

Estudio PARAGON HF: ¿debemos emplear sacubitril valsartán en la Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada?

Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019. <http://doi.org/dc4h>

En el estudio PARADIGM el empleo de sacubitril valsartán (SV) demostró, al ser comparado con enalapril, una reducción significativa de la incidencia de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca, y de la mortalidad por todas las causas en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda reducida (ICFER). A partir de este estudio el sacubitril valsartán se sumó al arsenal terapéutico para tratar a este tipo de pacientes. En el caso de la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada (ICFEP) no se ha demostrado hasta ahora que ningún antagonista neurohormonal mejore el pronóstico. El éxito logrado por el empleo de SV en ICFER llevó a testear en el estudio PARAGON HF la hipótesis de que en pacientes con ICFEP los resultados podrían ser similares.

El estudio PARAGON HF, multicéntrico, aleatorizado con control activo, incluyó pacientes de edad ≥ 50 años, IC en CF II-IV, con evidencia de cardiopatía estructural, FE $\geq 45\%$ en los últimos 6 meses, y valores de NT pro BNP ≥ 200 pg./ml si habían sido hospitalizados en los últimos 9 meses, 300 pg./ml si no lo habían sido, y valores 3 veces mayores si presentaban fibrilación auricular. Hubo una fase de run in simple ciego en la que recibieron la mitad de la dosis objetivo de valsartán y luego la mitad de la dosis objetivo de SV. Aquellos que toleraron ambas fases sin intolerancia fueron asignados en forma doble ciega a SV con una dosis objetivo de 200 mg cada 12 horas, o valsartán con una dosis objetivo de 160 mg cada 12 horas. El punto final primario (PF1) fue un compuesto de muerte cardiovascular e internaciones (la primera y subsiguientes) por insuficiencia cardíaca. Fueron PF secundarios los cambios en la calidad de vida, la declinación de la función renal (caída del filtrado glomerular $\geq 50\%$, insuficiencia renal terminal o muerte de origen renal) y la mortalidad de todas las causas. Se determinó que 1.847 eventos serían suficientes para demostrar con SV con un poder del 95% una reducción del 22% en el PF1, a expensas de una reducción de 30% en las internaciones y 10% en la muerte cardiovascular; y con un poder del 80% una reducción del 19% en dicho PF, a expensas de una reducción del 25% en las hospitalizaciones y del 10% en la muerte cardiovascular.

Fueron evaluados entre 2014 y 2016 10.359 pacientes, de los cuales superaron ambas fases de run in 4.822, que entraron al estudio aleatorizado.; formaron parte del análisis final 4.796 pacientes (2.407 de ellos en la rama SV). La edad media fue de 72,7 años; el 51,7% eran mujeres. El 77,2% se encontraba en CF II, y el 19,4% en CF III. La mediana de FE fue 57% y la de NT pro BNP fue 910 pg./ml; la media de tensión arterial sistólica 130 mm Hg, y de filtrado glomerular 63 ml/min/1,73 m². Estaban tratados con diuréticos poco más del 95%; recibían inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina el 86%, casi el 80% betabloqueantes, y poco más del 25% antialdosterónicos.

En una mediana de seguimiento de 35 meses hubo 1.903 eventos (más que los inicialmente considerados necesarios), pero sin lograrse diferencia estadísticamente significativa entre ambas ramas, con una incidencia anual del PF1 de 12,8% % en la rama SV y 14,6% en la rama valsartán (RR 0,87; IC 95% 0,75-1,01, $p = 0.059$). Respecto de las hospitalizaciones, el número de las mismas fue 690 en la rama SV y 797 en la rama valsartán (RR 0,85; IC 95% 0,72-1,00, $p = 0.056$). No hubo diferencia en la mortalidad cardiovascular (8,5% vs. 8,9 %) ni en la total (14,2% vs. 14,6%). En análisis de subgrupos se evidenció diferencia según el sexo: interacción el RR para SV respecto de valsartán fue 1,03 (IC 95% 0,85-1,25) entre los hombres, y 0,73 (IC 95% 0,59-0,90) entre las mujeres. De igual modo el efecto difirió según la FE: RR 0,78, (IC 95% 0,64-0,95) en aquellos con FE $\leq 57\%$ frente a un RR 1 (IC 95% 0,81-1,23) con valores por encima. La CF experimentó con mayor frecuencia mejoría (15% vs. 12,6%) y con menor frecuencia empeoramiento (8,7% vs. 9,6%) con SV respecto del valsartán (OR para mejoría 1,45, IC 95% 1,13-1,86). Hubo menor incidencia de empeoramiento de la función renal: 1,4% vs 2,7%. Con SV fue mayor la incidencia de caída de la tensión arterial por debajo de 100 mm Hg (15,8% vs 10,8%, $p < 0.001$) pero menor la de hiperkalemia. Con SV fue mayor la incidencia de angioedema (0,6% vs 0,2%, $p = 0.02$), aunque en ningún caso con compromiso de la vía aérea.

