

JORGE THIERER

### **Ablación del nodo AV y terapia de resincronización: ¿una combinación imbatible en el tratamiento de la fibrilación auricular?**

Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, Landolina M, Quartieri F, Occhetta E et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J* 2021; 42:4731-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab569>

En el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular (FA) coexistente con insuficiencia cardíaca (IC), una serie de estudios aleatorizados anteriores a 2010 (RACE-HF, AFFIRM-HF, AF-CHF, CAFÉ II), comparó una estrategia de control de ritmo con una de control de frecuencia. Ambas se basaban en la utilización de fármacos, antiarrítmicos o dromotrópico negativos. Pese a que, a priori, se esperaban mejores resultados en la rama control del ritmo, no se pudo demostrar diferencia significativa en la mortalidad o incidencia de eventos embólicos entre ambas ramas, y, de hecho, hubo mayor tasa de hospitalización en la rama control de ritmo. Se explicaron los resultados por la dificultad para lograr un mantenimiento persistente del ritmo sinusal, amén de los efectos adversos 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 e, incluso, 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. Más recientemente conocimos los resultados del estudio CABANA, en el que un 15% de los pacientes tenía IC, y en el que el análisis por intención de tratar no evidenció ventaja para la terapia de ablación, mientras que un análisis por protocolo sostuvo lo contrario. Comentamos en 2020 (*Rev Argent Cardiol* (88:5, pags 487-496)) un metaanálisis que consideró todos los estudios en pacientes con FA e IC, en los que se comparó la ablación por catéteres con terapia médica. Considera 6 estudios (entre ellos CASTLE AF) y el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca del estudio CABANA. En total incluyó 1112 pacientes, con edad media de 64 años, el 78% hombres, con una duración media de FA

de 14 meses, un diámetro medio de aurícula izquierda de 48 mm. y un seguimiento promedio de 2,7 años. Salvo en CABANA, en que no se cuenta con el dato de la FEVI, en los otros 6 estudios la misma fue menor de 35%. En comparación con el tratamiento médico, la ablación se asoció con menor mortalidad por todas las causas (OR 0,51, IC95% 0,36-0,74); menor tasa de rehospitalización (OR 0,44, IC 95%: 0,26-0,76), y similar tasa de accidente cerebrovascular (2,8% vs. 4,7%, p NS). La mejoría promedio de la FEVI tras el procedimiento fue de casi 7%.

Pero la ablación por catéteres implica dificultad técnica, requiere operadores altamente entrenados y la mayor parte de los pacientes no reúne las condiciones requeridas para ser incluidos en los ensayos citados; de hecho, en un estudio de la vida real en Estados Unidos con casi 290 000 pacientes, menos del 10% cumplía con dichos criterios. Por eso, y cuando el control farmacológico de la respuesta ventricular no es efectivo, la alternativa de plantear la ablación del nodo AV y la colocación de un marcapasos definitivo parece atractiva. Lógicamente, esta estrategia asegura la regularidad de la frecuencia cardíaca, pero presenta como complicación frecuente la inducción de disincronía por el marcapaseo permanente en ventrículo derecho, y por lo tanto el deterioro de la función ventricular izquierda. La respuesta lógica es entonces considerar la colocación de un dispositivo de resincronización biventricular (TRC). Ello permite mantener el beneficio del bloqueo AV y evitar el perjuicio acarreado por la estimulación ventricular derecha.

El estudio APAF-CRT exploró la utilidad de una estrategia conjunta de ablación del nodo AV y TRC en pacientes con FA marcadamente sintomática y QRS angosto, en comparación con un control farmacológico de la frecuencia cardíaca. Constó de 2 fases, una centrada en morbilidad y la siguiente que conocemos ahora, que exploró el efecto sobre la mortalidad. La primera fase, con seguimiento mediano de 16 meses, demostró que la estrategia invasiva era capaz de reducir la incidencia de un punto final combinado de muerte, empeoramiento de la IC u hospitalización por dicha causa (HR 0,38; IC95% 0,18-0,91). A partir de estos resultados se planteó una fase centrada en mortalidad, cuyo inicio se superpuso con la finalización de la fase anterior. Fueron incluidos pacientes con FA permanente muy sintomática de al menos 6 meses de evolución, QRS angosto ( $\leq 110$  msec) y por lo menos una internación por IC en el año previo, adjudicados aleatoriamente a ablación del nodo

AV y TRC vs. una estrategia de control farmacológico de la frecuencia cardíaca, con el agregado en ambas ramas de cardiodesfibrilador implantable, CDI, de ser necesario. El punto final primario fue mortalidad de todas las causas; el secundario un combinado de muerte de todas las causas y hospitalización por IC. Se estableció un seguimiento máximo de 4 años; 27 eventos serían suficientes para contar con poder del 80% para demostrar una reducción de la mortalidad. El análisis de los resultados se llevó a cabo por intención de tratar. El estudio se extendió desde octubre de 2014 hasta diciembre de 2020, cuando el Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos recomendó suspenderlo, por la evidente superioridad de una de las ramas. Fueron asignados aleatoriamente 140 pacientes, y 133 de ellos (63 en la rama invasiva) fueron analizados. Tenían una edad media de 73 años, y poco más de la mitad eran hombres. La FEVI media fue 41%, y el 41% tenía FEVI  $\leq 35\%$ . Hubo desbalance en el tratamiento con digoxina (60% en la rama farmacológica frente a 32% en la rama ablación-TRC); más del 80% en ambas ramas estaba tratado con betabloqueantes. Recibieron CDI 26 pacientes en la rama ablación y TRC vs 20 en la rama de tratamiento médico (p NS). Tras la optimización de las dosis de drogas en ambas ramas se logró una frecuencia cardíaca promedio de 70 latidos por minuto (lpm) en la rama invasiva y 82 lpm en la rama farmacológica.

Tras una mediana de seguimiento de 29 meses, en el que 18 pacientes de la rama tratamiento médico cruzaron a la rama invasiva, la mortalidad de todas las causas fue 11% en la rama ablación-TRC y 29% en la rama tratamiento médico (HR 0,26, IC95% 0,10-0,65). La mortalidad estimada a 2 años fue 5% vs 21%, y a 4 años 14% vs 41%. De igual manera hubo reducción significativa del punto final combinado: 29% en la rama invasiva, 51% en la farmacológica (HR 0,40, IC 95% 0,22-0,63). No hubo interacción con el uso de digoxina o la FEVI.

