

### Semaglutide en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad. Estudio STEP-HFpEF

Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* 2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306963>

Entre las muchas consecuencias adversas de la obesidad se cuenta la insuficiencia cardíaca (IC). Ya en el estudio de Framingham se vio que cada unidad de aumento en el índice de masa corporal (IMC) se traducía en un exceso de riesgo de 5% en hombres y 7% en mujeres para el desarrollo de IC. Y ello se confirmó en varios estudios prospectivos de cohorte, entre ellos el Physicians' Health Study, en el que, en comparación con los delgados, aquellos con sobrepeso presentaron exceso de riesgo de IC de 49%, y los obesos de 180%. Este aumento de riesgo es independiente de la presencia de factores confundidores como la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia o la enfermedad coronaria. Sin embargo, una vez instalada la IC, diferentes estudios observacionales coinciden en la existencia de la llamada paradoja de la obesidad: el pronóstico de los pacientes con IC, con sobrepeso u obesos, es mejor que el de su contraparte con peso normal o bajo. Entre otros factores, se atribuye este fenómeno a la tolerancia a dosis más elevadas de betabloqueantes o inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina por mayor presión arterial, a la mayor reserva metabólica en un estado catabólico como la IC, a la acción antiinflamatoria de las adipocinas producidas por el tejido adiposo, al hecho de tener menores niveles de adiponectina, que aumenta el gasto energético, etc. Como dato llamativo se señala los menores valores de péptidos natriuréticos (PN) en los pacientes obesos respecto de los no obesos, atribuido entre otros factores a la disminución del estrés parietal (determinante fundamental de la generación de los PN) por la restricción pericárdica, y el aumento de su aclaramiento en el tejido adiposo por el exceso del mismo.

En los últimos años se ha hecho fuerte hincapié en la relación de la obesidad con la IC con fracción de eyección preservada (ICFEP). En el hemisferio Norte fundamentalmente muy alta proporción de pacientes con ICFEP tienen sobrepeso/obesidad. De hecho, se reconoce a la obesidad como uno de los fenotipos predominantes que presentan los pacientes con ICFEP, vinculado con mayor sobrecarga de volumen y elevación de las presiones de lleno en reposo y esfuerzo, más remodelado concéntrico biventricular y dilatación de cavidades derechas, mayor elevación de las presiones pulmonares con menor capacidad de vasodilatación pulmonar, y por ende menor capacidad de esfuerzo. A ello se suma la restricción pericárdica vinculada con el aumento de volumen ventricular coincidente con el exceso de grasa epicárdica. Los pacientes con ICFEP obesos tienen menor capacidad de esfuerzo y peor calidad de vida.

En el tratamiento de la IC el efecto del descenso de peso en pacientes obesos ha sido muy poco evaluado, en estudios de bajo n, muchas veces observacionales. En los últimos años, en el tratamiento farmacológico de la obesidad los agonistas de los receptores GLP-1 han ganado un lugar preponderante. Entre ellos, el semaglutide ha sido y sigue siendo extensamente evaluado en el programa STEP. Según la presencia o no de diabetes, se reconoce un descenso promedio de peso de entre 10% y 15%. Es en este contexto que conocemos ahora los resultados del estudio STEP-HFpEF.

Este estudio incluyó pacientes con IC, FE del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\geq 45\%$ , en CF II a IV, con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, y una distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M) de al menos 100 metros. Debían además tener un puntaje clínico sumario en el Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ-CSS)  $< 90$ . El KCCQ es un instrumento estandarizado de 23 ítems autoadministrado que cuantifica la insuficiencia cardíaca en diferentes dominios: síntomas relacionados (frecuencia, gravedad y cambios recientes), función física, calidad de vida y función social. Los puntajes se expresan en una escala de 0 a 100; puntajes más altos expresan mejor estado.



El KCCQ-CSS expresa específicamente los dominios de síntomas y función física. Y a todo ello debía sumarse al menos uno de los siguientes: demostración invasiva de elevación de las presiones de lleno del VI, elevación de los PN de acuerdo con el IMC coincidente con alteraciones ecocardiográficas, o antecedente de hospitalización por IC en el último año, con tratamiento diurético actual o anormalidades ecocardiográficas. Se excluyó a aquellos que hubieran variado su peso más de 5 kg en los últimos 3 meses o tuvieran un valor de HbA1c  $\geq 6,5\%$  o historia conocida de diabetes.

Se asignó a los pacientes en forma aleatoria, estratificada por el IMC ( $< 35$  vs.  $\geq 35$ ) y en relación 1:1 a recibir semaglutide o placebo. Se administró el semaglutide en inyección subcutánea semanal, comenzando con 0,25 mg las primeras 4 semanas e incrementando la dosis hasta alcanzar el objetivo de 2,4 mg semanales en la semana 16. Hubo 2 puntos finales primarios: el cambio en el KCCQ-CSS y el porcentaje de cambio en el peso corporal evaluado en la semana 52. Hubo además criterios de valoración secundarios confirmatorios. Uno de ellos fue el cambio en la distancia de la PC6M desde el inicio hasta la semana 52. Otro, un punto final compuesto jerárquico que incluyó muerte por cualquier causa, número y momento de los eventos de IC (hospitalización o visita urgente a guardia con terapia endovenosa) en ambos casos desde el inicio hasta la semana 57; diferencias de al menos 15, al menos 10 y al menos 5 puntos en el cambio en el KCCQ-CSS hasta la semana 52; y una diferencia de al menos 30 m en el cambio de la PC6M en la semana 52. Este punto jerárquico fue evaluado con el método de win ratio, en el que para cada componente se comparó el número de victorias entre los grupos de semaglutide y placebo. Por último, se evaluó el cambio en la proteína C reactiva (PCR). Se estimó que 516 participantes otorgarían un poder de 90% para detectar una diferencia entre grupos de 4,1 puntos en el cambio en el KCCQ-CSS, y de 99% para detectar una diferencia de 9,9% en el descenso de peso, con valores de p de 0,04 y 0,01 respectivamente. Para valorar la diferencia en los puntos finales se emplearon un análisis por intención de tratar y un análisis por protocolo, considerando a todos los adjudicados que hubieran recibido al menos una dosis del tratamiento instituido.

