

JORGE THIERER

Diferencias en la salud cardiovascular de hombres y mujeres. Un análisis del registro PURE

Walli-Attaei M, Joseph P, Rosengren A, Chow CK, Rangarajan S, Lear SA, et al. Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular disease incidence, and death in 27 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. **Lancet.** 2020;**396(10244):97-109.**

Tradicionalmente se ha entendido que la determinación del riesgo cardiovascular y el acceso a procedimiento diagnósticos y terapéuticos son mucho menos frecuentes en mujeres que en hombres. El estudio PURE fue un estudio epidemiológico que incluyó personas de 35 a 70 años, de áreas urbanas y rurales de 27 países, divididos en países de altos, moderados y bajos ingresos. Conocemos ahora una publicación que entrega datos reveladores sobre diferencias entre hombres y mujeres en lo que respecta a la salud cardiovascular.

Entre 2005 y 2019, 202072 personas, el 59,3% mujeres, fueron incluidas en el registro. En ellos se realizó determinación y medición de factores de riesgo cardiovascular, incidencia de enfermedad cardiovascular y todas las causas de muerte. La mediana de seguimiento fue de 9,5 años (rango intercuartilo 8,5-10,9 años) Las mujeres tenían edad media de 50,8 ± 9,9 años, y los hombres de 51,7 ± 10 años. Menos de la mitad de los participantes vivían en una comunidad rural (el 43,2% de las mujeres y el 44,2% de los hombres). Las mujeres más frecuentemente vivían en países de medianos ingresos (72,1% vs. 67,7%) y menos frecuentemente en países de ingresos altos (8,1% vs. 10,3%) o bajos (19,8% vs. 22%). Comparadas con los hombres, las mujeres eran menos frecuentemente fumadoras actuales; también fueron menos frecuentes altos niveles de actividad física o consumo de alcohol; en cambio, en ellas fue más prevalente un cuadro de depresión probable y bajo nivel educativo.

Los valores de colesterol total, colesterol LDL y HDL y ApoA1 fueron más altos en mujeres que en hombres, pero fue en ellas menor la concentración de triglicéridos, ApoB, relación de ApoB a ApoA1, y relación de colesterol total a colesterol HDL. El índice de masa corporal fue mayor en las mujeres, pero la tensión arterial y la glucemia en ayunas fueron menores. El antecedente de patología cardiovascular fue reportado por el 5,3% de las mujeres y el 6,5% de los hombres. El puntaje de riesgo INTERHEART fue menor en las

mujeres: 8,44 (IC 95% 8,43-8,66) vs. 11,44 (IC 95% 11,41-11,46), $p < 0,0001$. La menor carga de factores de riesgo en mujeres se vio incluso en aquellos participantes con enfermedad cardiovascular. Tanto en mujeres como en hombres dicha carga fue mayor en los países de altos ingresos.

Durante el seguimiento 8332 participantes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular tuvieron un evento cardiovascular mayor (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no fatal, insuficiencia cardíaca); un 47% de los casos correspondió a mujeres, que, recordemos, representaban el 59,3% de los participantes. Se verificaron en el seguimiento 10244 muertes por cualquier causa, el 45% en mujeres. En las mujeres, fue menor la incidencia de eventos cardiovasculares mayores estandarizada por edad: 4,1 vs. 6,4 / 1000 personas al año. Esta menor incidencia se vio en todas las regiones excepto África, y en todos los estratos socioeconómicos. El riesgo de un evento cardiovascular mayor fue un 38% menor en las mujeres sin ajustar por el puntaje INTERHEART, y un 25% menor tras el ajuste. El riesgo fue menor para cada uno de los eventos por separado: un 41% menor para el infarto de miocardio, un 14% menor para el accidente cerebrovascular, un 14% menor para la insuficiencia cardíaca y un 41% menor para la muerte cardiovascular. La incidencia de muerte por todas las causas, estandarizada por edad, fue también menor en las mujeres: 4,1 vs. 6,4 / 1000 personas año. La menor diferencia se vio en los países de altos ingresos (diferencia de incidencia de 0,8/1000 personas año) y la mayor en los de bajos ingresos (diferencia de incidencia 4,4/1000 personas año). El riesgo de muerte de todas las causas fue en las mujeres un 44% menor en mujeres sin ajuste por el puntaje INTERHEART y un 38% menor tras dicho ajuste.

La mortalidad a 30 días después de un evento cardiovascular mayor fue del 22% para las mujeres y del 28% para los hombres ($p < 0,0001$). La diferencia fue más marcada en los países de ingresos medios (18% en mujeres vs. 24% en hombres) y bajos (38% en mujeres vs. 44% en hombres). De los 190414 participantes sin cardiopatía ni enfermedad vascular al inicio del estudio, el uso de antiplaquetarios, betabloqueantes, inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina, diuréticos, estatinas e hipoglucemiantes fue significativamente mayor en las mujeres después de ajustar por el puntaje INTERHEART y las caracte-

rísticas sociodemográficas, pero las diferencias en las proporciones fueron pequeñas. Las mujeres fueron más propensas a tener la hipertensión controlada, y a haber abandonado el tabaquismo.

En cambio, al considerar los 11 658 participantes con enfermedad cardiovascular previa, y tras ajustar por las características sociodemográficas y el puntaje INTERHEART, el empleo de las drogas citadas fue significativamente menor en las mujeres. Las mujeres presentaron menos probabilidades de tener ecocardiogramas, pruebas de esfuerzo, angiografías o procedimientos de revascularización coronaria. A pesar de ello, el riesgo de un nuevo evento cardiovascular mayor fue menor en las mujeres con coronariopatía previa. Este patrón se observó en países de ingresos bajos y medios, pero no en los de ingresos altos, donde el riesgo de nuevos eventos fue similar entre mujeres y hombres.

Este análisis del registro PURE confirma algunos datos epidemiológicos que ya teníamos sabidos sobre las diferencias entre hombres y mujeres en lo que se refiere a la salud cardiovascular. Confirma que en las mujeres es menor la prevalencia de los factores tradicionales de riesgo, excepto el valor de colesterol, y que en ellas es, por ende, menor la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, fundamentalmente infarto agudo de miocardio y muerte cardiovascular. Confirma que esa menor incidencia, que se acompaña de menor mortalidad anual por todas las causas, se mantiene incluso tras ajustar por la carga de factores de riesgo, lo cual lleva a interrogarnos sobre la presencia de factores protectores en el sexo femenino. En este sentido, y aún con alguna información discordante, el rol de los estrógenos parece destacarse. Se ha señalado la presencia de factores de riesgo específicos para mujeres en edad media de la vida que no son tenidos en cuenta por los puntajes de riesgo tradicionales: preeclampsia, diabetes gestacional, menopausia precoz, insuficiencia ovárica. Pero es claro que no son patologías extendidas, y, por lo tanto, más allá de considerarlos en los casos individuales, no parecen haber pesado en el pronóstico de la población global. Sorpresivamente, por la idea extendida del menor acceso de las mujeres al cuidado cardiovascular, el empleo de medicación recomendada en prevención primaria asoma de manera más frecuente en mujeres que en hombres, y en ellas es más exitoso el control de las cifras tensionales y el tabaquismo. Factores biológicos y vinculados al tratamiento cuando es necesario parecen explicar entonces este mejor pronóstico de las mujeres en prevención primaria.