*Entre los mecanismos por los cuales la FA genera y empeora la IC, se cuentan la pérdida de la patada auricular, la frecuencia ventricular rápida y la irregularidad de los intervalos RR, que genera disincronía. Hemos visto ya en el estudio RACE II como una estrategia de control de frecuencia por sí sola no parece ser suficiente para asegurar mejor evolución. Cuando el control de frecuencia se logra con drogas, los intervalos RR siguen siendo irregulares. La ablación del nodo AV con marcapaseo permanente asegura entonces poder lograr la FC deseada y además la regularidad de los intervalos RR. Este mecanismo parece ser en parte responsable de la mejor evolución. Respecto de la TRC, sabemos que su uso en la IC con baja FEVI y FA no ha demostrado el mismo beneficio que se obtiene en ritmo sinusal. Y ello se ha atribuido, especialmente, a que con frecuencia cardíaca rápida la mayor parte de los latidos no son marcapaseados, y por lo tanto no se logra el bene-*

*ficio de la resincronización. Pero diversos metaanálisis señalan que, si en los receptores de TRC con FA se lleva a cabo la ablación del nodo AV, el beneficio es similar al que se obtiene en ritmo sinusal. Ahora bien, debemos hacer una distinción. En los pacientes con baja FEVI, IC y QRS ancho la indicación primaria es la de TRC; la ablación del nodo AV surge como medida adyuvante para permitir que el efecto de la resincronización sea pleno. En el estudio APAF-CRT los pacientes tienen FA marcadamente sintomática, difícil de controlar con medicación, pero QRS angosto: la indicación primaria es la ablación del nodo AV y la TRC surge como forma de atenuar el efecto adverso del marcapaseo del VD a que la ablación obliga. No se trata de pacientes en los que se hubiera indicado TRC primariamente. De hecho, la terapia de resincronización está contraindicada en pacientes con QRS < 130 mseg por haberse asociado a peor evolución. Y, por otra parte, la TRC se indica en pacientes con baja FEVI. En este estudio casi el 60% tenía FEVI > 35%. La combinación de la ablación del nodo AV con la TRC parece entonces haber extraído lo mejor de cada intervención y haber atenuado los efectos deletéreos. Respecto de la comparación con los estudios de ablación de la FA, los pacientes de APAF-CRT son casi 10 años mayores; es esperable que en población añosa los resultados de la ablación de la FA no sean tan prometedores, y que la tasa de éxito sea menor, por mayor daño estructural. Pero nuevas alternativas se presentan: ¿será necesario emplear TRC, o podría plantearse la estimulación del haz de His para mantener un ritmo efectivo? Como reflexión final: no deja de llamar la atención lo significativo de los resultados con un tamaño de muestra tan pequeño, que implican un número necesario a tratar, NNT, de solo 3,7. ¿Cuántas intervenciones pueden alardear de un poder semejante? Más información de otros ensayos o registros podrá confirmar la potencia de la intervención.*

### **Valor de la arritmia ventricular en las pruebas de esfuerzo: una duda cotidiana.**

Refaat MM, Gharios C, Moorthy MV, Abdulhai F, Blumenthal RS, Jaffa MA et al. Exercise-Induced Ventricular Ectopy and Cardiovascular Mortality in Asymptomatic Individuals. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78:2267-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.1366>

Es sabido que la presencia de extrasístoles ventriculares (EV) en el esfuerzo en pacientes coronarios se asocia a peor pronóstico, especialmente cuando son de alto grado o aparecen en el período de recuperación. Pero cuando quién nos consulta es un paciente sin enfermedad coronaria o cardiovascular conocida, que en un test de esfuerzo ha presentado EV de alto grado, surge la duda: ¿debemos jerarquizarlas?, ¿implican peor evolución?, ¿debiéramos realizar test adicionales? Conocemos ahora los resultados de un análisis llevado

a cabo en una cohorte con seguimiento prolongado, que contribuyen a responder estas preguntas.

Entre 1972 y 1976 se llevó a cabo en Estados Unidos un estudio prospectivo de cohorte de prevalencia y valor pronóstico de dislipidemia. A todos aquellos con elevación de los valores de lípidos y adicionalmente a una muestra aleatoria del 15% de todos los entrevistados en la visita inicial, se los sometió en una segunda visita a interrogatorio, examen físico, análisis de laboratorio y un test ergométrico. Se excluyó de este último a aquellos con tensión arterial sistólica > 200 mm Hg o < 90 mm Hg, tensión arterial diastólica > 120 mm Hg, enfermedad cardiovascular significativa o que presentarían en el ECG EV de tipo R sobre T o corridas de taquicardia ventricular (TV). Finalmente fueron sometidos a la ergometría 8652 individuos.

Para este análisis se seleccionó a los participantes asintomáticos, por lo que se excluyó a aquellos con angina de pecho, claudicación intermitente, hipertrofia ventricular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cirugía cardíaca o vascular, y a los tratados con digoxina u otros antiarrítmicos, excepto betabloqueantes. Se definió como EV de alto grado a las frecuentes (> 10/min), multifocales, repetitivas (duplas, tripletas, TV) o R sobre T. Se consideró la aparición de las mismas durante la ergometría, en el esfuerzo, en la recuperación (hasta los 6 minutos) o en ambos períodos.

Quedó definida una cohorte de 5486 individuos asintomáticos, con edad media de 45 años, el 58% hombres, el 50% con dislipidemia. Presentó EV de alto grado durante el ejercicio el 1,8%, durante la recuperación el 2,4% y en ambos períodos el 0,8%. Los participantes con EV de alto grado (cualquiera fuera el momento de aparición de las mismas) eran alrededor de 15 años mayores, con mayor prevalencia de hipertensión arterial y diabetes; durante el esfuerzo alcanzaron menos frecuentemente la frecuencia cardíaca (FC) objetivo, más frecuentemente presentaron depresión del segmento ST  $\geq$  1 mm y fue menor en ellos la duración del ejercicio; en el postesfuerzo fue menor la recuperación de la FC basal. En un seguimiento medio de poco más de 20 años los individuos con EV de alto grado durante el ejercicio tuvieron significativamente mayor mortalidad cardiovascular (19,8% vs. 5,4%) y mortalidad por todas las causas (48,5% vs. 14,7%) en comparación con los que no las presentaron. Algo similar sucedió con los que presentaron EV de alto grado en la recuperación: presentaron mayor mortalidad cardiovascular (27,1% vs 5,1%) y mortalidad por todas las causas (52,6% vs 14,4%) en comparación con los que no. Pero, tras ajustar por edad, sexo, factores de riesgo coronario, antecedentes familiares y las variables del ejercicio, las EV de alto grado que acontecieron en el esfuerzo no tuvieron valor pronóstico: para mortalidad cardiovascular, HR 1,34, IC95% 0,79-2,26; para mortalidad de todas las causas

HR 1,18, IC95% 0,83-1,69. En cambio, fueron predictoras independientes de mortalidad cardiovascular las EV de alto grado en la recuperación: HR 1,68, IC95% 1,09-2,60; no así de mortalidad de todas las causas: HR 1,15, IC95% 0,85-1,56. No hubo interacción con el sexo o los factores de riesgo. A pesar de su valor pronóstico independiente de mortalidad cardiovascular, las EV de alto grado no contribuyeron a mejorar la capacidad de discriminación o reclasificación de un modelo que incluyera las variables clínicas citadas.

