

JORGE THIERER

¿Es efectiva una estrategia de vasodilatación intensiva en el contexto de la insuficiencia cardíaca aguda? Estudio GALACTIC

Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Walter J, Shrestha S, et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:2292-302. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.18598>

La fisiopatología de la insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es compleja. Se suman fenómenos de vasoconstricción periférica, redistribución del volumen extracelular, caída aguda de la contractilidad, activación neurohormonal e inflamatoria, etc. Los agentes habitualmente empleados para su tratamiento son diuréticos, vasodilatadores e inotrópicos. En el contexto del edema agudo de pulmón el tratamiento con vasodilatadores y ventilación no invasiva ha demostrado ser superior a altas dosis de diuréticos. Si bien se ha extrapolado esta evidencia al resto de los cuadros con que se presenta la ICA, no hay evidencia firme al respecto. De hecho, en ensayos aleatorizados con diferentes vasodilatadores (serelaxina, ularitide, nesiritide) no se ha podido demostrar su superioridad respecto del tratamiento convencional. De cualquier manera, la idea de que un tratamiento vasodilatador intensivo puede asegurar mejor evolución persiste en la interpretación fisiopatológica.

El estudio GALACTIC testeó justamente esta hipótesis. Incluyó pacientes mayores de 18 años hospitalizados por ICA (definida clínicamente en base a la presencia de disnea CF III-IV y un valor de BNP ≥ 500 pg./ml o NT pro-BNP ≥ 2000 pg./ml), en todo el rango de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Se excluyó a pacientes con síndrome coronario agudo, tensión arterial sistólica (TAS) < 100 mm Hg o creatinina $> 2,8$ mg/dl. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento convencional (con elección de las drogas a utilizar por el médico de cabecera) o un tratamiento vasodilatador intensivo estrictamente definido en base a las cifras de TAS, y con incrementos diarios previamente establecidos. En esta rama se emplearon el primer día nitritos en aerosol o sublinguales, seguidos por la administración de nitritos transdérmicos (con dosis crecientes de acuerdo con la TAS) e hidralazina; el segundo día se administraron nitritos transdérmicos (con dosis crecientes de acuerdo con la TAS), hidralazina, y se inició tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

(IECA), bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) o sacubitril valsartán (SV). En el tercer día se inició un descenso gradual de la dosis de nitritos y se fue incrementando la dosis de IECA, BRA o SV, todo ello de acuerdo con las cifras de TAS, y así se continuó hasta el alta o el día 7, lo que ocurriera primero. El objetivo en la rama intensiva fue alcanzar la dosis de IECA, BRA o SV recomendada en los grandes estudios clínicos. El punto final primario del estudio fue mortalidad de todas las causas o reinternación por insuficiencia cardíaca a 180 días. Fueron puntos finales secundarios los componentes del punto final primario, la evolución de la TAS de la disnea. Por ser un estudio abierto la adjudicación del punto final fue llevada a cabo por investigadores ciegos a la terapia recibida. En el cálculo del tamaño de la muestra se previó la ocurrencia del punto final primario en el 48% de los pacientes de la rama tratamiento usual, y una reducción del 20% en la rama tratamiento intensivo. Con un poder del 80% y un error alfa de 0.05 se calculó un n de 385 pacientes por grupo; tomando en cuenta una pérdida potencial de 1 a 2% en el seguimiento, se definió un tamaño de muestra de 785 pacientes. El análisis se hizo por intención de tratar.

Entre 2007 y 2018 fueron incluidos en 10 centros de 5 países 788 pacientes, de los cuales 781 fueron elegibles para el análisis, 382 de ellos en la rama intervención y 399 en la rama tratamiento usual. La mediana de edad fue de 78 años, 37% eran mujeres; la mediana de TA al ingreso fue 130/75 mm Hg, y la de FEVI de 36%. Entre los días 1 y 5 la dosis de nitritos fue significativamente mayor en la rama intensiva; lo mismo sucedió con la dosis de hidralazina entre los días 1 a 3. En cambio, la dosis de diuréticos fue menor (en día 4 dosis media de furosemida o equivalentes, de 80 mg en la rama tratamiento usual, y 60 mg en la rama tratamiento intensivo). Por ello el descenso de peso fue más lento en la rama intensiva. A 180 días alcanzaron la dosis objetivo de IECA, BRA o SV el 22% de los pacientes en la rama intensiva y el 16% en la rama tratamiento usual ($p = 0.04$). La incidencia del punto final primario a 180 días fue 30,6% en la rama intensiva y 27,8% en la rama de tratamiento usual (HR 1,07; IC 95% 0,83-1,39, p NS); la de mortalidad 14,4% y 15,3% respectivamente (p NS). No hubo diferencia significativa en el alivio de la disnea ni en el descenso del NT pro-BNP; la TAS solo fue significativamente menor en la rama intensiva en el día 2, pero no en el 1 ni del día 3 en adelante. En la rama intensiva fue mayor la incidencia de cefaleas (26% vs 10%),

mareos (15 % vs 10%), hiperkalemia (11% vs 7%) e hipotensión arterial (8% vs 2%).

