

JORGE THIERER^{MTSAC}, **Dos estudios sobre MINOCA**

Mileva N, Paolisso P, Gallinoro E, Fabbriatore D, Munhoz D, Bergamaschi L et al. Diagnostic and Prognostic Role of Cardiac Magnetic Resonance in MINOCA: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:376-89. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.12.029>

Zeng M, Zhao C, Bao X, Liu M, He L, Xu Y et al. Clinical Characteristics and Prognosis of MINOCA Caused by Atherosclerotic and Nonatherosclerotic Mechanisms Assessed by OCT. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:521-32. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.10.023>

De acuerdo con la Cuarta Definición Universal de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) el término MINOCA designa un IAM (ascenso y descenso de troponinas con al menos un valor por encima del percentilo 99, más por lo menos uno de los siguientes criterios: síntomas o cambios ECG sugestivos de isquemia, aparición de ondas Q patológicas, evidencia en estudio de imágenes, o trombosis demostrada en angiografía o anatomía patológica) en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva (lesión en cualquier vaso epicárdico $\geq 50\%$) y de otras condiciones que pudieran justificar el cuadro (sepsis, disección aórtica, embolia pulmonar, miocarditis, Takotsubo, etc.). Los mecanismos responsables pueden involucrar a los vasos epicárdicos (espasmo, trombosis in situ, embolia, disección) o la microcirculación (espasmo o disfunción microvascular). Si bien el pronóstico es mejor que el del IAM con enfermedad coronaria epicárdica, dista de ser benigno, y la recurrencia de síntomas es elevada.

El diagnóstico de MINOCA ha sido definido como un “diagnóstico de trabajo”, ya que, como se desprende de la definición, tras demostrarse en la cinecoronariografía la ausencia de enfermedad coronaria obstructiva, debe avanzarse en descartar causas alternativas del cuadro clínico. A la hora de los estudios diagnósticos sugeridos, el Consenso Argentino de MINOCA (Rev Argent Cardiol 2022;90: supl. 2) plantea la valoración de la motilidad parietal, en forma invasiva con el ventriculograma angiográfico o no invasiva con un ecocardiograma Doppler (ambos estudios con indicación IB), que ayudan a aproximar el diagnóstico al definir si hay alteración regional (más a favor de diagnóstico de MINOCA) o global, si hay presencia de disección, cardioembolia (ante la duda se puede recurrir al

ecocardiograma transesofágico), etc. En el algoritmo diagnóstico aparece a continuación la resonancia magnética cardíaca (RMC), también con indicación IB, para todos los casos en que se planteen dudas diagnósticas. La demostración de una patente isquémica en la RMC confirmará el diagnóstico de MINOCA. Si bien cada vez más utilizada, la RMC tiene diferente fuerza de indicación en diferentes guías, y su lugar en el orden de los estudios varía de acuerdo con la disponibilidad del recurso, costos, etc.

Acabamos de conocer una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios publicados sobre el rédito diagnóstico y pronóstico de la RMC en el contexto del estudio de casos presuntivos de MINOCA. Fueron incluidos los estudios que reportaron en pacientes con “diagnóstico de trabajo” de MINOCA los resultados de una RMC realizada dentro de los 10 días del evento índice, y en los que se hubiera informado, más allá de la confirmación del diagnóstico presuntivo, la prevalencia de los diagnósticos alternativos: IAM, miocarditis, Takotsubo o un resultado normal. Se incluyeron en total 26 estudios, con 3624 pacientes, el 56% hombres, con una edad promedio de 54 años. El 11% tenía diabetes, un 31% hipertensión arterial, un 32% dislipidemia y el 24% eran fumadores. La RMC se llevó a cabo a una mediana de 6 días (rango intercuartilo, RIC, 2-9 días). El diagnóstico definitivo fue el de Takotsubo en el 10% de los casos (IC 95% 6-12%), miocarditis en el 31% (IC 95% 25-39%); hubo otros diagnósticos alternativos (miocardiopatía dilatada, hipertrófica o arritmogénica) en un 10%, y los hallazgos fueron normales en el 27% de los casos (IC 95% 18-38%). ¿Y el MINOCA? Una patente sugestiva de IAM se vio en el 22% de los estudios (IC 95% 17-26%), esto es que el cuadro de MINOCA se confirmó en uno de cada 5 casos. Algo que merece destacarse es la elevada heterogeneidad entre los diferentes estudios en la prevalencia de cada uno de los diagnósticos citados, que para Takotsubo, miocarditis y MINOCA rondó el 90%. En 5 estudios (770 pacientes, seguimiento mediano de 45 meses) se pudo definir el valor pronóstico de los hallazgos de la RMC: mientras que el diagnóstico de miocarditis o Takotsubo no implicó peor pronóstico alejado (OR de 1,09 y 1,16 respectivamente, en ambos casos con $p=NS$), el de MINOCA se asoció a mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (OR 2,40, IC 95% 1,60-3,69).