*Diferentes metaanálisis han señalado el valor pronóstico de las EV inducidas por el ejercicio en población general, con participación mayoritaria de personas con enfermedad cardiovascular conocida, o en aquellos en los que un test evocador se llevó a cabo por la presencia de síntomas o alta sospecha clínica. Respecto específicamente de pacientes asintomáticos libres de enfermedad cardiovascular, se contaba hasta ahora con información de 4 estudios con 1239 pacientes. En el caso de los pacientes coronarios ya estaba claro que el pronóstico adverso reposa en las EV que ocurren en la fase de recuperación. La información al respecto no era tan clara en pacientes asintomáticos. En este sentido, el estudio que presentamos destaca por la cantidad de pacientes incluidos (más de 4 veces la suma de los estudios anteriores) y porque claramente establece el valor pronóstico diferencial de las EV en esfuerzo y en la recuperación en una población libre de enfermedad cardiovascular evidente. Un punto a destacar es que los metaanálisis anteriores consideraban las EV en general, y este estudio sube la apuesta: incluso las EV de alto grado en pacientes asintomáticos pierden valor pronóstico cuando ocurren en esfuerzo, al ajustar por condiciones clínicas y de la prueba de esfuerzo. ¿A qué se debe el valor pronóstico de las EV de alto grado en la recuperación? Se entiende que la arritmia ventricular en el esfuerzo obedece a un aumento del tono simpático; aparece entonces como una respuesta fisiológica, que, en ausencia de cardiopatía estructural, de un sustrato que predisponga a perpetuación de la arritmia y formas complejas no oscurece el pronóstico. En cambio, la arritmia ventricular en la fase de recuperación obedece a un tono vagal insuficiente, a una restauración defectuosa del balance autonómico. En este sentido debe recordarse que la llamada recuperación de la FC (la restauración de la FC basal al final del esfuerzo, que depende también del parasimpático) es otro marcador pronóstico: aquellos en los que se demora más tienen peor evolución. Arritmia ventricular en el post esfuerzo, pobre recuperación de la FC, son dos marcadores de modulación autonómica deficiente. Lo interesante es que en este estudio el valor pronóstico para mortalidad cardiovascular de las EV de alto grado se mantuvo incluso al ajustar por la recuperación de la FC, planteando la posibilidad de que los mecanismos involucrados vayan más allá del parasimpático. Se ha planteado que justamente la pobre recuperación*

de la FC se asocia a disfunción endotelial y activación inflamatoria; estos factores podrían contribuir a explicar los hallazgos. Y otro motivo de reflexión: ¿son las EV en el post esfuerzo de pacientes asintomáticos una causa de peor evolución, o su aparición desnuda alteraciones subyacentes estructurales y funcionales que condicionan el peor pronóstico?

Ahora bien, ¿cuál es la consecuencia práctica de lo presentado? Como vimos, la adición de la arritmia ventricular en el post esfuerzo no mejora la capacidad discriminativa de un modelo clínico. No pareciera haber entonces una razón poderosa para generar nuevas conductas. De cualquier manera, la constatación de que implican peor evolución cardiovascular puede ser una razón para un seguimiento más estrecho, al menos para detectar en forma precoz otras alteraciones que merezcan tratarse.

### Más evidencia a favor de la cirugía precoz en la estenosis aórtica grave. Estudio AVATAR

Banovic M, Putnik S, Penicka M, Doros G, Deja MA, Kockova R et al. Aortic Valve ReplAcemenT versus Conservative Treatment in Asymptomatic SeveRe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial. *Circulation* 2021.

Cuando una estenosis aórtica (EA) es grave (velocidad aórtica pico 4 m/seg., lo cual corresponde a un gradiente aórtico medio > 40 mm Hg, y a un área valvular aórtica habitualmente < 1 cm<sup>2</sup> o < 0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>), la presencia de síntomas implica una clara indicación de reemplazo valvular, porque los mismos señalan mal pronóstico a corto y mediano plazo. Tradicionalmente se ha considerado que si la EA grave es asintomática puede adoptarse una conducta expectante, sobre todo porque en una EA grave verdaderamente asintomática el riesgo anual de muerte súbita no supera el 1%, cifra menor o igual al riesgo de mortalidad quirúrgica. Se han planteado algunos marcadores de riesgo en la EA grave asintomática que podrían adelantar la indicación de cirugía: una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 50% no atribuible a otras causas, la elevación de los péptidos natriuréticos o el desarrollo de hipertensión pulmonar sin otra explicación, la presencia de realce tardío en una resonancia magnética cardíaca, o una prueba de esfuerzo anormal por la aparición de síntomas o la caída de la tensión arterial. De igual modo las guías de práctica recomiendan el reemplazo cuando la EA grave asintomática acompaña a otra condición cardíaca que requiere cirugía. Otra situación en la que se recomienda el reemplazo es cuando la EA asintomática es muy grave (con una velocidad pico > 5 a 5,5 m/seg). En todos estos casos la recomendación es B, basada en estudios de cohorte, o C, emanada de consenso, y no había hasta 2020 evidencia firme surgida de estudios aleatorizados.

Conocimos ese año el estudio coreano unicéntrico RECOVERY, que comentamos en Rev Argent Cardiol 2020; 88:83-91. Fue un estudio aleatorizado abierto, con pacientes con EA muy grave, definida por un área valvular ≤ 0,75 cm<sup>2</sup>, con velocidad pico ≥ 4,5 m/seg o un gradiente medio ≥ 50 mm Hg. Los pacientes debían estar asintomáticos para ángor, disnea o síncope; la FEVI debía ser ≥ 50%. La realización de test esfuerzo se limitó a los pacientes con síntomas inespecíficos. Incluyó 145 pacientes, con edad media de 64,2 años, el 49% hombres, con media de FEVI de 64,8%; la etiología fue valvulopatía bicúspide en 61%, degenerativa en 33% y reumática en 6%. El área valvular promedio fue 0,63 ± 0,09 cm<sup>2</sup>, con una velocidad media en tracto de salida del ventrículo izquierdo de 5,1 ± 0,5 m/seg. Los pacientes fueron asignados a cirugía precoz o seguimiento y cirugía según necesidad. No hubo mortalidad operatoria. En los pacientes del grupo conservador fue necesario un reemplazo (quirúrgico en todos menos uno de los casos) en el seguimiento en el 74%. En una mediana de seguimiento de 6,2 años la mortalidad cardiovascular fue 1% en el grupo de cirugía precoz y 15% en el grupo conservador (HR 0,09; IC 95% 0,01-0,67). La incidencia acumulada de mortalidad cardiovascular fue a 4 años 1% vs 6%, y a 8 años 1% vs 26%. La incidencia correspondiente de mortalidad de todas las causas fue 7% vs 21% (HR 0,33) y la de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue 0% vs 11%.