Es en el caso de la prevención secundaria donde hechos conocidos y sorpresivos se alternan en el análisis. En principio, y ajustando por la carga de factores de riesgo y factores socioeconómicos, el pronóstico tras un evento cardiovascular mayor es mejor en las mujeres,

y ello sucede a pesar del menor acceso de las mujeres a medidas diagnósticas y terapéuticas. Lo cual lleva a pensar en menor gravedad del cuadro índice, o menor extensión de enfermedad cardiovascular previa. De ser la enfermedad cardiovascular en ambos sexos de igual extensión y gravedad, sería dable esperar peor evolución en las mujeres, peor estudiadas y tratadas. Sin embargo, se da la situación inversa ¿Se deberá el menor empleo de algunas alternativas terapéuticas recomendadas en prevención secundaria en las mujeres al menor acceso al sistema de salud, a la subestimación del riesgo, o a que en ellas son más frecuentes la coronariopatía no obstructiva y la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, entidades en las que es menos imperativo el uso de algunas drogas y procedimientos? ¿Radicará la explicación en una combinación de causas? Los datos del presente análisis no arrojan una respuesta, pero invitan a profundizar en las razones, para remover todo aquello que entrañe una desigualdad evitable.

Cuádruple terapia: ¿El nuevo estándar de cuidado en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida?

Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. **Lancet. 2020;396(10244):121-8.**

El tratamiento habitual de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección (FE) deprimida (FE <35% a 40% según los estudios) incluye los betabloqueantes y los inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina, que tienen indicación I A en todas las guías de tratamiento. Los antagonistas de los receptores mineralocorticoides, testeados en los estudios RALES, con espironolactona, y EMPHASIS HF, con eplerenona, tienen la misma fuerza de indicación, pero su empleo está menos difundido. En los últimos años, hemos conocido los resultados de dos estudios que agregaron dos drogas al arsenal terapéutico capaz de mejorar el pronóstico de esta condición: el estudio PARADIGM HF con sacubitril valsartán, que demostró reducir la mortalidad cardiovascular y total respecto del empleo de enalapril, y el estudio DAPA HF, en el que un inhibidor del cotransporte sodio glucosa 2 (iSGLT2), la dapagliflozina, redujo la muerte cardiovascular, la internación por insuficiencia cardíaca y la mortalidad total en comparación con el placebo. El análisis que presentamos buscó responder la pregunta de cuál es el efecto sobre la mortalidad

de todas las causas de combinar sacubitril valsartán, un iSGLT2, un antialdosterónico y un betabloqueante (cuádruple terapia) respecto de usar solo un betabloqueante y un inhibidor o antagonista del sistema renina angiotensina.

Para ello, se tomó como grupo control a los pacientes de la rama placebo del estudio EMPHASIS, en el que, en pacientes con FE reducida (que de acuerdo con el protocolo del estudio debían estar tratados con betabloqueantes e inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina), se exploró el efecto sobre el pronóstico de emplear eplerenona. Mediante un método de comparaciones indirectas, en el que se empleó la información de los tres estudios (EMPHASIS HF, PARADIGM HF y DAPA HF) se pudo cuantificar el efecto de emplear la cuádruple terapia respecto de la terapia convencional con betabloqueantes e inhibidores antagonistas del sistema renina angiotensina.

El HR para el punto final primario muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca fue 0,38 (IC 95% 0,30-0,47). El HR para muerte cardiovascular fue 0,50 (IC 95% 0,37-0,67), y 0,32 (IC 95% 0,24-0,43) para internación por insuficiencia cardíaca. El HR para muerte de todas las causas fue 0,53 (IC 95% 0,40-0,70). Los pacientes del grupo control de EMPHASIS HF, en un seguimiento mediano de 20,5 meses tuvieron una incidencia anual del punto final primario del 16,4% y una mortalidad total del 8,9%. El empleo de la cuádruple terapia se traduciría en ellos en una reducción absoluta de riesgo de 18%-25% en tres años, con un número necesario a tratar de 4-6 pacientes para prevenir un evento; respecto de la mortalidad total, se estimó una reducción de 6%-13% en tres años con la cuádruple terapia, con un número necesario por a tratar de 8-16 para prevenir una muerte. A la edad de 55 años se estimó una sobrevida libre de eventos para el punto final primario de 6,4 años con la combinación de betabloqueantes e inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina, y 14,7 años con la cuádruple terapia, con una ganancia estimada de 8,3 años (IC 95% 6,2-10,7 años). A la misma edad, se estimó una sobrevida de 11,4 años para la terapia convencional y 17,7 años para la cuádruple terapia, con una ganancia de 6,3 años (IC 95% 3,4-9,1 años). A los 65 años, se estimó una ganancia de sobrevida de 4,4 años, y de 1,4 años a los 80 años al emplear cuádruple terapia respecto de la terapia convencional.

Si el grupo control consistiera en pacientes tratados con betabloqueantes, inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina y antagonistas de los receptores mineralocorticoides, el hecho de rotar a sacubitril valsartán y agregar una gliflozina se traduciría en 0,8-1,3 años más de vida.

Dos estudios publicados en los últimos años (PARADIGM HF y DAPA HF) han venido a alterar el tradicional esquema propuesto como sine qua non para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con FE deprimida. Durante mucho tiempo la combinación de 3 antagonistas neurohormonales (betabloqueantes, inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina y antialdosterónicos) ostentó la condición de imbatible para tratar con éxito a esta patología, sosteniendo la vigencia del modelo fisiopatológico. La aparición del sacubitril valsartán no implicó, pese al nombre del estudio que demostró sus virtudes, un verdadero cambio del paradigma neurohormonal; en todo caso amplió su alcance, al evidenciar que una acción dual (sumar al antagonismo de la angiotensina II la promoción de los efectos de los péptidos natriuréticos) es mejor que simplemente bloquear los efectos de la primera. La demostración de los efectos beneficiosos de los iSGLT2 es, en cambio, una novedad fisiopatológica, en tanto entraña mecanismos que van más allá del modelo imperante. Habrá que descifrar los modos de acción verdaderamente responsables del impacto favorable: se conocen muchos, pero ninguno puede ostentar la primacía.