Con base en los hallazgos de su metaanálisis, los autores proponen un algoritmo diagnóstico, en el que, en pacientes con diagnóstico presuntivo de MINOCA

(coronariografía o angiotomografía coronaria sin evidencia de enfermedad obstructiva), tras haberse descartado causas extracardíacas de aumento de la troponina (disección, sepsis, embolia pulmonar, etc.), el paso inmediato es la realización de la RMC. La demostración de una patente isquémica (por hallazgos compatibles de realce tardío de gadolinio, *T1/T2 mapping* y alteración del volumen extracelular) certifica el diagnóstico, y habilita, de ser necesario, a realizar estudios invasivos que aclaren el mecanismo causal: ultrasonido intracoronario, test de vasorreactividad intracoronario, tomografía de coherencia óptica (OCT), etc. Una patente no isquémica sugiere Takotsubo, miocarditis, otras miocardiopatías. Una patente normal (más de un cuarto de los casos en el metaanálisis) deja al cuadro sin diagnóstico claro.

Como dijimos, la fisiopatología subyacente al MINOCA es variable. El IAM puede deberse a mecanismos ateroscleróticos (fundamentalmente ruptura o erosión de placa, o nódulo calcificado) o no ateroscleróticos (vasoespasmos, disección coronaria espontánea o disfunción microvascular). Entre los métodos diagnósticos que sirven para aclarar el punto se cuenta la OCT. Una publicación reciente sirve para diferenciar el valor pronóstico de los mecanismos citados. Es un estudio unicéntrico con análisis retrospectivo de datos recabados prospectivamente en un centro de China. Entre enero de 2016 y diciembre de 2019 fueron admitidos con diagnóstico de IAM y estudiados con cinecoronariografía 7423 pacientes. En 294 se diagnosticó MINOCA de acuerdo con los criterios citados. De ellos, en 190 se realizó OCT. El estudio no se pudo practicar en pacientes con anatomía coronaria compleja y tortuosa, disfunción renal o hemodinámicamente inestables. De los 190 pacientes con OCT, en 99 (52%) se diagnosticaron mecanismos ateroscleróticos responsables: erosión de placa en 64 (33,7%), ruptura en 33 (17,4%) y nódulo calcificado en 2 (1,1%). En los restantes 91 pacientes (el 48%) se diagnosticaron mecanismos no ateroscleróticos: disección en 8 (4,2%), espasmo en 9 (4,7%) y no se pudo clasificar la causa en 74 (38,9%). Comparados con su contraparte, los pacientes con mecanismos ateroscleróticos fueron más frecuentemente hombres, fumadores, con IAM con elevación del segmento ST y valores más elevados de troponina. En ellos fue menos frecuente la presencia de arterias con lesión < 30%, y más prevalente el hallazgo de arterias con lesiones entre 30 y 50%. Respecto de las lesiones consideradas culpables del cuadro, en los casos de mecanismo aterosclerótico fue mayor el área de estenosis, las lesiones más largas, la cubierta fibrosa de las placas más delgada, y mayor el contenido de lípidos. Se observó trombo en el 86% de los pacientes con mecanismo aterosclerótico y en ninguno de los otros. Estas diferencias se replicaron en las arterias no culpables.

En 187 pacientes se contó con datos de seguimiento a una mediana de 720 días. En el primer año los pacientes con mecanismos ateroscleróticos experimentaron 15 eventos adversos cardiovasculares mayores (15,3%):

2 muertes cardíacas (2%), 6 procedimientos de revascularización de la lesión culpable (6,1%), 1 ictus isquémico (1%) y 6 reingresos por angina progresiva (6,1%). Los pacientes con mecanismos no ateroscleróticos experimentaron solo 4 eventos adversos cardiovasculares mayores (4,5%): 3 muertes cardíacas (3,4%) y 1 IAM no fatal (1,1%), todos en pacientes con causa no especificada por la OCT.