Entre marzo de 2021 y marzo de 2022 fueron asignados aleatoriamente 529 pacientes, 263 a semaglutide. El 16% de pacientes en ambos grupos suspendió el tratamiento prematuramente. De los que no lo hicieron, en la semana 52 el 83,7% estaba recibiendo la dosis prevista de semaglutide, y el 97,8% la de placebo. Más del 70% de los pacientes fue incluido en base a los valores elevados de NT-proBNP, casi el 15% por demostración de presiones de llenado elevadas, y

el resto por antecedente de hospitalización por IC. El 56% eran mujeres; la mediana de edad fue 69 años. La mediana de peso corporal y de IMC fueron 105,1 kg y 37 kg/m<sup>2</sup> respectivamente. El 66% tenía un IMC  $\geq 35$ . La mediana del KCCQ-CSS fue 58,9 puntos y la de caminata de 6 minutos fue de 320 m. La FEVI mediana fue 57% y la mediana de NT-proBNP de 450,8 pg/mL. El 81,9% era hipertenso; el 52% tenía antecedentes de fibrilación auricular (FA) y el 15,3% había sido hospitalizado por IC en el año previo. El 66,2% estaba en CF II, el resto en CF III-IV. Un 80% recibía diuréticos, otro tanto inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina o sacubitril valsartán, y un 79% betabloqueante; un 35% antialdosterónicos y menos del 4% gliflozinas.

En el análisis por intención de tratar, en la semana 52 la media de cambio en el puntaje KCCQ-CSS fue 16,6 puntos con semaglutide y 8,7 puntos con placebo, con una diferencia estimada de 7,8 puntos, IC 95% 4,8-10,9;  $p < 0,001$ . En el análisis por protocolo los cambios correspondientes fueron 19,1 y 10,3 puntos (diferencia estimada, 8,8 puntos; IC 95%, 5,9 a 11,7). El cambio de peso fue en el análisis por intención de tratar de -13,3% para semaglutide y -2,6% para placebo, con una diferencia estimada de -10,7%, IC 95% -11,9 a -9,4%;  $p < 0,001$ . En el análisis por protocolo los cambios correspondientes fueron -15,1% y -2,4% (diferencia estimada, -12,7%, IC 95%, -13,9 a -11,5%). El cambio en la PC6M en la semana 53 fue de 21,5 m en el grupo de semaglutide y de 1,2 m en el grupo placebo (diferencia estimada, 20,3 m; IC 95%, 8,6 a 32,1;  $p < 0,001$ ); los resultados fueron similares en el análisis por protocolo. Hubo con semaglutide mayor descenso de la PCR: 43,5% vs 7,3% de descenso en las medias geométricas, y mayor descenso del NT-proBNP: aproximadamente 20% vs 5%.

En el análisis del punto final jerárquico, el tratamiento con semaglutide resultó en más victorias que el placebo, con un win ratio de 1,72 (IC 95%, 1,37 a 2,15;  $p < 0,001$ ) en el análisis por intención de tratar y 2,1 (IC 95% 1,67 a 2,63) en el análisis por protocolo. Si bien hubo más victoria para semaglutide en todos los componentes del punto jerárquico, el grueso del efecto radicó en un cambio de  $\geq 15$  puntos en el KCCQ-CSS. No hubo diferencia en la incidencia de muerte (1,1% vs 1,5%) pero hubo con semaglutide menos eventos cardíacos (arritmias, internación por IC, etc.: 2,7% vs 11,3%). La incidencia de eventos adversos serios fue la mitad con semaglutide: 13,3% vs 26,7%.

*STEP-HFpEF es el primer estudio aleatorizado que evalúa en cientos de pacientes obesos con IC la acción de un agente que genera descenso de peso. Por la fuerte asociación con FEVI preservada, es una población con ICFEP la elegida. Ahora bien, tratándose de un*

*estudio en IC, hubiéramos preferido que los objetivos del estudio y por ende los puntos finales primarios estuvieran claramente relacionados con la patología. Parece obvio que una droga que resulta en caída del peso corporal generará un descenso mayor del mismo que un placebo. Y de igual modo no luce inesperado que si pacientes con obesidad marcada (IMC medio de 37 kg/m<sup>2</sup>) pierden peso tal cual lo esperado (un 10% aproximadamente), su calidad de vida mejorará. Por eso insistimos: no son resultados estos que nos sorprendan. Creemos que el estudio ofrece más, paradójicamente, con los puntos finales secundarios y confirmatorios, vinculados efectivamente con la IC. Como ya vimos, a igual monto de IC los pacientes más obesos tienen valores de NT-proBNP más bajos. Y se suele decir que a medida que estos pacientes adelgazan sus niveles de péptidos aumentan, al disminuir el tejido adiposo donde se produce el aclaramiento de los mismos. En este estudio, sin embargo, el descenso de peso se asoció a descenso de los péptidos natriuréticos. Ello implica que claramente su IC mejoró, y que el NT-proBNP lo corroboró. De igual modo la mejoría de la caminata (no emocionante, debe reconocerse), al coincidir con descenso de los péptidos puede pensarse como expresión de menos IC. Por último, aunque no dimensionado para demostrar reducción significativa de eventos cardíacos, la diferencia a favor de semaglutide en la incidencia de los mismos sugiere un efecto beneficioso que habrá que corroborar en futuros estudios. Esta mejoría pronóstica coincidente con descenso de peso parece abogar en contra de la paradoja de la obesidad. Tal vez, adelgazar en forma voluntaria cuando hay obesidad marcada (en este estudio 66% de los pacientes con obesidad al menos grado II y más de 25% con obesidad grado III) es beneficioso, y en cambio, la pérdida no intencional por malabsorción, inflamación y activación de fenómenos catabólicos es lo que verdaderamente se asocia a peor evolución. Queda por corroborar el efecto de los agonistas GLP-1 en pacientes con IC con sobrepeso, e incluso con peso normal. Ante los efectos postulados de protección vascular, de nefroprotección y antiinflamatorio, podemos formularnos esta pregunta.*

