

Finerenona, un agente promisorio para el tratamiento de la nefropatía diabética. Estudio FIDELIO DKD

Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>

La diabetes es la causa más importante de insuficiencia renal crónica. Son recomendaciones habituales para el tratamiento de la nefropatía diabética el control de la hiperglucemia y la hipertensión arterial, el empleo de inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina, y, más recientemente, de gliflozinas o inhibidores del cotransporte sodio glucosa 2. Pese a todas estas medidas, el riesgo de progresión de la nefropatía diabética es elevado. Es conocido el papel que desempeña en este contexto la activación de los receptores mineralocorticoides. La aldosterona promueve un estado de inflamación y fibrosis, que es característico de la patología. El empleo de antagonistas de los receptores mineralocorticoides enlentece en modelos preclínicos la progresión del cuadro. En estos, el efecto antiinflamatorio y antifibrótico de la finerenona, un antagonista no esteroide, parece superior al de los antagonistas esteroides, como la espironolactona. El estudio FIDELIO DKD fue diseñado para evaluar el efecto de la finerenona en pacientes con nefropatía diabética, con la hipótesis de que su empleo se traduciría en enlentecimiento de la disfunción renal y mejoría del pronóstico cardiovascular.

Se trata de un estudio en fase 3, multicéntrico, de asignación aleatoria, controlado con placebo. Incluyó pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal definida de dos maneras: microalbuminuria (índice albúmina creatinina urinaria entre 30 mg/g y <300 mg/g) con un filtrado glomerular estimado por fórmula CKD Epi entre 25 mL/min/1,73 m² y <60 mL/min/1,73 m²; o macroalbuminuria (índice albúmina creatinina urinaria entre 300 mg/g y 5000 mg/g) con un filtrado glomerular estimado entre 25 mL/min/1,73 m² y <75 mL/min/1,73 m². En todos los casos, los pacientes debían estar tratados con inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina, y su potasio plasmático debía ser ≤4,8 meq/L. Tras un período de *run in* para ajustar la medicación basal y lograr la máxima dosis tolerada de los inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina, y de mantenerse los criterios de inclusión, los pacientes fueron adjudicados en forma doble ciego a finerenona o placebo. Aquellos con filtrado glomerular entre 25 mL/min/1,73 m² y <60 mL/min/1,73 m² recibieron una dosis diaria de 10 mg;

aquellos con filtrado entre 60 mL/min/1,73 m² y <75 mL/min/1,73 m², 20 mg diarios. Tras un mes de tratamiento la dosis de 10 mg podía ser aumentada a 20 mg día si el potasio plasmático mantenía los valores establecidos. Si en cualquier caso el potasio alcanzaba cifras >5, 5 meq/L el tratamiento se suspendía y solo podía reiniciarse con cifras ≤5 meq/L.

El punto final primario fue un compuesto de una caída sostenida del filtrado glomerular ≥40% en 4 semanas, alcanzar un filtrado glomerular <15 mL/min/1,73 m², la necesidad de diálisis durante al menos 3 meses, trasplante renal o muerte de origen renal. El punto final secundario principal fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización por insuficiencia cardíaca. En forma jerárquica se analizaron, además, la muerte por todas las causas, hospitalización por todas las causas y un punto final renal que incluía, aparte de los ya citados, una caída del filtrado glomerular de, al menos, el 57%, que implica una duplicación de las cifras de creatinina. Fue un estudio guiado por eventos: se estimó que con 1068 eventos del punto final primario habría un poder del 90% para detectar una reducción en la incidencia del 20% con finerenona.

Entre 2015 y 2018, fueron considerados 13911 pacientes en 48 países, de los cuales 5734 fueron incluidos en el estudio y 5674, efectivamente analizados. La edad media fue de 65,6 años, poco más del 70% eran hombres; la duración media de la diabetes, de 16,6 años; y la media de hemoglobina glicosilada, de 7,7%. La media de filtrado glomerular fue 44,3 mL/min/1,73 m² (solo el 11,6% de los pacientes tenía un filtrado ≥60 mL/min/1,73 m²); y la mediana de índice albúmina creatinina urinaria, de 852 mg/g (solo el 12,5% tenía un índice ≤300 mg/g). Más del 98% de los pacientes estaba tratado con un inhibidor o antagonista del sistema renina angiotensina en máxima dosis tolerada, poco más del 74% con estatinas, el 64,1% con insulina y solo un 4,6 % con gliflozinas.

En una mediana de seguimiento de 2,6 años, la incidencia del punto final primario fue de 17,8% en la rama finerenona y 21,1% en la rama placebo (HR 0,82, IC 95% 0,73-0,93, *p* = 0,001). Ello implica una incidencia anual de 7,6% vs. 9,1%, y un número necesario a tratar en 3 años de 29 pacientes (IC 95% 16-166) para evitar un evento. Se verificó una tendencia a la reducción de la incidencia de cada uno de los componentes del punto final primario, con una disminución significativa específicamente de la caída del filtrado glomerular mayor o igual al 40%. El punto final secundario principal aconteció en el 13% en la rama finerenona y el 14,8% en la rama placebo (5,1% vs. 5,9% anual, HR 0,86, IC 95%

0,75-0,99, $p = 0,001$). Hubo tendencia a la reducción de cada uno de los componentes del punto final secundario (sin disminución estadísticamente significativa de ninguno) excepto para el accidente cerebrovascular no fatal, con igual incidencia en ambas ramas. Para muerte cardiovascular, el HR fue 0,86 (IC 95% 0,68-1,08) y, para muerte de todas las causas, 0,90 (IC 95% 0,75-1,07). No hubo diferencia en la incidencia de falla renal aguda. Hubo mayor incidencia de hiperkalemia (18,3% vs. 9%) y de hiperkalemia que llevó a abandonar el estudio (2,3% vs 0,9%) en la rama finerenona; por el contrario, fue menor la incidencia de hipokalemia (1% vs. 2,2%).

En lo que respecta al tratamiento de la nefropatía diabética, conocimos en 2019 los resultados del estudio CREDENCE, que exploró el efecto de la canagliflozina en este contexto. Recordemos que en este estudio el punto final primario fue un compuesto de enfermedad renal terminal (diálisis por al menos 30 d, trasplante renal o una caída del filtrado a <15 mL/min/1,73 m² sostenida por al menos 30 d), duplicación de la creatinina sostenida por al menos 30 d, o muerte de causa renal o cardiovascular. Esto es que, a diferencia de FIDELIO DKD, el punto final primario incluía la muerte cardiovascular. Hubo en CREDENCE reducción significativa de la incidencia anual del punto final primario, y, específicamente, la diferencia fue significativa para la enfermedad renal terminal (HR 0,68; IC95%, 0,54 a 0,86), la duplicación de la creatinina (HR 0,60; IC95%, 0,48 a 0,76) y el punto final exploratorio de diálisis, y el trasplante renal o muerte renal (HR 0,72; IC95%, 0,54 a 0,97). Se demostró, además, la reducción significativa de un compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0,69; IC95%, 0,57 a 0,83), y hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0,61; IC95%, 0,47 a 0,80). Hubo tendencia a la disminución de los casos de muerte cardiovascular (HR 0,78; IC95%, 0,61 a 1,00) y total (HR 0,83; IC95%, 0,68 a 1,02).

