hospitalaria en la angioplastia coronaria

Castro-Dominguez YS, Wang Y, Minges KE, McNamara RL, Spertus JA, Dehmer GJ et al. Predicting In-Hospital Mortality in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. **J Am Coll Cardiol** 2021;78:216-29. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.067>

El Registro Nacional de Datos Cardiovasculares CathPCI es una iniciativa estadounidense que reúne datos de todos los procedimientos de angioplastia coronaria (ATC) llevados a cabo en más de 1600 centros de ese país, con el objeto de mejorar la calidad de atención de la prestación e impactar en la toma de decisiones. Una de sus principales utilidades es definir las características basales de los pacientes y establecer patrones de riesgo. Investigadores de este Registro han dado a conocer un *score* que permite predecir acertadamente el riesgo de mortalidad aparejado al procedimiento en la etapa hospitalaria. El mismo fue construido con base en los datos recabados en 1608 centros entre julio de 2018 y junio de 2019, referidos a los pacientes, los centros y las intervenciones.

Fueron consideradas variables y paraclínicas elegidas por un grupo de trabajo del ACC, en base a su relevancia clínica, datos de la literatura y su influencia en el modelo pronóstico de mortalidad hospitalaria. Para elegir las variables finalmente incluidas en el modelo se realizó un análisis de *bootstrap*. El mismo consiste en generar, a partir de la muestra inicial, y mediante herramientas informáticas, muestras sucesivas cada una de las cuales se construye a partir de un muestreo aleatorio con reposición de la muestra inicial. Así, por ejemplo, si la muestra inicial considera 100 variables pronósticas, la siguiente se construye en forma aleatoria a partir de la primera; se seleccionan aleatoriamente 100 variables de las cuales algunas pueden estar repetidas (si no fuera así, cada muestra de 100 variables incluiría las mismas 100 que la primera; al permitirse la reposición, una variable ya seleccionada para integrar la segunda muestra puede volver a ser considerada para ser elegida en esa misma muestra). A partir de la muestra inicial fueron generadas 1000 muestras aleatorias. Un análisis de regresión logística permitió definir en cada una de esas muestras las variables que retenían significación estadística en la predicción de mortalidad. Las variables que fueron elegidas en al menos el 70% de las muestras fueron las empleadas para constituir el *score* final. A las variables clínicas, demográficas, de laboratorio y relacionadas con la ATC habitualmente consideradas se sumaron nuevas: el rechazo quirúrgico previo a la ATC, el grado de fragilidad en pacientes que no estuvieran en shock, la gravedad

de estenosis aórtica, la respuesta a estímulos tras la resucitación de un paro cardiorrespiratorio antes de realizarse la ATC; y una variable ordinal que captura la inestabilidad clínica a partir del cuadro cardiovascular y el procedimiento a realizar. Esta variable considera 6 categorías mutuamente excluyentes y de gravedad decreciente: 1) ATC de rescate o shock refractario; 2) shock cardiogénico (no refractario) sin ATC de rescate; 3) inestabilidad cardiovascular (incluye inestabilidad hemodinámica, síntomas de insuficiencia cardíaca aguda y arritmia ventricular en ausencia de shock) sin ATC de rescate; 4) ATC de emergencia en ausencia de shock o inestabilidad cardiovascular; 5) ATC urgente en las mismas condiciones que la anterior; 6) ATC electiva en las mismas condiciones que las dos anteriores.