Estos dos trabajos que presentamos contribuyen a desentrañar los mecanismos causales y a fortalecer una estrategia diagnóstica en el campo de los IAM con coronariopatía no obstructiva. El primero en un metaanálisis de grandes dimensiones. El diagnóstico de MINOCA es de incidencia creciente. Ello se debe fundamentalmente a 2 condiciones: la expansión del uso de troponina como herramienta diagnóstica, que lleva a incrementar su detección, y una mayor conciencia acerca de su relevancia y significado pronóstico. La realización casi sistemática de cinecoronariografías ante un aumento de la troponina y un cuadro compatible lleva a diagnosticar más frecuentemente este tipo de cuadros. Paralelamente, crece el uso de la RMC como estudio que permite definir patentes precisas para diferenciar cuadros isquémicos y no isquémicos cuando la duda sobre el origen coronario persiste. Un mérito de este metaanálisis es que incluyó solo estudios en que la RMC fue realizada dentro de los primeros 10 días, y de esta manera evitó la pérdida de sensibilidad que entraña realizar los estudios tardíamente, cuando los hallazgos iniciales se difuminan. Es relevante tener en cuenta algunos hallazgos. Primero, que se confirmó MINOCA en solo una quinta parte de los casos; esto confirma el criterio el concepto de "diagnóstico de trabajo", y revela lo cercanos en su presentación que aparecen cuadros de etiología y fisiopatología diferentes. Es cierto que cuando la cinecoronariografía señala con certeza la imagen de una lesión < 50% que impresiona responsable del episodio, muchas veces no se avanza con otros estudios: es factible que muchos MINOCA no hayan llegado entonces a la RMC, lo que diluye su prevalencia dentro de los cuadros compatibles. Segundo, la reafirmación de que el MINOCA no es un cuadro banal: comparado con la miocarditis y el Takotsubo, aparece asociado a peor pronóstico, por lo que un diagnóstico inicial preciso es imprescindible para implementar a tiempo medidas que contribuyan a mejorar la evolución, y prevenir futuros eventos. Tercero, que en esta línea es de lamentar que casi la tercera parte de los casos quedaron sin diagnóstico; no dice la publicación cuál fue el pronóstico de este grupo, que tuvo un cuadro compatible con IAM y del que no se conoció el mecanismo (no es inocuo tener elevación de la troponina). En cuarto lugar, luce atractiva la idea de sostener a la RMC como método diagnóstico central: la información que brinda es riquísima; pero tengamos en cuenta esta tercera parte de pacientes sin diagnosticar, la alta heterogeneidad entre las publicaciones sobre la proporción de cada uno de los diagnósticos sobre el total (por ejemplo, el IC 95% de hallazgos normales va de

18% a 38%) y las limitaciones en la disponibilidad del recurso en muchos medios. Si contamos con RMC su uso en casos como estos parece indicado, aunque no brinde certeza absoluta en todos los casos; si no disponemos de ella, debemos emplear todos los medios a nuestro alcance para aclarar el mecanismo responsable. No es de poca importancia revisar concienzudamente la cinecoronariografía inicial: más de una vez el examen repetido permite detectar trombos, disecciones, lesiones, inadvertidas en la primera observación.

El segundo estudio va en la misma línea que el anterior, en este caso con el empleo de un método diagnóstico de uso menos difundido en nuestro medio, la OCT. Se centra en pacientes en los que el diagnóstico de MINOCA ya está hecho (ya han excluido miocarditis, Takotsubo, etc.). Mecanismos ateroscleróticos y no ateroscleróticos aparecen igualmente repartidos. Lógicamente, los cuadros de origen aterosclerótico comparten características clínicas y fisiopatológicas con la enfermedad coronaria obstructiva tradicional: mayor prevalencia de hombres, fumadores, IAM con elevación del segmento ST, placas ricas en lípidos y de cubierta adelgazada, más predisuestas a la ruptura, trombosis. Aunque por definición son < 50%, es mayor en este grupo la presencia de lesiones entre 30% y 50%. Pareciera en estos pacientes haber simplemente una cuestión de grado con la coronariopatía obstructiva. En cambio, lo que genera más dudas es la contraparte de pacientes en los que se diagnostica mecanismo no aterosclerótico. Tal vez el término "diagnostica" es demasiado ambicioso: solo se puede afirmar que no hay en la OCT demostración de los fenómenos del grupo anterior; pero en 74 de los 91, más del 80%, no hay mecanismo definido que haya llevado al MINOCA, y esto no deja de resultar llamativo. La falta de RMC sistemática genera una duda: ¿no habrá entre estos pacientes cuadros que este estudio hubiera contribuido a diagnosticar? ¿Son verdaderamente MINOCA todos estos pacientes? Los autores sostienen que en la mitad de estos casos características del estudio angiográfico sugerían enfermedad microvascular; aun así, quedan más de 30 pacientes en la nebulosa. Y, a fuer de ser sinceros, hay una duda anterior: de los 294 pacientes iniciales, en más de un tercio la OCT no se llevó a cabo. No es explícito el por qué, ni si esos pacientes tenían características diferenciales, lo que resta un poco de certeza a las conclusiones del estudio. Lo que sí es claro es que la presencia de mecanismos ateroscleróticos señala peor pronóstico, y que la evolución no tan temible del MINOCA que tantas veces se ha citado probablemente es la expresión de una mixtura de pacientes con diferentes procesos involucrados. En este sentido la información fisiopatológica que aporta la OCT es notable, tanto como la limitación para su uso en la práctica cotidiana por razones logísticas y de acceso.

Un último comentario: los 74 pacientes sin diagnóstico definido con la OCT, un 38% del total, nos recuerdan al 27% de RMC con hallazgos normales del estudio anterior: cada método tropieza con sus limita-

ciones. Pareciera que más de un recurso diagnóstico es necesario para una definición certera. Repetimos, volver a ver en detalle la coronariografía inicial debe ser la regla.

