

La actividad física y el pronóstico en pacientes coronarios. ¡Nunca es tarde!

Gonzalez-Jaramillo N, Wilhelm M, Arango-Rivas AM, Gonzalez-Jaramillo V, Mesa-Vieira C, Minder B et al. Systematic Review of Physical Activity Trajectories and Mortality in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1690-700. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.036>

Diferentes estudios observacionales han señalado el menor riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas en los pacientes con enfermedad coronaria que desarrollan actividad física (AF) regularmente respecto de aquellos sedentarios. Por ello las guías de práctica clínica recomiendan la AF como parte esencial del régimen de vida en los pacientes coronarios. Ahora bien, la evidencia citada proviene en general de estudios en los que la AF se ha definido en un único punto en el tiempo, o se expresa como promedio de más de una determinación. Cuando nos referimos al comportamiento de los pacientes respecto de la AF a lo largo del tiempo la información es más dispersa y a veces contradictoria. ¿Se mantiene el pronóstico favorable en aquellos que abandonan la AF? ¿Puede mejorarse en aquellos que la inician tardíamente? Para responder estos interrogantes se llevó a cabo un metaanálisis de estudios observacionales prospectivos cuyos resultados presentamos.

Fueron incluidos 9 estudios de seguimiento de pacientes con enfermedad coronaria, que tuvieran al menos dos determinaciones acerca de si el paciente estaba realizando o no AF en forma regular, y definieran la asociación de la variable con la muerte de todas las causas, y en 6 de ellos además con la mortalidad cardiovascular. Se definió en base a los datos la trayectoria de la AF de los pacientes, con 4 categorías: los que siempre permanecieron inactivos (categoría de referencia), los que siempre estuvieron activos, los que aumentaron la AF en el tiempo, y los que la disminuyeron. Se definió como aumento pasar de inactivo a activo, y como disminución la situación inversa. La asociación de cada categoría con la mortalidad total o cardiovascular había sido expresada en cada estudio como HR (IC 95%), con ajuste en general por edad, sexo, y los factores de riesgo tradicionales, y en algunos estudios además por comorbilidades, consumo de alcohol o nivel socioeconómico. En total se consideraron 33 576 pacientes (uno solo de los estudios incluyó 22 227), con edad media de 62,5 años. Un estudio incluyó solo mujeres, otros 2 solo hombres, y el resto pacientes de ambos sexos, con una

prevalencia de mujeres de entre 18% y 56%. Ninguno de los estudios incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad vascular periférica. El seguimiento medio osciló entre 4,2 y 15,7 años.

Comparado con el de aquellos que permanecieron inactivos, el HR (IC95%) de mortalidad por todas las causas fue para los que permanecieron activos 0,50 (0,39-0,63); para los que aumentaron su AF 0,55 (0,44-0,70), y para los que la disminuyeron 0,80 (0,64-0,99). La heterogeneidad fue moderada a alta (I^2 entre 65,9% y 73,8%). En cuatro cohortes con enfermedad coronaria aguda ($n = 25\ 010$), y en comparación con los que permanecieron inactivos, los HR (IC 95%) fueron 0,38 (0,25-0,56) para los permanentemente activos, 0,44 (0,32-0,60) para los que aumentaron su AF, y 0,65 (0,48-0,88) para los que la disminuyeron. Cinco cohortes incluyeron 8566 pacientes con enfermedad crónica ($n = 8566$); en comparación con los permanentemente inactivos, los HR (IC 95%) respectivos para las otras tres categorías fueron 0,60 (0,50-0,73), 0,69 (0,59-0,82), y 0,92 (0,71-1,19).

Cinco cohortes ($n = 25\ 900$) incluyeron pacientes seleccionados de registros exclusivos de enfermedad coronaria. En ellos, tomando como referencia a los siempre inactivos, los permanentemente activos tuvieron HR (IC 95%) para mortalidad total 0,34 (0,25-0,47); los que aumentaron la AF 0,39 (0,25-0,61), y los que la disminuyeron 0,56 (0,47-0,68). En 4 cohortes con 7676 pacientes coronarios seleccionados de cohortes de la población general, en comparación con los que permanecieron inactivos, los HR (IC 95%) para las otras 3 categorías fueron respectivamente 0,63 (0,55-0,71), 0,67 (0,60-0,79), y 0,93 (0,75-1,15).

En 6 estudios ($n = 9422$) se investigó la relación de la AF con la mortalidad cardiovascular; en comparación con los que se quedaron inactivos, el HR (IC 95%) para mortalidad cardiovascular fue 0,49 (0,39-0,62) en los permanentemente activos, 0,63 (0,51-0,78) en los que la AF aumentó y 0,91 (0,67-1,24) en los que disminuyó.

Las razones por las cuales la AF se asocia a mejor pronóstico cardiovascular son variadas: mejoría de la aptitud cardiorrespiratoria, disminución de la resistencia a la insulina y de la incidencia de diabetes, reducción de la activación inflamatoria y neurohormonal, disminución de peso y de las cifras tensionales. Específicamente en lo relacionado con la circulación coronaria se han señalado la atenuación de la disfunción endotelial con aumento de la generación de óxido nítrico y reducción de la formación de radicales libres, la promoción de cir-

culación colateral, la angiogénesis y la disminución de la activación plaquetaria. Sumemos a ello efectos sistémicos, entre ellos la reducción en la incidencia de cáncer y trastornos cognitivos.

La cuestión a considerar en esta relación entre AF y mejor pronóstico es la presencia de confundidores. Las personas que hacen AF son en general más jóvenes, y la edad es un fuerte determinante evolutivo. Y son, además, personas con mejor estado de salud y capacidad funcional. En ellos la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular es menor. Una mejor condición socioeconómica es otro factor asociado a mayor disponibilidad de tiempo para poder realizar AF en forma regular, y sabemos que además está íntimamente relacionada con el pronóstico vital.

Este metaanálisis tiene el mérito de considerar no un punto único en la determinación de la AF realizada, sino que considera la trayectoria. Se inscribe en la línea de estudios que se centran en la evolución de un parámetro (función renal, peso, hemoglobina glicosilada) o comportamiento (fumar, por ejemplo), y hace por lo tanto honor al concepto de que el pronóstico no depende exclusivamente de lo bien o mal que se encuentren en un momento determinado, sino, y mucho, de cómo se modifiquen favorable o desfavorablemente en el tiempo.

Y es desde ya interesante señalar que más allá de lo obvio (estar siempre activo se asocia a mejor pronóstico cardiovascular y global que estar siempre inactivo), pasar de inactivo a activo también mejora el pronóstico (una buena razón para empezar), e incluso, en líneas generales, el hecho de haber realizado AF en forma regular, aunque luego se haya abandonado, parece entrañar aun cierta ventaja (mucho menor, sea dicho, que para la AF persistente o creciente) respecto de no haberla practicado nunca. Aunque, en esta última circunstancia, la reducción de la AF, los datos no son tan concluyentes y algunos de los análisis citados (mortalidad total en coronarios crónicos, mortalidad CV), como vemos, señalan que el efecto protector de la AF se pierde si la misma se abandona.

Como limitaciones podemos citar que no se trata de un metaanálisis de datos individuales, sino de las estimaciones sumarias de cada uno de los estudios. Los tiempos de seguimiento son variados (entre 4 y casi 16 años), y no contamos con la información acerca del tiempo transcurrido entre la primera y la segunda determinación. El solo paso de los años lleva naturalmente a disminuir la AF. La categorización de la AF se basa en autorreporte, y no hay una cuantificación de la misma. Pasar de AF sostenida y regular a mantener una AF reducida y poco frecuente ¿alcanza para ser considerado siempre activo? En la evaluación de la trayectoria de la AF no se considera la trayectoria paralela de sus determinantes (edad, comorbilidades, fragilidad). No conocemos la incidencia de patología cardíaca o extracardíaca en el seguimiento que pueda haber men-

guado la AF y ser la responsable del peor pronóstico. Y, muy importante, pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad vascular periférica, importantísimos determinantes de la capacidad de esfuerzo, no fueron incluidos, ni conocemos su incidencia en aquellos libres de estas condiciones en la determinación inicial, pero que, habida cuenta de que se trataba de pacientes con enfermedad coronaria de inicio, y del tiempo de seguimiento, pueden haber aparecido en el mismo y ser responsables de muchos casos de abandono de la AF.