Fueron considerados 706 263 pacientes. En forma aleatoria fueron seleccionados el 70% para la cohorte de derivación con base en la cual se construyó el *score* y el 30% restante para la cohorte de validación. La edad media fue 66 años, el 30,8% eran mujeres, el 40,8% tenía antecedentes de diabetes y el 41,0% ATC previa. Fueron electivos el 39,2% de los procedimientos; el 1,3% fueron en pacientes sin respuesta a estímulos después de un paro cardíaco, y 0,5% fueron en pacientes con ATC de rescate o shock refractario. El 2,7% presentaba fragilidad marcada en ausencia de shock o inestabilidad hemodinámica, el 1,9% estenosis aórtica al menos moderada y el 3,2% rechazo quirúrgico. La mortalidad hospitalaria en las cohortes de derivación y validación fue la misma: 1,9%. La mortalidad hospitalaria varió notablemente según la categoría de inestabilidad clínica, desde 62,01% en la ATC de rescate o shock refractario, y 35,6% en el shock no refractario y ATC no de rescate, a 0,17% en la ATC electiva con estabilidad hemodinámica. Fue también muy elevada en el paro cardíaco sin respuesta a estímulos (algo mayor al 50%). El paro cardíaco con respuesta, los cuadros de fragilidad avanzada y la inestabilidad cardiovascular sin ATC de rescate tuvieron mortalidad que rondó el 7%.

En base a los análisis se construyó un modelo predictivo completo (con 22 variables, entre ellas sexo, edad, antecedentes, función renal, tipo de infarto agudo de miocardio y las ya mencionadas), y un modelo para emplear al pie de la cama, que considera la edad, la función renal, la variable ordinal de inestabilidad clínica referida y el antecedente de paro, con respuesta o no a estímulos en caso de haber ocurrido. Este *score* más accesible suma 1 punto por cada década de la vida a partir de los 10 años, 1 punto si el filtrado glomerular está entre 45-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 2 si está entre 30 y 44, y 3 si es menor de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. A la categoría 1) de la variable ordinal de inestabilidad clínica le asigna 13 puntos, y va descendiendo hasta asignar 0 puntos a la categoría 6). El antecedente de paro cardíaco con respuesta a estímulos suma 1 punto, y 5 si no hay res-

puesta. La mortalidad predicha es creciente con cada puntaje del score, desde 0,04% con valores <5 hasta 91,67% con valores de 29. La mortalidad media de las cohortes (1,91%) coincide con un valor del score entre 12 y 13. El 90% de la cohorte tuvo una mortalidad predicha <1,6%. El score tuvo excelente calibración (concordancia entre el riesgo predicho y el observado) en ambas cohortes, y capacidad de discriminación (área bajo la curva ROC 0,92).

*Otra excelente demostración del poder de Registros Nacionales, con actualización constante de datos, y del valor de técnicas estadísticas que permiten entregar información relevante. En este caso, lo que merece destacarse es la creación y selección de variables impregnadas de información que muchas veces presentimos, que forman parte de nuestros comentarios acerca de algún paciente o caso, pero no de los puntajes de riesgo tradicionales. Considerar la fragilidad más allá de una condición hemodinámica grave que lógicamente la implique; tomar en cuenta que un heart team haya rechazado a un paciente para cirugía (con todo lo que esto implica en términos de edad, comorbilidad y fragilidad); recabar el dato de si el paciente responde*

*o no a estímulos tras un paro (cuando en todo caso solo la presencia de esta situación es tenida en cuenta en otros modelos predictivos); y la creación de una variable única que integra el cuadro hemodinámico y la urgencia del procedimiento, son todos “puntos a favor” de este instrumento predictivo en su versión completa. La versión de uso más accesible permite una aproximación al pronóstico con la necesidad de conocer solo dos números (edad y filtrado glomerular), el cuadro clínico, la respuesta tras un paro cardíaco y la condición de la ATC. Es claro que la calibración y la discriminación son excelentes, pero la validación es por ahora interna: la población en la que se validó el score es similar a la cohorte de derivación. Harían falta estudios en otras poblaciones para poder aspirar a un uso universal. El hecho de poder adjudicar (en virtud del alto número de observaciones) una mortalidad específica a cada puntaje, de 0 a 29, permite una discriminación muy precisa que cada centro podrá considerar a la hora de valorar sus propios resultados, a la hora de comparar centros entre sí y, a nivel individual, para especificar el resultado esperable en cada paciente.*