Como vemos, el efecto logrado en FIDELIO DKD con finerenona parece inferior al logrado en CREDENCE con canagliflozina. Más allá de esbozar hipótesis fisiopatológicas sobre el efecto diferencial de un antialdosterónico y una gliflozina en el contexto de la nefropatía diabética, debemos recordar algunas diferencias basales entre las poblaciones: los pacientes de FIDELIO DKD tenían menor filtrado glomerular que los de CREDENCE (medias de 44 mL/min/1,73 m² y 56 mL/min/1,73 m²), aunque su índice albúmina creatinina era algo mejor (medianas de 852 mg/g y 927 mg/g, respectivamente). La incidencia anual de duplicación de la creatinina en los grupos placebo no difirió significativamente entre ambos estudios: el 3,5% en FIDELIO DKD, el 3,4% en CREDENCE; pero la incidencia anual de enfermedad renal terminal fue mayor en CREDENCE: el 2,9% vs. 1,9% en FIDELIO DKD. Ello ilustra lo difícil que es pretender establecer comparaciones entre agentes terapéuticos diversos en estudios con poblaciones diferentes. En CREDENCE,

la mortalidad anual de todas las causas fue 3,5% y similar en FIDELIO DKD, 3,2%. Si bien en ninguno de los dos casos hubo reducción de la mortalidad total, el efecto parece haber sido mayor con canagliflozina (reducción del 17%) que con finerenona (reducción del 10%). Es posible que, en una población tratada con las máximas dosis toleradas de inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina, el efecto de una droga que transita la misma vía fisiopatológica, como la finerenona, sea algo menor que el de otra que actúa sobre otros mecanismos. La mejoría pronóstica evidente después del año sugiere efecto sobre el remodelado renal, antifibrótico y antiinflamatorio. Parece claro que ambos agentes, finerenona y una gliflozina, tienen el mérito de ofrecer mejoría pronóstica en el curso de la nefropatía diabética, una patología que librada al tratamiento convencional tiene una evolución ominosa.

Estudio LoDoCo2; la colchicina y su rol en la enfermedad coronaria crónica

Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1838-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>

En la fisiopatología de la enfermedad coronaria crónica, se ha señalado para la inflamación un papel fundamental. Diferentes agentes antiinflamatorios han sido explorados para evaluar su efecto en este cuadro clínico. El estudio CANTOS demostró que el empleo de canakinumab, un inhibidor selectivo de la interleuquina 1 β , en pacientes con antecedente de infarto agudo de miocardio y elevación de la proteína C reactiva, se asocia a disminución de eventos recurrentes. En cambio, en otro estudio con metotrexate, los resultados no fueron satisfactorios. La colchicina es un agente antiinflamatorio que combina inhibición de la polimerización de la tubulina con alteración de la respuesta leucocitaria. En el estudio COLCOT, en pacientes que se encuentran dentro de un lapso de 30 d de haber presentado un infarto agudo de miocardio, el empleo de colchicina en dosis de 0,5 mg día se asoció con reducción de un punto final combinado de muerte cardiovascular, paro cardíaco resucitado, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular u hospitalización por angina inestable que requiriera revascularización. En el estudio LoDoCo, abierto, con 532 pacientes con coronariopatía crónica, el uso de colchicina en la misma dosis generó reducción en la incidencia de cuadros coronarios agudos, pero los resultados fueron juzgados no confirmatorios. Por ello, se planteó la realización del estudio LoDoCo2.

Fueron incluidos pacientes entre 35 y 82 años, con evidencia de enfermedad coronaria en una cinecoronariografía o una tomografía coronaria, o bien con un score de calcio >400 unidades Agatston. Debían encontrarse clínicamente estables en los últimos 6 meses, y se excluyó a pacientes con disfunción renal moderada

o grave, insuficiencia cardíaca o enfermedad valvular graves o intolerancia a la colchicina. Tras una fase de *run in* de 1 mes en que los pacientes potencialmente incluíbles recibieron 0,5 mg diarios de colchicina, aquellos que demostraron buena tolerancia y adherencia al programa fueron asignados aleatoriamente a recibir en forma doble ciego colchicina en la dosis citada o placebo. El punto final primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio espontáneo no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o revascularización inducida por isquemia. El punto final secundario principal fue un compuesto de los tres primeros componentes del punto final primario; y, luego, fueron testeados en forma jerárquica la manifestación de combinaciones de dos de los cuatro eventos citados, cada uno por separado, la muerte de todas las causas y la muerte cardiovascular.

El cálculo del tamaño muestral exigió un mínimo de 331 eventos primarios, con un seguimiento mínimo de 1 año. Se consideró que con una inclusión en el *run in* de 6053 pacientes, una pérdida en este del 10% de los pacientes y, asumiendo una discontinuación de droga o placebo del 10% en el seguimiento, con una incidencia anual del punto final primario de 2,6% en la rama placebo, habría un poder del 90% para demostrar una reducción del 30% con la droga, con un valor de *p* a dos colas de 0,05.

Fueron incluídos en fase de *run in* 6528 pacientes; un 15,4% (1006 pacientes) no lo superaron, sobre todo por molestias gastrointestinales; de manera que 5522 pacientes fueron asignados aleatoriamente a colchicina o placebo y constituyeron la población sometida a análisis por intención de tratar, si bien efectivamente recibieron algún tratamiento 5478. La edad media fue 66 años, casi el 85% eran hombres; un 84,4% tenían historia de un cuadro coronario agudo, pero en el 68,2% dicho evento había ocurrido más de dos años antes de la inclusión. Eran pacientes excelentemente bien tratados: un 99,7% tenía tratamiento antiagregante o anticoagulante (el 23,2% doble terapia antiagregante); un 94%, estatinas; un 62,1%, betabloqueantes; y un 71,7%, un inhibidor o antagonista del sistema renina angiotensina.

En un seguimiento mediano de 28,6 meses el punto final primario se produjo en el 6,8% en la rama colchicina y el 9,6%, en la rama placebo (incidencia anual de 2,5% vs. 3,6%; HR 0,69, IC 95% 0,57-0,83, *p* < 0,001). El punto final secundario se presentó en el 4,2% en la rama colchicina y el 5,7%, en la rama placebo (incidencia anual de 1,5% vs. 2,1%; HR 0,72, IC 95% 0,57-0,92). Hubo reducción de todos los puntos finales secundarios considerados, pero no del accidente cerebrovascular, la muerte cardiovascular o la muerte de todas las causas. La incidencia de fibrilación auricular, trombosis venosa profunda o diabetes fue similar en ambos grupos. Incluso, la incidencia de muerte no cardiovascular fue mayor en la rama colchicina, con una fuerte tendencia a la significación estadística (0,7% vs. 0,5% anual, HR 1,51, IC 95% 0,99-2,31). Sin embargo, no hubo diferencia en

la incidencia de cáncer, infección, hospitalización por neumonía o patología gastrointestinal. No se vieron diferencias en análisis de subgrupos de acuerdo con la edad, sexo, factores de riesgo, tratamiento basal o función renal.