Los estudios ASCEND HF (nesiritide), TRUE HF (ularitide) y RELAX HF (serelaxina) ya habían evidenciado que el empleo de vasodilatadores específicos no mejora el pronóstico de la ICA. El estudio GALACTIC testó los vasodilatadores que empleamos cotidianamente, y planteó que un uso precoz e intensivo de los mismos podría ser beneficioso. Esta estrategia, que implícitamente generó un menor uso de diuréticos, no fue exitosa, e incluso se acompañó de mayor incidencia de eventos adversos. Y tal vez porque justamente se acompañó de menos uso de furosemida y similares, es que ni siquiera hubo variación en la disnea ni en el nivel de péptidos natriuréticos. La terapia diurética, tan denostada hace unos años, parece ganar terreno nuevamente en la consecución del objetivo primordial, el alivio de la congestión. ¿Son los resultados de los estudios que hemos citado, incluido el GALACTIC, la prueba definitiva del fracaso de los vasodilatadores? No lo creemos. Porque la ICA es un cuadro proteiforme, con etiologías, fisiopatologías y formas de presentación variadas. ¿Podemos suponer la misma utilidad para los vasodilatadores en un paciente con insuficiencia cardíaca crónica, baja FEVI, con escaso apego a la dieta y una sobrecarga hidrosalina considerable (en el que los diuréticos aparecen como la elección de preferencia) que en un paciente con FEVI preservada, con un edema agudo de pulmón hipertensivo o una insuficiencia mitral aguda, donde paracen ser la mejor opción?. Lamentablemente no contamos con un análisis de subgrupos según etiología, e incluso el n de pacientes no permite llevar a cabo algunos otros análisis con poder suficiente. Sí parece que en forma global una estrategia vasodilatadora intensiva no es la panacea (en el sentido de remedio universal) para la ICA. Un último comentario tiene que ver con la dosis alcanzada de IECA, BRA o SV: solo el 22% de la rama intensiva logró el objetivo. Habiendo sido excluidos los pacientes con bajo filtrado, y siendo la TAS media 130 mm Hg, la inercia terapéutica parece ser una razón a considerar.

Utilidad del tamizaje de aneurisma de aorta abdominal en personas asintomáticas mayores de 50 años. Análisis de la evidencia.

Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, Coppola EL. Primary Care Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA** 2019;322:2219-38. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.17021>

Se denomina aneurisma de aorta abdominal (AAA) a una dilatación de esta ≥ 3 cm. Para evitar la consecuencia catastrófica de una ruptura se indica cirugía o reparación endovascular cuando el diámetro alcanza

5,5 cm. Los factores de riesgo para el desarrollo de un AAA son la edad, el sexo masculino, el tabaquismo y la historia familiar de la patología. En el año 2014, tras un análisis exhaustivo de la literatura disponible, la Fuerza de Tareas de Servicios Preventivos de Estados Unidos (USPSTF) recomendó el tamizaje de AAA en hombres de 65-75 años que hubieran fumado en alguna época de su vida; y con una fuerza de indicación menor en hombres de la misma edad que no hubieran fumado. Se recomendó no buscar de rutina AAA en mujeres de 65-75 años no fumadoras, y se estableció que no había evidencia suficiente para hacer lo mismo en mujeres de la misma edad fumadoras. Para actualizar estas recomendaciones la USPSTF realizó ahora una búsqueda de nuevos estudios que ofreciera evidencia sobre el particular, publicados entre 2013 y 2018. Se encontraron 9 estudios nuevos (4 aleatorizados, 2 de cohorte y 3 registros) que se sumaron a los 24 (13 aleatorizados, 8 de cohorte, 1 caso control y 2 registros) que fueron la base de las recomendaciones de 2014.

Cuatro estudios aleatorizados (n = 124.929) sirvieron para responder la pregunta de si realizar el tamizaje una vez en personas asintomáticas ≥ 50 años mejora la evolución. Se demostró una reducción significativa en la mortalidad asociada a AAA en seguimiento entre 12 y 15 años (OR 0,65, IC 95% 0,57-0,74). Hubo también con el tamizaje una reducción significativa en el riesgo de ruptura (OR 0,62; IC 95% 0,55-0,70). El beneficio se demostró específicamente en hombres, con un número necesario a tamizar para reducir una muerte por AAA de 305. No se pudo demostrar reducción en la mortalidad de todas las causas (OR 0,99, IC 95% 0,98-1), ni hubo evidencia de resultado positivo en mujeres, aunque el número de estas fue muy bajo y la prevalencia de AAA mucho menor.

Otra duda que se buscó responder fue si en pacientes en los que el tamizaje inicial no demostró un AAA un nuevo tamizaje cada 1 a 5 años tendría efecto favorable. Siete estudios de cohorte y un caso control evidenciaron una mortalidad relacionada con AAA muy baja (< 3% en 5 a 12 años). De cualquier manera, los datos fueron heterogéneos y no permitieron sacar una conclusión definitiva.

El tamizaje rutinario se asoció a mayor tasa de cirugía de AAA: en 5 estudios se evidenció una tasa de cirugía de 1,1% a 2,9% en los sometidos a estudio vs 0,6% a 1,4% en la rama control (OR 1,75; IC 95% 1,65-1,90). Ello significa un exceso de 8 cirugías electivas por cada 1000 varones estudiados de rutina.

Cuatro estudios relevaban el efecto de intervenir precozmente en AAA de 4 a 5,4 cm, respecto de llevar a cabo un seguimiento estricto con control cada 6 meses e intervenir ante un crecimiento acelerado (≥ 1 cm/año), la aparición de síntomas o alcanzar el AAA un tamaño de 5,5 cm. No se pudo evidenciar diferencia entre ambas estrategias.

El tabaquismo señaló mayor riesgo de mortalidad asociada a AAA y mortalidad por todas las causas; la edad no pareció ejercer efecto distintivo; el sexo femenino apareció asociado a menor prevalencia, pero mayor mortalidad operatoria.

Esta revisión de la evidencia disponible sugiere que no tiene sentido adelantar la edad de tamizaje del AAA de los 65 años tradicionalmente citados a los 50; si bien disminuye la incidencia de mortalidad asociada y ruptura, ello no se traduce en mejoría del pronóstico global, e implica por otra parte exceso de cirugías de AAA programadas. Otras preguntas (valor de nuevos estudios si el primero fue negativo, sentido de intervenir en AAA de menor tamaño) no pueden por el momento ser respondidas por falta de n suficiente. Podemos pensar que tal vez lo más efectivo sea cumplir a rajatabla con las medidas de tamizaje en la población en mayor riesgo (hombres > 65 años fumadores en alguna etapa de su vida), y, desde ya, continuar con las campañas y medidas que propendan a una reducción significativa del hábito de fumar y al control estricto de las cifras tensionales.