¿A qué velocidad progresa una estenosis aórtica? Datos reveladores de un metaanálisis

Willner N, Prosperi-Porta G, Lau L, Nam Fu AY, Boczar K, Poulin A et al. Aortic Stenosis Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:314-28. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.10.009>

La estenosis aórtica (EA) es la enfermedad valvular más prevalente en Occidente. Su prevalencia aumenta con la edad, y cuando alcanza criterios de gravedad la única solución terapéutica es el reemplazo valvular, quirúrgico o percutáneo. Un problema habitual que se plantea en la práctica cotidiana es poder predecir, frente a un paciente con una EA leve o moderada, en qué tiempo la misma se transformará en grave. La información al respecto es dispersa y a veces contradictoria. La pregunta cobra mayor importancia desde que estudios aleatorizados han señalado que en cuadros avanzados el tratamiento invasivo se asocia a mejor pronóstico independientemente de la presencia de síntomas.

En este sentido resulta sumamente útil la publicación de una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios prospectivos con seguimiento de al menos 12 meses en que se evaluaron en pacientes con EA la gravedad de la misma y su progresión anual, con el empleo de parámetros ecocardiográficos: el gradiente medio (GM), el gradiente pico (GP), la velocidad pico (VP) o el área valvular aórtica (AVA); o de la tomografía computada, con la determinación de un score de calcificación valvular.

Tras un exhaustivo proceso de selección fueron considerados para el análisis 24 estudios con 5450 pacientes, con edad media de 68 años, el 60% hombres. Se definió como EA leve a aquella con un GM <20 mm Hg, un GP <36 mm Hg, una VP de 2,5-3 m/s, o un AVA >1,5 cm²; como EA moderada a aquella con GM 20-40 mm Hg, GP 36-64 mm Hg, VP 3-4 m/s o un AVA 1-1,5 cm²; y como EA grave a aquella con GM >40 mm Hg, GP >64 mm Hg, VP >4 m/s o AVA <1 cm². Respecto de la calcificación valvular, se consideró EA leve si el score de calcio era <500 UA, EA moderada con valores entre 500 y 1500, y EA grave con valores >1500 UA.

Al considerar como parámetro basal el GM para clasificar la gravedad de la EA, se vio una tasa media (IC 95%) de progresión anual de dicho parámetro de 2,3 (0,9-3,7) mm Hg en la EA leve, 4,3 (3,2-5,7) mm Hg en la EA moderada y 10 (9-11) mm Hg en la EA grave (p<0,001 para la diferencia en la progresión según la gravedad basal, aunque con elevada heterogeneidad en los resultados).

Al considerar como parámetro basal la VP, la tasa media (IC 95%) de progresión anual de dicho pará-

metro fue de 0,09 (-0,04-0,21) m/s en la EA leve; 0,18 (0,12-0,23) m/s en la EA moderada y 0,33 (0,21-0,46) m/s en la EA grave ($p=0,001$ para la diferencia en la progresión según la gravedad basal, aunque también con alta heterogeneidad).

En el caso del GP, los cambios anuales fueron respectivamente 5,7 (0,09-11,3) mm Hg, 6,6 (5-8,3) mm Hg y 15 (12-17,9) mm Hg. La heterogeneidad fue elevada, pero no se pudo demostrar diferencia significativa según la gravedad basal, por la similitud de progresión entre la forma leve y la moderada.

En el caso del AVA sucedió algo similar: la caída anual fue casi idéntica entre la EA leve y la moderada: -0,07 (-0,10 a -0,05) cm^2 y -0,08 (-0,10 a -0,06) cm^2 y mayor en la EA grave: -0,12 (-0,16 a -0,07) cm^2 .

Respecto del score de calcio, sí hubo diferencia significativa según la gravedad basal de la EA, con aumentos medios anuales de 101, 202 y 323 UA en la EA leve, moderada y grave.

Los resultados de este metaanálisis tienen utilidad práctica. Señalan la tasa de progresión esperada para cada parámetro de gravedad hemodinámica o anatómica de la EA, según la gravedad de la misma al momento del examen inicial. Es claro que el problema clínico más desafiante que enfrentamos a diario en este sentido es el tiempo que puede demorar en progresar la EA moderada a la EA grave. En este sentido, considerando el extremo superior del IC 95% para los gradientes y la velocidad, y el inferior para el AVA (que implica la mayor caída), podemos estimar es tiempo. Por ejemplo, en el caso de la VP, en la EA moderada el extremo superior del IC 95% en la tasa de progresión anual es 0,23 m/s. Llegar de 3 m/s (EA moderada) a 4,1 m/s (EA grave) puede demorar un mínimo de casi 5 años: (4,1-3)/0,23. Por supuesto que estos datos son estimativos: son una medida sumaria de cambio, resumen en un solo número la información de gran cantidad de pacientes individuales. Las características basales individuales no son tenidas en cuenta. Por ejemplo, en un paciente con enfermedad renal crónica en estadios avanzados, con incidencia aumentada de procesos de calcificación, seguramente los tiempos se acortan sustancialmente.