### **Pasaje a terapia de resincronización en pacientes con marcapasos o desfibrilador y disfunción ventricular. Estudio BUDAPEST- CRT**

Merkely B, Hatala R, Wranicz JK, Duray G, Foldesi C, Som Z et al. Upgrade of right ventricular pacing to cardiac resynchronisation therapy in heart failure: a randomised trial. *Eur Heart J* 2023. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad591>

Como sabemos, la disincronía inducida por el BRI genera dilatación ventricular, caída de la fracción de

eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), insuficiencia mitral y aparición y progresión de insuficiencia cardíaca (IC); finalmente, aumenta la mortalidad. En los pacientes con IC, ritmo sinusal, FEVI < 35%, BRI y QRS con ancho > 150 mseg la terapia de resincronización (TRC) con marcapaseo biventricular es una indicación clase I A. En los pacientes con marcapasos definitivo, la estimulación del ventrículo derecho genera una patente de conducción similar a un BRI. En el 30% de los casos, ello se asocia a disfunción ventricular izquierda. El estudio BLOCK-HF, en pacientes con FEVI ≤ 50% e indicación de marcapasos definitivo en los que se supusiera ritmo de marcapasos predominante, la estimulación biventricular se asoció a mejor evolución que el marcapaseo exclusivo del ventrículo derecho. Hasta ahora no había demostración de que en pacientes con baja FEVI, portadores de marcapasos o cardiodesfibrilador (CDI), hacer el upgrade a TRC mejorara el pronóstico. El estudio BUDAPEST-CRT se planteó este objetivo.

Fueron incluidos pacientes con marcapasos o CDI colocado más allá de los últimos 6 meses, con IC en CF II-IV, FEVI ≤ 35%, QRS marcapaseado con ancho ≥ 150 mseg y estimulación del marcapasos o CDI en al menos el 20% de los latidos. Se excluyó a los pacientes con BRI intrínseco, dilatación marcada del ventrículo derecho, y aquellos con patología que, como la insuficiencia renal, acortaran la expectativa de vida a menos de 1 año. Los pacientes fueron adjudicados en forma aleatoria en relación 3:2 a recibir upgrade a TRC-D (resincronización con CDI), o CDI aislado. Si el paciente ya tenía un CDI y le tocaba CDI en la aleatorización había 2 opciones: no hacer nada, o hacer el upgrade a TRC-D, manteniendo inactiva la función de resincronizador. El punto final primario fue un compuesto de muerte de todas las causas, hospitalización por IC o una reducción < 15% del volumen de fin de sístole del VI en seguimiento a un año. Se consideró que 360 pacientes permitirían demostrar una diferencia significativa en el punto final primario, con 80% de poder y valor de p a 2 colas < 0,05, con una incidencia de 80% en la rama CDI y 68% en la rama TRC-D, y una pérdida mensual de 1%.

Entre noviembre de 2014 y agosto de 2021 fueron incluidos los 360 pacientes, 215 de ellos en la rama TRC-D y 145 en la rama CDI, en 17 sitios de 7 países, la mayor parte de ellos en Hungría. La edad media era 72,8 años, el 89% eran hombres; el 47% estaba en CF II, la FEVI media era 25%; el 58% tenía etiología isquémica, el 35% tenía diabetes, el 56% fibrilación auricular (FA), el 49% había estado hospitalizado por IC en el último año. El 92% estaba tratado con inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina y un 6% adicional con sacubitril valsartán; el 91% con betabloqueantes y un 62% con antialdosterónicos. El

68% tenía colocado un marcapasos, y el 32% un CDI. EL monto de marcapaseo medio era de 85% en la rama TRC-D y 88% en la rama CDI. La mediana de seguimiento fue de 12,4 meses. Durante el mismo alcanzó el punto final primario el 32,4% en la rama TRC-D y el 78,9% en la rama CDI (OR ajustado por edad, sexo, CF, etiología, diabetes, FA e indicación de CDI por prevención secundaria 0,11; IC 95% 0,06-0,19, p <0,001). El compuesto de muerte de todas las causas y hospitalización por IC se dio en 12,3% vs 36%, HR 0,27, IC 95% 0,16-0,47. La diferencia radicó específicamente en la menor incidencia de hospitalización, sin diferencia significativa en la mortalidad. La TRC-D respecto del CDI aislado generó una diferencia en la caída del volumen de fin de diástole del VI de 39 ml, y en el aumento de la FEVI de casi 10% en términos absolutos. Fue menor la incidencia de arritmia ventricular, 0,5% vs 14,5%; y la incidencia de complicaciones vinculadas con el procedimiento similar: 12,3% vs 7,8%.