El análisis presentado intenta poner en números el efecto logrado con la cuádruple terapia, y los números son realmente impactantes: una reducción a la mitad para el riesgo de muerte cardiovascular y a una tercera parte para el de internación por insuficiencia cardíaca; 6 años más de sobrevida a los 55 años, y de más de 4 a los 65 años. Por supuesto, estos datos surgen de comparaciones indirectas, y deben verse más como indicadores de efectos potentes que como certeza numérica absoluta. Tengamos en cuenta que el grupo empleado como control es el placebo de un estudio, el EMPHASIS, que comenzó a enrolar pacientes en 2006, cuando el DAPA HF comenzó en 2017. Esta diferencia temporal puede implicar discordancias en las condiciones e intervenciones concomitantes, más allá del tratamiento específico de la insuficiencia cardíaca. De cualquier manera, la cuádruple terapia asoma como el nuevo estándar de cuidado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con FE reducida. Dos reflexiones surgen espontáneamente.

La primera, vinculada con el tema de los costos y el acceso. Uno de los determinantes más importante en distintas publicaciones del tratamiento con sacubitril valsartán es la cobertura médica. El agregado de un iSGLT2 implica el agregado de otra medicación costosa. Análisis económicos sugieren que ambas intervenciones son costo efectivas, pero quién efectivamente paga no es un tema menor. Deberán los decisores avanzar en medidas que aseguren para los pacientes la posibilidad real de recibir el mejor tratamiento. La segunda se

refiere a la diferencia de alternativas cuando de tratar a la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada se trata. En este sentido, para pacientes con fracción de eyección >55% ninguno de los antagonistas neurohormonales ha demostrado ser beneficioso; y el efecto entre el 45% y el 55% es favorable, pero menor que con valores más bajos. En el caso de los iSGLT2, esperamos el resultado de estudios en curso, que definirán si estas drogas se suman a los fracasos anteriores, o si, por primera vez, accedemos a una medicación capaz de torcer el curso de la enfermedad.

Suspensión precoz de la aspirina tras una angioplastia coronaria: ¿Una herejía?

O'Donoghue ML, Murphy SA, Sabatine MS. The Safety and Efficacy of Aspirin Discontinuation on a Background of a P2Y12 Inhibitor in Patients After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Circulation**. 2020;142(6):538-45.

La adición de un inhibidor P2Y12 a la aspirina en el contexto del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ha demostrado reducir la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores, pero a expensas de mayor tasa de sangrado. Luego de una angioplastia coronaria la doble antiagregación plaquetaria (DAP) es la regla. La duración óptima del doble esquema ha sido motivo de gran cantidad de ensayos y análisis, y se admite que, a mayor extensión, es mayor la incidencia de eventos de sangrado. En el caso de requerirse, además, la indicación de anticoagulación (por ejemplo, en el contexto de fibrilación auricular) se recomienda tras un mes de empleo de DAP y el anticoagulante, suspender la aspirina y mantener el inhibidor P2Y12 y la anticoagulación oral. Pero cuando solo se indica DAP es mayor la duda sobre la conducta de suspender la aspirina y persistir exclusivamente con el inhibidor P2Y12. Un metaanálisis de reciente publicación analiza esta conducta y sus consecuencias.

Incluyó 5 estudios aleatorizados (GLOBAL LEADERS, SMART CHOICE, STOPDAPT 2, TICO y TWILIGHT) en los que se incluyeron pacientes tras la realización de una angioplastia coronaria por un síndrome coronario agudo o enfermedad coronaria estable. En ellos se exploró la conducta de suspender la aspirina tras 1 a 3 meses de DAP vs. permanecer con doble esquema. En total fueron considerados 32 145 pacientes, el 56,1% tras un síndrome coronario agudo. La edad promedio osciló entre los 61 y los 68,6 años; el 70% eran hipertensos, el 64% dislipémicos, el 30% eran diabéticos y el 20% tenía infarto previo. El inhibidor P2Y12 empleado fue clopidogrel en el 16,5% y ticagrelor o prasugrel en el 83,5% restante.

La suspensión de la aspirina 1-3 meses después de la angioplastia coronaria redujo el riesgo de sangrado en un 40% en comparación con la continuación de DAP (HR 0,60, IC 95% 0,45-0,79, $p < 0,001$). Cuando se restringió el análisis solo a sangrado BARC 3 o 5, la reducción de riesgo fue similar. Recordemos que el sangrado BARC 3 puede ser 3a (descenso de la hemoglobina de 3-5 g/dL o alguna transfusión), 3b (descenso de la hemoglobina ≥ 5 g/dL, sangrado que requiere compresión, intervención quirúrgica o taponamiento) o 3c (sangrado intraocular o intracraneal); y que el sangrado BARC 5 es el sangrado mortal, y puede ser 5a, probable (sin confirmación pero con sospecha clínica), o 5b, definitivo (confirmado por autopsia o imagen).

Debe remarcar que la heterogeneidad en los resultados entre los 5 estudios fue muy alta (I^2 64%), pero la dirección del efecto fue consistente. La interrupción de la aspirina no pareció aumentar el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (HR 0,88; IC95% 0,77-1,02, $p = 0,09$) ni el riesgo de mortalidad por todas las causas (HR 0,85; IC95% 0,70-1,03, $p = 0,09$), infarto agudo de miocardio (HR 0,85, IC 95% 0,69-1,06, $p = 0,14$) o accidente cerebrovascular (HR 1,08; IC 95% 0,67-1,74, $p = 0,74$). Los resultados no variaron al considerar solo los pacientes con síndrome coronario agudo.

Este metaanálisis confirma el menor riesgo de sangrado al suspender la aspirina 1 a 3 meses después de haber sido instaurado un esquema de DAP tras una angioplastia coronaria. Ya análisis previos habían demostrado un efecto similar si en las mismas condiciones se suspende el inhibidor P2Y12 y se mantiene la aspirina. Y este fenómeno no causa sorpresa: es esperable que se sangre menos con un solo antiagregante plaquetario que con dos. Es en el punto de seguridad donde radican las dudas más razonables. ¿Aumenta el riesgo de eventos isquémicos con un solo antiagregante en un período cercano a la realización de la angioplastia? Y, sobre todo, cuando prescindimos de la vaca sagrada, y dejamos todo librado al inhibidor P2Y12. En este sentido, diferentes resultados podrían esperarse: podría ser que el empleo de un solo agente aumentara el riesgo de isquemia, por menor protección; podría ser, por el contrario, que la disminución del riesgo de sangrado fuera de la mano de una reducción de los eventos isquémicos, ya que en ocasión de eventos hemorrágicos es mayor la tendencia a abandonar el tratamiento antiagregante, y aumenta en ese contexto el riesgo de evento trombótico.