En el caso de los parámetros ecocardiográficos no deja de llamar la atención que solo la velocidad de progresión del GM y la VP sea diferente según la gravedad inicial. Sostienen los autores que ello se debe a que el cálculo del GP amplifica el error que pueda haber habido en la medición de la VP, ya que $GP=4(VP)^2$; y que la determinación de la AVA (aunque fundamental a la hora de definir la gravedad de la EA) está sujeta a cuestiones metodológicas que pueden variar según el operador y la técnica. En cualquier caso, se debe remarcar la alta heterogeneidad de los hallazgos en cada uno de los parámetros explorados, lo que torna al valor sumario más una expresión global que una determinación que podamos aplicar con certeza absoluta. El mensaje final es tal vez algo que intuitivamente aplicamos en la práctica cotidiana: cuanto más cercano un cuadro a estadios avanzados que obligan a tomar medidas

extraordinarias, más cercano debe ser el seguimiento y frecuentes los estudios diagnósticos.

Metaanálisis de TAVI vs reemplazo valvular quirúrgico: diferencias en los resultados según el riesgo basal en los estudios aleatorizados

Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, Madhavan MV, Cook CM, Alu M et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in lower-risk and higher-risk patients: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2023;44:836-852. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac642>

Desde su aparición, el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) ha logrado un rol creciente en el tratamiento de la EA grave. Inicialmente testeado en pacientes inoperables vs. tratamiento médico, fue posteriormente comparado con el reemplazo valvular quirúrgico (RVAQ) en pacientes de riesgo operatorio alto, y luego en pacientes de menor riesgo. La demostración de no inferioridad respecto del RVAQ, con acortamiento de los tiempos de internación y reducción de una serie de complicaciones hizo que el TAVI lograra un lugar claro en el tratamiento de la EA. Como con toda tecnología novedosa, la necesaria curva de aprendizaje y cuestiones vinculadas con los costos y la efectividad tienen también injerencia en la decisión de llevarlo a cabo. Un reparo que se formula habitualmente es el relacionado con el tiempo de seguimiento de los estudios, juzgado muchas veces insuficiente para definir durabilidad del implante y resultados alejados.

Conocemos ahora un metaanálisis que consideró solamente estudios aleatorizados (excluyó estudios observacionales) que compararon TAVI con RVAQ, con un seguimiento mínimo de 1 año. Tiene la virtud de incorporar el máximo seguimiento reportado hasta ahora de cada estudio. Los resultados principales fueron la mortalidad por todas las causas, todos los accidentes cerebrovasculares (ACV) y el compuesto de muerte o ACV incapacitante, según se informó en cada ensayo. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la muerte cardíaca (o cardiovascular), el ACV incapacitante, el IAM, el implante de nuevo marcapasos permanente, la reintervención de la válvula aórtica, sangrado mayor, complicaciones vasculares mayores, fuga paravalvular, la aparición de fibrilación auricular (FA), la rehospitalización y la incidencia de injuria renal aguda (IRA)

Fueron incluidos 8 estudios, divididos por el riesgo basal de los pacientes, de acuerdo con el score STS-PROM (score de la Sociedad de Cirujanos Torácicos predictor de mortalidad) en estudios de bajo y alto riesgo. Para cada estudio se consideraron además las publicaciones posteriores a la original que actualizaran datos sobre la sobrevida alejada. Los estudios de bajo riesgo fueron aquellos con score STS-PROM < 4%: PARTNER 3, Evolut Low-Risk, NOTION y UK TAVI. La edad media en estos estudios osciló entre 73 y 81 años. Los estudios de alto riesgo (STS-PROM > 4%)

fueron PARTNER 1A, CoreValve High-Risk, PARTNER 2 y SURTAVI. La edad media en este caso osciló entre 79,8 y 84 años. En total se trató de 8698 pacientes, 3557 de bajo riesgo, 5141 de alto riesgo; 4443 asignados a TAVI y 4255 a RVAQ. La duración máxima de seguimiento disponible para este análisis fue de 1 año en un ensayo, 2 años en dos ensayos, 5 años en cuatro ensayos y 8 años en un ensayo. La duración media ponderada de seguimiento fue de casi 4 años, 46,5 meses. Se expresó la relación de riesgo de eventos tempranos (dentro del primer año de seguimiento) como RR, y luego del primer año y en forma global como HR, en ambos casos con su correspondiente IC95%, entre TAVI y RVAQ.