*Este estudio aleatorizado demuestra el valor del upgrade a TRC en pacientes con marcapasos o CDI y disfunción ventricular. Si bien puede plantearse que en presencia de marcapaseo ventricular no siempre la disfunción ventricular se debe a él (consideremos por ejemplo la presencia de enfermedad valvular o coronaria, o bien de una FA de alta respuesta), el hecho de haberse estipulado que el QRS debía tener un ancho >150 mseg, y que en el estudio la proporción de latidos marcapaseados fuera de al menos un 85% permite suponer causalidad, o al menos concausa, en la relación de la terapia de marcapasos con la disfunción ventricular. El upgrade a TRC generó un notable efecto de remodelado reverso, pero lo más importante es que hubo beneficio clínico neto, con importante reducción de la hospitalización por IC. No hubo disminución de la mortalidad, pero el seguimiento fue corto (alrededor de 1 año) para poder demostrarla. La reducción de los volúmenes ventriculares y el aumento de la FEVI, la disminución de la arritmia ventricular y la reducción citada en la tasa de hospitalización, permiten suponer que en un plazo mayor hubiéramos asistido a reducción de la mortalidad. El beneficio logrado cobra mayor importancia si consideramos que más de la mitad de los pacientes tenía FA, condición que restringe el efecto favorable de la TRC. Como limitaciones podemos citar que fueron el prolongado tiempo de inclusión necesario para llegar al número previsto de pacientes, que implica alrededor de 3 pacientes por sitio por año, y siembra alguna duda sobre la validez externa. Podemos también preguntarnos si los efectos notables que se verificaron se darían si la tasa de marcapaseo fuera menor. Aunque no significativa, hubo diferencia en la incidencia de complicaciones con mayor número de las mismas en la rama upgrade.*

*¿Se justificaría correr el riesgo en pacientes con mucha menor tasa de estimulación?*

### **Momento ideal de la revascularización completa en el IAM con supradesnivel del segmento ST y enfermedad de múltiples vasos. Estudio MULTISTARS AMI**

Stahli BE, Varbella F, Linke A, Schwarz B, Felix SB, Seiffert M et al. Timing of Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. **N Engl J Med** 2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307823>

Un viejo dilema que se planteaba al considerar el mejor curso de acción frente al infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), era si proceder a la revascularización exclusiva del vaso culpable, frente a intervenir, además, en el resto de los vasos con lesiones significativas. Hasta el año 2019 se contaba con 5 ensayos aleatorizados (n=2487) que compararon ambas estrategias, con la angioplastia coronaria (ATC) de los vasos no culpables llevada a cabo durante el procedimiento índice, o diferida, pero durante la misma hospitalización. Disminuyó la necesidad de revascularización repetida y, en alguno de ellos, la incidencia de IAM no fatal. En ninguno de esos estudios se demostró reducción de la mortalidad cardiovascular o por todas las causas. El estudio COMPLETE, publicado a fines de 2019, comparó, en pacientes similares, ambas estrategias. La asignación aleatoria se llevó a cabo dentro de las 72 h de haberse realizado la angioplastia primaria, y se hizo en forma estratificada, tomando en cuenta la decisión de llevar a cabo la revascularización de las arterias no culpables en la internación o luego del alta (no más allá de los 45 días), independientemente de la presencia de síntomas o de isquemia en una prueba evocadora. Se decidió ATC si la lesión era >70%, y según el resultado de la medición de la reserva fraccional de flujo (FFR) si era del 50%-69%. Se demostró con la estrategia de revascularización completa una reducción mayor del 30% de un compuesto de muerte cardiovascular e IAM, básicamente por reducción del IAM, sin efecto sobre la mortalidad. Hubo también reducción significativa de la necesidad de nueva revascularización e insuficiencia cardíaca hasta los 3 años de seguimiento, sin diferencia entre llevar a cabo la revascularización de las arterias no culpables antes o poco después del alta hospitalaria. No se demostró en COMPLETE reducción de la mortalidad cardiovascular o de todas las causas. Un metaanálisis que involucró a los 6 estudios mencionados (n = 6528, edad media 63 años) en un seguimiento mediano de 2 años demostró con la revascularización completa reducción de la mortalidad cardiovascular de

casi el 40% (HR 0,62, IC 95% 0,39-0,97). Hubo también reducción significativa de la incidencia de reinfarto (HR 0,65, IC 95% 0,53-0,80) y de revascularización repetida (HR 0,29, IC 95% 0,22-0,38). El número necesario a tratar fue de 45 para prevenir un reinfarto y solo 8 para prevenir un nuevo episodio de revascularización. No se pudo demostrar reducción de la mortalidad de todas las causas.