En conclusión, este metaanálisis señala una fuerte asociación entre la AF sostenida, o su inicio, y un pronóstico favorable, pero no permite inferir causalidad.

Privación socioeconómica: el predictor olvidado de riesgo cardiovascular

Kimenai DM, Pirondini L, Gregson J, Prieto D, Pocock SJ, Perel P et al. Socioeconomic Deprivation: An Important, Largely Unrecognized Risk Factor in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2022;146:240-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060042>

Numerosos registros han demostrado que el bajo nivel socioeconómico es un fuerte predictor de mayor riesgo de eventos cardiovasculares, más allá de los factores de riesgo tradicionales. Pese a ello, muchos estudios aleatorizados u observacionales, a la hora de definir el riesgo basal de los pacientes incluidos, no lo toman en cuenta. De igual forma, tampoco aparece entre las variables consideradas en diferentes scores o reglas de predicción. Algunos scores recientes (ASSIGN, QRISK3), sin embargo, han incorporado la privación o carencia socioeconómica como una variable constitutiva. Vamos a comentar un estudio observacional que se planteó definir si scores que incluyen dicha privación tienen mejor capacidad predictiva que otros scores tradicionales que la obvian. Se consideró una cohorte de 15 506 personas de entre 35 y 65 años extraídas del registro escocés GS: SFHS, el 60% mujeres, con edad media de 51 años. En base al score SIMD (derivado de los códigos postales de los participantes, y que considera 7 dominios de privación: ingresos, vivienda, educación, empleo, salud, acceso a servicios, criminalidad), los participantes fueron agrupados en 5 quintiles, que se resumieron luego en tres categorías: grupo 1, máxima privación (el quintilo más bajo, 12% de los participantes), grupo 2, privación intermedia (quintiles 2 a 4, el 52% de los incluidos) y grupo 3, la menor privación (quintilo 5, 30% del total). Un 6% de los participantes no pudo ser analizado por no contarse con el valor del score. Los participantes del grupo 1 eran más jóvenes (medianas de 48 años, vs 51 años en el grupo 2 y 53 años en el grupo 3), y fueron más frecuentemente mujeres, fumadores actuales y diabéticos. En seguimiento a 10 años, la incidencia de un compuesto de infarto agudo

de miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal y muerte cardiovascular fue mayor en el grupo 1: 6,7% vs 4,7% en el grupo 2 y 4,2% en el grupo 3. En un modelo ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal y los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, pertenecer al grupo 1 se asoció a un riesgo significativamente mayor que pertenecer al grupo 3 (OR 1,50, IC 95% 1,12-1,99). Esta diferencia radicó fundamentalmente en el mayor riesgo de IAM (OR ajustado 1,96, IC 95% 1,28-2,98); aunque el grupo 1 tuvo mayor incidencia de ACV y muerte cardiovascular que los otros 2 grupos, en estos casos las diferencias no fueron significativas.

En cada uno de los participantes se calcularon al inicio del seguimiento el score ASSIGN, el SCORE 2 y el PCE. El score ASSIGN considera la edad, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial sistólica, diabetes, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, el consumo diario de cigarrillos (se suman 10 por día en los pacientes con artritis reumatoidea), y el puntaje del score SIMD (privación socioeconómica)/10. El score SCORE 2 (europeo) toma en cuenta la edad, y el colesterol total, colesterol HDL, presión arterial sistólica, diabetes y tabaquismo, solos y en su interacción con la edad. El score PCE (ecuación de las cohortes mezcladas, de AHA y ACC) considera la edad, el cuadrado de la edad en las mujeres, y el colesterol total, colesterol HDL, presión arterial sistólica, diabetes y tabaquismo solos, así como la interacción del colesterol total, el colesterol HDL y el tabaquismo con la edad.

En los 3 grupos se evaluó la calibración de los scores (coincidencia entre la incidencia predicha y la observada de eventos cardiovasculares). En el grupo 1 (los participantes con mayor privación) el score ASSIGN mostró buena calibración: no hubo diferencia significativa entre la incidencia predicha (8,39%) y la observada (9,13%). En cambio, tanto el score SCORE 2 (incidencia predicha 4,63% y observada 6,43%) como el PCE (incidencia predicha 4,66% y observada 6,69%) infraestimaron el riesgo de eventos. En el grupo 2 los 3 scores mostraron buena calibración, sin diferencia entre las incidencias predichas y las observadas. En el grupo 3 nuevamente el score ASSIGN calibró adecuadamente (incidencias predicha y observada 6,45% y 6,21% respectivamente) mientras que los otros dos scores mostraron significativa tendencia a sobreestimar el riesgo de eventos cardiovasculares, con incidencia predicha y observada de 4,72% y 3,97% para el score SCORE 2, y 4,85% y 4,22% para el score PCE.

El mayor riesgo cardiovascular asociado a una peor condición socioeconómica ha sido demostrado con creces en gran cantidad de estudios observacionales. Las razones que explican esta asociación no han sido completamente desentrañadas. Pero es claro que a medida que se desciende en la escala social es mayor

la prevalencia de factores de riesgo, peor la calidad de la alimentación, mayor la cantidad de horas laborales, más restringido el acceso al sistema de salud. Gran parte del peso pronóstico del nivel socioeconómico radica justamente en la inequidad de recursos y tiempo destinados al cuidado de la salud en sus diferentes estratos, más allá de los factores de riesgo tradicionales. El trabajo que presentamos demuestra esto último en forma muy elegante. Al contraponer un score que toma en cuenta el nivel socioeconómico con otros dos que no lo hacen, vemos que, entre la gente de menos recursos, solo considerar los factores usuales infraestima el riesgo de eventos (ello expresa justamente el papel de la privación, que suma riesgo no tenido en cuenta por la visión tradicional) mientras que entre los mejor posicionados en la escala social, aunque la carga de factores de riesgo sea alta, la mejor condición socioeconómica hace que los mismos pesen menos en el pronóstico que lo esperado.

Como limitaciones podemos citar dos sesgos que suelen mencionarse. El primero, el sesgo ecológico: es interesante recordar que el puntaje SIMD empieza tomando en cuenta el código postal, esto es, el lugar de residencia de los participantes, con la asunción de que la diferente localización de la vivienda se vincula claramente con una situación económica disímil. Y si bien es cierto que se pueden señalar barrios donde en general vive gente de más o menos recursos, no todos los habitantes de cada aglomerado comparten en forma unívoca la misma condición. Es decir, que es posible que en algunos casos se haya caído en la falacia ecológica. El segundo es el sesgo de respuesta o participación: si bien se invitó aleatoriamente a los participantes en el registro a formar parte de este estudio, respondieron afirmativamente en forma más frecuente los de mejor condición socioeconómica, por lo que la relación de la privación con el pronóstico podría haber sido infraestimada.

Y, para el final, una reflexión. En general, aun cuando se señale el riesgo cardiovascular asociado a la privación, la solución propuesta suele ser un tratamiento más intensivo de los factores de riesgo entre los más comprometidos. Como si la baja condición socioeconómica fuera un factor de riesgo inmodificable, como la edad o el sexo. Ello tendría razón de ser si todo el peso pronóstico de la privación descansara en dichos factores. Pero, es claro, la privación entraña además desventaja en la educación, en el trabajo, en la educación, y condiciones de vida adversas (menor acceso a servicios básicos, mayor exposición un ambiente hostil) que, creemos, no se solucionan con estatinas o betabloqueantes. Asumir el papel pronóstico independiente de la condición social, y trabajar para disminuir la inequidad parece ineludible. El peor pronóstico cardiovascular no es un problema del resorte exclusivo de la Medicina.