Al considerar el punto final muerte de todas las causas, en los cuatro estudios de bajo riesgo, el RR con TAVI respecto de RVAQ dentro del primer año fue 0,67 (IC95% 0,47-0,96), $p = 0,03$. En el seguimiento a más largo plazo el HR fue 0,90 (IC95% 0,69-1,17), $p = \text{NS}$. Al evaluar con un metaanálisis de datos individuales reconstruidos la duración total del seguimiento no hubo diferencia significativa, pero sí una tendencia, en la mortalidad por todas las causas entre TAVI y RVAQ (HR global 0,79, IC95 % 0,60-1,04, $p = 0,09$), con importante heterogeneidad en los resultados, y con una diferencia en la sobrevida media entre ambas estrategias de solo 0,8 meses, no significativa: 54,3 vs 53,5. En los cuatro ensayos de mayor riesgo, el RR dentro del primer año fue 0,93 (IC95 % 0,81-1,08), y a más largo plazo el HR fue 1,04 (IC95 % 0,96-1,13), en ambos casos con $p = \text{NS}$. En estos ensayos los riesgos proporcionales cambiaron con el tiempo. Hubo un menor riesgo de muerte con TAVI hasta los 6 meses (HR 0,68, IC95% 0,56-0,82, $p < 0,01$), pero mayor riesgo más allá de los 6 meses (HR 1,17, IC95 % 1,05-1,29, $p < 0,01$). Al evaluar la duración total del seguimiento no hubo diferencia entre los dos grupos (OR 1,07, IC 95% 0,95-1,20, $p = 0,27$), con una diferencia en la sobrevida media de solo 0,5 meses, no significativa (46,2 frente a 45,7 meses).

Al tomar en consideración el punto final ACV, en los cuatro ensayos de bajo riesgo, el RR del TAVI en relación con el RVAQ fue 0,91 (IC 95% 0,46-1,80), y en el seguimiento a más largo plazo, el HR fue 0,93 (IC 95 % 0,66-1,31), en ambos casos con $p = \text{NS}$. En los cuatro ensayos de mayor riesgo, la situación fue análoga: el RR al año fue 0,93 (IC95% 0,68-1,27), y el HR luego del año 0,94 (IC95% 0,75-1,18), también con $p = \text{NS}$ en ambos casos. Al evaluar con el metaanálisis de datos individuales reconstruidos la duración total del seguimiento de cada ensayo en conjunto, hubo en el caso de los estudios de bajo riesgo menor riesgo de ACV con TAVI hasta los 3 meses (HR 0,52, IC 95% 0,30-0,88) pero mayor riesgo luego (HR 2,14, IC 95% 1,22-3,78), sin diferencias significativas al evaluar el seguimiento global (OR 1,03, IC 95% 0,71-1,49, $P = 0,87$). En el caso de los ensayos de alto riesgo, no hubo diferencia en el riesgo de ACV hasta los 3 meses (HR 0,87, IC 95 % 0,68-1,12) ni luego (HR 1,06, IC 95% 0,82-1,37).

El punto final muerte o ACV incapacitante repro-

dujo las tendencias señaladas al hablar de mortalidad de todas las causas. En los estudios de bajo riesgo el RR hasta el año fue 0,68 (IC 95% 0,50-0,92), $p = 0,01$; y el HR luego del año 0,85 (IC 95% 0,63-1,15), $p = \text{NS}$. En forma global el HR fue 0,85 (IC 95% 0,67-1,08). En los estudios de alto riesgo el RR al año fue 0,90 (IC 95 % 0,79-1,02) y el HR luego del año 1,04 (IC 95% 0,96-1,13), siempre con $p = \text{NS}$. Al considerar en vez de 1 año la incidencia de eventos a 6 meses, se vio nuevamente un comportamiento dual: a 6 meses reducción de riesgo, con HR 0,73 (IC 95% 0,62-0,85), $p < 0,01$, y luego aumento del riesgo, con HR 1,20 (IC 95 % 1,09-1,33), $p < 0,01$. Al evaluar la duración total del seguimiento no hubo diferencias significativas entre los dos grupos (OR 1,09, IC 95 %: 0,97-1,23, $p = 0,12$), con una diferencia exigua en la sobrevida libre de eventos, 44,8 vs. 44,4 meses.

Respecto de los criterios de valoración secundarios, evaluados hasta el año de seguimiento, en los estudios de bajo riesgo no hubo diferencia significativa entre TAVI y RVAQ para IAM y reintervención valvular. El TAVI se asoció con mayor riesgo de necesidad de un nuevo marcapasos permanente y fuga paravalvular leve y moderada, y complicaciones vasculares mayores, pero con menor riesgo de ACV incapacitante, muerte cardíaca (en el límite de la significación estadística, $p = 0,05$), rehospitalización, IRA, FA y hemorragia mayor. En los estudios de mayor riesgo, no hubo diferencia significativa entre ambas estrategias para para muerte cardíaca, IAM o ACV incapacitante, pero, al igual que en los de bajo riesgo, mayor necesidad de marcapasos permanente, reintervención de la válvula aórtica, fuga paravalvular leve y moderada y complicaciones vasculares mayores; y reducción de nueva FA, IRA o hemorragia mayor.