Un punto que no quedó completamente resuelto fue el momento en el que debía llevarse a cabo la ATC de las arterias no culpables. ¿En el momento inicial, en el mismo acto en que se intervenía la arteria responsable del IAM, o en forma diferida? El estudio MULTISTARS AMI, multicéntrico, aleatorizado, y abierto, se propuso responder esa pregunta, partiendo de la hipótesis de no inferioridad de la estrategia de intervenir las arterias no culpables al tiempo de la ATC primaria frente a la ATC de dichas arterias en forma diferida, entre 19 y 45 días del procedimiento índice. Fueron incluidos pacientes con IAMCEST dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas, que tuvieran enfermedad de múltiples vasos, definida como la presencia de una estenosis  $\geq 70\%$  en al menos una arteria no culpable, con diámetro entre 2,25 y 5,75 mm, y que hubieran sido sometidos en forma exitosa a la ATC de la arteria responsable. Los pacientes debían estar hemodinámicamente estables, y fueron asignados aleatoriamente, en relación 1:1 a someterse a una ATC de las lesiones no culpables inmediata vs una ATC por etapas (entre 19 y 45 días después). Se emplearon stents liberadores de everolimus. Que la ATC fuera guiada por FFR o por imágenes intravasculares (incluido el uso de ultrasonografía intravascular o tomografía de coherencia óptica) se dejó a criterio del operador. El punto final primario fue una combinación de muerte por cualquier causa, IAM no fatal, accidente cerebrovascular (ACV), revascularización no planeada impulsada por la presencia de isquemia u hospitalización por insuficiencia cardíaca al año. Se definió como revascularización no planeada la llevada a cabo ante la presencia de angina, cambios ECG o la evidencia de isquemia en un test evocador.

Para el cálculo de tamaño de la muestra se consideró inicialmente un punto final primario compuesto por de muerte por cualquier causa, IAM no fatal o revascularización no planeada. Para demostrar el mismo serían necesarios 1200 pacientes. En julio de 2019, tras la inclusión de 217 pacientes y por la lentitud en la inscripción, se modificó el punto final primario, y se agregaron al mismo el accidente cerebrovascular ACV y la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Sobre la base de una incidencia anual estimada del 18% para este punto final primario ampliado, se asumió un margen de no inferioridad de 1,46 y un nivel de significancia

unilateral de 0,05. Se definió así un tamaño de muestra de 800 pacientes necesario para rechazar la hipótesis nula. Al considerar una tasa de abandono del 5%, se decidió reclutar 840 pacientes. Se realizó análisis por intención de tratar y se corroboraron los resultados en análisis por protocolo. Se estableció que, si se demostraba la no inferioridad de la ATC inmediata respecto de la diferida, se haría a continuación un análisis para demostrar la superioridad de dicha estrategia.

Entre octubre de 2016 y junio de 2022 fueron considerados para inclusión 2907 pacientes en 37 centros en Europa. Fueron incluidos 840 pacientes, 418 adjudicados aleatoriamente a ATC inmediata y 422 a ATC diferida de las arterias no culpables. Los pacientes tenían edad media de 65 años, el 79% eran hombres. El 52% tenía hipertensión, el 15% diabetes y el 27% dislipidemia. Casi el 6% tenía IAM previo. La localización del IAM era anterior en poco más del 40%, lateral en el 42%, inferior en el 12% y posterior en el 21% (la suma supera 100% por haber IAM con más de una localización ECG estricta). La lesión culpable se encontraba en la arteria descendente anterior en el 40%, en la circunfleja en el 17% y en la coronaria derecha en el 43%. En el 82% de los casos solo una arteria tenía lesión considerada no culpable, y en el 18% se definió su presencia en 2 arterias. La localización de las lesiones no culpables fue en la descendente anterior en algo más del 50%, en la circunfleja en el 45% y en la coronaria derecha en el 34%. La mediana de tiempo desde el procedimiento inicial al diferido en la rama correspondiente fue de 37 días. Hubo un cruce de 2,9% de la rama inmediata a la diferida. El empleo de guía por FFR o imágenes para la decisión del procedimiento en las arterias no culpables fue bajo, pero más frecuente cuando la ATC se hizo en forma diferida, 13,2% vs 6,3% en la ATC inmediata; en ambos casos se empleó fundamentalmente FFR. En la rama ATC inmediata se empleó en total una mediana de 3 stents; en la rama ATC diferida, una mediana de 1 stent en el procedimiento inicial, y un total de 3 al considerar también el procedimiento alejado. La mediana de volumen del medio de contraste fue 250 ml en la rama ATC inmediata, frente a 170 ml en el procedimiento inicial y 333 ml en total en la rama ATC diferida. La duración del procedimiento índice lógicamente fue mayor en la rama inmediata, con medianas de 73 frente a 52 min, pero al considerar el procedimiento alejado, la duración final fue mayor en la rama diferida, 105 min. La mediana de duración total de la estadía hospitalaria fue 4 días en la rama inmediata y 5 en la diferida.

Al cabo de 1 año la incidencia del punto final primario de 5 componentes fue significativamente menor en la rama ATC inmediata de las arterias no culpables:

8,55 vs 16,3%, con RR 0,52; IC 95% 0,38-0,72;  $p < 0,001$  para no inferioridad y  $p < 0,001$  para superioridad. La diferencia radicó fundamentalmente en la menor incidencia de IAM no fatal (2% vs 5,3%) y revascularización no planeada (4,1% vs 9,3%), ambas con diferencia significativa. En cambio, no hubo diferencia en la incidencia de muerte de todas las causas (2,9% vs 2,6%), ACV (1,2% vs 1,7%) u hospitalización por insuficiencia cardíaca. La diferencia grande entre ambos grupos se dio en los primeros 45 días tras la randomización, con incidencia del punto final primario de 3,6% en la rama inmediata vs 10,7% en la rama de ATC por etapas, con HR 0,33; IC 95% 0,18-0,59. En cambio no hubo diferencia significativa entre los 45 días y el año.