Shock cardiogénico: refinando la clasificación

Naidu SS, Baran DA, Jentzer JC, Hollenberg SM, van Diepen S, Basir MB et al. SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:933-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.018>

Kapur NK, Kanwar M, Sinha SS, Thayer KL, Garan AR, Hernandez-Montfort J et al. Criteria for Defining Stages of Cardiogenic Shock Severity. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:185-98. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.049>

En el año 2019 la Sociedad para Angiografía e Intervenciones Cardiovasculares (SCAI) dio a conocer una clasificación de las etapas del shock cardiogénico (SCAI SHOCK), para favorecer su detección y tratamiento. Son 5 etapas, de gravedad creciente, basadas en criterios clínicos, datos de laboratorio y hemodinámicos. En una descripción que no pretende ser exhaustiva, podemos caracterizar a cada una de ellas. La etapa A considera a los pacientes que no tienen ningún hallazgo sugestivo de shock, clínico o paraclínico, pero están en riesgo de presentarlo, por ejemplo, porque están cursando un infarto agudo de miocardio (IAM) extenso, o porque presentan un cuadro de insuficiencia cardíaca aguda de novo o injertado en una insuficiencia cardíaca crónica. La etapa B (pre-shock) incluye a pacientes con hipotensión arterial, con tensión arterial sistólica (TAS) <90 mm Hg o media (TAM) <60 mm Hg y frecuencia cardíaca (FC) > 100 lat./min, con signos de congestión pulmonar o sistémica, pero sin manifestaciones clínicas o hemodinámicas de hipoperfusión; con un índice cardíaco (IC) $\geq 2,2$ L/min/m², y valores de ácido láctico y función renal normales, aunque con elevación de los péptidos natriuréticos. En la etapa C (shock clásico) a la hipotensión (presente aun cuando se empleen drogas vasoactivas o soporte mecánico temporario) se suman manifestaciones clínicas y de laboratorio (elevación de ácido láctico, deterioro de función renal) de hipoperfusión, y ello se ratifica con un IC <2,2 L/min/m², una presión de enclavamiento >15 mm Hg, disminución del poder cardíaco y del índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar. En la etapa D (por deterioro) el cuadro de hipotensión e hipoperfusión empeora a pesar de las medidas instituidas, y no se logra mejorar la hemodinamia. En la etapa E (por extremo) el cuadro es refractario al tratamiento, con arritmia ventricular maligna, colapso hemodinámico, actividad eléctrica sin pulso, paro cardíaco y necesidad de medidas de resucitación cardiopulmonar.

Desde la publicación de esta clasificación hasta ahora fueron publicados numerosos registros, prospectivos y retrospectivos, con entre 166 y 10 004 pacientes, que confirmaron la asociación de gravedad creciente del shock con mayor mortalidad. La prevalencia de cada

una de las etapas de la clasificación SCAI SHOCK varió entre los estudios, hecho atribuible a los criterios de inclusión en cada caso, diferentes perfiles basales, los criterios empleados para definir la pertenencia a una u otra etapa, y las variadas herramientas diagnósticas consideradas. Algunos de los estudios no incluyeron pacientes en etapa A, lo cual lógicamente aumentó la proporción de pacientes en las restantes 4 etapas. La etapa B se definió muchas veces solo en base a criterios clínicos; en la etapa C la mayor parte de los estudios usaron un valor del ácido láctico ≥ 2 mmol/L como criterio diagnóstico; hubo discrepancias acerca de si un paciente con vasopresores debía ser incluido en etapa B o C; la etapa D se definió por elevación del ácido láctico y/o necesidad de aumentar las dosis de drogas vasoactivas o soporte mecánico; y las razones para incluir a un paciente en etapa E fueron variables (ácido láctico $\geq 5-10$ mmol/L, pH $\leq 7,2$, necesidad de múltiples vasopresores o dispositivos, o de resucitación cardiopulmonar). Cada publicación usó un solo set de variables, y por lo tanto no consideró en su población la capacidad de reclasificar pacientes y variar la potencia diagnóstica al usar definiciones alternativas para cada etapa. Ello motivó que la mortalidad asociada a las diferentes categorías variara en función del perfil basal y la definición específica de cada etapa. A ello debemos sumar que los criterios para decidir soporte hemodinámico con dispositivos, cuál de ellos (y su disponibilidad!) varían entre los centros, por lo que una misma etapa puede presentar diferente mortalidad según el tratamiento instituido. Por otra parte, se hizo evidente que, dentro de cada etapa, y en función de hallazgos clínicos, diverso grado de elevación de biomarcadores y nuevos criterios hemodinámicos que relacionan parámetros básicos (por ejemplo, el índice de shock, cociente FC/TAS), pueden definirse subgrupos con riesgo diferente. Así, un paciente de alto riesgo de una etapa puede tener mayor mortalidad que uno de bajo riesgo de la etapa superior. Y, por último, debe recordarse que la presencia de paro cardiorrespiratorio resucitado oscurece el pronóstico en cualquier etapa.

Todo ello lleva a una revalorización constante de los criterios empleados, en tren de lograr más granularidad en la capacidad pronóstica de la clasificación, a fin de detectar el mayor riesgo de eventos en forma precoz y poder instituir a tiempo la terapia necesaria (o decidir el traslado a un centro de mayor complejidad). Este año se publicó un documento de consenso de las sociedades cardiológicas y de trasplante líderes en el mundo, que busca refinar la clasificación de 2019. No hay modificaciones de significación en la etapa A. En la etapa B remarca el concepto de inestabilidad hemodinámica, y admite en el laboratorio, más allá de la elevación de los péptidos natriuréticos, un deterioro ligero de la función renal. En la etapa C se hace hincapié en la presencia de hipoperfusión, y se acepta que puede no

haber hipotensión. Es criterio esencial que se requiera alguna intervención farmacológica o mecánica, más allá del aporte de volumen. El ácido láctico debe ser ≥ 2 mmol/L, y pueden considerarse manifestaciones de empeoramiento de la función renal (aumento de la creatinina a 1,5 mg/dL, o un incremento $>0,3$ mg/dL) y hepática. Se recomienda fuertemente la medición hemodinámica, con IC $<2,2$ L/min/m² y una presión de enclavamiento >15 mm Hg como criterios centrales. En la etapa D empeoran los parámetros clínicos, de laboratorio y hemodinámicos; aumenta la necesidad de dosis o número de drogas, y de soporte circulatorio mecánico. En el estadio E se asiste a colapso circulatorio pese al máximo tratamiento, el paciente está típicamente inconsciente, el ácido láctico es >8 mmol/L y el pH $<7,2$.

Pero el pronóstico de los pacientes con shock cardiogénico reconoce además otros determinantes. De allí que el consenso que comentamos proponga un modelo predictivo de 3 ejes. Uno de ellos es la gravedad del shock, que se expresa en los parámetros que hasta aquí comentamos: la etapa de la clasificación SCAI SHOCK, los parámetros hemodinámicos y de laboratorio, los efectos tóxicos de las drogas. Otro, los factores modificadores de efecto: edad, comorbilidades, fragilidad, inflamación, falla orgánica reversible o no, paro cardíaco, coma. Y el tercero, la etiología (IAM, insuficiencia cardíaca) y el fenotipo del shock: disfunción ventricular izquierda, derecha o biventricular; falla cardíaca aguda de novo o sobre falla crónica; perfil de congestión y de biomarcadores.