El estudio LoDoCo2 se inscribe en la lista de ensayos clínicos que apuntan a la inflamación como objetivo terapéutico en el contexto de la enfermedad coronaria. Parecieran estos estudios ofrecer una prueba de concepto en este sentido. En CANTOS, en COLCOT, ahora en LoDoCo2 hay evidencia del efecto beneficioso de canakinumab o colchicina, fundamentalmente para la reducción de puntos finales combinados. Ahora bien, en ninguno de los estudios se alcanza a reducir la mortalidad cardiovascular o la total. ¿Es que un tratamiento adecuado con antiagregantes, betabloqueantes y estatinas hace utópico alcanzar reducción de ese punto final con terapia antiinflamatoria? ¿Va la fisiopatología por otro andarivel o es necesario un número aún mayor de pacientes para lograr un efecto favorable en ese sentido? Es de lamentar en LoDoCo2 la falta de dosaje de marcadores de inflamación (proteína C reactiva, leucocitos) que contribuyeran a dar sustento a la hipótesis inflamatoria.

Es interesante constatar que estudios diferentes con la misma droga ofrecen muchas veces resultados contradictorios. En el estudio COLCOT, por ejemplo, la reducción de un punto final combinado cardiovascular pasó por la reducción de la incidencia de accidente cerebrovascular, pero no de la de infarto agudo de miocardio. En el estudio LoDoCo2 ocurrió exactamente lo contrario. Un llamado a evitar hipótesis y conclusiones basadas en componentes individuales de puntos finales combinados. Por último, el aumento en el límite de la significación de la muerte no cardiovascular merece alguna aclaración. Es posible que se trate de un efecto de chance. La falta de diferencias en las causas más frecuentes de muerte de ese origen (cáncer o infección) parece sustentar esta idea, que deberá aclararse en futuros estudios aleatorizados o registros.

¿Debemos cambiar la hora de administración de la medicación antihipertensiva? Todo es mejor de noche: Estudio Hygia Cronoterapia

Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, Otero A, Moya A, Rios MT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. **Eur Heart J** 2020;41:4565-76. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>

La falta de descenso adecuado de la presión arterial durante la noche (al menos un 10% respecto de la diurna) se define como patrón *no dipper*. Este está asociado con peor pronóstico cardiovascular. La idea de que la administración nocturna en vez de matutina de la medicación podría mejorar las cifras tensionales durante el sueño y, por ende, la evolución de los pacientes, surge naturalmente. Tradicionalmente la medicación

antihipertensiva se administra tras despertar, a la mañana con el desayuno, o repartida entre la mañana y la noche. Si bien en algunos ensayos clínicos hubo administración nocturna de la medicación estudiada (ramipril en el estudio HOPE, nitrendipina en el Syst-Eur), y ello se asoció a mejoría pronóstica respecto del placebo, en dichos estudios no hubo comparación entre esquemas de administración matutina y nocturna. El estudio MAPEC comparó sí ambas estrategias, y encontró ventajas para la administración nocturna, pero incluyó solo 2156 pacientes, y se consideró que no alcanzaba a despejar definitivamente las dudas. En el contexto de una red de 40 centros de la Seguridad Social en Galicia, se llevó a cabo el estudio Hygia de Cronoterapia, diseñado para responder definitivamente este interrogante.

Incluyó entre 2008 y 2018 datos de 19 084 pacientes hipertensos que en un monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) de 48 h presentaran al menos 1 de los siguientes criterios: media de presión arterial sistólica (PAS) diurna ≥ 135 mmHg o nocturna ≥ 120 mmHg; o media de presión arterial diastólica (PAD) diurna ≥ 85 mmHg o nocturna ≥ 70 mmHg; o tratamiento antihipertensivo previo. Los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente en relación 1:1 a recibir su tratamiento a la mañana, tras despertar, o a la noche, tras acostarse y antes de apagar la luz para dormir. Considerando una incidencia anual de eventos cardiovasculares mayores (muerte, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria) del 2% en pacientes sin comorbilidades mayores, y del 4% en pacientes con insuficiencia renal o diabetes, se consideró necesario un tamaño de muestra de 18 300 pacientes (10 700 sin comorbilidad, 3600 con diabetes y otro tanto con insuficiencia renal) para poder demostrar una reducción significativa del 20% en dicha incidencia con el esquema nocturno respecto del matutino.

La edad media de los participantes fue 60,5 años; el 55,6% eran hombres; el 24%, diabéticos, y el 29% tenía deterioro de la función renal. La data de hipertensión fue en promedio de 8,8 años, pero con mucha dispersión; un 57,4% ya estaba medicado previamente con, al menos, un antihipertensivo. Al inicio del estudio, en el consultorio, la PAS promedio fue 149 mmHg y la PAD promedio, 86 mmHg. En el MAPA, la media de PAS fue 131 mmHg (136 mmHg para la diurna y 123 mmHg para la nocturna); la media de PAD fue 77 mmHg (81 mmHg para la diurna, 70 mmHg para la nocturna). El promedio de caída de la PA nocturna respecto de la diurna fue de $9\% \pm 7,8\%$, el 49,3% presentó un patrón *no dipper*.

La mediana de seguimiento fue de 6,3 años (4,1 - 8,3 años). Al finalizar, la media de medicaciones empleadas era 1,8 en la rama matutina y 1,7, en la rama nocturna ($p < 0,001$). La utilización de antagonistas de la angiotensina II fue igual en ambas ramas (53%); en la rama nocturna se emplearon menos inhibidores

de la enzima convertidora (23% vs. 25%), diuréticos (39% vs. 46%) y betabloqueantes (17% vs. 22%) pero más calcio-antagonistas (37% vs. 33%).

Al terminar el estudio fueron significativamente menores en la rama nocturna en consultorio las medias de PAS (140 mmHg vs. 143 mmHg) y PAD (81 mmHg vs. 82 mmHg). En el MAPA, fueron también menores las medias de PAS (124,3 mmHg vs. 125,6 mmHg) y PAD (72,2 mmHg vs. 73,1 mmHg). Esto se logró por reducción de las medias nocturnas de PAS (114 mmHg vs. 118 mmHg) y PAD (64 mmHg vs. 66 mmHg), sin que hubiera diferencia en las cifras diurnas de PAS o PAD (129 mmHg y 76 mmHg en ambas ramas). El descenso tensional nocturno fue mayor en la rama de administración nocturna (15% vs. 13%), y fue menor la proporción de patrón *no dipper* (37,5% vs. 50,3%).

Pero lo más llamativo es que en la rama nocturna se verificó un importante descenso del riesgo de eventos cardiovasculares mayores respecto de la rama matutina (HR 0,55; IC 95% 0,50-0,61, $p < 0,001$). Se demostró una reducción del riesgo de la mortalidad de todas las causas del orden del 45%, de la mortalidad cardiovascular del 56%, y de cada uno de los componentes individuales del punto final, desde una reducción del 34% para el riesgo de infarto agudo de miocardio hasta un 61% para el accidente cerebrovascular hemorrágico. Vale destacar que esta reducción fue significativa ajustando por edad, sexo, factores de riesgo, media de PAS y descenso tensional nocturnos. En la rama nocturna, fueron también menores las cifras alcanzadas de colesterol LDL, y algo mejor la función renal.