Estenosis aórtica muy grave asintomática: ¿mejora la cirugía el pronóstico?

Kang DH, Park SJ, Lee SA, Lee S, Kim DH, Kim HK, et al. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. **N Engl J Med.** 2020;382:111-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912846>

Se define como estenosis aórtica (EA) grave a aquella en que la velocidad aórtica pico es > 4 m/seg., lo cual corresponde a un gradiente aórtico medio > 40 mm Hg. En estas condiciones el área valvular aórtica es habitualmente < 1 cm² o $< 0,6$ cm²/m². Si el cuadro se acompaña de síntomas la indicación de reemplazo valvular (RVA) es clara, 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. Ello se debe a que en una EA grave verdaderamente asintomática el riesgo anual de muerte súbita no supera el 1%, cifra que es menor o iguala el riesgo de mortalidad vinculado al procedimiento de RVA. De cualquier manera, se han reconocido marcadores de riesgo en la EA grave asintomática, como la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $< 50\%$, la elevación de los péptidos natriuréticos o el desarrollo de hipertensión pulmonar que no reconozcan otra causa, o una prueba de esfuerzo anormal por la aparición de síntomas o la caída de la tensión arterial, que justifican una conducta invasiva más precoz. 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 RVA es cuando la EA asintomática es muy grave (con una

velocidad pico > 5 a $5,5$ m/seg). Vale la pena señalar que en todos estos casos la recomendación es B, basada en estudios de cohorte, o C, emanada de consenso de expertos, y que no hay evidencia firme surgida de estudios aleatorizados. Un estudio coreano viene ahora a plantear un avance en la indicación quirúrgica de la EA avanzada asintomática.

El estudio RECOVERY fue un estudio aleatorizado llevado a cabo en 4 centros, abierto, de grupos paralelos, que incluyó pacientes de 20 a 80 años con EA muy grave, definida por un área valvular $\leq 0,75$ cm², con una velocidad pico $\geq 4,5$ m/seg o un gradiente medio transvalvular ≥ 50 mm Hg. Los pacientes debían estar asintomáticos para ángor, disnea o síncope; la FEVI debía ser $\geq 50\%$, y no debían presentar insuficiencia aórtica o valvulopatía mitral significativa. Se excluyó a los pacientes con cirugía cardíaca previa. Los pacientes con síntomas inespecíficos fueron sometidos a prueba de esfuerzo, y si la misma era positiva, también se los excluyó. Se asignó aleatoriamente a los participantes a RVA (que debía llevarse a cabo dentro de los meses de la indicación) o seguimiento médico, hasta que la aparición de síntomas o de marcadores de riesgo propiciara la intervención. El punto final primario fue un compuesto de mortalidad quirúrgica y de mortalidad cardiovascular en el seguimiento (hasta los 4 años de la última inclusión). Se consideró que, con un poder del 80% y un valor de $p < 0.05$, serían necesarios 144 pacientes para demostrar una incidencia del punto final primario en el 16% en el grupo con tratamiento conservador y 2% en el grupo de cirugía precoz. El análisis primario se hizo por intención de tratar.

Entre 2010 y 2015 fueron considerados 273 pacientes, de los cuales 145 fueron asignados aleatoriamente, 73 al grupo quirúrgico. La edad media era de 64,2 años, el 49% eran hombres. La media de FEVI fue 64,8%; la etiología de la EA fue valvulopatía bicúspide en 61%, degenerativa en 33% y reumática en 6%. El área valvular promedio fue de $0,63 \pm 0,09$ cm², con una velocidad media en tracto de salida del ventrículo izquierdo de $5,1 \pm 0,5$ m/seg.

En los 72 pacientes asignados a cirugía precoz la misma se llevó a cabo tras una mediana de 23 día post aleatorización. El RVA se llevó a cabo con válvula mecánica en la mitad de los casos, y con válvula biológica en la otra mitad. No hubo mortalidad operatoria. En los 73 pacientes del grupo conservador fue necesario un RVA en el seguimiento (a una mediana de 700 días) en 53 (74%); en 52 casos por cirugía y en un caso por implante percutáneo. En 9 de estos casos el procedimiento fue urgente. No hubo tampoco mortalidad operatoria en este grupo.

La mediana de seguimiento fue de 6,2 años en el grupo de cirugía precoz y 6,1 años en el grupo conservador. La mortalidad cardiovascular durante el mismo fue 1% en el grupo de cirugía precoz y 15% en el grupo conservador (HR 0,09; IC 95% 0,01-0,67), lo

cual implica tratar 20 pacientes para prevenir una muerte cardiovascular en un seguimiento de 4 años. La incidencia acumulada de mortalidad cardiovascular fue a 4 años 1% vs 6%, y a 8 años 1% vs 26%, en la rama de RVA precoz y la rama conservadora respectivamente. La incidencia correspondiente de mortalidad de todas las causas fue 7% vs 21% (HR 0,33; IC 95% 0,12-0,90, $p = 0.033$), con valores de 4% vs 10% a 4 años y 10% vs 32% a 8. La incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue 0% en la rama RVA precoz vs 11% en la rama de tratamiento conservador.

Después de la randomización, 2 pacientes cruzaron de la rama conservadora a la cirugía precoz, y 4 lo hicieron en sentido inverso. Un análisis por protocolo, considerando a los pacientes según el tratamiento efectivamente recibido arrojó resultados similares al análisis por intención de tratar.