Y en este contexto acabamos de conocer una publicación que nos permite explorar más profundamente el perfil clínico y pronóstico de cada una de las etapas de la clasificación. El CSWG (*Cardiogenic Shock Working Group*) es un consorcio académico de 17 hospitales de comunidad y universitarios que desarrolla desde 2016 un registro de shock cardiogénico, con datos relacionados con el paciente, características clínicas y paraclínicas y evolución. Entre 2016 y 2020 fueron incluidos 3455 pacientes. En 1565 se contó con parámetros basales, en los restantes 1890 se agregaron datos de los cambios de dichos parámetros en la evolución. En forma retrospectiva se definió la etapa de la clasificación SCAI SHOCK en la admisión, y cuando fue posible, la máxima etapa alcanzada en la internación. El valor de corte de cada uno de los parámetros clínicos, de laboratorio y hemodinámicos se definió en base a la literatura y consenso de los investigadores. A diferencia de la clasificación original, se definió la pertenencia a la etapa B por la presencia de hipotensión (TAS 60-90 mm Hg o TAM 50-65 mm Hg), o hipoperfusión (lactato entre 2 y 5 mmol/L o alanina aminotransferasa entre 200 y 500 U/L), sin la necesidad de soporte con drogas o mecánico. Recordemos que, para la clasificación oficial, la etapa B se definía por hipotensión, sin

hipoperfusión. La etapa C se definió por hipotensión e hipoperfusión, con los mismos criterios de la etapa B; o pacientes con shock tratados con una droga o un dispositivo de soporte circulatorio. La etapa D se definió por hipotensión (con los mismos valores de corte de TA que en las etapas anteriores) e hipoperfusión (lactato 5-10 mmol/L o alanina aminotransferasa >500 U/L), o la necesidad de 2-5 drogas o dispositivos. También se incluyó en etapa D a los tratados con 1 droga o dispositivo, con hipotensión o hipoperfusión persistentes. La etapa E se definió por hipotensión (TAS <60 mm Hg o TAM <50 mm Hg) o hipoperfusión (lactato >10 mmol/L o pH $\leq 7,2$) o la necesidad de más de 3 drogas o 3 dispositivos. Los pacientes que ingresaron al hospital tras un paro cardíaco fueron también considerados en etapa E.

La edad media de los pacientes fue $61,6 \pm 14,6$ años. El 70,5% eran hombres; el 54% hipertensos, el 36% diabéticos, el 26% tenía fibrilación auricular (FA) y el 16% insuficiencia renal. La media de TAS al ingreso fue 107 mm Hg; la de FC 91 lat./min; la media de fracción de eyección ventricular izquierda, FEVI, evaluada en casi 2500 pacientes fue 22%. La etiología del shock fue IAM en el 32% de los casos, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en el 52% y otras causas (poscardiotomía, miocarditis, etc.) en el resto. Los pacientes con IAM, comparados con los de ICC fueron más añosos, con mayor prevalencia de hipertensión y diabetes, FEVI más alta (27% vs 20%) y valores mayores de TAM y lactato; pero en ellos fue más baja la FC y menor la prevalencia de FA y falla renal.

La mortalidad hospitalaria fue 35%, significativamente mayor en los pacientes con IAM (42%) que en aquellos con ICC (25%). Los no sobrevivientes tenían mayor edad (medias de 65 vs 60 años), mayor prevalencia de comorbilidades, valores más elevados de transaminasas y lactato, valores menores de pH y bicarbonato y peor función renal. Desde el punto de vista hemodinámico tenían mayor elevación de las presiones de lleno. No hubo diferencia con los sobrevivientes en el índice cardíaco ni la FEVI. En 3167 pacientes se dispuso, para cada uno de ellos, del dato del número de drogas vasoactivas y de dispositivos de soporte utilizados, desde 0 a 4 o más. Ello permitió analizar entonces la relación entre intensidad del tratamiento y mortalidad, considerando 5 niveles de intensidad creciente. La mortalidad varió entre 7,4% en el nivel 1 y 67,3% en el nivel 5. Cada incremento en la intensidad se asoció a un OR global 2,30 (OR 2,43 en los pacientes con ICC y 2,04 en los pacientes con IAM) para mayor mortalidad. En un análisis estratificado según el número de drogas empleadas, la necesidad de mayor número de dispositivos se tradujo en peor pronóstico; los resultados se repitieron al estratificar a los pacientes según número de dispositivos, y considerar el número de drogas.

En 1890 pacientes se dispuso del dato de la etapa SCAI de ingreso y la máxima alcanzada durante la internación, definidas en base a los criterios citados. La mortalidad creció cuanto mayor fue la etapa basal y la máxima etapa alcanzada. El 90% de los pacientes en etapa B, el 68% en etapa C y el 18% en etapa D pasaron en el curso de la internación a una etapa más avanzada. El tiempo necesario para empeorar el cuadro fue en promedio de 52 horas para la etapa B, 103 para la etapa C y 178 para la D. La mortalidad fue lógicamente más alta cuanto mayor la etapa alcanzada; debe mencionarse que la mortalidad para los que alcanzaron la etapa E osciló entre 71% y 81% para los pacientes en etapa B a D, y fue en cambio menor, 53% para los que presentaron inicialmente dicha etapa. La mortalidad fue mayor para los pacientes con IAM que para aquellos con ICC cuando la etapa basal fue D o E, y cuando la máxima etapa alcanzada fue C, D o E.

Ha quedado lejano el tiempo en que el shock cardiogénico se definía en forma dicotómica por una constatación de signos clínicos y un patrón hemodinámico preciso: el paciente estaba o no estaba en shock. La evidencia de etapas previas con una presentación no tan clara, el progreso en la comprensión de una fisiopatología que impresiona cada vez más compleja, registros de pacientes cada vez más cuantiosos permiten clasificar con mayor granularidad cuadros de gravedad creciente. Como en el caso de la insuficiencia cardíaca crónica con sus estadios A (paciente en riesgo) a D (insuficiencia cardíaca avanzada), la clasificación SCAI SHOCK representa un intento de poner orden en la valoración del shock cardiogénico, desde su manifestación larvada hasta el cuadro florido y la condición desesperante. Caracterizar mejor a los pacientes, se espera, permitirá una definición más precisa del pronóstico y una elección más racional de la terapéutica. Como en la definición de la gravedad se toman en cuenta una serie de variables continuas (tensión arterial, lactato, pH, péptidos natriuréticos, enzimas hepáticas, parámetros hemodinámicos entre otras) es lógico que diferentes valores de corte de cada una de ellas influyan en la prevalencia de cada categoría clínica, de cada etapa. Y a ello se suma la aparición de nuevas mediciones o determinaciones, antes no tenidas en cuenta, que pueden mejorar el rédito pronóstico. Y, como sucede a cada mayor velocidad, los progresos terapéuticos restan importancia a alguna variable y en cambio desenmascaran la trascendencia de otra. Por eso es difícil suponer que alcanzaremos una clasificación definitiva e inmutable, y, por el contrario, es de esperar que esta tarea de refinamiento de la categorización de los pacientes será cada vez más intensa y disruptiva. En este sentido merece destacarse el cambio operado en la definición de la etapa B, definida ahora por la presencia de hipotensión o hipoperfusión, cuando antes solo se definía en presencia de hipotensión; se puede presentar un cuadro pre-shock con hipoperfusión

normotensiva, y esto tiene valor pronóstico. La idea de jerarquizar las manifestaciones de hipoperfusión aun cuando la presión arterial no esté comprometida expande la cantidad de pacientes en riesgo y nos obliga a ser más exhaustivos en nuestro examen. La demostración de peor pronóstico en el shock cardiogénico del IAM que en el de la ICC, aun cuando la FEVI haya sido 7 puntos mayor y los parámetros hemodinámicos similares habla de la importancia de la velocidad de instalación del daño miocárdico, y de mecanismos compensadores seguramente de más larga data de instalación en los pacientes con ICC. Que la mortalidad de la peor etapa, la E, sea mayor cuando es etapa de destino que cuando es la forma inicial de presentación tiene que ver con pacientes más graves, que pese al tratamiento instituido han incrementado el compromiso hemodinámico.