Este metaanálisis nos ofrece el seguimiento más largo hasta el momento, basado en todas las fuentes disponibles y actualizaciones, del total de los estudios aleatorizados de TAVI vs RVAQ llevados a cabo hasta hora. Surgido inicialmente como una alternativa terapéutica en pacientes con EA inoperables o de alto riesgo quirúrgico, la práctica del TAVI se ha ido expandiendo, como sucede con tantos otros tratamientos, a cuadros de menor gravedad. Así, por ejemplo, la mortalidad anual en el estudio PARTNER 1A en 2011 fue 24,2 % en el grupo TAVI y 26,8 % en el grupo RVAQ; en el estudio PARTNER 2 en 2012, 12,3 % con TAVI y 12,9% después del RVAQ; y en el ensayo PARTNER 3, en pacientes de bajo riesgo en 2019, 1,0 % con TAVI y 2,5 % con RVAQ.

Como resultados relevantes podemos concluir que, en los estudios con pacientes de bajo riesgo, hay, con el TAVI respecto del RVAQ, reducción en el primer año del riesgo de muerte, y de muerte más ACV incapacitante; considerando solo el efecto sobre el ACV, se verifica reducción de riesgo solo hasta los 3 meses, pero aumento luego, por lo que el efecto al cabo del año es neutro. En el seguimiento extendido el efecto sobre mortalidad total se atenúa, y queda restringido a tendencia. ¿Cuáles son, además, las ventajas para el TAVI? Menos

ACV incapacitante como evento individual, arritmias, sangrado y FA, y fuerte tendencia a caída de la mortalidad cardíaca. ¿El precio a pagar? Mayor necesidad de reintervención valvular, complicaciones vasculares e implante de marcapasos definitivo.

¿Qué sucede en los ensayos de alto riesgo? Vemos reducción del riesgo de muerte o de muerte más ACV incapacitante solo los primeros 6 meses, con aumento luego, con lo que el efecto final ya al año es neutro. Los efectos sobre los puntos secundarios son similares a los de los estudios de bajo riesgo.

Los eventos que ocurren con mayor frecuencia después del TAVI (fuga paravalvular, reintervención, necesidad de marcapasos definitivo) repercuten en el pronóstico a más largo plazo; aquellos con mayor frecuencia después del RVAQ (sangrado, FA, IRA; ACV incapacitante) son de mayor relevancia a corto plazo. Esto puede explicar la ventaja inicial para el TAVI respecto del RVAQ sobre la mortalidad total, evidente hasta el año en los ensayos de bajo riesgo y solo hasta los 6 meses en los de alto riesgo, en los que se verifica, incluso, un efecto rebote luego, que neutraliza la ventaja inicial cuando nos extendemos hasta el año. De manera entonces que, contra la creencia extendida de que el TAVI ofrece beneficio neto en la sobrevida respecto del RVAQ en los pacientes de mayor riesgo, se desprende de este análisis que la ventaja pareciera radicar en los pacientes no tan comprometidos. Y, de cualquier manera, la diferencia en la sobrevida libre de eventos entre ambos tratamientos nunca supera el mes. La significación estadística parece entonces más llamativa que la clínica.

Como limitaciones podemos citar que estamos frente a un metaanálisis formulado al nivel de estudios, no de datos individuales. Se refieren los autores a “datos individuales reconstruidos”: se trata de una técnica que infiere información desde los gráficos de sobrevida, las curvas de Kaplan Meier; no hay una verdadera disponibilidad de los datos individuales de los pacientes. Algo que debe remarcar es la elevada heterogeneidad entre los estudios (diferencias significativas en muchos de los resultados), por lo que la medida sumaria de efecto debe verse como sugestiva pero no como certeza de la magnitud de un efecto determinado.

Por último, este metaanálisis es de estudios aleatorizados, con todas las consideraciones debidas a la alta validez interna y a la más discutible validez externa. Diferentes registros nacionales e internacionales pueden contribuir a una pintura más acabada de la realidad, con el riesgo inherente de la presencia de confundidores más allá de los conocidos. Una extensión de los plazos de seguimiento de los estudios citados, datos de nuevos ensayos clínicos y registros contribuirán a un conocimiento más acabado de lo que podemos esperar del TAVI en nuestros pacientes con EA grave a más largo plazo (pronóstico más alejado, longevidad del implante, etc.) Mientras tanto, el desarrollo de la técnica y su empleo crecen incesantemente.

Diferencias socioeconómicas y evolución del IAM en 6 países de altos ingresos.

Landon BE, Hatfield LA, Bakx P, Banerjee A, Chen YC, Fu C et al. Differences in Treatment Patterns and Outcomes of Acute Myocardial Infarction for Low- and High-Income Patients in 6 Countries. *JAMA* 2023;329:1088-97. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.1699>