En el año 2017, se concedió el premio Nobel de Medicina a 3 cronobiólogos por sus descubrimientos en el campo de los ritmos circadianos y sus claves moleculares. En efecto, cada vez es mayor la importancia que se reconoce a estos fenómenos, generalmente no tenidos en cuenta a pesar de su capacidad para definir la suerte de los pacientes. Sobran los ejemplos, aunque la clave del mecanismo íntimo muchas veces sea elusiva. Todos conocemos el pico de actividad del sistema nervioso simpático y la elevación de cortisol durante las primeras horas de la mañana, y cómo esto coincide con el mayor riesgo de infarto, accidente cerebrovascular, edema agudo de pulmón y muerte súbita. Diferentes tratamientos han demostrado resultados no uniformes al tomar en cuenta la hora. La vacunación antigripal genera más anticuerpos si se la administra por la mañana. La cirugía de recambio valvular parece tener mejores resultados cuando es vespertina. Las quemaduras nocturnas necesitan más tiempo para curar. Algunos de estos ejemplos (reemplazo valvular) pueden adjudicarse quizás no a lo que sucede en los pacientes, sino a razones de orden organizacional o al estado de los médicos tratantes; otros (la vacunación antigripal) responden claramente a razones biológicas.

El estudio Hygia (la hija de Asclepios, el dios de la Medicina, y de cuyo nombre proviene la palabra higiene) se inscribe en esta línea. ¿Por qué sería mejor administrar la medicación antihipertensiva por la

noche? Quizás porque la administración matutina no llega, muchas veces, a prevenir (por lejanía temporal) el fenómeno de falta de caída adecuada de la presión arterial durante la noche. Se ha reportado aumento de la activación del sistema renina angiotensina y de la producción de aldosterona durante la noche. Ello se vincula con mayor incidencia de hipertensión nocturna, que tiene fuerte valor pronóstico. He aquí una razón para preferir la administración de medicación antes de dormir. Otra explicación puede ser que el aumento de riesgo de eventos graves en las primeras horas del día no se previene si la medicación que puede yugularlo se administra en la mañana, en vez de la noche anterior. Si el riesgo es mayor a las 6 a. m., ¿se reduce con medicación que se toma a las 8 o 9 a. m.?

El estudio tiene algunas limitaciones. No hay administración aleatoria de la medicación; la diferencia horaria coincide con alguna diferencia en la tasa de utilización de los distintos agentes. ¿Es solo el horario, entonces, o determinados agentes en determinados horarios? Otro punto que debe tenerse en cuenta es el relacionado con la patología basal y tratamiento concomitante. La administración de diuréticos nocturnos puede generar alteración del sueño por razones obvias. En pacientes añosos con patología prostática, administrar en el mismo horario el tratamiento antihipertensivo y la tamsulosina puede ser responsable de más de una caída y de síncope ortostático si despiertan en mitad de la noche. Pero, es cierto, la evidencia de una reducción marcada del riesgo cardiovascular (¡a la mitad o más aún!) es demasiado fuerte como para despreciarla. Habrá, al menos, que tener en cuenta la información y emplearla, de ser posible, según el paciente.

Descenso del colesterol LDL: tan imperativo en los mayores de 75 años como en los más jóvenes. Un metaanálisis

Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396:1637-43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32332-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32332-1)

Diferentes metaanálisis han demostrado el efecto beneficioso de reducir el colesterol LDL en prevención primaria y secundaria. Sin embargo, cuando las recomendaciones de las guías se refieren a pacientes mayores de 75 años, no son tan terminantes como en los menores de dicha edad. Así, por ejemplo, las guías ACC AHA de 2018 consideran, en menores de 75 años, una indicación grado I para el uso de estatinas en pacientes de riesgo moderado, y una indicación IIb para el agregado de ezetimibe si, pese a dicho tratamiento, el valor del colesterol LDL permanece en al menos 70 mg/dL. En cambio, en mayores de 75 años, en la misma situación, la indicación de estatinas es IIa, y no hay recomendación para el ezetimibe. Probablemente, estas diferencias radican en que los pacientes ≥ 75

años, aunque alcanzan un 20% de la población en los registros, representan una proporción sensiblemente menor en los ensayos clínicos, y en la coexistencia con diversas comorbilidades en este segmento poblacional (cáncer, malnutrición, insuficiencia renal) que, a veces, genera dudas sobre el beneficio de bajar los valores de colesterol LDL. Un metaanálisis recientemente publicado condensa toda la información disponible sobre pacientes añosos en los estudios clínicos con drogas para descender el colesterol LDL.

Incluye el metaanálisis de la Colaboración de Ensayos Clínicos para bajar el Colesterol (CTTC), que consideró 24 estudios que compararon estatinas vs. placebo, o regímenes con estatinas de alta intensidad vs. intensidad menor; el estudio TST, que evaluó el tratamiento con estatinas comparando un objetivo de colesterol LDL de 70 mg/dL vs. uno de 90-110 mg/dL; el estudio EWTOPIA 75, abierto, que evaluó ezetimibe vs. tratamiento habitual: el estudio IMPROVE IT, que comparó ezetimibe vs. placebo en pacientes tratados con simvastatina; y los estudios FOURIER, con evolocumab vs. placebo, y ODDISEY OUTCOMES, con alirocumab vs. placebo, en ambos casos en pacientes tratados con estatinas. En total, estos 29 estudios incluyeron 244 090 pacientes, de los cuales, el 8,8% (21492) tenían al menos 75 años. En este segmento, se concentra el metaanálisis.

El 54,7% de los pacientes provienen de los estudios de estatinas, el 28,9% de los ensayos de ezetimibe y el 16,4% de los estudios con iPCSK9. La mediana de seguimiento osciló entre 2,2 y 6 años. Se cuenta con datos de edad y sexo en los pacientes ≥ 75 años solo en los estudios de drogas no estatinas (edad media 79 años, 49,2% mujeres). El colesterol LDL basal osciló entre medias de 77,8 mg/dL y 162 mg/dL. El colesterol LDL final osciló entre 40 mg/dL y 123,8 mg/dL. El 16,4% de los pacientes presentaron algún evento vascular mayor, el 77,8% de ellos en prevención secundaria. La incidencia anual de eventos mayores fue del 5,7% en estos pacientes ≥ 75 años, frente al 4,1% en los < 75 años en los mismos estudios. Entre los ≥ 75 años el efecto del tratamiento activo o más intensivo implicó un RR para eventos mayores de 0,74 (IC 95% 0,61-0,89) por cada descenso del colesterol LDL de 1 mmol/L (38,67 mg/dL); un RR de 0,82 (IC 95% 0,73-0,91) en los estudios de estatinas, y un RR de 0,67 (IC 95% 0,47-0,95) en los estudios con drogas no estatinas. No se evidenció diferencia significativa con las medidas de efecto en los pacientes < 75 años (RR global 0,85; RR en estudios con estatinas 0,77 y, en los estudios con otras drogas, 0,90, por cada mmol/L de reducción del colesterol LDL). La reducción de eventos individuales fue del 15% para la mortalidad cardiovascular, 20% para el infarto agudo de miocardio y la revascularización y 27% para el accidente cerebrovascular. Hubo heterogeneidad entre los estudios (I^2 67%), que desapareció al excluir del análisis al estudio EWTOPIA 75 ($I^2 < 0,01\%$). No hubo evidencia de aumento de riesgo de diabetes o cáncer.