Bien, el metaanálisis apunta en esta última dirección, pero no lo confirma definitivamente: hay una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores del 12%, con tendencia a la significación ($p = 0,09$). No puede excluirse un aumento de riesgo del orden del 2%. Recordemos que el diseño de los 5 es-

tudios mostró algunas diferencias: el único doble ciego fue TWILIGHT (que comentamos en detalle en RAC 2019 vol. 87 nro.6). GLOBAL LEADERS evaluó monoterapia con ticagrelor tras el mes 1 posangioplastia; TWILIGHT y TICO monoterapia con ticagrelor, tras el mes 3; SMART CHOICE monoterapia con cualquier inhibidor P2Y12, tras el mes 3; y STOPDAPT 2 monoterapia con clopidogrel, tras el mes 1. No se define cuál es el inhibidor P2Y12 que debiéramos preferir: sabemos por estudios previos que ticagrelor y prasugrel reducen la incidencia de eventos isquémicos respecto de clopidogrel en pacientes que, además, reciben aspirina; no hay comparación cabeza a cabeza en ausencia de aspirina. En el contexto de una tendencia a discutir el rol de la aspirina en la prevención primaria y secundaria, es esperable que asistamos en el futuro a estudios de este tipo.

La presencia de amiloidosis cardíaca no parece empeorar los resultados del implante percutáneo de válvula aórtica

Scully PR, Patel KP, Treibel TA, Thornton GD, Hughes RK, Chadalavada S, et al. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. **Eur Heart J.** 2020;41(29):2759-67.

La estenosis aórtica y la amiloidosis por transtiretina son dos condiciones cuya prevalencia aumenta con la edad y es mayor en el sexo masculino. En los últimos años, se ha hecho hincapié en la coexistencia de ambas en una proporción no despreciable: hasta el 15% de los pacientes que serán sometidos a un procedimiento de reemplazo quirúrgico o un implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) tienen amiloidosis cardíaca. Se ha planteado el temor de que dichos procedimientos sean fútiles en su presencia. Un estudio observacional llevado a cabo en 2 centros británicos (en Londres y Oxford) parece contradecir esta creencia.

Fueron reclutados 200 pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica grave, derivados para realizar un TAVI. En todos ellos, se llevó a cabo un dosaje de cadenas livianas para descartar discrasia sanguínea y un centellograma con bifosfonatos para confirmar el diagnóstico de amiloidosis por transtiretina. La edad media era 85 ± 5 años, el 50% eran hombres. El área valvular aórtica media fue $0,73 \pm 0,22$ cm², con un gradiente medio de 41 ± 14 mm Hg y una media de velocidad pico de $4,1 \pm 0,6$ m/s. En 13% de los pacientes, se hizo diagnóstico de amiloidosis. La decisión de la conducta que se debía seguir se hizo en forma ciega al resultado del centellograma. En el 75% de los casos, se decidió TAVI, en el 1% cirugía y en el 24% tratamiento médico. Los pacientes con amiloidosis eran 3 años mayores ($88,1 \pm 5$ vs. $84,7 \pm 5$ años, $p = 0,001$) con una preva-

lencia algo mayor de sexo masculino (62% vs. 48% en el grupo sin la patología). El puntaje de calidad de vida era menor, al igual que la caminata de 6 min (medias de 94 vs. 138 m, pNS en virtud del escaso número). No hubo diferencia en las comorbilidades, y la gravedad del compromiso valvular fue similar. En el ECG, fue menor el voltaje del QRS, y más frecuente la presencia de bloqueo de rama derecha (36% vs. 13%). En el ecocardiograma, fue 1 a 2 mm mayor el espesor parietal, y no hubo diferencia en la prevalencia de estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente con fracción de eyección deprimida (12% vs. 9%) o normal (19% vs. 15%). No difirieron tampoco la fracción de eyección ventricular izquierda, la deformación longitudinal, el tamaño de la aurícula izquierda, la función ventricular derecha y las mediciones de función diastólica. La relación voltaje ECG/masa en el ecocardiograma fue menor en los pacientes con amiloidosis ($0,017 \pm 0,007$ vs. $0,025 \pm 0,012$, $p = 0,03$). Los valores de NT pro-BNP fueron significativamente mayores (medianas de 3702 pg/mL vs. 1254 pg/mL, $p = 0,001$) y lo mismo sucedió con la troponina T de alta sensibilidad (medianas de 41 pg/mL vs. 21 pg/mL, $p < 0,001$). En análisis multivariado se asociaron a la presencia de amiloidosis la edad, la troponina, la relación voltaje masa y el bloqueo de rama derecha. La tasa de complicaciones del TAVI fue similar en los pacientes con amiloidosis y sin esta. En un seguimiento mediano de 19 meses la mortalidad fue similar en los pacientes con y sin amiloidosis (23% y 21% respectivamente).

La amiloidosis cardíaca coexiste con la estenosis aórtica significativa en una proporción no despreciable de pacientes con la enfermedad valvular. Se ha descrito una elevada prevalencia de estenosis aórtica de bajo flujo-bajo gradiente, en gran parte de los casos con fracción de eyección preservada. La coexistencia de ambas patologías incrementa la rigidez de cámara y, por ende, la presencia de insuficiencia cardíaca. Reportes con número limitado de pacientes sugieren que la evolución de pacientes sometidos a TAVI puede ser peor en el contexto de amiloidosis. No contamos desde ya con datos de estudios aleatorizados, pero el temor a la futilidad terapéutica limita el tratamiento de la estenosis aórtica cuando el diagnóstico de amiloidosis cardíaca está hecho.

Los datos de este estudio observacional confirman algunas de las asunciones previas. Los pacientes con amiloidosis son más añosos y con valores mayores de biomarcadores y relación masa voltaje. Llama la atención que no haya habido diferencia en la prevalencia de estenosis aórtica de bajo flujo-bajo gradiente ni en el grado de hipertrofia, disfunción diastólica o en la disminución de la deformación longitudinal, características que suelen citarse como propias del compromiso

amiloidótico. Entendemos que el número escaso de pacientes puede haber conspirado contra el poder estadístico para encontrar diferencias significativas. Si bien es cierto que la decisión de TAVI se tomó en forma ciega al diagnóstico de patología infiltrativa, no podemos descartar el sesgo de indicación: la toma de conducta no fue aleatorizada, y es posible que los pacientes más graves hayan sido adjudicados a tratamiento médico, y se hayan dejado para TAVI pacientes con amiloidosis no tan marcada. En concreto, en la población evaluada, el empleo de TAVI no pareció ser fútil, lo que abre la puerta a la realización del procedimiento en pacientes con la combinación de ambas enfermedades. Más datos observacionales, e, idealmente, de estudios aleatorizados, podrán terminar de definir la población que obtenga beneficio real del implante percutáneo.

La saga del estudio ISCHEMIA

Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. **N Engl J Med.** 2020;**382(15):1395-407.**

Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y, et al. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. **N Engl J Med.** 2020;**382(15):1408-19.**

Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. **N Engl J Med.** 2020;**382(17):1608-18.**

En el contexto de los síndromes coronarios crónicos, se plantea a diario en la toma de decisiones la opción entre tratamiento médico y algún procedimiento de revascularización. Diferentes estudios aleatorizados han explorado este problema. Un metaanálisis (Stergiopoulos et al, JAMA Intern Med 2014; 174: 232-40) incluyó 5 estudios, entre ellos COURAGE, BARI 2 D y FAME 2, con un total de 5286 pacientes, y no evidenció ventaja para el tratamiento invasivo en lo que hace a la reducción de muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) o necesidad de revascularización no planeada.