El estudio RECOVERY tiene un mérito indudable: es un estudio aleatorizado. Frente a tanta recomendación observacional basada en estudios caso control o de cohorte, estamos frente a un estudio de intervención de asignación aleatoria. Otro punto de interés es que justamente los casos en los que es esperable mejor evolución con la cirugía en base a los estudios de observación citados (baja FEVI, elevación de péptidos natriuréticos, test de esfuerzo positivo) son excluidos. Estamos entonces en principio frente a los casos en los que una conducta expectante es factible. En casi la mitad de los casos la velocidad en la válvula es menor de los 5 m/seg que muchos consideran indicación quirúrgica. Y la diferencia en la evolución es impactante, con mucha menor mortalidad cardiovascular y por todas las causas que se extiende hasta los 8 años. Coincide con ello la menor incidencia de insuficiencia cardíaca. Es llamativo que la mortalidad quirúrgica sea nula, no solo en las cirugías programadas del grupo de intervención precoz, sino también en las cirugías programadas y de urgencia en la rama conservadora, en las que por llevarse a cabo una mediana de casi 2 años después es de esperar peores condiciones basales.

Entre las limitaciones del estudio podemos citar que indudablemente la población es seleccionada: se trata de pacientes jóvenes, con bajo riesgo quirúrgico (Euro SCORE medio de 0,9%), y en los que por lo tanto la cirugía puede ser indicada con mayor facilidad. La prueba de esfuerzo no fue llevada a cabo en todos los pacientes: ¿quedaron pacientes oligosintomáticos dentro de la población considerada? El número de pacientes es aún bajo como para hacer una indicación definitiva o propiciar cambios en las guías de práctica, pero sin duda representa un paso importante en este sentido. Y una pregunta que sin duda será evaluada en próximos estudios: ¿se extiende la observación a la realización de implante percutáneo de la válvula aórtica en pacientes como los considerados en RECOVERY?

Colchicina en el infarto agudo de miocardio, en busca de una nueva indicación

Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. **N Engl J Med** 2019;381:2497-505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>

La etiología inflamatoria juega un rol fundamental en el desarrollo de la patología aterosclerótica. Diferentes terapéuticas han sido exploradas en esta línea. El canakinumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe a la interleucina 1 β , demostró en el estudio aleatorizado CANTOS reducir un 15% la incidencia de eventos cardiovasculares, pero generó también exceso de infecciones fatales. Por otra parte, su altísimo costo excluye la posibilidad de emplearlo habitualmente en el tratamiento de la enfermedad coronaria. Otro agente antiinflamatorio, el metotrexate, en el estudio CIRT, en cambio, no fue efectivo en la reducción de eventos.

La colchicina es una potente droga que inhibe a la tubulina y la generación de microtúbulos en la respuesta inflamatoria, y probablemente a las moléculas de adhesión. Se emplea regularmente en el tratamiento de la gota, de la fiebre mediterránea familiar y desde hace unos años de la pericarditis. En un estudio no aleatorizado con 532 pacientes su empleo se asoció a reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares. Ello llevó a diseñar el estudio COLCOT, un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que testeó el uso de colchicina en el contexto citado.

Fueron incluidos pacientes que hubieran tenido un infarto de miocardio (IAM) dentro de los 30 días previos, hubieran completado cualquier procedimiento de revascularización percutánea planificado y estuvieran tratados de acuerdo con los estándares, incluyendo el uso intensivo de estatinas. Fueron criterios de exclusión la insuficiencia cardíaca grave, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $< 35\%$, accidente cerebrovascular (ACV) en los 3 meses previos, un IAM tipo 2, la cirugía de revascularización miocárdica coronaria dentro de los 3 años previos o planeada, el antecedente de cáncer no cutáneo en los 3 años anteriores, enfermedad inflamatoria intestinal o diarrea crónica, enfermedad neuromuscular o un valor de CPK persistente mayor de tres veces el límite superior normal (a menos que se debiera al IAM), anomalías hematológicas clínicamente significativas, creatinina sérica mayor que dos veces el límite superior del rango normal; enfermedad hepática grave, abuso de drogas o alcohol, uso de glucocorticoides a largo plazo actual o previsto, y antecedente de hipersensibilidad a la colchicina.

El punto final primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, paro cardíaco resucitado, IAM, ACV u hospitalización urgente por angina que llevara a revascularización coronaria. Fueron puntos finales

secundarios los componentes del punto final primario; un compuesto de muerte cardiovascular, paro cardíaco resucitado, IAM o ACV; y mortalidad total. Hubo además puntos finales exploratorios preespecificados adicionales, que incluyeron la variación en los niveles de proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad entre el inicio y los 6 meses, y el cambio desde el inicio hasta los 12 meses en el recuento de glóbulos blancos.

Se estimó que con una muestra de aproximadamente 4.500 pacientes asignados aleatoriamente a colchicina o placebo (2.250 pacientes en cada grupo) o, en términos de eventos, un número de 301 pacientes en los que ocurriera el punto final primario, habría 80% de poder, con valor de p de 0.05, para demostrar una reducción de eventos del 27% (HR 0,724) en la rama colchicina.

Se estimó una tasa de eventos del 7% en el grupo placebo a los 24 meses, un período de reclutamiento de 18 meses, un seguimiento mínimo de 24 meses con una pérdida anual del 1%.

Entre 2015 y 2018 fueron incluidos 4.745 pacientes (2366 asignados aleatoriamente a la rama colchicina en dosis de 0,5 mg diarios, y 2379 a placebo). La edad media fue 60 años, el 81% eran hombres. El 98 a 99% estaba medicado con aspirina y estatinas; casi el 90% con betabloqueantes. En el 93% se llevó a cabo un procedimiento de revascularización percutáneo. La asignación aleatoria se llevó a cabo a una media de 13,5 días post IAM. La mediana de seguimiento fue de 22,6 meses. Durante el mismo el punto final primario ocurrió en el 5,5% de los pacientes en la rama colchicina, y 7,1% en la rama placebo (HR 0,77; IC 95% 0,61-0,96; $p = 0.02$). Al considerar los componentes del punto final primario solo se evidenció diferencia significativa para el ACV (HR 0, 26; IC 95%, 0,10-0,70) y revascularización coronaria urgente (HR 0,50; IC 95%, 0,31- 0,81). No hubo diferencias en mortalidad cardiovascular, IAM, paro cardíaco resucitado ni en mortalidad total (1,8% en ambos grupos).