Análisis previos habían demostrado el beneficio de reducir el colesterol LDL en pacientes ≥ 65 años; este metaanálisis lo expande a un valor de corte más alto. Hasta acá, las recomendaciones en mayores de 75 años han variado en diferentes guías, desde ni siquiera considerarlos, hasta plantear el tratamiento hipolipemiente sin tener en cuenta la edad. De cualquier manera, se admitía en todos los casos que la evidencia era menos firme en este grupo etario. Parte de los reparos debiera desaparecer tras esta publicación. Hay, sin embargo, algunas limitaciones: el seguimiento corto en algunos estudios, el hecho de que solo un cuarto de los eventos se produce en prevención primaria, la falta de datos de seguridad en los estudios de estatinas, y que en ODDI-SEY OUTCOMES se habla de seguridad en ≥ 65 años, no por encima de los 75 años; además, el punto final primario no es exactamente el mismo en todos los estudios. Y, por último, pero no por ello menos importante (es más, diríamos lo contrario), hay seguramente un sesgo de inclusión cuando nos referimos a pacientes añosos: sin duda, entran a los estudios aleatorizados aquellos que tienen menos comorbilidad, y, por lo tanto, más para ganar con el tratamiento y menos riesgo de efectos adversos. Pero aun teniendo en cuenta estas limitaciones, la información presentada invita al menos a considerar activamente la reducción del colesterol LDL cuando se juzgue necesario, sin que la edad sea per se un factor para no hacerlo.

Estudio AFFIRM AHF: confirmación del valor pronóstico de la ferropenia en la insuficiencia cardíaca

Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. **Lancet.** 2020;396(10266):1895-904. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32339-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32339-4)

En el contexto de la insuficiencia cardíaca, hemos aprendido a reconocer la ferropenia como una comorbilidad significativa, presente en aproximadamente el 50% de los pacientes, e independiente de la presencia de anemia. Se la clasifica en absoluta (cuando los valores de ferritina plasmática son $< 100 \mu\text{g/L}$) o funcional (cuando la ferritina oscila entre $100 \mu\text{g/L}$ y $300 \mu\text{g/L}$, y la saturación de transferrina es $< 20\%$). Las causas de ferropenia son variadas, e incluyen desde el déficit nutricional y la malabsorción debida a edema de la pared intestinal, hasta el aumento de las pérdidas por microhemorragias digestivas debidas al consumo de antiinflamatorios no esteroides; un mecanismo fundamental es la activación de fenómenos inflamatorios, con aumento en la producción de hepcidina, que interfiere la acción de la ferroportina (una proteína transmembrana que asegura la absorción de hierro en el intestino y su exportación desde el hígado o el sistema reticuloendotelial a la transferrina, que, a su vez, la transporta a la médula ósea, el músculo estriado

esquelético o cardíaco y otros tejidos. La ferropenia ha demostrado tener valor pronóstico en la insuficiencia cardíaca, dado que se asocia al exceso de riesgo de muerte cardiovascular e internación. La administración de hierro oral no ha demostrado mejorar la evolución de los pacientes; entre los preparados parenterales el grueso de la evidencia proviene de ensayos con carboximaltosa férrica, en pacientes con fracción de eyección reducida. Un metaanálisis de cuatro estudios con carboximaltosa férrica (el más importante de ellos, CONFIRM HF) demuestra una reducción del 45% en un punto final combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca; del 58%, en la hospitalización por insuficiencia cardíaca; y del 39%, en la hospitalización cardiovascular, sin evidencia de reducción en la mortalidad cardiovascular o por todas las causas.

Considerando el papel que la ferropenia tiene en cuanto a determinar la hospitalización por insuficiencia cardíaca, surgió la pregunta sobre el valor de comenzar a tratarla en dicho contexto, y ello llevó a diseñar el estudio AFFIRM AHF. Se trata de un estudio multicéntrico, de asignación aleatoria, doble ciego y controlado con placebo. Incluyó pacientes internados por insuficiencia cardíaca, (con signos, síntomas y elevación de péptidos natriuréticos), con fracción de eyección ventricular izquierda $< 50\%$ y ferropenia absoluta o funcional. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en relación 1:1 a recibir carboximaltosa férrica endovenosa o placebo. La primera dosis se administró antes del alta; la segunda, a las 6 semanas. La administración de una tercera o hasta cuarta dosis en las semanas 12 y 24 se limitó a aquellos pacientes con hemoglobina entre 8 g/dL y 15 g/dL que siguieran con ferropenia. El punto final primario fue un compuesto de muerte cardiovascular y todas las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en un año de seguimiento. Se estimó que con 500 pacientes por grupo habría un poder de 80% con un valor de $p < 0,05$ a 2 colas para detectar un RR de 0,75 para el punto final primario en la rama tratada respecto del placebo. Previendo una tasa de pérdida del 9%, se estimó un número final de 1100 pacientes en el estudio.

Si bien fueron asignados aleatoriamente 1132 pacientes, para el análisis se consideró a los 1108 (558 en la rama tratamiento activo) que recibieron al menos una dosis y en los que hubo al menos una visita en el seguimiento. Su edad media era 71 años, y el 55,5% eran hombres. La media de fracción de eyección ventricular izquierda fue 32,6%, y el 71% tenía antecedente de internación por insuficiencia cardíaca. El 76% estaba tratado con inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina o sacubitril valsartán; poco más del 65%, con antialdosterónicos; y del 82%, con betabloqueantes. Casi el 55% tenía anemia; un 71%, ferropenia absoluta; y el resto, ferropenia funcional. La mediana de NT pro-BNP osciló alrededor de 4700 pg/mL en ambos grupos.

En el seguimiento a 1 año, el punto final primario se produjo en el 57,2% en la rama carboximaltosa férrica y el 72,5% en la rama placebo (RR 0,79; IC 95% 0,62-1,01, $p = 0,059$). Si se considera la combinación de muerte cardiovascular y el total de las hospitalizaciones de causa cardiovascular (no solo por insuficiencia cardíaca), la incidencia fue del 76% en la rama tratada y del 95,1%, en el placebo (RR 0,80; IC 95% 0,64-1, $p = 0,05$). La incidencia específica de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca fue del 31,7% y del 43,1%, respectivamente (RR 0,74; IC95% 0,58-0,94, $p = 0,013$). La cantidad promedio de días perdidos en el año por hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular fue 369 por cada 100 pacientes en la rama tratada y 548 en el placebo (RR 0,67; IC 95% 0,47-0,97). No hubo diferencia en mortalidad cardiovascular (14% en cada rama) ni total. En análisis de subgrupos, hubo tendencia a un efecto más marcado en los hombres y en menores de 67 años, pero también en aquellos con ferropenia absoluta.

Como el seguimiento de los pacientes coincidió en muchos de ellos con la pandemia por COVID 19, se realizó un análisis específico considerando el seguimiento específicamente hasta la fecha en que en cada país se reportó el primer caso de infección por SARS COV2. Esto obedece al hecho de que la infección viral conspiró contra el seguimiento adecuado de los pacientes; las visitas presenciales fueron reemplazadas por visitas virtuales y, por otra parte, el temor al contagio generó una disminución notable de las visitas a guardia aun cuando el cuadro clínico lo hiciera necesario, y cambiaron notablemente los criterios de internación, al privilegiarse la de los cuadros virales en detrimento de los de otro origen. En este análisis, las cifras fueron similares a las del análisis principal, pero se encontró significación estadística para el punto final primario (RR 0,75; IC 95% 0,59-0,96, $p = 0,024$).