Diferentes razones se han esgrimido para explicar la falta de demostración de efecto en estos estudios. Se ha planteado que, tal vez, al conocerse la anatomía coronaria, los pacientes más graves y, por ende, con mayor probabilidad de beneficiarse con un procedimiento invasivo, pueden haber sido excluidos y derivados directamente a este. Puede que también pacientes similares, asignados aleatoriamente a tratamiento médico, hayan sido cruzados a tratamiento invasivo, con mejoría pronóstica asignada, en el análisis por intención de tratar, al tratamiento farmacológico. En el otro extremo del espectro, se ha planteado que pacientes con isquemia

leve, asignados a procedimientos de revascularización no son aquellos en los que es esperable beneficio y pueden, por lo tanto, haber diluido el efecto beneficioso de la intervención. Por último, se ha planteado que con los últimos adelantos en lo que hace a la medición de reserva fraccional de flujo (FFR) es posible seleccionar adecuadamente los pacientes en los que la revascularización ofrece ventajas. De hecho, el seguimiento a 5 años del FAME 2, señaló que el tratamiento con angioplastia coronaria guiada por medición de FFR era capaz de disminuir la necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización y de IAM espontáneo. Y un metaanálisis de datos individuales publicado en 2019 apunta a una reducción en la incidencia de muerte e IAM cuando la angioplastia se realiza teniendo en cuenta los datos de la FFR.

En este contexto, se llevó a cabo el estudio ISCHEMIA, para definir el efecto de llevar a cabo angiografía y, eventualmente, angioplastia en pacientes con coronariopatía estable e isquemia moderada a grave. Inicialmente, incluyó pacientes con demostración de isquemia moderada o grave en estudios de imágenes; más adelante se aceptó incluir pacientes con isquemia grave en una prueba ergométrica sin imágenes. Fueron criterios de isquemia moderada o grave: en la cámara gamma, isquemia en $\geq 10\%$ del ventrículo izquierdo; en el ecocardiograma ≥ 3 segmentos de hipocinesia moderada o grave o acinesia inducida por el estrés; en la resonancia magnética cardíaca, en la perfusión, $\geq 12\%$ de miocardio isquémico; o $\geq 3/16$ segmentos con hipocinesia o acinesia grave inducida por el estrés; en la ergometría, una depresión de, al menos, 1,5 mm del segmento ST en >2 derivaciones o depresión >2 mm ST del segmento ST en una sola derivación a <7 METS, con angina.

Excluyó pacientes con filtrado glomerular <30 mL/min/1,73 m², con síndrome coronario agudo en los últimos 2 meses, con insuficiencia cardíaca en CF III-IV, con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $<35\%$, lesión de tronco de coronaria izquierda no protegida $>50\%$, o con angina inaceptable a pesar de tratamiento médico óptimo. Se llevó a cabo una angiotomografía coronaria para definir si la anatomía cumplía con los criterios de inclusión y exclusión, con el propósito de excluir a los pacientes con lesión de tronco de coronaria izquierda y a aquellos con coronariopatía no obstructiva. El estudio no se realizó en los pacientes con filtrado glomerular entre 30 y 60 mL/min/1,73m², y en aquellos con anatomía coronaria ya conocida. Los resultados de la angiotomografía sirvieron para decidir si los pacientes podían ser incluidos, pero no se dieron a conocer a los médicos tratantes ni los pacientes para no influir en la toma de decisiones (participación en el estudio, cruce de grupos tras la asignación aleatoria).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una estrategia invasiva, basada en angiografía y revascularización en caso de estar indicada, completa y dentro de los 30 d de la asignación aleatoria, o una estrategia conservadora con optimización de terapia farmacológica y modificación del estilo de vida, con estudio angiográfico solo en caso de falla del tratamiento médico. Se instó a emplear medición de reserva fraccional de flujo a fin de optimizar los resultados de la angiografía en ambas ramas. El punto final primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, IAM, hospitalización por angina inestable, hospitalización por insuficiencia cardíaca o paro cardiorrespiratorio resucitado. El punto final secundario fue el compuesto de muerte cardiovascular o IAM. El diagnóstico de IAM no vinculado con el procedimiento correspondió a los tipos 1,2, 4b y 4c de la tercera definición de IAM. Para diagnosticar IAM periprocedimiento se requirieron valores de corte más altos que los considerados para los tipos 4 a o 5 de la tercera definición.

Inicialmente se definió un tamaño de muestra de 8000 pacientes y un seguimiento de 4 años para evaluar el efecto de ambas estrategias sobre el punto final primario de 5 componentes. Antes del lanzamiento del estudio se decidió transformar el punto final secundario en primario, con la posibilidad abierta de revertir el cambio de ser necesario para mantener el poder estadístico. Dados el bajo reclutamiento y que la incidencia de eventos era menor que la esperada, se volvió al punto final de 5 componentes y se pasó de una tasa de eventos prevista de 20% en la rama conservadora, con una reducción esperada de eventos del 18% en seguimiento a 4 años con la estrategia invasiva, a una tasa prevista del 14% en la rama conservadora a 4 años, con una reducción del 18,5% en un seguimiento a 3 años.

Entre julio de 2012 y enero de 2018, fueron enrolados 8518 pacientes; 434 fueron excluidos por presentar lesión de tronco de coronaria izquierda >50%; 1218, por enfermedad coronaria obstructiva no obstructiva; 1350, por isquemia insuficiente; y 5179 fueron efectivamente asignados en forma aleatoria en 320 sitios de 37 países. La mediana de edad fue 64 años, el 77% eran hombres. El 73% eran hipertensos, el 42% diabéticos, el 12% tabaquistas actuales y el 45% exataquistas. La mediana de colesterol LDL fue 83 mg/dL al inicio del estudio, y 64 mg/dL al finalizar. El 19% tenía antecedente de IAM, un 20% de angioplastia coronaria y un 4% de cirugía de revascularización. La mediana de FEVI fue del 60%. Casi el 90% tenía antecedente de angina, pero un 35% no la había presentado en el último mes. En el 26% de los casos, la angina había iniciado o había progresado en los últimos 3 meses y, en el 17%, de los casos específicamente se había iniciado en ese período.

El grado de isquemia basal fue nulo o leve en el 12%, moderado en el 33% y grave en el 55%. El 31% de los pacientes tenía lesión de 2 vasos, y un 45% de, al menos, 3 vasos. Había lesión proximal de la arteria descendente anterior en el 47% de los casos.