Conocemos ahora un estudio similar, AVATAR, llevado a cabo en 9 centros de países europeos. Incluyó pacientes con EA grave, y excluyó aquellos con historia de ángor, síncope o disnea, FEVI < 50%, velocidad pico > 5,5 m/seg, valvulopatía mitral significativa o insuficiencia aórtica grave concomitantes, dilatación de la raíz aórtica > 5 cm, cirugía cardíaca previa, fibrilación auricular, enfermedad respiratoria o expectativa de vida < 3 años. Los pacientes fueron sometidos a un test de esfuerzo (ergometría o ecocardiograma) y aquellos con aparición de síntomas, caída de la tensión arterial sistólica > 20 mm Hg o signos de isquemia fueron también excluidos. Los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente a cirugía de reemplazo valvular precoz, o a una conducta expectante en la que se decidió cirugía en el seguimiento ante la presencia de síntomas, caída de la FEVI por debajo de 50% o progresión en la velocidad pico transvalvular > 0,3 m/seg/año. El punto final primario del estudio fue un compuesto de muerte de todas las causas y eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE): infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o internación por insuficiencia cardíaca (IC) que requiriera diuréticos o inotrópicos endovenosos. Se asumió una incidencia anual del punto final primario de 9% en la rama conservadora, y que 312 pacientes reclutados en 2 años serían necesarios para

demostrar (con poder del 80% y  $p < 0,05$ ) una caída absoluta del 5,5% a una incidencia anual de 3,5% en la rama de cirugía precoz.

Entre 2015 y 2020 fueron incluidos 157 pacientes. La edad media fue 67 años, el 57% eran hombres. La etiología fue degenerativa en el 84,7%, bicúspide en el 14% y reumática en el 1,3% restante. El área valvular promedio fue 0,73 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, la velocidad pico promedio 4,5 m/seg, el puntaje STS promedio 1,7%. De los 78 pacientes adjudicados a cirugía precoz, 92% fueron efectivamente sometidos a reemplazo valvular, poco más de la mitad con válvula mecánica, en un 4% con revascularización coronaria concomitante. La mortalidad operatoria fue 1,4%. De los 79 adjudicados a tratamiento conservador, 25, el 31%, fueron sometidos a reemplazo en el seguimiento, en un 40% de los casos con válvula mecánica, y en 2 casos con revascularización agregada. La mediana de seguimiento fue 28 meses en el grupo de cirugía precoz y 35 meses en el de conducta conservadora. La incidencia estimada del punto final primario a 3 años fue 15,2% en la rama de cirugía precoz y 34,7% en la rama conservadora (HR 0,46; IC95% 0,23-0,90). De igual modo fue menor la incidencia de MACE, 20,5% vs 41,8%.

*El estudio AVATAR confirma la mejor evolución de los pacientes con EA grave asintomáticos sometidos a cirugía de reemplazo precoz. Presenta algunas diferencias con el estudio RECOVERY: la realización de un test de esfuerzo fue sistemática en este estudio, por lo que existe mayor certeza de que los pacientes incluidos estuvieran verdaderamente asintomáticos. La gravedad de la EA fue menor que la del estudio RECOVERY, dato certificado por la mayor área valvular y la menor velocidad transvalvular pico. En la rama conservadora del estudio RECOVERY la necesidad de reemplazo valvular en el seguimiento fue del 74%, en AVATAR del 31%, pero es cierto que los seguimientos medios difirieron notablemente: poco más de 6 años en RECOVERY, 2 años y medio en AVATAR. En ambos estudios podemos decir que los resultados favorables arrancan con una muy baja mortalidad quirúrgica, condición esencial para que pueda recomendarse la cirugía precoz. Sí llama la atención lo prolongado del estudio: se necesitaron 5 años para incluir 157 pacientes (por ser un estudio guiado por eventos, era necesario que ocurrieran 35 para concluirlo). Recordemos que se habían planteado 312 pacientes en 2 años (156 por año) y que finalmente se incluyó en 5 años la cantidad supuesta para 1. Ello revela la escasa predisposición a considerar pacientes para cirugía en una EA grave pero asintomática. Tal vez la difusión de los resultados de estos estudios, y la aparición de otros similares, más datos observacionales, y algún tipo de recomendación en las guías de práctica contribuyan a hacer más frecuente la conducta. Por último, repetimos la pregunta que formulamos al comentar*

*RECOVERY: ¿se extenderá la observación de mejor pronóstico con intervención precoz a la realización de implante percutáneo de la válvula aórtica en pacientes como los considerados en AVATAR?*

### **El tratamiento de la hipertensión arterial reduce la incidencia de diabetes. Dos metaanálisis y un estudio de randomización mendeliana.**

Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Wamil M, Majert J et al. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1803-10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01920-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01920-6)

Aunque solemos citar a los factores de riesgo vascular como entidades separadas, sabemos que entre ellos existe fuerte relación. Los pacientes que presentan alguno de ellos más frecuentemente están aquejados por la presencia de otro/s de ellos. Así, por ejemplo, sabemos, a partir de los datos de un metaanálisis de estudios observacionales con 4,7 millones de participantes, que por cada 20 mmHg que es más elevada la tensión arterial sistólica (TAS) es un 77 % más frecuente la presencia de diabetes (DM). Como siempre que se da la coexistencia de 2 condiciones podemos preguntarnos si una de ellas es responsable (al menos parcialmente) de la aparición de la otra, si ambas tienen un antecedente común, o si la coincidencia es azarosa. Sabemos que los pacientes con diabetes más frecuentemente son hipertensos: atribuimos entre otras causas este fenómeno a la obesidad muchas veces subyacente, a la rigidez vascular, a la activación neurohormonal, a la disfunción renal. No nos resulta tan intuitivo que la causalidad pueda darse en sentido inverso: que la hipertensión arterial (HTA) predisponga a la aparición de diabetes. Un estudio del grupo colaborativo BPLTTC (*Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*) que incluye a los investigadores principales de los más importantes ensayos clínicos aleatorizados de tratamiento farmacológico de la HTA entrega información relevante al respecto.

Fueron incluidos todos los ensayos clínicos aleatorizados de prevención primaria y secundaria que compararon una o más clases de antihipertensivos con placebo o entre sí, y en los que se contara con al menos 1000 personas/años de seguimiento en cada rama. Se excluyó del análisis a los participantes con diabetes al momento de la inclusión, y los estudios que se hubieran llevado a cabo en población con predominio de diabetes. Se consideró en cada estudio como intervención al tratamiento activo si la comparación era con placebo, y al tratamiento que hubiera generado la mayor disminución de la tensión arterial, en caso de haberse comparado diferentes drogas, y como control en cada caso a las otras ramas. Se llevaron a cabo dos metaanálisis.

El primero fue un metaanálisis de datos individuales: se toma en cuenta la información de cada participante de cada estudio y no los datos agregados por estudio, lo cual aumenta la potencia estadística, la precisión de las medidas de asociación y permite analizar subgrupos, aunque no hayan sido reportados como tales en los estudios originales. Este metaanálisis consideró 145 939 participantes en 19 estudios, el 60,6% hombres, 65 042 en la rama intervención y 80 887 en la rama control. Poco más del 57% tenía sobrepeso u obesidad, el 20% insuficiencia renal, el 25% enfermedad cerebrovascular y el 27% cardiopatía isquémica. En una mediana de seguimiento de 4,5 años, la incidencia anual de DM tipo 2 fue de 15,9‰ en la rama intervención y 16,4‰ en la rama control. Por cada 5 mm Hg de reducción en la TAS con la intervención hubo un 11% de reducción en la incidencia de DM2 (HR 0,89; IC 95% 0,84-0,95).