El hierro es un cofactor de varias enzimas, y juega un papel central en el metabolismo oxidativo (cadena respiratoria mitocondrial), el almacenamiento de oxígeno (mioglobina) y su transporte (hemoglobina), y otros procesos, como la β -oxidación de ácidos grasos. Su déficit tiene fuerte valor pronóstico y diferentes estudios de cohorte han demostrado en el contexto de la insuficiencia cardíaca y otras patologías crónicas su asociación con mayor riesgo de mortalidad e internación. Justamente, la terapia de reposición parenteral disminuye la incidencia de ese punto final combinado y específicamente de la internación por insuficiencia cardíaca. El estudio AFFIRM AHF tiene algunos méritos. En principio demuestra, en el contexto de la internación por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y ferropenia, una elevada tasa de eventos cuando esta no es corregida (una incidencia anual en el grupo placebo de muerte cardiovascular o internación por insuficiencia cardíaca superior al 70%, de muerte cardiovascular e internación por todas las causas cardiovasculares del 95% y más de 40% de internación por insuficiencia cardíaca como punto

final aislado). Remarca que no debemos esperar la presencia de anemia para suponer ferropenia (el 45% de los pacientes no tenía anemia). Repite en pacientes agudos lo ya visto en crónicos en cuanto a la capacidad de la reposición parenteral con carboximaltosa férrica para mejorar el pronóstico en lo que hace a la internación por insuficiencia cardíaca, y “se queda en la puerta” a la hora de demostrar reducción del punto final combinado de muerte cardiovascular e internación por insuficiencia cardíaca ($p = 0,059$) o internación por todas las causas cardiovasculares ($p = 0,05$). Ello puede deberse al efecto nulo sobre la mortalidad cardiovascular, y, sugieren los autores, a la pandemia por COVID 19 que entorpeció el desarrollo del protocolo, la realización de controles y oscureció la interpretación de los puntos finales y la adjudicación de eventos. En este sentido, se debe interpretar el análisis teniendo en cuenta los resultados logrados hasta la aparición de la pandemia, que es, lógicamente, un análisis post hoc. De cualquier manera, e integrando los resultados con los de los estudios en crónico, no entendemos el estudio como negativo. Hay, indudablemente, mejoría pronóstica con la terapia, que pasa fundamentalmente por reducir la internación. ¿Significa esto que, en todos los pacientes con baja fracción de eyección internados con ferropenia, debe emplearse carboximaltosa férrica? Quisiéramos remarcar que más del 70% de los incluidos tenía ferropenia absoluta; y que, en el análisis de subgrupos, hubo tendencia a resultados mucho más notables en estos pacientes (RR 0,68, IC 95% 0,57-0,92) que en aquellos con ferropenia funcional (RR 1,09, IC 95% 0,69-1,73), $p = 0,096$. Aun cuando formalmente no haya interacción porque el valor de p supera 0,05, no podemos dejar de considerar desde un punto de vista clínico el hecho a la hora de decidir una conducta que, para muchos sectores, es todavía costosa y poco accesible. Por último, debiera remarcarse que, al igual que en crónicos, no hay con el tratamiento efecto alguno sobre la mortalidad. ¿Seguiremos hablando entonces de la ferropenia como predictor de un punto final combinado o nos concentraremos en su relación específica con la internación?

Omecamtiv mecarbil, un inotrópico distinto, ¿mejor? Estudio GALACTIC HF

Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. **N Engl J Med.** 2020 Nov 13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025797>.

La visión tradicional de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida entraña reducción de la contractilidad, concepto que antecedió en el tiempo al de activación neurohormonal. A lo largo del tiempo, se ensayó el tratamiento de la patología con diversos agentes inotrópicos, vinculados en general al movimiento del Ca^{2+} intracelular: aumentan su concentración (en forma dependiente o independiente del AMPc) o

favorecen su unión a la troponina C. Como sabemos, el Ca^{2+} inicia el ciclo de contracción al unirse, en el filamento delgado, a la troponina C. Esto desencadena una serie de fenómenos que involucran a la troponina C, la troponina T y la tropomiosina hasta desembocar en la interacción de las proteínas contráctiles actina y miosina. La interacción de las cabezas de miosina con los filamentos de actina se denomina formación cíclica de puentes cruzados. La energía para la contracción es proporcionada por la hidrólisis del ATP (la miosina es una ATPasa). Los puentes cruzados pueden ser fuertes o débiles. Durante la diástole, las moléculas de miosina oscilan dinámicamente entre dos estados: la unión a ATP, que genera puentes cruzados débiles, y la unión al producto de la hidrólisis del ATP, ADP más fosfato inorgánico (Pi), que genera puentes cruzados fuertes. Permanentemente las moléculas pasan de uno a otro estado. Cuanto mayor sea el número de moléculas de miosina involucradas en puentes cruzados fuertes, mayor será la fuerza de contracción. Los puentes cruzados fuertes empujan la tropomiosina más profundamente en el surco de actina, lo que permite mejorar la interacción actina-miosina en los sitios vecinos más cercanos. Ello permite propagar la activación a lo largo de los miofilamentos.

Cuando el puente cruzado es fuerte, se usa la energía almacenada en la miosina-ADP-Pi para generar rotación de la cabeza de miosina ligada a la actina, lo que origina el llamado “golpe de potencia” y se libera Pi. El puente cruzado permanece en un estado de unión fuerte hasta que una nueva molécula de ATP se une a la miosina y causa un retorno al estado de unión débil que permite la separación de los puentes cruzados. Cada ciclo del puente cruzado consume una molécula de ATP, y esta actividad ATPásica de la miosina genera el principal consumo de ATP en el corazón.

El omecamtiv mecarbil es un inotrópico con un mecanismo de acción totalmente diferente al de los calcitrópicos tradicionales. Estabiliza a la molécula de miosina en su unión a ADP-Pi y, por tanto, aumenta el número de puentes cruzados fuertes, lo que previene la transición a estados débiles. En modelos animales de insuficiencia cardíaca la droga demostró generar mejoría del acortamiento fraccional, el engrosamiento parietal y aumentar el tiempo de eyección sistólica, el volumen sistólico y el volumen minuto. En seres humanos el omecamtiv mecarbil fue testeado en varios estudios, muchos de ellos con baja cantidad de pacientes, en fase 1 y 2, con el propósito de definir seguridad, tolerancia, farmacodinamia y efecto sobre diferentes parámetros hemodinámicos. Los estudios COSMIC HF y ATOMIC HF, de fase 2b, demostraron la capacidad del omecamtiv mecarbil para mejorar parámetros hemodinámicos, sin generar efectos adversos de significación. Se vio un aumento de troponina de escasa magnitud, no vinculado a incidencia de cuadros isquémicos, coincidente con una serie de cambios en principio beneficiosos. Pero faltaba la evidencia de un efecto clínico favorable que justificara la utilización de la droga en el contexto de

la insuficiencia cardíaca crónica con baja fracción de eyección. La búsqueda de ese efecto se dio en el estudio GALACTIC-HF.