En un pequeño subgrupo de pacientes se midió PCR basal y a 6 meses. En ambas ramas hubo descenso de los valores. Ajustando por los cambios en la rama placebo no hubo en la rama colchicina una disminución significativa. De igual modo no hubo tampoco diferencias en los valores de glóbulos blancos. No hubo diferencias en la incidencia de eventos adversos gastrointestinales (entre 17 y 18% en ambas ramas); la incidencia de diarrea fue similar en ambos grupos; la de náuseas algo mayor con colchicina (1,8% vs 1%). También fue mayor con colchicina la incidencia de neumonía (0,9% vs 0,4%, $p = 0.03$).

El estudio COLCOT demuestra en una población de pacientes con IAM excelentemente tratados cierto beneficio con el uso de colchicina, lo cual podría implicar un espaldarazo para la terapia antiinflamatoria en el contexto de la enfermedad aterosclerótica. Decimos

“cierto beneficio” porque disminuye la incidencia de ACV y de revascularización urgente, pero no logra reducción de la mortalidad, del IAM, del ACV ni de la mortalidad total. Ni se evidencia reducción de los leucocitos o de la PCR. Entonces, ¿cuál es el mecanismo de acción? ¿Podemos postular el efecto antiinflamatorio? ¿Se trata en todo caso de un efecto restringido que no alcanza a reducir la incidencia de puntos finales duros? ¿En presencia de revascularización y alta tasa de uso de aspirina, betabloqueantes y estatinas es poco lo que tiene para ofrecer el antagonismo de la inflamación? Hasta que estas preguntas no sean respondidas por futuros estudios vemos al estudio COLCOT como un paso inicial, pero no como el soporte del agregado de colchicina al tratamiento habitual de los pacientes con enfermedad coronaria.

¿Cambió la implementación de la Cuarta Definición de Infarto Agudo de Miocardio el tratamiento o la evolución de los pacientes con injuria o infarto? Un análisis del estudio High-STEACS

Chapman AR, Adamson PD, Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Universal Definition of Myocardial Infarction. **Circulation** 2020;**141**:161-71. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042960>

La Cuarta Definición Universal de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) establece el uso de troponina cardíaca de alta sensibilidad para el diagnóstico de este. Valores por encima del percentil 99 hacen diagnóstico de injuria miocárdica. La misma puede ser aguda (cuando se verifica ascenso y caída en mediciones consecutivas, o crónica (cuando la elevación es persistente, con variación $< 20\%$). Cuando la injuria aparece en el contexto clínico de isquemia miocárdica aguda (con al menos una manifestación clínica, ECG, de imágenes o demostración de trombo en la angiografía coronaria), se hace el diagnóstico de IAM. El IAM tipo 1 corresponde al cuadro debido a enfermedad aterosclerótica, con interrupción de placa. El IAM tipo 2 es el IAM secundario, en que la injuria aparece como consecuencia de desbalance entre el aporte y la demanda de O₂ miocárdico, excluyendo a la trombosis coronaria, y hay al menos una de las citadas manifestaciones de isquemia. El IAM tipo 3 es el que genera muerte súbita, y en el que muchas veces no se llega a dosar troponina. El IAM tipo 4 es el vinculado a la realización de un procedimiento de revascularización por angioplastia. Puede ser 4a cuando tiene lugar en el contexto de una angioplastia (con un aumento > 5 veces el límite superior normal), 4b (cuando se da en el contexto de trombosis aguda del stent) o 4c (en el contexto de reestenosis). El IAM tipo 5 es el que se produce como complicación de la cirugía de revascularización miocárdica. La Cuarta Definición ha servido para remarcar el empleo de troponinas de

alta sensibilidad, que aumentan la certeza diagnóstica; ha establecido claramente las distintas categorías de IAM, y sobre todo ha diferenciado claramente entre el concepto de IAM e injuria, y resaltado el valor de esta última en condiciones cardíacas y no cardíacas. Pero ¿ha cambiado significativamente las estrategias terapéuticas y el pronóstico de los pacientes afectados? Un subanálisis del estudio High STEACS pone esta cuestión en entredicho.

Este estudio, aleatorizado y controlado, se llevó a cabo en 10 centros de Escocia. Fueron incluidos pacientes consecutivos ingresados a guardia con sospecha de síndrome coronario agudo, en los que se midió troponina I cardíaca con un reactivo convencional y con uno de alta sensibilidad (hsTnI). Durante una fase de validación de 6-12 meses solo se emplearon los resultados de la medición convencional para guiar el tratamiento. Cinco hospitales fueron asignados aleatoriamente a la implementación temprana (inmediatamente tras la fase de validación) y otros 5 a implementación tardía (6 meses más tarde) de los resultados con el reactivo de alta sensibilidad y los criterios diagnósticos de la Cuarta Definición. El punto final primario fue IAM o muerte cardiovascular en el año de seguimiento.