El segundo fue un metaanálisis en red: en este caso se consideran las comparaciones droga vs. placebo y droga vs. droga/s de diferentes estudios. Si un estudio comparó la droga A con un placebo, y otro la droga A con la droga B, el metaanálisis en red permite, a partir de las medidas de efecto de cada estudio, estimar el efecto de la droga B vs. placebo, aunque esa comparación nunca haya sido llevada a cabo. Lo mismo vale para la estimación del efecto de una droga respecto de otra. Es decir que parte de los resultados dependen de evidencia directa (comparaciones efectivamente llevadas a cabo en ensayos clínicos) y parte de evidencia indirecta (resultados inferidos a partir de comparaciones sucesivas de ramas de diferentes estudios, sin que haya habido efectivamente tal comparación en un ensayo). Este metaanálisis consideró los datos de 22 estudios, 8 de droga vs. placebo y 14 de droga vs droga/s. Surge del metaanálisis que los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) en comparación con un placebo reducen la incidencia de DM tipo 2 un 16% (RR 0,84; IC 95% 0,76-0,93; 59% de evidencia directa) y que los bloqueantes de los receptores de angiotensina generan una reducción similar (RR 0,84; IC 95% 0,76-0,92; 60% de evidencia directa). Los antagonistas cálcicos tienen un efecto neutro, mientras que los betabloqueantes (BB) aumentan el riesgo (RR 1,48; IC 95% 1,27-1,72; 0% de evidencia directa) y lo mismo hacen los diuréticos tiazídicos (RR 1,20; IC 95% 1,07-1,35; 2% de evidencia directa).

En un análisis adicional se hizo un estudio de randomización mendeliana, tipo de análisis al que nos referimos en Rev Argent Cardiol 2021; 89: 479-487. Como dijimos, este tipo de estudio parte de la idea de que cada uno de nosotros recibe su dotación genética en forma aleatoria, y que dicha dotación no depende de ningún factor ambiental, condición adquirida o confundidor. Si existen determinados genes vinculados con una exposición definida, pero no con un evento o

desenlace, y se demuestra en forma clara que los que tienen esos genes más frecuentemente presentan dicho evento, eso implica que la exposición se vincula con el desenlace más allá de cualquier confundidor. Bien, el análisis de randomización mendeliana confirmó una reducción del riesgo de incidencia de DM tipo 2 por cada 5 mm Hg menos de TAS genéticamente determinados, así como la disminución de riesgo con IECA o BRA, el efecto neutro con los antagonistas cálcicos y el aumento de riesgo con los BB. No hubo potencia estadística para confirmar el exceso de riesgo con las tiazidas.

*¿Por qué mecanismos la HTA podría favorecer la aparición de DM? Por muchos de los mismos que inicialmente mencionamos para explicar la asociación inversa: la HTA se asocia a disfunción endotelial, activación inflamatoria y neurohormonal, y todo ello a su vez promueve un aumento de la resistencia a la insulina. Ya estudios previos habían demostrado que la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con HTA es un predictor de DM; el metaanálisis que citamos al inicio de este comentario había puesto números a la relación. Como sabemos, los estudios observacionales son una fuente importante de información, pero están sujetos a confusión residual. La publicación que comentamos tiene varios méritos. Presenta un metaanálisis de gran cantidad de pacientes y estudios aleatorizados (aleja el riesgo de factores confundidores); es un metaanálisis de datos individuales, considerado el estándar de oro; y demuestra que la reducción de la exposición (TAS) reduce la incidencia del desenlace (DM), lo cual abona la idea de relación causal. Por supuesto que sabemos que la génesis de la DM es multicausal, y que incluye factores genéticos, dietarios, ambientales; pero el hallazgo de la relación expuesta abre la puerta a una nueva medida de prevención. Bajar la TAS suma un nuevo efecto favorable. El análisis adicional de randomización mendeliana confirma la asociación entre la reducción de las cifras tensionales y el riesgo de DM. Ahora bien, algunos comentarios deben formularse.*

*El grupo BPLTTC ha demostrado en varios de los análisis que presentamos que muchos de los efectos favorables del tratamiento antihipertensivo se dan en todo el rango de TAS, desde valores normales hasta elevados. En este caso no vemos ese análisis, sería oportuno contar con él. El reporte de la incidencia de DM es muchas veces clínico, no se basa en un seguimiento de laboratorio prospectivamente diseñado. De cualquier manera, los datos son consistentes entre estudios llevados a cabo con diferente forma de recolectar la información.*

*La información sobre el efecto de diferentes antihipertensivos y la incidencia de DM no es novedosa: ya Elliot y col. en un metaanálisis publicado en Lancet en 2007, tomando como referencia a los diuréticos tiazídicos habían mostrado una reducción significativa de la incidencia de DM con los IECA, los BRA y los*

*antagonistas cálcicos en el tratamiento de la HTA; y Shekelle y col. en 2004 habían evidenciado la capacidad de IECA y BRA para disminuir la incidencia de DM en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Se han postulado diferentes mecanismos: la preservación de la función de las células beta y / o un aumento de la sensibilidad a la insulina, y un efecto directo que favorece la acción de la insulina en la célula, mediante el bloqueo de la angiotensina II. Respecto de los BB, los no selectivos o beta 1 pobremente selectivos exacerban la actividad alfa 1 y generan vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo muscular, con aumento de la resistencia a la insulina. Los no selectivos afectan la primera fase de secreción de insulina por parte de las células pancreáticas beta. Este rasgo parece ser un factor predictivo importante de la DM tipo 2. Por último, la estimulación simpática produce aumento de la gluconeogénesis y disminución de la síntesis de glucógeno en el hígado. Este efecto depende de la estimulación alfa 2; la liberación de la actividad alfa durante el tratamiento con BB podría estimular este mecanismo y contribuir a la presencia de DM tipo 2. Es importante recordar que el carvedilol, bloqueante beta, pero también alfa 1, reduce la resistencia a la insulina, y que en los estudios GEMINI y COMET demostró reducir la incidencia de DM respecto del beta1 selectivo metoprolol. Por eso, los resultados del metaanálisis respecto del mayor riesgo de DM con los BB debieran considerarse, pero tomando en cuenta que los estudios en HTA fueron realizados fundamentalmente con BB no selectivos, o beta1 pobremente selectivos. Por último, en el caso de las tiazidas, el aumento de la incidencia de DM parece ir unido a la disminución de los niveles de potasio, con aumento de la liberación de aldosterona.*

*Y todo lo expuesto nos lleva inexorablemente a formular una duda: ¿es la reducción de la TA la condición que genera indefectiblemente disminución de la incidencia de DM, o la misma depende de cómo se logre? ¿Es lo mismo una reducción de 5 mm Hg con IECA o BRA, que con tiazidas, atenolol o nifedipina? Parece evidente que no; y que el éxito del tratamiento antihipertensivo (en lo que a reducción de la incidencia de DM se refiere) pasará no solo por la cifra tensional, sino por el agente utilizado.*

### **Angina microvascular: presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Registro COVADIS**

Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, Berry C, Camici PG, Crea F et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *Eur Heart J* 2021;42:4592-4600. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab282>