*En el contexto del IAMCEST la revascularización completa es indicación clase I. Las guías de práctica, la más reciente la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) 2023 de síndromes coronarios agudos, establece que el procedimiento de revascularización de las arterias no culpables en un IAMCEST puede llevarse a cabo hasta el día 45. El estudio MULTISTARS AMI confirma la utilidad de proceder a una revascularización completa inicial en el tratamiento del IAMCEST. Es de lamentar, una vez conocidos sus resultados, que el estudio no haya sido diseñado como uno de superioridad. De así haber sido, y a la vista de la ventaja significativa que la revascularización completa inicial sacó a la revascularización por etapas (reducción a la mitad del punto final primario compuesto, con disminución significativa del IAM no fatal, aunque sin diferencia en la mortalidad total), tal vez podría plantearse una respuesta definitiva al tema del momento ideal para llevar a cabo esa revascularización. La evidencia basada en criterios metodológicos estrictos nos permite hablar solo de no inferioridad. Un punto a destacar es que la ventaja de la revascularización completa inicial se estableció dentro de los primeros 45 días. Son los eventos tempranos los que se previenen. Vistos así los hechos, es lícito preguntarse si la comparación a la que asistimos es la única válida: inmediatez vs un procedimiento llevado a cabo a una mediana de 37 días. Se ha sostenido que, ya que la revascularización completa de inicio es solo no inferior a la diferida, posponer la revascularización de las lesiones no culpables permite llevarla a cabo en condiciones alejadas del infarto índice, con el paciente más estable, mejor medicado, etc. Pero si MULTISTARS AMI demuestra una ganancia inicial notable (riesgo reducido a un tercio), ¿no puede pensarse a efectos prácticos que, por orden decreciente, podríamos preferir inicialmente la revascularización completa inicial, y luego, recién, la revascularización completa diferida? Más allá de que, por supuesto, deben siempre primar en la decisión criterios individuales: estabilidad hemodinámica, función renal, fragilidad,*

*comorbilidades, momento del día y estado físico del equipo tratante entre otras.*

### **Revascularización completa en pacientes añosos con IAM. Estudio FIRE**

Biscaglia S, Guiducci V, Escaned J, Moreno R, Lanzilotti V, Santarelli A et al. Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction. **N Engl J Med** 2023;389:889-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300468>

Si bien la revascularización completa aparece indicada claramente en los pacientes con IAM y enfermedad de múltiples vasos, persiste la duda sobre su indicación en los pacientes añosos. Sabemos que en ellos la enfermedad coronaria es más extensa, la presencia de comorbilidades es mayor, y ello incluye disfunción renal y anemia; que es mayor la propensión al sangrado, y que, en suma, se trata de pacientes más frágiles y expuestos por ello no solo a peor evolución de su IAM, sino a más complicaciones vinculadas con los distintos procedimientos terapéuticos. En este sentido, ¿se justifica en ellos una estrategia de revascularización completa o debiera solo tratarse en el momento la arteria responsable y diferir el tratamiento del resto de las lesiones? A responder esta pregunta se consagró el estudio FIRE.

FIRE fue un estudio multicéntrico aleatorizado que, en pacientes de al menos 75 años, con IAMCEST o IAMSEST y enfermedad de múltiples vasos, comparó una estrategia de revascularización de solo la arteria responsable del IAM con otra de revascularización de todas las arterias con lesiones significativas. Los pacientes debían haber sido sometidos a una ATC exitosa de la arteria responsable del IAM, y tener además lesión de otros vasos, con al menos una lesión en una arteria adicional, con un diámetro mínimo de 2,5 mm y una estenosis de entre 50 y 99%. Se excluyó a pacientes en los que no fuera posible definir claramente una lesión culpable, a aquellos con lesión no culpable en el tronco de la coronaria izquierda, a aquellos con revascularización quirúrgica previa o planeada, y a aquellos con expectativa de vida inferior a un año. Tras haberse llevado a cabo la ATC de la lesión culpable, de inmediato o dentro de las 48 horas se asignó aleatoriamente a los pacientes a que quedarán con solo dicha intervención, (en cuyo caso no se hizo ningún estudio adicional), o se definiera con base en la fisiología (demostración invasiva, hiperémica o no hiperémica, o por imágenes angiográficas, de disminución de la reserva fraccional de flujo con valores de corte de 0,80, 0,89 y 0,80 respectivamente) la presencia de lesiones no culpables con indicación de ATC en otras arterias. Ante valores iguales a o menores que

los citados se procedió a la ATC de dichas lesiones. El punto final primario fue un compuesto de muerte, IAM, ACV o revascularización dirigida por la demostración de isquemia dentro del año de la aleatorización. El punto final secundario fue un compuesto de muerte cardiovascular o IAM. El punto final primario de seguridad fue un compuesto de injuria renal aguda inducida por contraste, ACV y sangrado BARC 3, 4 o 5. Se asumió que con una incidencia anual del punto final primario del 15% en la rama revascularización exclusiva de la arteria responsable, una reducción del 30% con la revascularización completa, un poder del 80%, un valor de  $p < 0,05$  a 2 cola y una pérdida del 2%, serían necesarios 1385 pacientes. El análisis se hizo por intención de tratar.

Entre 2019 y 2021 fueron incluidos 1445 pacientes, 725 en la rama revascularización única de la arteria culpable. La mediana de edad fue 80 años, el 36% eran mujeres, el 32% tenía diabetes, el 46% tenía filtrado glomerular estimado  $< 60$  ml/min. El 35% de los casos correspondió a IAMCEST. La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) promedio era 49%. La estrategia asignada se cumplió entre el 96% y el 97% de los pacientes en ambas ramas. La arteria responsable del IAM fue la descendente anterior, la coronaria derecha y la circunfleja en poco más del 45%, el 28% y el 18% respectivamente. Algo más del 5% correspondió al tronco de la coronaria izquierda. El número de vasos no culpables por paciente fue 1 en el 70% de los casos y  $\geq 2$  en el 30% restante. La determinación de la reserva fraccional de flujo en la rama revascularización completa fue invasiva en el 65% y no invasiva en el 35% de los casos. Se encontró al menos 1 lesión funcionalmente significativa en un vaso no culpable en casi el 50% de los casos, y se llevó a cabo ATC en una proporción similar. La mediana de estadía hospitalaria fue ligeramente mayor en la rama revascularización completa: 6 vs 5 días. El uso de doble antiagregación fue la regla, y al alta hubo más de 95% de indicación de estatinas y más de 75% de indicación de antagonistas neurohormonales.