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

En el seguimiento, la incidencia del punto final primario fue similar en ambas ramas, con HR 0,93; IC 95% 0,80-1,08, $p = 0,34$. A 6 meses hubo mayor tasa de eventos en la rama invasiva (5,3% vs. 3,4%) con un exceso de 1,9%; pero a aproximadamente 2 años las curvas de incidencia se cruzaron y la rama invasiva comenzó a presentar menor tasa de eventos que la conservadora, llegando a los 5 años a cifras del 16,4% vs. el 18,2%, con un exceso del 1,8% para la rama conservadora. En lo que hace al punto final secundario, los resultados fueron similares, con el 4,8% vs. el 2,9% de eventos para las ramas invasiva y conservadora a 6 meses, pero el 14,2% vs. el 16,5% a 5 años. No hubo diferencias tampoco en la mortalidad de todas las causas. Hubo sí en la rama invasiva a lo largo del estudio más internaciones por insuficiencia cardíaca (HR 2,23, IC 95% 1,38-3,61) y menos por angina inestable (HR 0,50, IC 95% 0,27-0,91). No hubo interacción del tratamiento con la gravedad de la isquemia, la diabetes o el número de vasos.

La diferencia en la incidencia de punto final primario y secundario en los primeros 6 meses reposó específicamente en la mayor manifestación incidencia del IAM periprocedimiento. Es más, cuando se utilizó la definición secundaria de IAM la incidencia del punto final primario fue del 10,2% en la rama invasiva y del 3,7% en la conservadora. A lo largo del seguimiento la rama invasiva presentó un HR ajustado para IAM periprocedimiento de 2,98 (IC 95% 1,87-4,74) y para IAM espontáneo de 0,67 (0,53-0,83).

El otro punto final secundario considerado en el estudio fue el de calidad de vida, que tomó en cuenta 3 instrumentos, el cuestionario de angina de Seattle, la escala de disnea de Rose y la escala analógica visual del cuestionario EQ5D. El análisis central descansó en la variación del cuestionario de Seattle, que considera 3 puntajes: el de frecuencia de angina, el de limitación funcional y el de calidad de vida, en cada caso en el mes previo a ser administrado. Los tres

puntajes varían entre 0 y 100, los puntajes más altos indican mejores resultados: angina menos frecuente, menos limitación y mejor calidad de vida. La escala de disnea de Rose varía entre 0 y 4, con puntajes más altos que señalan disnea con actividades más ligeras, y el EQ5D varía entre 0 y 100 (de peor a mejor calidad de vida). Los cuestionarios fueron administrados antes de la asignación aleatoria, al mes y medio, en el mes 3, 6 y luego cada 6 meses. Fueron incluidos en el análisis 4617 pacientes de los que se contó con todos los datos. En condiciones basales, el promedio de puntaje de frecuencia rondó los 81 puntos, el de limitación funcional los 79, el de calidad de vida los 61 puntos; la escala de disnea promedió 1,2 puntos, y el EQ5D los 69 puntos. Recordemos que al inicio del estudio el 21% de los pacientes tenía angina diaria a semanal; un 44%, angina 3 o menos veces por mes; y un 35% no había tenido angina en el mes previo.

La calidad de vida mejoró en ambas ramas a lo largo del seguimiento, pero siempre más en la rama invasiva que en la conservadora. A los 3 meses, el cuestionario de Seattle promedió 85 vs. 82 puntos, al año 87 vs. 84 puntos y a 3 años 88 vs. 86 puntos. Los pacientes de la rama invasiva tuvieron a lo largo del estudio un OR $\geq 1,5$ de tener mejor puntaje que los de la rama conservadora. Las diferencias fueron mayores cuanto más frecuente la angina al inicio del estudio: a 3 años 5,3 puntos para los pacientes con angina diaria a semanal, 3,1 puntos para aquellos con angina 3 o menos veces por mes, y solo 1,2 puntos para aquellos sin angina en el mes previo a la inclusión. Para un paciente con angina semanal, la probabilidad de estar libre de angina a 3 meses fue del 45% en la rama invasiva y solo el 15% en la rama conservadora.

Una población de riesgo incrementado de eventos es la de los pacientes con disfunción renal grave, excluidos del estudio ISCHEMIA. Con un protocolo similar al de este estudio, aunque con algunas modificaciones, se llevó a cabo el estudio ISCHEMIA CKD, en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (filtrado glomerular < 30 mL/min/1,73 m² o diálisis). El resto de los criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los de ISCHEMIA, pero, en este estudio, no se llevó a cabo la angiotomografía coronaria antes de la aleatorización, para evitar el riesgo de nefropatía por contraste. Para la realización de la coronariografía en la rama invasiva o en la conservadora, se empleó un protocolo estricto de hidratación y la administración controlada de contraste ajustada al peso y función renal, con la indicación de restringir la cantidad de contraste de ser necesaria una angioplastia.

El punto final primario fue el compuesto de muerte de cualquier causa o infarto agudo de miocardio no fatal. Inicialmente se planteó un tamaño de muestra

de 1000 pacientes, pero por el lento reclutamiento se redujo a 650 (entre 500 y 700). Como en ISCHEMIA, se modificaron las asunciones con el correr del tiempo. Se había asumido una muestra de 500 pacientes por rama y una incidencia de eventos a 4 años en la rama conservadora del 60% al 75%, con un seguimiento medio de 3 años, y un poder de más del 81% para detectar una reducción en la incidencia del punto final primario del 23% al 27% en la rama invasiva. Pero la baja tasa de inclusión y una incidencia de eventos menor que la esperada llevó a recalcular el tamaño de muestra. Fueron incluidos finalmente 802 pacientes, de los cuales 777 fueron asignados aleatoriamente. Se entendió que con esta cantidad de pacientes se aseguraba un poder del 80% para detectar una reducción del 22% al 24% con la estrategia invasiva, suponiendo una tasa de eventos en la rama conservadora del 41% al 48% a 4 años.

La mediana de edad fue de 63 años, el 69% eran hombres. El 92% era hipertenso, el 57% tenía diabetes, un 17% IAM previo, y otro 17% insuficiencia cardíaca. La mediana de fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del 58%, y el 53% estaba en diálisis (en más del 80% de los casos, hemodiálisis). Entre aquellos que no dializaban la mediana de filtrado glomerular fue de 23 mL/min/1,73 m². El 48,5% de los pacientes no tenía angina al inicio del estudio; en el 39,1% la frecuencia de la angina era mensual, y solo en 12,4% diaria o semanal. En el test evocador de ingreso la isquemia fue moderada en el 61,4% y grave en el 37,8%.

En la rama invasiva la angiografía coronaria se realizó en el 85% de los pacientes. En el 51,3% se verificó lesión de múltiples vasos, y en un 57,2% compromiso de la arteria descendente anterior. En el 26%, no había coronariopatía obstructiva. La revascularización se llevó a cabo en el 50% de los pacientes (el 85% angioplastia, y el 15% en cirugía). A lo largo de 3 años en la rama conservadora se realizó angiografía en el 31,6% de los pacientes, y algún procedimiento de revascularización en el 19,6%.