En hasta un 50% de los casos las coronariografías llevadas a cabo en pacientes con angina de pecho no revelan enfermedad obstructiva (reducción de la luz del vaso >50%). Se atribuye en estos casos la angina a trastornos funcionales: espasmo de las arterias epicárdicas, o disfunción microvascular, entendida como una susceptibilidad exagerada de la microcirculación coronaria, que resulta en espasmo o disminución de la capacidad de vasodilatación de la microvasculatura, con isquemia consecuente. El término angina microvascular se utiliza en los casos de angina o isquemia debida a disfunción coronaria microvascular. El grupo COVADIS (*Coronary Vasomotor Disorders International Study Group*) ha planteado 4 criterios diagnósticos de angina microvascular: 1) signos o síntomas de isquemia miocárdica; 2) ausencia de coronariopatía obstructiva en una coronariografía o angiotomografía coronaria; 3) evidencia objetiva de isquemia en un ECG de reposo o en esfuerzo, y/o en una tomografía computada con emisión de fotón único (SPECT), tomografía con emisión de positrones (PET), resonancia magnética cardíaca (RMC) o en un ecocardiograma estrés; y 4) evidencia de disfunción microvascular, no invasiva (medición de la reserva de flujo coronario con PET, RMC o medición con Doppler de la velocidad de reserva de flujo en la arteria descendente anterior) o invasiva ( con medición de la reserva de flujo coronario y de la resistencia microvascular, demostración de flujo lento en la coronariografía y/o un test de acetilcolina que genere síntomas y cambios ECG, sin espasmo coronario epicárdico).

Entre julio de 2015 y diciembre de 2018 el grupo COVADIS llevó a cabo un registro internacional (Japón, Estados Unidos de América, Reino Unido, España, Italia, Australia) de pacientes con angina microvascular, definitiva (cumplían con los 4 criterios) o sospechada (cumplían los criterios 1 y 2, pero solo uno del 3 o el 4). El punto final primario fue un combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular no fatales, hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca. Fueron incluidos 704 pacientes, pero se cuenta con datos del seguimiento en 686, que son la base de la publicación que comentamos. De ellos, 362 (el 52,8%) tenían un cuadro con diagnóstico definitivo, y el resto probable. La edad media era 61 años, el 64% eran mujeres. El 61% eran caucásicos, un 29% asiáticos y un 6% hispanos. El 52% eran hipertensos y otro tanto dislipidémicos, 17% diabéticos y 16% fumadores actuales. Un 34% tenía historia de enfermedad coronaria (más las mujeres que los hombres) pero solo un 9% tenía antecedente de angioplastia coronaria (más los hombres que las mujeres). Respecto de los síntomas, los predominantes fueron el dolor o disconfort torácico (68%) especialmente en reposo (36%) y la disnea de esfuerzo (18%).

En el 26% de los casos se evidenciaron cambios en el ECG durante el episodio anginoso, 90% de las veces depresión del segmento ST. Hubo evidencia objetiva de isquemia miocárdica (criterio diagnóstico 3) en el 59% de los pacientes, más frecuentemente diagnosticada en una ergometría o un ecocardiograma estrés. Hubo evidencia objetiva de disfunción microvascular (criterio diagnóstico 4) en el 89% de los casos: 42% espasmo microvascular, 35% disminución de la reserva vasodilatadora, 14% incremento de la resistencia microvascular y 6% flujo lento en la coronariografía. En 38% de los casos se evidenció con el test de acetilcolina espasmo concomitante de las coronarias epicárdicas. Respecto del tratamiento, los pacientes recibieron estatinas en el 62%, nitratos en el 43%, antagonistas cálcicos en el 36% y otro tanto de betabloqueantes.

La mediana de seguimiento fue de 398 días. Durante el mismo la incidencia anual de un punto final primario combinado fue de 7,7%, fundamentalmente hospitalización por angina inestable (5,9%) con baja incidencia de mortalidad cardiovascular (1%) o infarto de miocardio no fatal (0,5%). No hubo, tras aparear por un puntaje de propensión, diferencias étnicas ni de género. El antecedente de hipertensión arterial o de enfermedad coronaria fue el único predictor independiente de eventos.

*La existencia de cuadros de angina de pecho o isquemia miocárdica sin coronariopatía obstructiva fue reconocida hace décadas. Hoy denominamos al cuadro como INOCA (isquemia con arterias coronarias no obstructivas), y lo sabemos presente en dos tercios de las mujeres y un tercio de los hombres con angina de pecho u otras manifestaciones de isquemia miocárdica. Dentro de estos cuadros el mecanismo predominante puede ser el espasmo coronario epicárdico, o la disfunción microvascular. En diferentes series de INOCA se atribuye el cuadro a angina microvascular (para la que se acuñó el término de síndrome X cardíaco en 1973) en poco más del 50% de los casos, a espasmo coronario epicárdico en alrededor de un 20% y otro tanto a formas mixtas. La microcirculación coronaria está constituida por las pre arteriolas, las arteriolas y los capilares. Es importante reconocer que los métodos actuales de imágenes no permiten tener una visión anatómica de la microcirculación, por lo que la definición de enfermedad microvascular es básicamente funcional. En la práctica cotidiana vinculamos el flujo coronario y la isquemia fundamentalmente con las alteraciones de la circulación coronaria epicárdica, la que nos resulta visible. Sin embargo, es la microcirculación el lugar en que se regula fundamentalmente el flujo coronario, por mecanismos dependientes de endotelio (vinculados con el estrés de fricción y la acción vasodilatadora del óxido nítrico y de vasoconstrictores como la endotelina y el tromboxano), independientes del endotelio (cambios de la presión intraluminal sensados por receptores miogé-*

*nicos que generan vasodilatación cuando el diámetro luminal decrece y vasoconstricción cuando aumenta) y metabólicos. La disfunción endotelial subyace a la mayor parte de los casos de angina microvascular y reconoce su origen fundamentalmente en fenómenos inflamatorios; la activación neurohormonal tiene también un rol. Olvidamos muchas veces el papel fundamental de la microcirculación, tal vez porque “no la vemos”; y para complicar las cosas debemos recordar que la enfermedad coronaria epicárdica coexiste gran cantidad de veces con enfermedad microvascular, y que la enfermedad microvascular coronaria puede estar presente y ser sintomática o asintomática, más allá de la angina de pecho, en la cardiopatía hipertensiva, la miocardiopatía hipertrófica, la estenosis aórtica, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, la diabetes y la enfermedad renal crónica, todas condiciones en que hay hipertrofia ventricular y es complejo afirmar si precede o es consecuencia de la enfermedad microvascular. La presencia de factores de riesgo vascular tradicionales solo en parte de los pacientes; los síntomas muchas veces poco claros; el hecho de que se trate de un fenómeno difuso o parcheado, sin distribución anatómica clara; la necesidad de test invasivos para descartar espasmo; la coexistencia frecuente con enfermedad coronaria epicárdica en la que podemos descansar para explicar los síntomas; la afectación predominante de mujeres, en las que muchas veces las características de la angina difieren de las tradicionalmente descritas en población mayoritariamente masculina; y la falta de evidencia firme sobre el tratamiento más eficaz, son todas condiciones que pueden enturbiar el diagnóstico y la evolución de los pacientes.*