Por supuesto que podemos señalar en este intento de clasificación posibilidades de mejora. Considerar el número de drogas y dispositivos es una manera inicial de definir la intensidad de tratamiento. Tomar en cuenta las dosis y duración de cada intervención podría ajustarse más a la realidad. De igual manera, es de desear que la función renal basal y su empeoramiento sean parte integral en futuros ajustes de la clasificación. El registro ha puesto sobre el tapete la naturaleza dinámica del shock cardiogénico, e ilustra acerca del peor pronóstico que acarrea progresar en las etapas de gravedad. Como toda clasificación, genera una simplificación de la realidad. El pronóstico vinculado con cada etapa es la medida sumaria de lo que ha acontecido con cada uno de los incluidos en la misma. En cada escalón podremos, en base a la etiología, las comorbilidades, y diversas variables, algunas ya consideradas, otras no tenidas en cuenta, ser más finos y precisos en la estimación del riesgo individual.

¿Debemos agregar acetazolamida a los diuréticos de asa en el tratamiento de la congestión en la insuficiencia cardíaca aguda? Estudio ADVOR (1)

Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med* 2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203094>

El alivio de las manifestaciones de congestión es un objetivo primario del tratamiento en la internación por insuficiencia cardíaca. En el estudio DOSE solo el 15% de los pacientes estaban libres de congestión a las 72 horas de la internación. En el registro ADHERE, con más de 100 000 internaciones por insuficiencia cardíaca, un 20 % de los pacientes fue dado de alta con aumento de peso respecto del ingreso. Sabemos que un tratamiento diurético insuficiente y congestión aún presente al alta del paciente es un fuerte predictor de reinternación a corto plazo. Diferentes diuréticos se

pueden adicionar a los diuréticos de asa para optimizar sus efectos. En el Congreso Europeo de Cardiología acaba de presentarse el estudio ADVOR, un estudio de asignación aleatoria de acetazolamida vs placebo en pacientes internados por insuficiencia cardíaca aguda descompensada. Como sabemos, la acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Estas drogas inhiben de forma potente la anhidrasa carbónica, lo que da como resultado una disminución de la reabsorción de bicarbonato de sodio en el túbulo contorneado proximal. El uso de estos agentes en pacientes con insuficiencia cardíaca es temporal, y se los suele indicar para corregir la alcalosis metabólica que se presenta como un fenómeno de “contracción” en respuesta a la administración de otros diuréticos. Cuando se usan repetidamente, pueden causar acidosis metabólica, así como hipopotasemia grave.

Los pacientes de ADVOR debían tener alguna manifestación de congestión (edema, derrame pleural o ascitis) y elevación de los péptidos natriuréticos (NT-proBNP >1000 pg./mL o BNP >250 pg./mL. Además, debían haber venido recibiendo al menos 40 mg/día de furosemida o equivalente desde por lo menos 1 mes antes de la internación. La presencia de derrame pleural se confirmó por radiografía o ecografía pleural, la de ascitis con ecografía abdominal. Se excluyó a los pacientes con filtrado glomerular < 20 mL/min/1,73m², y a los que estuvieran tratados con otro diurético que actúe sobre el tubo contorneado proximal, incluyendo los inhibidores de SGLT2. También a aquellos que antes de la randomización estuvieran tratados con más de 80 mg de furosemida endovenosa. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir en relación 1:1 acetazolamida en un bolo endovenoso de 500 mg o placebo, el día de la randomización y durante los siguientes 2 días o hasta la completa descongestión. Los diuréticos de asa fueron administrados en forma endovenosa, duplicando la dosis que el paciente venía recibiendo en forma oral, en un bolo único el día de la randomización y en dos dosis separadas por al menos 6 horas en los 2 días siguientes. La congestión se cuantificó con un puntaje de 0 a 10, en que el edema periférico aportaba de 0 a 4 puntos, y el derrame pleural y la ascitis de 0 a 3 puntos cada uno. El puntaje se calculó a la mañana de cada día durante la internación, y en el seguimiento ambulatorio hasta los 3 meses. Si en la segunda mañana del estudio, al cabo de las primeras 30-48 horas de la randomización, el volumen urinario acumulado era <3,5 L, se podía escalar el tratamiento con los diuréticos de asa. El punto final primario fue el estatus de congestión cuantificado por el puntaje en el día 3, con el objetivo de lograr descongestión completa (definida como la ausencia de todo signo de congestión sistémica, excepto traza de edema, puntaje no mayor de 1) sin necesidad de escalar las dosis de diuréticos de asa. Fueron puntos finales secundarios un compuesto

de muerte de cualquier causa o rehospitalización por insuficiencia cardíaca a 3 meses, y la duración de la internación. Se consideró que en la rama placebo alcanzaría descongestión completa el 15% de los pacientes, y se planteó que en la rama acetazolamida ello ocurriría en el 25% de los casos. Con un poder de 80%, un valor de p a 2 colas <0,05 y una tasa esperada de pérdida en el seguimiento de un 5 % de los pacientes, ello representó un número necesario de 519 pacientes enrolados. El análisis se hizo por intención de tratar entre todos aquellos que hubieran recibido al menos una dosis de acetazolamida o placebo.

Entre noviembre de 2018 y enero de 2022 fueron sometidos a cribaje 2915 pacientes en 27 centros, y 519 fueron incluidos en el estudio, 259 en la rama acetazolamida. La edad media era 78 años, poco más del 66% eran hombres, la mediana del puntaje de congestión fue 4 (RIC 3-6). El 92,1% tenía edema, el 52,6% derrame pleural, el 8,9% ascitis. La mediana de dosis de furosemida en ambulatorio en el mes previo fue 60 mg (RIC 40-100). La media de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) era 43%, y la mediana de NT-proBNP 6173 pg./mL (RIC 3068-10 896). La mediana de filtrado glomerular al momento de la asignación aleatoria era 39 mL/min/1,73 m² (29-52). El 47 % de los pacientes tenía diabetes, el 72% historia de fibrilación auricular. Al momento de la internación el 52% estaba tratado con inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina o sacubitril valsartán, un 81% con betabloqueantes y casi un 42% con antialdosterónicos.

El punto final primario fue alcanzado por el 30,5% en la rama placebo y el 42,2% en la rama acetazolamida (RR 1,46; IC 95% 1,17-1,82; p<0,001). Al considerar en cada rama a los pacientes en los que se escaló la dosis de diuréticos (7 en cada una) no varió la estimación del efecto de la acetazolamida. En la mañana del día 2 las medias de volumen urinario y de natriuresis fueron 4,6 L y 468 mmol en la rama activa, frente a 4,1 L y 369 mmol en el placebo. La proporción de pacientes vivos al alta en los que se logró descongestión completa fue 62,5% con placebo y 78, 8% con acetazolamida, con RR 1,27; IC 95% 1,13-1,43. La mediana de duración de internación fue poco más de 1 día menor con acetazolamida (8,8 vs 9,9 días), una reducción del 11% estadísticamente significativa. No hubo diferencia en la incidencia de muerte de cualquier causa u hospitalización por insuficiencia cardíaca (29,7% vs 27,8%, p NS). Tampoco en el punto final renal de seguridad (duplicación de la creatinina, caída del filtrado de al menos un 50% o necesidad de diálisis; 2,7% con acetazolamida, 0,8% con placebo, p=0,10) ni en la incidencia de hipokalemia (5,5% vs 3,9%). No se registró ningún caso de acidosis metabólica grave. No hubo diferencias en el análisis de subgrupos al considerar la edad, el sexo, la FEVI o el filtrado glomerular basal; en cambio sí se vio efecto diferente al considerar la dosis previa

de furosemida oral o equivalente, con un RR de descongestión completa de 1,78 (IC 95% 1,33-2,36) en los tratados con hasta 60 mg día, y 1,08 (IC 95% 0,76-2,55) en los tratados con dosis mayores.