En el seguimiento a un año la incidencia del punto final primario fue de 15,7% en la rama de revascularización completa frente a 21% en la rama de revascularización exclusiva de la arteria responsable del IAM (HR 0,73, IC 95% 0,57-0,93,  $p = 0,01$ ). Fue menor también la incidencia del punto final secundario: 8,9% vs 13,5% (HR 0,64, IC 95% 0,47-0,88) y la de muerte de todas las causas: 9,2% vs 12,8% (HR 0,70, IC 95% 0,51-0,96). No hubo diferencia en el punto final primario de seguridad. No hubo diferencias según la edad, diabetes o tipo de IAM (CEST vs SEST)

*El estudio FIRE extiende el beneficio de la revascularización completa temprana en dos direcciones:*

*hacia los pacientes más añosos, y hacia el IAMSEST. Respecto de la edad, tradicionalmente los pacientes de 75 años o más están subrepresentados en los estudios aleatorizados, salvo que el diseño del estudio haga hincapié en su inclusión. Y en la práctica cotidiana la revascularización completa suele dejarse de lado por las razones que mencionábamos al principio: coronariopatía más extensa, lesiones más calcificadas, más comorbilidades, temor a las complicaciones, suposición de futilidad terapéutica. En este sentido, los resultados de FIRE son un mentís rotundo a estos preconceptos. Ello no implica sin embargo que los resultados puedan ser extrapolados a cualquier paciente añoso en estas circunstancias. Más de la mitad, por ejemplo, tenían función renal preservada; la incidencia de ACV en la rama control en la rama de revascularización completa (1,7%) fue menor que en estudios previos. Todo ello habla de una población no tan frágil, menos propensa a complicaciones del procedimiento. La elección individual sigue siendo la regla, pero sabemos ahora que un procedimiento completo es posible.*

*Respecto de la evidencia en IAMSEST, recordemos que la revascularización completa aparece en la reciente guía europea de síndromes coronarios agudos como una indicación 2 a, pero con nivel de evidencia C. Ya el estudio BIOVASC había demostrado la no inferioridad de una revascularización completa inicial respecto de la diferida en pacientes con IAMCEST e IAMSEST. Tenemos en este estudio 936 pacientes con IAMSEST, y la evidencia de superioridad de la revascularización completa es rotunda. Queda sí para la discusión si es imperativa la determinación de la gravedad de la lesión guiada por fisiología. En el estudio FAME un 20% de las lesiones angiográficas 71-90% fueron no significativas con FFR. Y en FIRE la mitad de los pacientes con lesiones presuntamente significativas no requirieron ATC tras la determinación funcional (valores por encima del valor de corte). Ello sin duda puede haber evitado procedimientos innecesarios. Para la guía citada, la determinación guiada por fisiología en el contexto de los IAMSEST es II b con nivel de evidencia B. ¿Cambiará a futuro la indicación tras los resultados de FIRE?*

### **El valor de la ablación de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal. Estudio CASTLE-HTx**

Sohns C, Fox H, Marrouche NF, Crijns H, Costard-Jaeckle A, Bergau L et al. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306037>

La fibrilación auricular (FA) y la insuficiencia cardíaca (IC) son condiciones que frecuentemente coexisten.

Ambas aumentan su incidencia y prevalencia con la edad, y tienen precursores comunes: la hipertensión arterial, la obesidad y la enfermedad valvular. Cada una de ellas crea condiciones que favorecen la aparición de la otra. La pérdida de la patada auricular, una respuesta ventricular rápida e irregular, la disincronía, alteraciones ultraestructurales, el desarrollo de insuficiencia mitral y la activación simpática presentes en la FA favorecen la aparición de IC. Los cambios estructurales, con hipertrofia y dilatación de las cavidades izquierdas, los fenómenos hemodinámicos, el remodelado eléctrico, la activación neurohormonal e inflamatoria propias de la IC crean el sustrato adecuado para la aparición de FA. En el contexto de la insuficiencia cardíaca la prevalencia de FA es mayor a medida que progresa la clase funcional. En numerosos estudios observacionales y aleatorizados en IC los pacientes con FA tienen peor pronóstico. Una serie de estudios aleatorizados llevados a cabo antes de 2010 comparó en pacientes con ambas condiciones una estrategia de control de ritmo con una de control de frecuencia. No se pudo demostrar diferencias significativas en la mortalidad o incidencia de eventos embólicos entre ambas estrategias, y de hecho hubo mayor tasa de hospitalización en la rama control de ritmo. La explicación pasa por el empleo de drogas antiarrítmicas en la rama control de ritmo, con la dificultad inherente para lograr un mantenimiento persistente del ritmo sinusal, amén de los efectos adversos por el uso de la medicación, que aumentan en los pacientes con deterioro de función ventricular. En la última década, la terapia de ablación por catéteres de la FA, sobre todo el aislamiento de las venas pulmonares, ha crecido notablemente. Se han publicado estudios que sugieren mejoría de la función ventricular. El estudio CASTLE AF señaló mejoría pronóstica en pacientes con IC y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) deprimida. Sin embargo, el hecho de tratarse de una población muy seleccionada (solo fue incluido un paciente de cada 10 evaluados) restó impacto a sus conclusiones. Diferentes metaanálisis confirman el efecto favorable de la ablación de la FA en el contexto de la IC, especialmente en mejoría de la FE y capacidad funcional. Existe empero consenso en que los pacientes con IC más avanzada, peor función ventricular y clase funcional, mayor dilatación y fibrosis auricular, tienen menor posibilidad de ablación exitosa.