*El registro COVADIS tiene varios puntos a favor. Es el primer registro internacional de grandes dimensiones de angina microvascular. Permite confirmar algunas de las características tradicionalmente citadas en estudios locales con mucha menor cantidad de pacientes, en cuanto a género, síntomas, formas de presentación. Se basa en criterios firmes y objetivos, y permite discriminar mecanismos responsables. Demuestra que el pronóstico no es tan inocente como se sostiene, si bien el 90% de los desenlaces son hospitalizaciones por angina inestable. ¿Qué podemos lamentar? Que no se informe sobre condiciones clínicas concomitantes, y que el seguimiento haya sido relativamente corto, con una mediana apenas superior al año. Pero es sin duda un gran paso adelante en la empresa de caracterizar adecuadamente una condición mucho más prevalente de lo que suponemos.*

*Para terminar, urgimos a los lectores a que lean el Consenso para el diagnóstico y tratamiento de MINOCA (Infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva), del Grupo de Trabajo Argentino Multidisciplinario de la Sociedad Argentina de Cardiología, cuya*

*versión resumida publicamos en este mismo número de la RAC. Se refiere a la otra entidad central en el espectro de los cuadros coronarios no obstructivos, y es un orgullo para la Cardiología nacional.*

### **El sacubitril valsartán no supera al ramipril en el infarto agudo de miocardio con disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca: estudio PARADISE-MI**

Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Kober L, Maggioni AP et al. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2021;385:1845-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104508>

Hace ya casi 30 años que los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) demostraron su rol protector al ser administrados en los primeros días de un infarto agudo de miocardio (IAM) con baja fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) o insuficiencia cardíaca (IC). Los estudios SAVE (año 1992, captopril en IAM entre día 3 y 16 con FEVI  $\leq 40\%$  pero sin IC manifiesta), AIRE (año 1993, ramipril en IAM con IC clínica o radiológica entre los días 3 y 10) y TRACE (año 1995, trandolapril en IAM con criterios ecocardiográficos que indican FEVI  $\leq 35\%$  entre los días 3 y 7) demostraron en un total de 5966 pacientes, con FEVI media de 32% y un seguimiento mediano de 31 meses, una reducción con el uso de IECA de la mortalidad de todas las causas, de 29,1% a 23,4% (OR 0,74; IC95% 0,66-0,83). También disminuyó significativamente la incidencia de re IAM y de rehospitalización por IC. Posteriormente el estudio VALIANT (año 2003) comparó en pacientes con IAM y evidencia clínica de IC, FEVI  $\leq 35\%$  o 40% según el método utilizado, o ambas, el uso de captopril, un bloqueante de los receptores de la angiotensina (BRA), el valsartán, o su combinación. Incluyó 14 703 pacientes, con FEVI media de 35%. En una mediana de seguimiento de poco más de 24 meses, la mortalidad de todas las causas fue similar en las 3 ramas, en torno al 19%, así como la incidencia de muerte cardiovascular e IC. Con valsartán fue más frecuente la hipotensión, con captopril la tos; la combinación presentó la mayor incidencia de efectos adversos. A partir de toda esta evidencia los IECA y alternativamente los BRA se transformaron en drogas de primera elección en los pacientes con IAM y FEVI reducida y/o IC.

A mediados de la década pasada conocimos los resultados del estudio PARADIGM-HF. En 8442 pacientes ambulatorios con IC y FEVI media de 29%, un nuevo agente terapéutico, el sacubitril valsartán (SV), que suma a la acción bloqueante de la angiotensina II la inhibición de la neprilisina, con lo que atenúa la degradación de los péptidos natriuréticos, demostró, al ser comparado con un IECA (enalapril), reducción de la admisión por IC, la mortalidad cardiovascular y la

mortalidad de todas las causas. Y, posteriormente, en el estudio PIONEER-HF, en 881 pacientes con FEVI mediana de 24% e internados por IC, se constató una reducción mayor de los niveles de NT pro BNP con SV en comparación con el enalapril, y, en forma exploratoria, mejor evolución. Como corolario lógico surgió la pregunta obligada: ¿sería el SV mejor que un IECA en el contexto de un IAM con IC o FEVI baja, replicando lo demostrado en los pacientes con IC y baja FEVI, ambulatorios o internados? La respuesta a este interrogante fue respondida por el estudio PARADISE-MI.

PARADISE-MI fue un estudio aleatorizado, internacional, multicéntrico, doble ciego en el que se testó si el SV sería superior al ramipril en la reducción del riesgo de muerte cardiovascular o la incidencia de IC en pacientes que, sin antecedentes de IC, estuvieran cursando un IAM dentro de los primeros 0,5 a 7 días, asociado con una FEVI reducida ( $\leq 40\%$ ), congestión pulmonar definida clínica o radiológicamente que requiriera tratamiento intravenoso, o ambas condiciones; y que presentaran al menos uno de ocho factores que se sabe vinculados a peor evolución: edad  $\geq 70$  años, diabetes, IAM previo, filtrado glomerular estimado  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, fibrilación auricular, FEVI  $< 30\%$  asociada con el IAM índice, Killip y Kimball III-IV, o IAM con elevación del segmento ST sin reperusión en las 24 horas siguientes a la presentación. Se excluyó a los pacientes que hubieran requerido drogas endovenosas en las 24 horas previas a la aleatorización, filtrado glomerular estimado  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, potasio sérico  $> 5,2$  mmol/L, antecedente de angioedema o incapacidad para tomar IECA o BRA. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en relación 1:1 a SV (dosis de 50, 100 o 200 mg dos veces por día) o ramipril (1,25 mg, 2,5 mg o 5 mg dos veces diarias). Las dosis en cada caso quedaron a discreción del médico tratante, y fueron ajustadas con la idea de alcanzar la máxima tolerada. El punto final primario fue un compuesto de muerte cardiovascular o incidencia de IC (hospitalización o episodios ambulatorios tratados con diurético endovenoso, o intensificación del tratamiento oral en forma sostenida). Los puntos finales secundarios fueron evaluados en forma jerárquica: muerte cardiovascular u hospitalización por IC; IC incidente ambulatoria o que requiriera hospitalización; un compuesto de muerte cardiovascular, IAM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal; número total de eventos cardiovasculares no fatales. El ensayo fue guiado por número de eventos. Se estableció que con 708 eventos del punto final primario habría un poder de 80% para detectar un HR de 0,81 (reducción del 19%) para el punto final primario, con  $p < 0,05$  a dos colas. Y 592 eventos de muerte cardiovascular u hospitalización por IC proporcionarían un poder de 77% para detectar un HR de 0,80 para este punto final secundario. Se estimó un tamaño de muestra necesario de 4650 pacientes seguidos durante 19 meses; pero tras

revisar la incidencia de eventos en análisis interino, se subió el número a 5650. La pandemia COVID 19 motivó un análisis intermedio adicional, cuando el 80% de los eventos del punto final primario habían ocurrido, con un valor de  $p < 0,01$ . Se definió finalmente un valor de  $p$  de 0,0484 para el análisis del punto final primario, y en el análisis jerárquico la búsqueda formal de significación estadística terminó con el primer resultado no significativo.