Diferentes puntajes y reglas de predicción han sido confeccionados para cuantificar el grado de congestión al alta de una internación por insuficiencia cardíaca y el riesgo de eventos a corto plazo y hasta el año. La presencia de edema periférico, ortopnea y distensión yugular figuran entre las manifestaciones que más se repiten en estos scores. Disnea, fatiga, rales, aparecen con menor frecuencia. Veamos algunos ejemplos. En el estudio EVEREST, que testó tolvaptán vs placebo iniciados en la internación, un puntaje definido en base a los tres primeros de los signos citados (graduado cada uno entre 0 y 3) disminuyó de una mediana de 4 al inicio del estudio a 1 al alta. Al momento del alta, casi tres cuartas partes de los participantes tenían un score de 0 o 1 y menos del 10 % de los pacientes tenían un score de 3. Cada punto de aumento en el score implicó un aumento de riesgo a 30 días de 34% para mortalidad de todas las causas y de 13% para un combinado de hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad. En el seguimiento total (mediana de casi 10 meses) cada punto de aumento implicó un aumento de riesgo de 16% para la muerte de todas las causas y 11% para la combinación de muerte y hospitalización. En un análisis combinado de los estudios DOSE-AHF (que comparó 2 estrategias de magnitud de tratamiento diurético y ruta de administración) y CARRESS-HF (que evaluó ultrafiltración vs diuréticos en pacientes con síndrome cardiorenal e internación por insuficiencia cardíaca) se generó un puntaje muy sencillo, que tomó en cuenta la ortopnea (≥ 2 almohadas = 2 puntos, < 2 almohadas = 0 puntos) y edema periférico (trazas = 0 puntos, moderado = 1 punto, grave = 2 puntos) al inicio, al alta y a los 60 días. La combinación de ortopnea y edema periférico, "ortoedema", se definió como ausente (0 puntos), de bajo grado (puntaje de 1 o 2) y de alto grado (3 o 4 puntos). Al alta, un 52% de los pacientes tenía ausencia de congestión, un 32% bajo y un 16% alto grado. Pero a los 60 días, de todos los pacientes sin congestión al alta, solo un 35% persistía en esa condición; un 27% tenía ahora congestión de bajo grado, y un 38% de alto grado. Ello ilustra acerca de lo transitorio que puede ser el éxito alcanzado, y la marcada influencia de la congestión en la evolución de los pacientes.

El estudio ADVOR demuestra que, en pacientes internados por insuficiencia cardíaca y con signos de congestión, sobre un fondo de tratamiento con diuréticos de asa endovenosos, el agregado de un segundo diurético, la acetazolamida, con otro sitio y mecanismo de acción, en comparación con un placebo, genera una respuesta diurética y natriurética mayor, un descongestión más efectiva y rápida, y, por ende, una internación

algo menos prolongada. Estos efectos no se traducen en mayor incidencia de efectos adversos a nivel renal y la tan temida acidosis metabólica brilla por su ausencia. Con estos resultados podríamos sentirnos tentados a recomendar el uso sistemático de esta droga en la condición citada; pero algunos reparos pueden formularse.

En principio, asistimos a la comparación de un diurético con un placebo. ¿Eran esperables resultados de eficacia muy distintos de los presentados? ¿No era de suponer más diuresis y natriuresis, y mayor descongestión con un diurético que con su placebo? ¿Son verdaderamente sorprendentes los resultados de ADVOR?

El manejo de los diuréticos de asa planteado por el protocolo ¿es el tratamiento que instauramos en forma habitual? Frente a un paciente que venía recibiendo furosemida en dosis de 40 mg, y al que decidimos internar por signos francos de congestión, ¿nos restringiríamos a usar 80 mg endovenosos como tratamiento inicial? ¿Esperaríamos 30 a 48 horas para aumentar la dosis? De hecho, el documento de posición de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología de 2019 plantea frente a un paciente internado con insuficiencia cardíaca congestiva iniciar tratamiento diurético endovenoso con diuréticos de asa y ya a las 6 horas evaluar la respuesta; un ritmo diurético inferior a 100 mL/hora es razón para duplicar la dosis; y continuar con esta estrategia al día siguiente. Si hay algo que destaca al régimen diurético es su flexibilidad. Los criterios de ADVOR sirven para homogeneizar la terapéutica, pero lucen demasiado rígidos para entenderlos como práctica habitual. Entendemos que el protocolo instituido restó a la furosemida la posibilidad de obtener una respuesta más precoz y máxima.

Y, refiriéndonos específicamente al agente testado, sabemos que es útil para tratamiento a corto plazo. ¿Pero es esta la única estrategia posible en pacientes como los estudiados? ¿Es esta droga mejor que un curso corto de tiazidas, o, tema más conflictivo aún, que el agregado de gliflozinas? Frente a la acetazolamida, que, más allá de su eficacia diurética, no consigue en este estudio modificar el pronóstico vital, es difícil no recordar al estudio EMPULSE, en que la empagliflozina, que como todo inhibidor de SGLT2 actúa también en el túbulo contorneado proximal, logra, en una situación semejante, mejoría en la evolución clínica de los pacientes, debiendo además recordarse que las gliflozinas se han transformado en drogas constitutivas del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Por todo lo expuesto, resulta difícil aceptar que este estudio vaya a modificar la práctica habitual del tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda, tratamiento que, de modificarse, creemos enflará los cañones en otra dirección.

¿Mejora la angioplastia coronaria el pronóstico en la cardiopatía isquémica con baja fracción de eyección? Estudio REVIVED-BCIS2(2)

Perera D, Clayton T, O’Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M et al. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med* 2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206606>

En pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) reducida (ICFER), la etiología más frecuente en Occidente es la coronaria. En el estudio STICH, en pacientes con FEVI $\leq 35\%$ y anatomía coronaria apta para procedimiento de revascularización, la cirugía coronaria no ofreció, respecto de tratamiento médico óptimo, mejores resultados en un punto final primario de muerte de todas las causas en un seguimiento medio de 56 meses. Una extensión del seguimiento más allá de los 10 años demostró sí la ventaja de la revascularización quirúrgica sobre el tratamiento médico. Un subestudio del STICH puso en duda el valor de la presencia de viabilidad miocárdica como una condición que otorgara ventaja a la cirugía a la hora de definir el pronóstico. Con un concepto similar al de STICH conocemos ahora los resultados del estudio REVIVED-BCIS2, que testó revascularización por intervención coronaria percutánea vs tratamiento médico en pacientes con ICFER y viabilidad miocárdica demostrada.

REVIVED-BCIS2 fue un estudio británico, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, abierto. Incluyó pacientes con IC y FEVI $\leq 35\%$, y enfermedad coronaria extensa, definida por un valor ≥ 6 de un puntaje de amenaza o riesgo (BCIS) en una escala de 0 a 12, en que valores más elevados expresan mayor extensión de enfermedad coronaria. Los pacientes debían tener viabilidad miocárdica demostrada en al menos 4 segmentos miocárdicos disfuncionantes, en los que fuera posible proceder a la revascularización con angioplastia coronaria. Se excluyó a los pacientes con infarto agudo de miocardio, IAM, en los últimos 30 días, arritmia ventricular sostenida en los últimos 3, o un cuadro de IC descompensada. Todos los pacientes debían recibir tratamiento médico óptimo, y fueron asignados aleatoriamente a recibir o no revascularización percutánea. En la rama intervención debía intentarse la revascularización en todas las arterias con lesión proximal que perfundieran territorios viables. Se definió el grado de revascularización alcanzado en base a un índice de revascularización: [(puntaje de amenaza o riesgo preintervención – puntaje posintervención) / puntaje preintervención] * 100, de manera que dicho índice expresa la proporción de territorios en riesgo efectivamente revascularizados. El punto final primario fue un compuesto de muerte de cualquier causa u hospitalización por insuficiencia cardíaca a 24 meses;

fueron puntos finales secundarios la FEVI a 6 y 12 meses, y cambios en la clasificación NYHA de CF y en distintos puntajes de calidad de vida, KCCQ y EQ-5D-5L. Para el cálculo del tamaño muestral se estimó que 300 eventos en 700 pacientes asegurarían un poder del 85% y un valor de $p < 0,05$ para confirmar un HR de 0,70 para el punto final primario del tratamiento invasivo respecto del convencional, tomando en cuenta una pérdida estimada del 5% de los pacientes en el seguimiento. Para el punto final de FEVI, esos 700 pacientes asegurarían un poder del 90% para detectar una diferencia absoluta de 4% con la intervención. El análisis se hizo por intención de tratar.