Este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo fue diseñado para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia del omecamtiv mecarbil en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con FE deprimida. Fueron criterios de inclusión una $\text{FE} \leq 35\%$ dentro del año previo, o dentro de los 30 d de haberse producido un evento o intervención del que se sospechara que pudiera haberla modificado sensiblemente. Debían encontrarse en CF II a IV, con tratamiento médico estándar para su insuficiencia cardíaca, y podían ser pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca (al menos un 25%) o ambulatorios, pero con el antecedente de una internación o visita urgente a guardia por insuficiencia cardíaca en el último año. Se requirió un valor de NT pro-BNP ≥ 400 pg/mL en ritmo sinusal y el triple en aleteo o fibrilación auricular. La tensión arterial sistólica debía hallarse entre 85 mmHg y 140 mmHg, la diastólica debía ser ≤ 90 mmHg; la frecuencia cardíaca, encontrarse entre 50 lat./min y 100 lat./min; y el filtrado glomerular, ser ≥ 20 mL/min/1,73 m². Si el paciente estaba internado, no debía haber recibido inotrópicos dentro de los 3 d previos, y diuréticos o vasodilatadores endovenosos dentro de las 12 h previas. Los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente a 25 mg cada 12 h de droga o placebo, y con el objeto de lograr concentraciones plasmáticas de omecamtiv mecarbil entre 200 ng/mL y 1000 ng/mL; se realizaron en las primeras semanas dosajes sanguíneos a fin de titular en forma ciega la dosis de la medicación, que pudieron llegar dosis máximas de 50 mg cada 12 h. El punto final primario fue el tiempo a un combinado de muerte cardiovascular o un evento de insuficiencia cardíaca (consulta urgente y no planeada a guardia, o internación por insuficiencia cardíaca). Se estableció que el estudio debería detenerse al alcanzar 1590 muertes cardiovasculares, lo cual supondría un poder del 90% para detectar una reducción de la muerte cardiovascular del 20% si se considera una incidencia anual del 10% en el primer año y del 7%, en los años subsiguientes. Se estableció realizar un análisis interino cuando dos tercios de las muertes previstas hubieran ocurrido. El análisis de eficacia se hizo por intención de tratar y el de seguridad consideró solo los pacientes que hubieran recibido al menos una dosis.

Entre enero de 2017 y julio de 2019, fueron incluidos 8232 pacientes, 4120 en la rama tratamiento activo. Tenían una edad media de 64 años, poco más del 21% eran mujeres. El 25,3% estaba internado al momento de la asignación aleatoria. El 53% estaba en CF II, y casi el 44% en CF III. El 53,6% era de etiología isquémica, el 40,2% tenía diabetes y el 27,2% fibrilación auricular. La media de tensión arterial sistólica fue 116 mmHg y la de frecuencia cardíaca, 72 lat./min. La media de fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue 26,6% y la mediana de NT pro-BNP rondó los 2000 pg/mL en ambos grupos. El 87% de los pacientes estaba

medicado con inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina o sacubitril valsartán (entre el 19% y el 20% con sacubitril valsartán en cada uno de los grupos), el 94,3% con betabloqueantes y el 77,7% con antialdosterónicos. El 2,7% recibía gliflozinas, un 14% tenía terapia de resincronización y cerca del 32%, un cardiodesfibrilador.

En un seguimiento mediano de 21,8 meses, el punto final primario aconteció en el 37% (24,2% anual) de los pacientes tratados y el 39,1% (26,3% anual) del placebo (HR 0,92; IC 95% 0,86-0,99, $p = 0,03$). El efecto no difirió en general entre distintos subgrupos analizados, con tendencia a mejores resultados en los pacientes en ritmo sinusal que en fibrilación o aleteo auricular: HR 0,86 (IC 95% 0,79-0,94) vs. HR 1,05 (0,93-1,18); y diferencia significativa según la fracción de eyección: HR 0,84 (IC 95% 0,77-0,92) en aquellos con valor $\leq 28\%$ vs. HR 1,04 (0,94-1,16) en aquellos con valor $> 28\%$. No hubo diferencia significativa en la incidencia anual de muerte cardiovascular (10,9% vs. 10,8%) o muerte de todas las causas (14,4% anual en ambas ramas). No hubo tampoco diferencia significativa en el puntaje de calidad de vida, y una reducción en el límite de la significación para la incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca (18,7% vs. 20,3% anual; HR 0,93, IC 95% 0,86-1). Hubo descenso no significativo del NT pro-BNP en ambos grupos; la mediana de NT pro-BNP a 24 semanas fue un 10% menor con omeamtiv mecarbil. La troponina I en la semana 24 fue apenas 4 ng/L mayor en la rama tratada; la incidencia de eventos isquémicos en general (inferior al 5%) y de infarto agudo de miocardio en particular (en el orden del 3%) fue similar en ambas ramas. No fue tampoco diferente la incidencia de taquiarritmia ventricular.

El estudio GALACTIC HF testó una droga original dentro de la familia de los inotrópicos. cuyo efecto, no se basa en el movimiento intracelular del calcio, ni en la afinidad por el calcio de la troponina C sino en su acción en el puente cruzado actina miosina. Si juzgáramos a las drogas por sus efectos adversos, claramente hay una ventaja de este agente respecto de los agentes adrenérgicos tradicionales: no hubo con su empleo exceso de arritmia ventricular ni de mortalidad. El incremento en la liberación de troponina, fue pobre, y esto coincidió con la falta de aumento de eventos isquémicos. Pero vayamos ahora a los efectos positivos, más allá de la falta de daño.

Es cierto que se verificó en GALACTIC HF una reducción absoluta de 2% anual en el riesgo de muerte cardiovascular o un evento de consulta a guardia o internación por insuficiencia cardíaca; pero el efecto sobre la mortalidad fue mínimo si se consideran los casos en que la muerte cardiovascular fue el primer evento del punto final primario (una diferencia inferior a 0,4% anual), infinitesimal si se considera a toda muerte cardiovascular; y nulo cuando hablamos de mortalidad de todas las causas. El beneficio pasó entonces específicamente por el efecto sobre los eventos de insuficiencia cardíaca, y ni siquiera en forma significativa por la

internación. Y todo ello en una población en la que menos del 20% recibe sacubitril valsartán y menos del 3% está tratado con una gliflozina, dos de las cuatro drogas que se sabe mejoran el pronóstico en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Es lícito concluir que estos resultados no propenden a un empleo liberal de la droga sino, muy por el contrario, y cuando esté disponible, a situaciones muy puntuales.