En un seguimiento mediano de 2,2 años, no hubo diferencia significativa en la incidencia del punto final primario: el 36,4% en la rama invasiva vs. el 36,7% en la rama tratamiento médico (HR 1,01, IC 95% 0,79-1,29, $p = 0,95$). Tampoco hubo diferencia en la incidencia de IAM, angina inestable o muerte. La estrategia invasiva se asoció con mayor riesgo de accidente cerebrovascular (HR 3,76, IC 95% 1,52-9,32; $p = 0,004$), la mayoría de las veces no relacionado con el procedimiento. Fue también mayor en este grupo la incidencia de muerte/iniciación de diálisis (HR 1,48 IC 95% 1,04- 2,11 $p = 0,03$). La incidencia de nefropatía por contraste en los pacientes no dializados que fueron sometidos a coronariografía fue baja (7,9%).

El estudio ISCHEMIA entrega mucho material para el análisis. En principio, los pacientes fueron seleccionados para ingresar al ensayo por presentar isquemia moderada a grave en una prueba evocadora, y tras ser sometidos a una angiotomografía coronaria que permitiera descartar a los pacientes con lesión de tronco (que no podrían ser adjudicados a tratamiento médico) y a los pacientes con coronariopatía no obstructiva (en los que no tiene sentido plantear revascularización). Los criterios de inclusión y exclusión permitieron definir una población con bajo riesgo de eventos, con una FEVI mediana del 60%, alejada de un síndrome coronario agudo, en la que un 35% de los pacientes no había tenido angina en el último mes, solo un 55% tenía isquemia grave, y la angina era aceptablemente manejada con tratamiento médico. Esta selección de pacientes puede haber contribuido a la ausencia de diferencias entre la estrategia invasiva y la conservadora. También puede haber jugado un papel el hecho de que en la rama conservadora finalmente uno de cada 5 pacientes terminó siendo sometido a algún procedimiento de revascularización, lo que contribuyó a diluir una posible diferencia. El mensaje que hemos escuchado es que estos resultados permiten, en pacientes como los del estudio, descansar en el tratamiento médico ya que la estrategia invasiva no ofreció ventajas.

Pero ¿reproduce ISCHEMIA la práctica cotidiana? Supongamos un paciente con isquemia grave y extensa. ¿Solicitamos una angiotomografía para conocer la anatomía coronaria y plantearnos la alternativa de tratamiento invasivo vs. conservador? ¿O pedimos directamente una angiografía coronaria? Y, en ese caso, demostrada la presencia de lesión de 3 vasos con compromiso proximal de la descendente anterior, ¿es habitual indicar tratamiento médico o se progresa con algún procedimiento de revascularización? Podrá decirse que el estudio sugiere que no hay diferencias entre ambas conductas, pero, repetimos, no se llega a la decisión por el camino planteado en el diseño del estudio.

Diferentes modificaciones se hicieron a lo largo del ensayo, y han sido objeto de crítica. Se pasó de un punto final primario de cinco componentes a uno de los dos más duros, y de allí de nuevo al de cinco, al verificarse baja tasa de inclusión y menos eventos que los previstos. Se abandonó la idea de incluir solo pacientes sobre la base del resultado de una prueba evocadora con imágenes, para aceptar pacientes sometidos a una ergometría convencional. Se estableció un valor de corte diferente para la gravedad de las lesiones detectadas con imágenes (>50%) y por ergometría (>70%). Para ajustarse a la realidad se disminuyó la tasa de eventos esperada y el tiempo de seguimiento. Y, por último, se eliminó la necesidad de aprobación por parte de un laboratorio de imágenes central, de los resultados de los estudios

que calificaban para ingresar al estudio. Todas estas modificaciones revelan un criterio pragmático de adaptación, y el deseo de preservar la realización del estudio, y reflejan una nueva forma de aproximarse a los ensayos aleatorizados, en la que cambian los criterios iniciales para sostener su andamiaje. Ahora bien, la inclusión de tan baja cantidad de pacientes por centro (5179 en 320 centros en 6 años implica 2,7 pacientes por centro por año) permite albergar dudas fundadas sobre la representatividad y las conclusiones. Quizás esta baja tasa de inclusión refleja que los médicos tratantes prefieren tomar una conducta determinada en cada situación, y es poco usual dejar la toma de decisión librada al azar. Y que las decisiones sobre conducta invasiva o conservadora se toman conociendo la anatomía coronaria.

La demostración de iguales resultados en el seguimiento alejado, pero con aumento de riesgo para la rama invasiva en el período cercano a la intervención y para la rama conservadora, luego, parece ir de la mano de haber considerado una población no tan enferma. Es de suponer que con pacientes más comprometidos la ventaja de la rama invasiva hubiera sido más evidente.

El análisis sobre calidad de vida arroja resultados favorables, sí, a la estrategia de revascularización inicial. Podemos, sin embargo, preguntarnos cuánto representa, más allá de la significación estadística, una diferencia de 2 o 3 puntos en una escala de 100. Y recordar que, por tratarse de una valoración subjetiva, es más frecuente que pacientes sometidos a un procedimiento invasivo experimenten mejoría sintomática por la creencia extendida de que este será más efectivo que continuar con el tratamiento farmacológico que, de hecho, venían recibiendo antes de entrar en el estudio. El efecto placebo de la intervención (recordar el estudio ORBITA) no debe desdeñarse.

Por último, el estudio ISCHEMIA CKD vale, al menos, tanto por lo que revela sobre la insuficiencia renal y su relación con el riesgo cardiovascular que por la comparación entre ambas estrategias. Veamos: en el estudio ISCHEMIA, el 35% no había tenido angina en el mes previo; en el ISCHEMIA CKD, el 48,5%. En el estudio ISCHEMIA, la isquemia basal fue moderada en el 33% y grave en el 55% de los casos; en el ISCHEMIA CKD, moderada en el 61,4% y grave en el 37,8%, respectivamente. Ello implica un cuadro de isquemia menos grave y menos sintomática en los pacientes con insuficiencia renal. De la mano de estos hallazgos, en la rama invasiva del estudio ISCHEMIA, se revascularizó al 79% de los pacientes; en la del estudio ISCHEMIA CKD, al 50%. Pero... la incidencia de muerte cardiovascular o IAM a 3 años en ISCHEMIA fue del 9,7% en la rama invasiva y del 11%, en la conservadora. En ISCHEMIA CKD, las cifras fueron más de 3 veces mayores: el 36,4% y el 36,7%, respectivamente, lo que

remarca el efecto pronóstico adverso de la insuficiencia renal, más allá de la isquemia evidenciable y la enfermedad de las coronarias epicárdicas.

En suma, la saga del estudio ISCHEMIA y sus derivados confirma que, en pacientes de bajo riesgo, pero también en el contexto de la insuficiencia renal y un riesgo marcadamente mayor, el tratamiento médico optimizado puede, globalmente, competir de igual a igual con una estrategia invasiva inicial. La elección del mejor tratamiento en el paciente individual sigue siendo un arte, y de los más complejos.