Fueron incluidos 48.282 pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo, con edad media de 61 años, el 47% mujeres en 10 sitios, el 39% en la fase de validación. El 21% (n = 10360) tenían valores de hsTnI por encima del percentil 99. En el 88% de los casos (n = 9115) se pudo adjudicar un diagnóstico: IAM tipo 1 en 55%, IAM tipo 2 en 12%, IAM tipo 4 a en < 1%, IAM tipo 4 b en < 1%, injuria miocárdica aguda en 18% y crónica en el 14%. Comparado con la Tercera Definición Universal y el empleo de un reactivo convencional para medir TnI, el empleo de la Cuarta Definición Universal reclasificó el 15% de los pacientes, en la mayoría de los casos con injuria crónica. Se arribó al diagnóstico respectivo gracias al empleo de la hsTnI en el 11%, 22%, 10% y 10% de los IAM tipo 1, tipo 2, tipo 4 a y tipo 4 b respectivamente, pero en el 36% de los casos de injuria miocárdica aguda y el 43% de injuria miocárdica crónica. La concordancia diagnóstica fue mayor en los pacientes con IAM tipo 1 o injuria que en los casos de IAM tipo 2. Comparados con los pacientes con IAM tipo 1, los pacientes con IAM tipo 2 eran mayores, con mayor prevalencia de sexo femenino y más antecedentes cardiovasculares. Los pacientes con injuria miocárdica aguda o crónica eran similares en edad y sexo a los pacientes con IAM tipo 2. Los valores de hsTnI fueron mayores en el IAM tipo 1 que en los otros diagnósticos.

Los pacientes con IAM tipo 2 recibieron al alta menos tratamiento antiagregante, con antagonistas neurohormonales o estatinas que aquellos con IAM tipo 1; y los pacientes con injuria aguda o crónica, menos aún. El punto final primario de IAM o muerte cardiovascular

ocurrió en 17% de los pacientes con IAM tipo 1, 14% con IAM tipo 2, 16% con injuria miocárdica aguda, y 16% con injuria miocárdica crónica. En comparación con aquellos sin elevación patológica de troponina, el HR ajustado fue de 5,6 en el IAM tipo 1; 3,5 en el IAM tipo 2; 4,4 en la injuria miocárdica aguda y 3,9 en la injuria miocárdica crónica. Y el dato más llamativo: si bien la implementación de la Cuarta Definición y el empleo de hsTnI aumentó el diagnóstico de IAM tipo 1 y el empleo de antiagregantes y procedimientos de revascularización en este contexto, no hubo mejoría en el pronóstico. En el caso del IAM tipo 2 y de los cuadros de injuria no variaron con la implementación de la Cuarta Definición ni el tratamiento ni la evolución.

La muerte de cualquier causa ocurrió en el 9% de los pacientes. En comparación con los pacientes sin elevación de la TnI, el riesgo de muerte no cardiovascular fue mayor en los pacientes con injuria miocárdica aguda, IAM tipo 2 e injuria miocárdica crónica (con HR ajustados de 2,6, 1,7 y 2 respectivamente) y menor en los pacientes con IAM tipo 1 (HR ajustado de 0,8).

Este análisis del estudio High STEACS entrega datos de interés. Cuando se empleó el reactivo tradicional para medir TnI, el 59% de los valores por encima del percentil 99 correspondieron a IAM tipo 1, el 12% a IAM tipo 2, y el 28% a injuria miocárdica aguda o crónica. El empleo de hsTnI incrementó un 15% el número de pacientes con valores patológicos, con disminución de la proporción de IAM tipo 1 a 55% e incremento de los casos de injuria a 32%. Pese al aumento en el diagnóstico de IAM tipo 1 en valores absolutos, fue modesto el aumento en los procedimientos de revascularización y el pronóstico no varió. Tal vez porque los casos reclasificados con el uso del reactivo de alta sensibilidad fueron aquellos en los que el beneficio de implementar medidas invasivas es más dudoso.

La principal utilidad del empleo de la hsTnI fue diagnosticar más casos de injuria miocárdica. Y el problema básico radica en que en general estos casos se dan en el contexto de pacientes añosos, con alta tasa de comorbilidad, activación inflamatoria, sepsis, patología cerebrovascular o respiratoria y disfunción renal. En ellos la elevación de la hsTnI señala sufrimiento miocárdico y muy probablemente enfermedad coronaria subyacente, pero que por su naturaleza crónica y el contexto no será explorada o tratada; o bien compromiso miocárdico sin coronariopatía evidente. Esto es, se diagnostica injuria, pero la falta de isquemia conspira contra la búsqueda activa de enfermedad coronaria; se entiende que la elevación de la troponina implica riesgo, pero no hay medidas específicas que puedan tomarse; y de hecho el exceso de riesgo de muerte no cardiovascular implica que la injuria miocárdica señala muchas veces que el miocardio sufre, a la manera de un espectador inocente, pero que no será el responsable de la muerte. En otras situaciones sí será la muerte de

origen cardíaco, pero el estado general del paciente, su edad y comorbilidades habrán esterilizado todo intento de un estudio más exhaustivo. Hemos avanzado en la capacidad de diagnosticar injuria e IAM tipo 2; nos falta en muchos desentrañar su significado exacto, y saber cuáles (como en el caso del IAM tipo 1) son las medidas que debemos llevar a cabo para mejorar el pronóstico de los pacientes. Tal vez en muchos casos sean efectos sobre mecanismos “no cardiológicos” los necesarios.

Enfermedad cardiovascular y su peso como causa de muerte en los pacientes oncológicos. Un estudio poblacional de más de 3 millones de pacientes.

Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. **Eur Heart J** 2019;40:3889-97. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz766>

Es ya sabido que los pacientes con cáncer tienen riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular. Ello se debe entre otras cosas a la edad, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, el sustrato inflamatorio común a ambas patologías y los efectos cardiotóxicos de la medicación oncológica. Un estudio epidemiológico reciente ayuda a definir el riesgo de muerte por la neoplasia o por enfermedad cardiovascular de acuerdo con la edad de los pacientes, el año del diagnóstico y el tipo de cáncer. Se basa en el análisis de una red de registros vinculados de cáncer invasivo diagnosticados entre 1973 y 2015, que cubre al 28% de la población de los Estados Unidos de América.