Entre 2013 y 2020 fueron incluidos 700 pacientes en 40 centros de Gran Bretaña, 347 en la rama invasiva. Su edad promedio era 69 años, el 88% eran hombres. Poco más de la mitad tenía IAM previo, y algo más del 20% antecedente de angioplastia coronaria. Dos terceras partes de los pacientes estaban libres de angina, un 31% tenía angina CF II. La FEVI media era 27%; la mediana del puntaje de amenaza 10 (RIC 8-12). El 14% de los pacientes tenía lesión de tronco de coronaria izquierda, un 40% lesión de 3 vasos, el resto lesión de 2 vasos. La mediana de NT-proBNP rondó los 1400 pg./mL.

El 96,3% de los pacientes de la rama invasiva fue intervenido a una mediana de 35 días desde la randomización. El puntaje BCIS pasó de una media de 9,3 preintervención a una de 2,7 luego de la misma, lo cual implica índice de revascularización del 71% de los territorios comprometidos. En una mediana de seguimiento de 41 meses el punto final primario aconteció en el 37,2% en la rama invasiva y 38% en su contraparte (HR 0,99; IC 95% 0,78-1,27; $p = 0,96$). No hubo diferencia en la mortalidad (31,7% vs 32,6%) ni en la hospitalización por insuficiencia cardíaca (14,7% vs 15,3%). La FEVI aumentó en promedio en términos absolutos 1,8% a 6 meses y 2% a 12 meses en la rama invasiva; y 3,4% y 1,1% respectivamente en la rama de tratamiento médico exclusivo, sin diferencia significativa entre ambas estrategias. El puntaje KCCQ mejoró inicialmente más en la rama invasiva (diferencias de 6,5 puntos a 6 meses y 4,5 a 12 meses entre ambas ramas, con $p < 0,05$), a 24 meses la diferencia se había estrechado a 2,6 puntos y la significación estadística se había perdido. La incidencia de IAM fue similar en ambos grupos (10,7% vs 10,8%); la necesidad de revascularización no planeada fue lógicamente menor en la rama invasiva: 2,9% vs 10,5%, HR 0,27; IC 95% 0,13-0,53. No hubo diferencia en análisis de subgrupos tomando en cuenta la edad, la FEVI, la CF, el puntaje BCIS, la lesión de tronco o los valores de NT-proBNP.

Siendo la etiología coronaria la predominante en el contexto de la ICFER, y la práctica de la angioplastia coronaria cada vez más frecuente en este contexto, es llamativo que recién ahora conozcamos un estudio

aleatorizado sobre la práctica en este contexto. El diseño, el concepto, las circunstancias no pueden menos que recordarnos STICH. En ambos casos en una población de pacientes con baja FEVI (media de 28% en STICH, 27% en REVIVED), con muy buen tratamiento médico (86% de betabloqueantes y 88% de inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina en STICH, 91% de betabloqueantes y 89% drogas que actúan sobre el sistema renina angiotensina y sacubitril valsartán en REVIVED) se testeó un tratamiento invasivo (cirugía en STICH, angioplastia en REVIVED) y su efecto a largo plazo. En ambos estudios la tasa de inclusión fue muy baja (en STICH, un promedio de 2,5 pacientes por año por centro; en REVIVED 2,6). Y en ambos estudios no se obtuvo el resultado esperado. Si en un seguimiento medio de 56 meses no se evidenció ventaja para la cirugía respecto del tratamiento médico en STICH, ¿qué podía hacer esperar algo mejor en REVIVED-BCIS2, con un procedimiento que no asegura una revascularización más competente, con un tiempo de seguimiento menor y un tratamiento médico más completo? En las comparaciones que conocemos entre angioplastia y cirugía en ICFER, a partir de estudios observacionales (con todos sus sesgos inherentes), porque no hay estudio aleatorizado, la angioplastia ha mostrado en el mejor de los casos no diferir en su efecto de la cirugía, y en algunos casos, como en el registro SCAAR que comentamos recientemente, con un buen tratamiento estadístico, la angioplastia se vio superada por la revascularización quirúrgica. Es decir, en conclusión, que parecía a priori demasiado optimista suponer ventaja para la angioplastia en un seguimiento relativamente corto para los puntos finales explorados, en pacientes con tratamiento médico optimizado, la cuarta parte de ellos además con un cardiodefibrilador o un resincronizador. En STICH hicieron falta 10 años para que la ventaja del tratamiento invasivo se hiciera evidente. ¿Sucederá lo mismo con un seguimiento extendido en REVIVED? Y, para concluir, tener en cuenta que la baja tasa de inclusión seguramente refleja una práctica habitual en que los pacientes en los que se espera beneficio no son ingresados al estudio; como corresponde a un ensayo clínico, solo deben incluirse pacientes en los que a priori el médico tratante tenga incerteza sobre cuál es la mejor opción, y suponga equivalencia entre los resultados esperables con una u otra conducta. ¿Cuántos son esos pacientes del total de los que seguimos con ICFER, enfermedad coronaria extensa y estudios con viabilidad demostrada? Paralelamente, ¿qué rol debieran jugar hoy en día los estudios de viabilidad en nuestra práctica habitual? Preguntas que solo registros y ensayos clínicos sólidos y con extendido tiempo de seguimiento podrán ayudarnos a responder.

Se confirma el efecto beneficioso de las gliflozinas en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección mayor de 40%. Estudio DELIVER y metaanálisis con EMPEROR Preserved (1,2)

Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>

Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;400:757-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)

A mediados de 2021 conocimos los resultados del estudio EMPEROR Preserved. En pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) levemente reducida (ICFElr, FEVI 41-49%) o FEVI preservada (ICFEp, FEVI \geq 50%), la empagliflozina, un inhibidor del cotransporte sodio glucosa 2 (SGLT2) demostró una reducción significativa de un punto final combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, redujo el total de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y generó una atenuación de la caída del filtrado glomerular. Por primera vez se alcanzaban, en un estudio en el contexto de la IC con FEVI $>$ 40%, los puntos finales planteados. Este resultado se trasladó a las guías de práctica clínica, y la guía AHA/ACC/HSA de 2022 incorporó a los iSGLT2 en un lugar preponderante en el tratamiento de la ICFElr y la ICFEp, con una indicación 2a B (por provenir la evidencia de un solo estudio aleatorizado). La muerte cardiovascular y la muerte de todas las causas no fueron reducidas. Conocemos ahora los resultados del estudio DELIVER, con dapagliflozina vs. placebo en pacientes similares.

DELIVER fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. Incluyó pacientes con IC, en CF II-IV, de al menos 40 años, con FEVI $>$ 40% y evidencia de cardiopatía estructural (hipertrofia ventricular izquierda o dilatación de aurícula izquierda) en algún estudio de imágenes de los últimos 12 meses. Debían tener un valor de NT-proBNP \geq 300 pg/mL si estaban en ritmo sinusal, o \geq 600 pg/mL si presentaban fibrilación o aleteo auricular, y una tasa de filtrado glomerular $>$ 25 mL/min/1,73 m². Hubo en los criterios de inclusión 2 diferencias respecto de EMPEROR Preserved: se admitió la inclusión que hubieran presentado previamente FEVI \leq 40%, si al momento del ingreso la misma era $>$ 40%; y se permitió la inclusión de pacientes hospitalizados por IC, en tanto ya no requirieran medicación endovenosa. Los

pacientes fueron adjudicados aleatoriamente a recibir dapagliflozina en dosis de 10 mg diarios o placebo. El punto final primario fue un combinado de muerte cardiovascular o empeoramiento de la IC (hospitalización o visita urgente a guardia). Fueron puntos finales secundarios el total de los episodios de empeoramiento de la IC y muerte cardiovascular; los cambios en la calidad de vida, la muerte cardiovascular y la muerte de todas las causas. Inicialmente se consideró que 844 eventos del punto final primario en 4700 pacientes bastarían para demostrar una reducción significativa del mismo. Se decidió a fines de 2020 evaluar en forma paralela al total de los pacientes y específicamente a aquellos con FEVI <60%; ello llevó a requerir 1117 eventos en 6100 pacientes, para contar con un poder del 93% para detectar una reducción del 20% en el punto final primario en la población completa, con un valor de p de 0,024.