Entre diciembre de 2016 y marzo de 2020 fueron incluidos y efectivamente analizados 5661 pacientes, 2830 en la rama SV. La edad media fue 63,7 años, el 24,1% eran mujeres. Los pacientes fueron aleatorizados una media de 4,3 días tras la presentación del IAM. Un 16% tenía IAM previo, y otro tanto antecedente de algún procedimiento de revascularización coronaria. La FEVI media fue 36,5%; un 81,4% tenía FEVI  $< 40\%$ ; el 54% presentaba signos de congestión pulmonar, y poco más de la mitad de los pacientes tenía uno o más de los factores adicionales de incremento de riesgo. El Killip y Kimball de ingreso fue  $> I$  en poco más del 56% de los casos. El IAM índice cursó con elevación del segmento ST en el 76% de los casos, la localización fue anterior en el 68%, inferior en el 18%. Se intentó algún procedimiento de reperfusión en el 89% de los casos, en el 88% se realizó una angioplastia. Respecto del tratamiento farmacológico, el 92% recibió doble antiagregación plaquetaria, el 85% betabloqueantes, el 41% antialdosterónicos, un 95% estatinas, y en los días previos a la aleatorización, antes de ser discontinuados, IECA o BRA el 78%.

En un seguimiento mediano de 22 meses la incidencia del punto final primario fue 11,9% en la rama SV vs. 13,2% en la rama ramipril, HR 0,90; IC95% 0,78-1,04;  $p = 0,17$ . Como no se halló significación estadística en esta diferencia, todos los análisis subsiguientes de los puntos finales secundarios deben ser considerados exploratorios. La incidencia de muerte cardiovascular u hospitalización por IC fue 10,9% vs. 11,8%; la de muerte cardiovascular 5,9% vs 6,7%, y la de muerte de todas las causas 7,5% vs 8,5%. Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. Tampoco hubo diferencia en el abandono del tratamiento por cualquier causa excepto muerte, 17,7% vs. 18,3%; ni en la incidencia de eventos adversos que forzaran dicho abandono: 12,6% vs. 13,4%. Hubo con SV más hipotensión (28,3% vs 21,9%) y menos tos (9% vs 13,1%), en ambos casos con  $p < 0,001$ . La incidencia de aumento de la creatinina por encima de 2 mg/dL (5,7% vs 6%) o de potasio plasmático  $> 5,5$  meq/L (14,2% vs 12,8%) no fue diferente. Al finalizar el estudio recibían la dosis objetivo de 400 mg de SV o 10 mg de ramipril, el 50,8% y el 56,7% de los pacientes de cada rama respectivamente.

*El estudio PARADISE-MI no logró el cometido de demostrar superioridad del SV sobre un IECA en pacientes con IAM complicado con IC o baja FEVI. Dada la*

*superioridad del SV sobre el enalapril en PARADIGM-HF y PIONEER-HF, se supuso en el contexto del IAM un efecto de potencia similar (de hecho, se estimó una reducción del punto final primario del 19%, similar a la reducción del 20% evidenciada en PARADIGM-HF). ¿Cómo podemos explicar los hallazgos?*

*Treinta años atrás, los IECA habían generado un efecto rotundo en pacientes con IAM y FEVI baja. Los pacientes de aquellos estudios estaban tratados con aspirina en un 75%, betabloqueantes en un 25%, y habían sido sometidos a angioplastia en muy baja proporción, 17% por ejemplo en el estudio SAVE. Y es representativo del tratamiento imperante en la época que el uso de estatinas y antialdosterónicos ni siquiera se mencione. La mortalidad al año estuvo en el orden del 17% en las ramas placebo. Hace poco menos de 20 años, en el estudio VALIANT, el uso de aspirina era del 91%, pero empleaba otro antiplaquetario un 25%, usaba betabloqueantes el 70%, se reporta un 34% de empleo de estatinas y otro tanto de angioplastia primaria o de rescate. La mortalidad anual osciló entre el 12,3% y el 13,3% según las ramas. Y, finalmente, el estudio PARADISE-MI presenta una población excelentemente tratada: 95% con estatinas, 92% con doble antiagregación, 85% con betabloqueantes, 88% sometidos a angioplastia, en casi el 90% de los casos con stent liberador de drogas. Y, es más, en los primeros días, antes de la aleatorización, IECA/BRA en el 78%. ¿Puede entonces llamarnos la atención que en el grupo ramipril la mortalidad anual de todas las causas haya sido solo 4,5%, y la cardiovascular 3,6%, y que incluso el punto final de muerte cardiovascular e incidencia anual de IC con hospitalización o empeoramiento significativo haya sido inferior al 8%? Podemos suponer que en este contexto la capacidad del SV para demostrar una diferencia se vio inexorablemente menguada: cuando el tratamiento cumple con los mejores estándares, la inhibición de la neprilisina por sí sola no alcanza para mejorar sensiblemente los resultados. Podríamos también recordar que la FEVI media fue 36,5%; que casi un 17,1% de los pacientes tenía FEVI  $> 40\%$ , y un 31,9% adicional FEVI entre 35% y 40%; y que los resultados más notables con el SV se habían visto en poblaciones con FEVI más baja (29% en PARADIGM-HF, 24% en PIONEER-HF), mientras que han sido mucho menos prometedores en los estudios CON FEVI mayores (PARALLAX o PARAGON-HF, por ejemplo). Sin embargo, el análisis de subgrupos en PARADISE-MI no demostró interacción con la FEVI.*

*Podemos ver los resultados de PARADISE-MI como una frustración, porque una nueva alternativa terapéutica no supera lo conocido. Alternativamente, podemos felicitarnos por contar con tantas armas en el contexto del IAM con IC o baja FEVI, que han mejorado sensiblemente el pronóstico en las últimas décadas, y hacer hincapié en el uso de*

*cada una de ellas. Los resultados de PARADISE-MI no deben verse como la negación de los efectos beneficiosos de SV en pacientes que habrá que aprender a reconocer, sino como la evidencia de que una estrategia universal de uso en todo paciente con IAM y FEVI baja o IC no está suficiente soportada por los datos disponibles. En este sentido, el análisis de subgrupos del estudio sugirió ventaja para el SV respecto del valsartán en los menores de 65 años y en los sometidos a angioplastia. Por supuesto*

*que cuando se multiplican los análisis aumenta la chance de un falso positivo, de manera que, aunque se trate de análisis preespecificados, no deben tomarse como evidencia definitiva. Habrá que seguir investigando (en este sentido es imposible obviar que Marc Pfeffer fue el primer autor del estudio SAVE, y 30 años después lo es de PARADISE-MI, ejemplificando lo que es una vida dedicada a una línea de estudio) y, por supuesto, usando todo lo bueno de que disponemos.*