Entre esos años fueron incluidos 3.234.256 pacientes con cáncer de 28 localizaciones diferentes. El 49,3% de los pacientes fallecieron por el cáncer índice o por enfermedad cardiovascular en ese período. El 76,3% de todas las muertes cardiovasculares fueron específicamente cardíacas. Con el aumento de la edad al momento del diagnóstico fue aumentando el porcentaje de pacientes que murieron por cáncer o enfermedad cardiovascular. Los pacientes diagnosticados en los años más recientes en general aún están vivos. El riesgo promedio de muerte cardiovascular en el seguimiento fue 11,3%. Presentaron un riesgo de muerte cardiovascular mayor que el promedio los pacientes con cáncer de vejiga (19,4%), laringe (17,3%), próstata (16,6%), cuerpo uterino (15,6%), colorrectal (13,7%) y mama (11,7%). Aquellos con menor riesgo de muerte cardiovascular (< 10%) fueron los portadores de cáncer de pulmón, hígado, cerebro, estómago, vesícula biliar, mieloma múltiple, páncreas, esófago y ovario; todos ellos cánceres asociados con alta mortalidad por el cáncer índice, y en los que el pronóstico ha sido relativamente estable en las últimas décadas. A medida que mejora el pronóstico de los cánceres (tejidos blandos, nasofaringe, ano, orofaringe, colorrectal, linfoma no

Hodgkin, riñón y cuello uterino), parece haber habido un aumento concomitante de muertes de causa cardiovascular, aunque la muerte por cáncer sigue siendo > 10% más alta que la muerte cardiovascular. De hecho, en el año 2012, la muerte por el cáncer índice fue la principal causa de muerte entre la mayoría de los pacientes (24 de 28 sitios estudiados). Los cuatro sitios de cáncer en los que los pacientes presentaron como causa fundamental de muerte la cardiovascular fueron próstata, tiroides, linfoma de Hodgkin y testículos.

Los pacientes con cáncer diagnosticados a los 85 años o menos tuvieron en general mayor riesgo de muerte por enfermedad cardíaca que la población general. Cuanto más joven se diagnosticó un sobreviviente de cáncer mayor fue el riesgo de muerte cardiovascular. Sin embargo, la prevalencia de muerte por enfermedad cardíaca en los sobrevivientes de cáncer entre 15 y 35 años fue muy baja. Para los sobrevivientes diagnosticados antes de los 55 años, el riesgo de muerte cardiovascular fue más de 10 veces mayor que la población general. El riesgo incremental de muerte cardiovascular en los sobrevivientes de cáncer disminuyó gradualmente a medida que aumentó la edad al momento del diagnóstico de cáncer (entre los 55-64 años, un riesgo estandarizado de 7,5; entre los 65-74 años, uno de 3,8; entre los 75-84 años, uno de 2,4). Esto se debió a que el riesgo de muerte cardiovascular aumentó en la población general a medida que aumentaba la edad. El mayor riesgo de mortalidad cardiovascular se dio en el primer año después del diagnóstico de cáncer. En relación con el riesgo promedio para los 28 sitios de cáncer, el cáncer de endometrio presentó el mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cardíaca en todos los momentos posteriores al diagnóstico. En comparación con el primer año después de un diagnóstico de cáncer, los pacientes con cáncer de mama, melanoma y próstata presentaron un riesgo continuamente elevado de mortalidad cardiovascular.

Este estudio poblacional remarca la importancia de la enfermedad cardiovascular como causa de muerte en pacientes oncológicos. Las causas son variadas. Puede en principio plantearse un sustrato inflamatorio común, que se expresa en activación de cáncer y paralelamente de patología cardiovascular. A ello se suma que muchas veces pacientes cardiopatas, al iniciar tratamiento quimioterápico, debido a la intolerancia digestiva, náuseas, diarrea, deshidratación, trastornos electrolíticos e hipotensión arterial que el mismo genera, abandonan la medicación para su enfermedad cardiovascular, y quedan por tanto más expuestos a que la misma se manifieste muchas veces en forma fatal. Y, desde ya, debemos recordar las consecuencias del tratamiento oncológico. La mejoría en el pronóstico del cáncer permite que se exprese la enfermedad cardíaca subyacente en pacientes añosos; y, desde ya, dicho tratamiento genera muchas veces cardiotoxicidad, y puede cambiar

una causa de muerte por otra. Los pacientes de hasta 74 años, aquellos en el primer año del diagnóstico de cáncer, y por su elevada frecuencia y la importancia de la enfermedad cardiovascular como causa de muerte, aquellos con cáncer de mama, endometrio, próstata y colorrectal aparecen como los candidatos más firmes a una búsqueda intensiva de cardio y coronariopatía, para evitar que una patología inesperada trunque la vida cuando el temor al cáncer y sus consecuencias absorben todos los esfuerzos y pensamientos.

Cáncer y enfermedad cardiovascular son las dos causas más frecuentes de muerte. Se trata de riesgos competitivos; la reducción de uno implica el aumento del otro. El desafío es conseguir una disminución de ambos, para solo así lograr extender los términos de la vida.

Valor pronóstico de la fibrilación auricular a 1 año en cirugía no cardíaca. Dudas y certezas

Conen D, Alonso-Coello P, Douketis J, Chan MTV, Kurz A, Sigamani A, et al. Risk of stroke and other adverse outcomes in patients with perioperative atrial fibrillation 1 year after non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2020;41:645-51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz431>

Es por todos sabido que la fibrilación auricular (FA) fuera del entorno perioperatorio impone un riesgo significativamente mayor de muerte y accidente cerebrovascular (ACV). De igual manera, se acepta que la FA en el contexto de la cirugía cardíaca es también un predictor de eventos adversos a corto y mediano plazo. Pero en principio las cosas no están tan claras cuando nos referimos a la FA como complicación de una cirugía no cardíaca. Varios estudios sugieren un mayor riesgo de ACV y otros efectos adversos hasta 30 días después de la cirugía. En el estudio POISE, el OR ajustado para ACV a 30 días en pacientes con FA posoperatoria fue 3,51, IC 95% 1,4-8,5. Pocos estudios evaluaron si el riesgo incrementado persiste en el tiempo. Un registro de datos administrativos sugirió que en cirugía no cardíaca el riesgo de ACV a 1 año fue de 1,5% en pacientes con FA posoperatoria y 0,4% en aquellos sin dicha complicación.