Descenso de peso en la diabetes, y su relación con un pronóstico adverso

Doehner W, Gerstein HC, Ried J, Jung H, Asbrand C, Hess S, et al. Obesity and weight loss are inversely related to mortality and cardiovascular outcome in prediabetes and type 2 diabetes: data from the ORIGIN trial. *Eur Heart J.* 2020;41(28):2668-77.

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para el desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular. La recomendación de descenso de peso para mejorar el control metabólico es usual para los pacientes con diabetes. Ahora bien, el efecto del descenso de peso sobre la mortalidad cardiovascular y total en el contexto de la diabetes es menos claro. El estudio LOOK AHEAD no llegó a demostrar que una estrategia de control intensivo y descenso de peso en pacientes obesos con diabetes tipo 2 (el 14% con enfermedad cardiovascular establecida) fuera beneficioso. Y, en el estudio DGCP, en pacientes con diabetes (26% al 30% de ellos con afección cardiovascular), en un seguimiento a 19 años el descenso de peso, intencional o no, se asoció a peor pronóstico vital. El estudio ORIGIN evaluó en pacientes con prediabetes y diabetes tipo 2 el empleo de insulina glargina y de ácidos omega 3 en un diseño factorial 2 x 2. Conocemos ahora un análisis subsidiario de dicho estudio, que evalúa el efecto del índice de masa corporal (IMC) y de las variaciones en el peso a lo largo del estudio sobre la mortalidad de todas las causas. Se entendió por descenso sostenido de peso una reducción de, al menos, 1 kg en 2 años, sin que en el ínterin hubiera acontecido un aumento $\geq 0,5$ kg; y por aumento sostenido de peso un incremento de al menos 1 kg en 2 años sin un descenso $\geq 0,5$ kg en dicho período.

Fueron incluidos en el análisis 12 521 pacientes (el 99,9% del total de los participantes en ORIGIN), con edad media de 63,5 años, el 35% mujeres. El 3,8% de los pacientes tenía un IMC < 22 kg/m², el 12,5% un IMC considerado normal (22-24,9 kg/m²) el 40,3% sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m²) y el 43,4% restante obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Los pacientes con sobrepeso y obesidad eran más jóvenes, con valores mayores de tensión arterial y

colesterol LDL, pero menor prevalencia de antecedente de evento cardiovascular.

En un seguimiento mediano de 6,2 años murió el 15,3% de los pacientes, el 9,2% de causa cardiovascular. Para la mortalidad total, mortalidad cardiovascular y un compuesto de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal, se verificó una relación inversa entre la categoría de IMC y la incidencia de eventos. Respecto de la mortalidad de todas las causas, considerando como referencia a los pacientes con IMC 22-24,9 kg/m², (ajustando por edad, sexo, factores de riesgo, duración de diabetes, rama de tratamiento en el estudio y empleo de drogas de efecto cardiovascular) el HR para los pacientes con IMC < 22 kg/m² fue 1,29 (IC 95% 1,01-1,65); para aquellos con sobrepeso fue 0,79 (IC 95% 0,68-0,91); para los pacientes con IMC entre 30 y 34,9 kg/m² fue 0,75 (IC 95% 0,61-0,93), para aquellos con IMC entre 35 y 39,9 kg/m² fue de 0,65 (IC 95% 0,46-0,92); y solo entre los pacientes con IMC de 40 kg/m² o más se detuvo la tendencia, con un HR de 0,81 (IC 95% 0,50-1,32). El mismo fenómeno se evidenció al considerar los otros puntos finales referidos.

El incremento de peso durante el primer año de seguimiento se asoció a mejor evolución. Por cada 5% de incremento de peso corporal en el primer año (y con el ajuste por las variables ya citadas) hubo una reducción del 14% en la mortalidad total, 8% en la mortalidad cardiovascular, 9% en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, 10% en el accidente cerebrovascular, 6% en el infarto no fatal, 10% en la necesidad de revascularización y 14% en la hospitalización por insuficiencia cardíaca. En cambio, el descenso de peso en el primer año señaló a pacientes con peor pronóstico: por cada descenso del 5% de peso corporal hubo un aumento del 17% en la mortalidad total, el 9% en la mortalidad cardiovascular, el 10% en los eventos cardiovasculares mayores, el 11% en la incidencia de accidente cerebrovascular, el 11% en la de revascularización y el 16% en la hospitalización por insuficiencia cardíaca. En los primeros 2 años del estudio, la ganancia sostenida de peso no impactó sobre el pronóstico en forma favorable o desfavorable respecto de no presentarla, pero la pérdida sostenida de peso implicó un HR para mortalidad total de 1,31 (IC 95% 1,18-1,46) y para mortalidad cardiovascular de 1,17 (IC 95% 1,02-1,35).

Esta publicación agrega más evidencia al meneado tema de la paradoja de la obesidad, el hecho de que en prevención primaria el sobrepeso y la obesidad entrañan pronóstico adverso, pero, en cambio, en pacientes con diversas patologías (cardiovasculares, insuficiencia renal, sida, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) las mismas condiciones se asocian

a mejor evolución. Se ha señalado la disponibilidad de mayores reservas de energía y menos activación inflamatoria y catabólica como razones para explicar este fenómeno. En este sentido, este análisis del estudio ORIGIN replica información previa de metaanálisis de estudios observacionales en diabetes. El peso pronóstico favorable en dichos estudios para el sobrepeso y la obesidad se concentra en los pacientes diabéticos con factores de riesgo adicionales (como lo fueron todos los incluidos en ORIGIN), y no en los libres de dichos factores. Suele señalarse que la presencia de otras patologías (como el cáncer) que expliquen un peso disminuido puede contribuir a explicar que aquellos con sobrepeso tengan mejor evolución. En este contexto, puede pensarse que los pacientes que tienen peso normal, en muchos casos, son obesos que vienen perdiendo peso y, por eso, son pacientes cuyo pronóstico es peor que el de aquellos que se mantienen con peso elevado. Pero lo que llama la atención es que el exceso de riesgo no es solo para la muerte de todas las causas (donde estaría incluido el riesgo de muerte

por distintas patologías que cursan con catabolismo o inflamación activada, como cáncer, colagenopatías e insuficiencia renal), sino específicamente para la muerte cardiovascular y la incidencia de eventos coronarios.

Un aporte destacable del estudio es el de valorar el pronóstico de los cambios en el peso, más allá de una determinación puntual. Como en ORIGIN no hubo recomendación precisa de descenso de peso ni se testeó una estrategia en este sentido, no sabemos en cuántos casos el descenso de peso fue intencional, y cuántas veces espontáneo; y, por lo tanto, no se puede diferenciar entre ambas situaciones. Y un punto que discutir es si es el IMC el que permite discriminar mejor, dado que expresa información sobre masa grasa y muscular sin diferenciar entre ambos: ¿será lo mismo perder masa grasa y mantener o ganar masa muscular, que la situación inversa?

Declaración de conflicto de intereses

JT es director adjunto de la Revista Argentina de Cardiología