Entre agosto de 2018 y diciembre de 2020 en 353 centros de 20 países, incluida Argentina, fueron evaluados 10 418 pacientes, y 6263 fueron incluidos en el estudio. La edad media fue 71,7 años, el 44% eran mujeres. El 89% tenía historia de hipertensión arterial y el 45% de diabetes; el 50% de los pacientes tenía enfermedad coronaria. El 75% de los pacientes estaba en CF II, y más del 24% en CF III. La mediana de NT-proBNP basal fue 1011 pg/mL; la media de filtrado glomerular 61 mL/min/1,73m². La media de FEVI fue 54%; el 34% de los pacientes tenía FEVI 41-49%, el 36% FEVI 50-59% y el 30% restante FEVI \geq 60%. El 67,5% de los pacientes recibía inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina, y un 4,2% sacubitril valsartán; un 76 % estaba tratado con betabloqueantes y casi un 39% con antialdosterónicos.

En una mediana de seguimiento de 2,3 años (RIC 1,7-2,8) poco más del 14% de ambas ramas abandonaron la droga o placebo prescriptos. El punto final primario aconteció en el 16,4% de los pacientes en la rama dapagliflozina (7,8% anual) y el 18,5% de la rama placebo (9,6% anual) con HR 0,82; IC 95% 0,73-0,92; $p < 0,001$. Hubo reducción significativa del empeoramiento de la IC (5,6% vs. 7,2% anual; HR 0,79, IC 95% 0,69-0,91) no así de la muerte cardiovascular (incidencia anual de 3,3% vs 3,8%; HR 0,88, IC 95% 0,74-1,05) ni de la muerte de todas las causas (7,2% vs 7,6% anual; HR 0,94, IC 95% 0,83-1,07). En el análisis de subgrupos no hubo diferencia en el efecto de la droga según edad, género, filtrado glomerular, diabetes, tensión arterial sistólica, presencia de fibrilación auricular, valores de NT-proBNP. Tampoco difirió el efecto de la intervención en los pacientes incluidos en la internación o dentro de los 30 días del alta (10,4% del total) ni entre aquellos con FEVI previa \leq 40% (18,4% de los incluidos). El efecto fue también similar en todo el rango de FEVI, sin diferencia entre los pacientes con FEVI 41-49%,

50-59% o \geq 60%. Hubo con la medicación mejoría en la calidad de vida. La incidencia de eventos adversos que llevaron a discontinuar la droga o el placebo fue similar (5,8% en ambas ramas): no hubo diferencias en la incidencia de hipoglucemia mayor (0,2%), hipovolemia significativa (1,1%) o eventos renales serios (2,4%).

Con los datos de este estudio y los de EMPEROR Preserved se realizó un metaanálisis para definir el efecto sumario sobre los puntos finales de interés en el contexto de la IC con FE >40%, presentado en la misma sesión que DELIVER. Considerando los 12 251 pacientes de ambos estudios se obtuvo como medida sumaria de efecto sobre el punto final combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC un HR de 0,80 (IC 95% 0,73-0,87); sobre la hospitalización por IC un HR de 0,74 (IC 95% 0,67-0,83). Pero lo verdaderamente llamativo fue el efecto sobre la muerte de origen cardiovascular: HR 0,88 (IC 95% 0,77-1, $p = 0,052$). No hubo reducción significativa de la muerte de todas las causas: HR 0,97 (IC95% 0,88-1,06)

La población del estudio DELIVER fue, en la mayoría de las variables consideradas, muy similar o idéntica a la de EMPEROR Preserved: los pacientes no difirieron en edad, proporción de mujeres, FEVI, función renal, utilización de antagonistas neurohormonales. Sí vale destacar como dato distintivo la presencia de pacientes internados o recién salidos de una internación por IC, así como la de pacientes que habían mejorado su FEVI, pasando de <40% a >40%. Estos subgrupos contribuyen a expandir la indicación en los pacientes con FEVI >40%. Con poblaciones tan semejantes entre ambos estudios, era también de esperar que los resultados fueran similares, y de hecho no hay heterogeneidad en el efecto sobre los puntos finales de interés en el metaanálisis.

Al respecto, quisiéramos hacer una reflexión. Durante muchos años, la publicación de un gran estudio era en sí un acontecimiento de tal envergadura que, durante días, semanas y meses, los interesados se dedicaban a su análisis. Había estudios previos o habría estudios posteriores con el agente testado, u otros de la misma u otra familia sobre el punto de interés, a veces con resultados no homogéneos, o de magnitud variable, incluso contradictorios, y finalmente conocíamos un metaanálisis que venía a generar información sumaria y a echar (o no) un poco más de luz sobre el particular. Con el correr de los años la distancia temporal entre los estudios individuales y su metaanálisis se hizo más y más corta; en 2019 conocimos DAPA-HF, en 2020 EMPEROR Reduced, y al día siguiente de la presentación de este último año ya leíamos la publicación del metaanálisis de ambos. Ahora, en la misma sesión en que se presentó DELIVER, conocimos su metaanálisis con EMPEROR Preserved, y como hallazgo distintivo del mismo, la

reducción de la muerte cardiovascular, en el límite de la significación estadística, sin duda una verdadera novedad en el campo de la IC con FE >40%. Es difícil, entonces, no leer los resultados de DELIVER ya impregnados por el metaanálisis que lo contiene.

Hasta acá, estábamos habituados a reconocer el efecto de diversos antagonistas neurohormonales sobre la hospitalización por IC, más evidente en el rango más bajo de la FE preservada. Por primera vez aparece un agente terapéutico que impacta de lleno sobre la mortalidad cardiovascular. Los mecanismos posiblemente son muchos; la disminución de fenómenos inflamatorios generales y sistémicos, la reducción de la grasa epicárdica, la atenuación de la fibrosis miocárdica, efectos favorables sobre la función endotelial, fenómenos metabólicos, con mayor producción y consumos de cuerpos cetónicos, la promoción de la autofagia con el reciclado de organelas dañadas y la eliminación de productos de desecho son todas razones atendibles. Personalmente entendemos que la acción nefroprotectora (ya evidenciada en los estudios con gliflozinas en IC con FE ≤40%, y también en EMPEROR Preserved,

pendiente todavía de publicación entre los análisis de DELIVER) debe jugar un rol de significación.

El estudio EMPEROR Preserved había dejado entrever (al considerar el efecto sobre el total de las internaciones por IC) la posibilidad de que el efecto beneficioso del tratamiento se perdiera con una FEVI > 60%; ello incluso, sumado a la evidencia de estudios con antagonistas neurohormonales y sacubitril valsartán motivó numerosas especulaciones acerca de la naturaleza de la IC con FEVI tan elevada, que justificara una respuesta distinta: ¿amiloidosis u otra patología infiltrativa? ¿mecanismos diferentes? En DELIVER esa heterogeneidad no se manifestó: el efecto favorable de la droga sobre diferentes puntos finales no difirió por encima o debajo de 60%. ¿Es entonces verdaderamente otra entidad la IC con valores más elevados de FEVI? Seguramente el punto no está totalmente saldado.

A pesar de todo, sin embargo, la reducción de la mortalidad de todas las causas sigue lejana, expresión de la importancia de fenómenos no cardiovasculares en la determinación de la muerte en esta población.