Conocemos ahora el análisis conjunto de las cohortes incluidas en los estudios POISE 1 y POISE 2. Ambos estudios incluyeron pacientes con o en riesgo de enfermedad cardiovascular sometidos a cirugía no cardíaca. El estudio POISE 1 evaluó los efectos de metoprolol frente a placebo en 8.351 pacientes. El ensayo POISE-2 comparó el efecto de la aspirina versus placebo, y clonidina versus placebo en 10.010 pacientes. Se definió a la FA posoperatoria como una nueva FA que ocurrió dentro de los 30 días después de la cirugía, y que requirió tratamiento farmacológico o cardioversión eléctrica, o que resultó en angina,

insuficiencia cardíaca congestiva o, hipotensión arterial sintomática, en un paciente sin antecedentes de FA antes de la cirugía. El punto final primario fue el ACV a 1 año de seguimiento. Fueron puntos finales secundarios dentro del año de seguimiento la muerte por todas las causas, la mortalidad vascular y el infarto agudo de miocardio (IAM); y un compuesto de mortalidad vascular, infarto de miocardio y ACV. Se analizó el impacto pronóstico de la FA posoperatoria ajustando por edad, sexo, tabaquismo, antecedentes de hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, ACV previo, tipo de cirugía, cirugía urgente / de emergencia, y rama de tratamiento en el ensayo aleatorizado. Los 244 pacientes que tenían FA antes de la cirugía fueron excluidos de este análisis.

De los 18.117 pacientes, 404 (2,2%) desarrollaron FA posoperatoria. Comparados con aquellos sin esta complicación, eran mayores (media de 74 vs 68 años, $p < 0.001$), con mayor prevalencia de ACV o accidente isquémico transitorio previos, e insuficiencia cardíaca. El puntaje CHADS₂ fue en ellos mayor (medias de 1,9 vs. 1,7, $p < 0.001$). Respecto del tipo de intervención, en los pacientes con FA posoperatoria fue más frecuente la cirugía torácica (14% vs 4%) y vascular (30% vs 22%). En el seguimiento a 1 año la incidencia de ACV fue de 5,58 % (IC 95% 4,1%-7%) en los pacientes con FA posoperatoria, frente a 1,54% (IC95% 1,4%-1,6%) en aquellos sin la complicación (HR ajustado 3,4, IC 95% 2-5,9; $p < 0,001$). También en ellos fue mayor el riesgo de mortalidad vascular (HR ajustado 2,7, IC 95% 1,9-3,9; $p < 0,001$), IAM (HR ajustado 5,1, IC 95% 3,9-6,6; $p < 0,001$) y de muerte por todas las causas (HR ajustado 2,5, IC 95% 2-3,1; $p < 0,001$). La incidencia anual de ACV aumentó significativamente a medida que aumentaba el puntaje CHADS₂, de 0% en pacientes con un puntaje < 2 , a 8,2% en aquellos con un puntaje entre 2 y 3, y 11,6% en aquellos con un puntaje > 3 ($p = 0.01$).

El análisis que presentamos señala el pronóstico adverso asociado a la incidencia de nueva FA en el contexto de la cirugía no cardíaca, una situación que muchas veces es poco tenida en cuenta, con el argumento de que simplemente se debe a trastornos transitorios, entre ellos activación neurohormonal o inflamatoria, stress, alteraciones electrolíticas o el efecto de drogas empleadas en el perioperatorio. La incidencia de ACV al año en los pacientes con FA posoperatoria es lo suficientemente elevada como para reparar más seriamente en la complicación. ¿Cae entonces de maduro la necesidad de anticoagular a todo paciente con FA posoperatoria? No nos atrevemos a formular esta afirmación. En principio, los pacientes incluidos en ambos estudios eran pacientes con alto riesgo de evento vascular, con una prevalencia de hipertensión arterial de 75%, 34% de diabetes, y 14% de

evento neurológico previo. Por otra parte, no está claro cuántos de los pacientes tenían antecedente de algún episodio previo de FA, ni sabemos qué fue lo que sucedió con las FA consideradas en el estudio: ¿Cuántas de ellas revirtieron? ¿Cuántas persistieron? ¿Cuántas recurrieron en el año de seguimiento? No contamos con los datos necesarios para poder disecar el valor pronóstico de los episodios de FA posoperatoria, o para formular una recomendación que tenga en cuenta los factores mencionados. Además, las FA consideradas fueron aquellas que requirieron alguna intervención, por lo que podemos presumir mayor duración y manifestaciones clínicas más floridas. ¿Qué decir

de las FA transitorias o poco evidentes? ¿Tendrían la misma implicancia pronóstica? Por otra parte, no deja de llamar la atención la relación de la FA con la incidencia de IAM. En este contexto, podemos plantearnos si la FA no señaló pacientes con más enfermedad aterosclerótica, más lábiles ante distintas situaciones de stress cardiovascular. ¿Alcanzaría solamente con implementar tratamiento anticoagulante? ¿O podemos ver a la FA posoperatoria en cirugía no cardíaca como una manifestación de enfermedad cardiovascular subyacente que requiere un abordaje integral? Sin duda nuevos estudios de cohorte y aleatorizados son necesarios para desentrañar estos dilemas.