Suele reconocerse que las diferencias socioeconómicas se traducen en diferente perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes, diverso grado de cobertura, disímil acceso al sistema de salud y utilización de recursos y, se presume, en diferente pronóstico. Es claro que la evolución de los enfermos difiere entre países ricos y países pobres. Pero ¿qué sucede cuando nos centramos en países ricos con una cobertura de salud continente? ¿Influye el nivel socioeconómico en el destino de los pacientes? Presentamos un estudio colaborativo llevado a cabo en 6 países de altos ingresos: Taiwán, Países Bajos, Inglaterra, Estados Unidos de América, Canadá (Ontario y Manitoba) e Israel. Se trata de un análisis retrospectivo de bases de datos administrativas, con el análisis de la información sobre pacientes de 66 años o más, internados por un cuadro de IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) o sin dicha elevación (IAMSEST). En el caso de los Estados Unidos se trató de pacientes de Medicare. Fue analizado el período entre inicios de 2013 y fines de 2018. Se consideraron los datos de los pacientes cuya vivienda (definida a partir del código postal) correspondiera a la ubicación del 20% más alto y el 20% más bajo de la distribución de ingresos en cada región. Fue punto final primario la mortalidad a 30 días y al año, ajustada por edad, sexo y comorbilidades; y puntos finales secundarios el empleo de cinecoronariografía, y la realización de angioplastia y cirugía coronaria. Se excluyó a los pacientes que hubieran tenido un IAM en el año previo a la internación índice.

Se analizaron en total 289 376 internaciones por IAMCEST y 843 046 con IAMSEST. La razón de ingresos entre los pacientes ricos y pobres varió entre 1,35 en Taiwán y 4,36 en Israel. La incidencia de ambos tipos de IAM fue mayor entre los pacientes de ingresos más bajos en los 6 países; las diferencias más notables se vieron en Israel, con incidencia anual de IAMCEST de 2,1 ‰ en el 20% más pobre y 1,1 ‰ en el 20% más rico, y cifras correspondientes de 4,8‰ y 2,3‰ para el IAMSEST. La incidencia de eventos duros fue mayor entre los pobres. En lo que hace al IAMCEST, en la mortalidad a 30 días la diferencia más notable se vio en Canadá (exceso de 2,9%) mientras que en Taiwán fue prácticamente nula; en la mortalidad al año el mayor exceso de mortalidad entre aquellos con menores ingresos se vio en Israel (9,1%) mientras que en Taiwán nuevamente bordeó el 0. Con respecto al IAMSEST, en la mortalidad a 30 días la diferencia más notable se vio en Israel (exceso de 2,8% entre los pobres) y algo

similar se dio al año (exceso de 6,7%) mientras que en Taiwán no hubo diferencias significativas entre pobres y ricos a 30 días o 1 año.

En lo que hace al cateterismo cardíaco, la tasa de utilización fue también mayor entre los pacientes más ricos en todos los casos, con la mayor diferencia en Inglaterra (exceso de 5,9% en el IAMCEST y 9,6% en el IAMSEST), y la menor en Taiwán (2,4% y 1,7% respectivamente). Y en lo que respecta a la angioplastia coronaria, nuevamente la mayor diferencia se vio en Inglaterra (6,1% y 6,5% para el IAMCEST y el IAMSEST) y la menor en Países Bajos para el IAMCEST (3,3%) y en Taiwán para el IAMSEST (1,6%). La duración de la internación fue menor para los pacientes más ricos, excepto en Israel y Taiwán, y la tasa de readmisión a 30 días también menor para los pacientes de mayores ingresos.

Este análisis entrega una serie de conclusiones de interés. Incluso en países ricos con buenos sistemas de salud, las diferencias socioeconómicas aparecen vinculadas con diferente tasa de utilización de recursos y evolución del IAM en diferentes estratos socioeconómicos. No deja de ser interesante de cualquier manera que el país con menor inequidad (Taiwán) aparece como el de nula diferencia en la mortalidad del IAM a 30 días y un año; y que aquel con mayor diferencia de ingresos entre ricos y pobres (Israel) es el que tiene también la mayor diferencia

de mortalidad para el IAMCEST al año, y para el IAMSEST a 30 días y un año. No hay, es cierto, una correspondencia absoluta entre las diferencias en la indicación de cateterismo y angioplastia y las diferencias de mortalidad: Inglaterra aparece como el país con mayor discrepancia en el uso de cateterismo y angioplastia para ambos tipos de IAM, pero no es por eso el de mayor diferencia en mortalidad (incluso para el IAMCEST está en ese sentido en cuarto lugar entre los 6 considerados). Los pobres no solo tienen en general mayor mortalidad: sus internaciones son más prolongadas y su tasa de readmisión mayor, en todos los países. Ello sugiere que otros factores, más allá de la revascularización, influyen en el pronóstico alejado. Pese al ajuste por edad y comorbilidades otros factores juegan indudablemente un rol. Y en ese sentido es de lamentar que este análisis no tome en cuenta, por ejemplo, las diferencias en el tratamiento farmacológico ambulatorio. No tenemos datos sobre antiagregantes, estatinas y antagonistas neurohormonales; seguramente parte de las diferencias en el pronóstico de los pacientes vaya más allá de lo que les sucede en la internación: tratamiento médico completo, periodicidad de las visitas de seguimiento, acceso más sencillo a la consulta, cumplimiento adecuado de dieta, recreación y actividad física, son todos factores que sabemos difieren entre pobres y ricos y sin duda definen también su pronóstico.