Conocemos ahora el estudio CASTLE-HTx, que incluyó pacientes con IC en etapa terminal y FA sintomática, derivados para evaluación para asistencia ventricular o trasplante cardíaco. Para ser incluidos debían tener FEVI  $\leq 35\%$ , deterioro de la capacidad funcional y estar clínicamente estables. Todos ellos

tenían un dispositivo implantable con la capacidad de detectar arritmia. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en relación 1:1 a ablación por catéteres de su FA y tratamiento médico óptimo (TMO) o a recibir solo TMO. El procedimiento de ablación fue el aislamiento de las venas pulmonares. Se intentó cardioversión eléctrica tras la punción transeptal y antes de la ablación. Si la cardioversión fue fallida, se llevó a cabo la ablación y se intentó nuevamente después. La medicación antiarrítmica fue suspendida tras la ablación, y solo se reanudó en caso de recurrencia de la FA. El punto final primario fue un compuesto de muerte de cualquier causa, implante de un dispositivo de asistencia o trasplante cardíaco de urgencia. Fueron puntos finales secundarios cada uno de los componentes del primario, la muerte cardiovascular, el cambio de la FEVI y la carga de FA, definida como el porcentaje de tiempo en FA en los 3 meses previos a la visita de 6 y 12 meses. Bajo la asunción de una tasa de eventos al año de 20% en la rama TMO, y un descenso a la mitad en la rama ablación, se entendió que serían necesarios 194 pacientes para demostrar ese efecto con poder del 80% y error alfa de 0,05 a dos colas.

Entre noviembre de 2020 y mayo de 2022 fueron incluidos los 194 pacientes, 97 en cada rama. En mayo de 2023 el estudio fue suspendido al demostrarse una notable reducción de eventos en la rama ablación, con un valor de  $p < 0,001$ . La edad media de los pacientes fue poco más de 63 años, el 80% eran hombres, el 31% estaba en CF II, el 55% en CF III y el resto en CF IV. La FEVI media era 27%; la FA era paroxística en el 31% y en el resto persistente, incluyendo un casi 14% de FA persistente por más de un año. La FA tenía una duración media de entre 3 y 4 años. En el 61% la etiología de la IC era no isquémica. El dispositivo implantable era CDI en el 56,5% y TRC-D en el 37,5%; en el resto marcapasos o un dispositivo para monitorizar el ritmo. Solo en el 25% de los pacientes se pudo llevar a cabo una prueba de caminata. El 95% estaba tratado con betabloqueantes, el 46% con amiodarona, el 37% con inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina, el 63% con sacubitril valsartán y el 50% con antialdosterónicos. Un 25% recibía gliflozinas.

De los 97 pacientes adjudicados a la rama ablación, en 81 (84%) se llevó a cabo el procedimiento, en 51 solo el aislamiento de venas pulmonares, en los 30 con algún procedimiento adicional. De los 97 asignados a TMO solo, en 16 se llevó a cabo un procedimiento de ablación. La mediana de seguimiento fue de 18 meses. Durante el mismo el punto final primario ocurrió en el 8% de la rama ablación y el 30% de la rama TMO (HR 0,24, IC 95% 0,11-0,52,  $p < 0,001$ ). Se verificó una reducción significativa de la muerte de cualquier causa (6 vs 20%)



y del implante urgente de un dispositivo de asistencia ventricular (1 vs 10%). Hubo tendencia a reducción de la indicación de trasplante cardíaco urgente (1 vs 6%). A 6 y 12 meses hubo un incremento de la FEVI de poco más de 1% en la rama TMO, y más notable en la rama ablación, con diferencia media entre ambas ramas de 5,5% a 6 meses y 6,4% a 12 meses. La carga de FA se redujo un 31% a 6 y 12 meses en la rama ablación, frente a un 8% en la rama TMO.

*El estudio CASTLE-HTx confirma el efecto beneficioso de la ablación de la FA en pacientes con IC y deterioro de la función ventricular. Se puede plantear algún reparo sobre el carácter de IC terminal; casi un tercio de los pacientes estaba en CF II, y la mortalidad a 18 meses fue 20% en la rama TMO; ambos datos permiten suponer un cuadro no tan grave en todos los participantes.*

*Pero, por otra parte, habría que considerar la alta tasa de utilización de antagonistas neurohormonales, que más del 90% tenía un dispositivo cardiodesfibrilador o combinado con resincronizador; y, por último, que se excluyó deliberadamente a los pacientes más graves: los que estaban en lista de trasplante con carácter de urgente, los que estaban en asistencia circulatoria y los que tenían expectativa de vida < 12 meses. La reducción de la carga de FA aparece como el fenómeno responsable de la mejoría pronóstica. Son limitaciones el tratarse de un estudio unicéntrico, el seguimiento corto y el número de pacientes escaso, si bien el previsto en el cálculo inicial de tamaño de la muestra. Parece cada vez más difícil que se hagan más estudios aleatorizados similares; tal vez sean estudios observacionales los que permitan aclarar las dudas remanentes*