¿Cómo interpretar los resultados de estudios en que los pacientes no reciben el mejor tratamiento disponible? La inclusión de pacientes en GALACTIC HF concluía cuando se daban a conocer los resultados de DAPA HF. Se conocían los resultados de PARADIGM desde 2014; sin embargo, y remedando lo que sucede en el mundo real, el empleo de sacubitril valsartán no alcanzó al 20%. Gliflozinas y sacubitril valsartán demuestran una reducción de la internación de mayor magnitud, y disminución significativa de la mortalidad, frente a los pobres efectos descritos para el omeamtiv mecarbil. ¿Tiene que ver esto con que, pese a su mejor perfil, esta droga arrastra el pecado original de los inotrópicos, y no es dable esperar de ellos un cambio radical en el pronóstico? ¿Termina el omeamtiv pareciéndose a la digoxina, que en el estudio DIG bajó la internación, pero no la mortalidad? ¿Es una digoxina mucho más costosa? Lo cierto es que, con la información disponible, suponemos en principio para este agente un destino de droga de nicho. Por ejemplo, pacientes con fracción de eyección marcadamente reducida, con tratamiento óptimo pese a lo cual el curso clínico sea desfavorable.

La revascularización completa en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST reduce la mortalidad cardiovascular. Un metaanálisis

Pavasini R, Biscaglia S, Barbato E, Tebaldi M, Dudek D, Escaned J, et al. Complete revascularization reduces cardiovascular death in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2020;41:4103-10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz896>

Un viejo dilema que se plantea al considerar el mejor curso de acción frente al infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (revascularización exclusiva del vaso culpable frente a un procedimiento en el que se intervenga, además, en el resto de los vasos con lesiones significativas) parece haber sido en parte zanjado con la publicación del estudio COMPLETE. Hasta dicho estudio, se contaba con 5 ensayos aleatorizados (un estudio de Politi y col., y los estudios PRAMI, CULPRIT, DANAMI-3-PRIMULTI y Compare-Acute, con un total de 2487 pacientes entre todos ellos) que comparaban ambas estrategias, con la angioplastia de los vasos no culpables llevada a cabo durante el procedimiento índice, diferida, pero durante la misma hospitalización, o en cualquier momento antes del alta (inmediata o diferida) según el estudio. La indicación

de intervenir los vasos no culpables fue guiada por el hallazgo angiográfico de lesiones $\geq 50\%$, $> 70\%$ o por medición de la reserva fraccional de flujo en los diferentes diseños. El punto final primario (compuesto de diferentes eventos) se redujo significativamente con la revascularización completa en dichos ensayos. Básicamente, disminuyó la necesidad de revascularización repetida y, en alguno de ellos, la incidencia de infarto agudo de miocardio no fatal. En ninguno se demostró reducción de la mortalidad cardiovascular o de la mortalidad por todas las causas.

El estudio COMPLETE, publicado a fines de 2019, comparó, en pacientes similares, ambas estrategias. La asignación aleatoria se llevó a cabo dentro de las 72 h de haberse realizado la angioplastia primaria, y se hizo en forma estratificada, tomando en cuenta la decisión de llevar a cabo la revascularización de las arterias no culpables en la internación o luego del alta (no más allá de los 45 d), independientemente de la presencia de síntomas o de isquemia en una prueba evocadora. Se decidió angioplastia si la lesión era $> 70\%$ y según el resultado de la medición de la reserva fraccional de flujo si era del 50%-69%. Se demostró con la estrategia de revascularización completa una reducción mayor del 30% de un compuesto de muerte cardiovascular e infarto agudo de miocardio, básicamente por reducción del infarto, sin efecto sobre la mortalidad. Hubo también reducción significativa de la necesidad de nueva revascularización e insuficiencia cardíaca hasta los 3 años de seguimiento, sin diferencia entre llevar a cabo la revascularización de las arterias no culpables antes o poco después del alta hospitalaria. No se demostró en COMPLETE reducción de la mortalidad cardiovascular o de todas las causas.

Conocemos ahora un metaanálisis que involucra a los 6 estudios mencionados. Incluye 6528 pacientes, con edad media de 63 años, en un seguimiento mediano de 2 años. La incidencia de muerte cardiovascular en el seguimiento fue del 2,9%, y se logró con la estrategia de revascularización completa una reducción de casi el 40% (HR 0,62, IC 95% 0,39-0,97). El número necesario que se debía tratar para prevenir una muerte cardiovascular fue 70 (IC 95% 36-150). Hubo también reducción significativa de la incidencia de reinfarto (HR 0,65, IC 95% 0,53-0,80) y la de revascularización repetida 11,7% (HR 0,29, IC 95% 0,22-0,38). El número necesario a tratar fue de 45 para prevenir un reinfarto y solo 8 para prevenir un nuevo episodio de revascularización. No se pudo demostrar reducción de la mortalidad de todas las causas (HR 0,81, IC 95% 0,60-1,10).

Este metaanálisis permite, al incrementar el número de observaciones, demostrar una reducción de la mortalidad cardiovascular con la revascularización completa que ninguno de los estudios por separado había podido

evidenciar. Es un hallazgo que lucía esperable, habida cuenta de la reducción en la incidencia de reinfarto y necesidad de revascularización repetida que ya conocíamos. ¿Por qué se hizo necesario un metaanálisis para demostrar esta reducción y no llegó, incluso así, a demostrarse reducción de la mortalidad de todas las causas? En principio, se trata, como en todos los estudios aleatorizados, de una población de menor riesgo que la que vemos en la práctica cotidiana: relativamente joven, con una edad promedio de alrededor de 63 años, con baja prevalencia de diabetes (alrededor del 20%) y disfunción renal (entre el 1% y el 2% en los estudios con mayor cantidad de pacientes). Es, además, una población muy bien tratada (uso de estatinas cercano al 100%, de betabloqueantes en casi el 90%), en más del 90% en Killip y Kimball I, y con lesión de 3 vasos en, como mucho, la tercera parte de los pacientes (pero solo en el 23% en el estudio más numeroso, COMPLETE). A ello debemos sumar un seguimiento relativamente corto, con una mediana de solo 2 años.

Algunas preguntas quedan aún sin respuesta definitiva. ¿Cuál es la mejor manera de definir qué lesiones no culpables deben intervenir? ¿Todas ellas o solo las que son hemodinámicamente significativas? ¿Se debe reposar meramente en la estimación visual o debe recurrirse a la determinación de reserva fraccional de flujo? En el estudio FAME, un 20% de las lesiones $> 70\%$ no eran hemodinámicamente significativas. ¿Qué hubiera sucedido en estos estudios si se hubiera empleado rutinariamente dicha medición? ¿Hubiera eso modificado los resultados? Por otra parte, en COMPLETE, el protocolo estableció que los pacientes asignados aleatoriamente a recibir solo angioplastia en la arteria culpable no fueran sometidos a procedimiento adicional aun cuando hubiera evidencia de isquemia en una prueba evocadora. Ello puede haber sesgado los resultados a favor de la rama de revascularización completa. Y, por otra parte, no termina de definirse el momento óptimo para la intervención. ¿Antes del alta (y en ese caso, en el mismo procedimiento o en los días siguientes) o después? Este metaanálisis, por último, considera los datos agregados de los estudios, no es un metaanálisis de datos individuales, que podría haber contribuido a aclarar algunos de estos interrogantes. Estudios en curso pueden incluir una población más representativa del perfil actual de los pacientes con infarto agudo, y a terminar de definir factibilidad y resultados de la revascularización completa en el mundo real. Mientras tanto, los resultados de este metaanálisis obligan, al menos, a considerar activamente la posibilidad de avanzar en este sentido.

Declaración de conflicto de intereses

JT es director adjunto de la Revista Argentina de Cardiología