El estudio PARAGON HF permite realizar una serie de comentarios. Desde el punto de vista metodológico estricto no alcanzó el objetivo propuesto, puede leerse como un estudio negativo. Sin embargo, el valor de p alcanzado (0.059) y el hecho de que el IC 95% del RR apenas cruce la unidad (extremo superior del IC95% 1,01) no llega a descartar la posibilidad de cierto efecto beneficioso. En todo caso, se puede entender que hubo tendencia a mejoría que no alcanzó clara significación

estadística en el caso de las hospitalizaciones, y evidentemente no en lo referente a la mortalidad.

El efecto en mujeres, pero no hombres no es algo que tenga explicación clara. Desconocemos hasta el momento que una situación semejante se haya planteado con otros antagonistas neurohormonales. ¿Habrá diferentes condiciones estructurales, monto de activación neurohormonal, FE (aún cuando todos tengan IC-FEP) que ayuden a desentrañar este misterio? Por el momento el sexo no aparece como una condición que pueda influir en la toma de decisiones. Respecto de las diferencias según FE, con efecto neto en la $FE \leq 57\%$ y no por encima, tiene sí plausibilidad biológica. La FE de rango medio (entre 41 y 49%) fue considerada inicialmente como una condición que podía equipararse en cuanto al tratamiento, a la FEP. Sin embargo, análisis de estudios aleatorizados con diferentes antagonistas neurohormonales en IC-FEP sugieren que aquellos con FE de hasta 50% se podrían beneficiar con dicho tratamiento, en algún caso por reducción de la mortalidad cardiovascular, en otros por reducción en el número de hospitalizaciones. Ello ha llevado a los autores del Consenso Europeo de Insuficiencia Cardíaca de 2019 a plantear que los agentes citados “podrían ser considerados” en pacientes con IC con FE en rango medio. Es posible entonces que el sacubitril valsartán se inscriba en esta línea, y que pueda ejercer un efecto beneficioso en los pacientes en el extremo inferior del rango de FEP, que son más parecidos a los pacientes con FE más baja. Cuanto más baja la FE, mayor importancia cobra la activación neurohormonal, con valores de NT pro BNP mayores. Pacientes con IC y $FE < 55\%$ pueden ser más parecidos en cuanto a los mecanismos fisiopatológicos involucrados a pacientes con FE cercana a 40% que a pacientes con FE de 65% o 70%, en quienes factores distintos de la activación neurohormonal (obesidad, distiroidismo, anemia, disfunción renal, amiloidosis) pueden ser más relevantes. Debe de cualquier manera tenerse en cuenta que esta es una interpretación basada en análisis de subgrupos, y que no alcanza de ninguna manera para plantear un uso imperativo de sacubitril valsartán en este contexto, sino simplemente para tenerlo en cuenta como una alternativa más a la que podría recurrirse si se juzgara necesario. Tal vez estudios dirigidos a fenotipos específicos de la IC-FEP contribuyan a generar un panorama más claro.

Tres estudios revalorizan el rol de tabaquismo en la enfermedad cardiovascular, y clarifican la ventaja de la cesación tabáquica.

Ding N, Sang Y, Chen J, Ballew SH, Kalbaugh CA, Salameh MJ, et al. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:498-507. <http://doi.org/dc4j>

Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA, Jr., Kundu S, Vasan RS, Tindle HA. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2019;322:642-50. <http://doi.org/dc4k>

Redondo-Bravo L, Fernandez-Alvira JM, Gorris J, Mendiguren JM, Sanz J, Fernandez-Friera L, et al. Does Socioeconomic Status Influence the Risk of Subclinical Atherosclerosis?: A Mediation Model. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:526-35. <http://doi.org/dc4m>

El tabaquismo, uno de los factores de riesgo vascular más importantes, es el foco de tres estudios de cohorte que se publicaron simultáneamente.

El primero es un análisis de ARIC, un estudio prospectivo de cohorte de 4 comunidades de Estados Unidos, que inició el reclutamiento entre 1987 y 1989, y llevó a cabo visitas de seguimiento cada 3 años, luego entre 2011 y 2013 y la final entre 2016 y 2017. Incluyó 15.792 participantes entre 45 y 64 años. Para este análisis se excluyó a aquellos con enfermedad cardiovascular o vascular periférica establecida o en quienes no se hubieran recabado variables de interés. En 13.355 participantes se definió el status en relación con el tabaquismo (nunca fumadores, ex o fumadores actuales), la fecha de inicio del hábito, la fecha de finalización si se trataba de un ex fumador, y en aquellos fumadores al tiempo de la inclusión, si habían abandonado el consumo en algún período previo a volver a fumar. De esta manera se definió para cada individuo el tiempo total de tabaquismo, y la intensidad, medida en paquetes/año, que surge de multiplicar la cantidad de paquetes diarios (cada paquete, 20 cigarrillos) por la cantidad de años de consumo. Se definió para cada participante la incidencia de enfermedad vascular periférica (EVP) que requiriera internación, la incidencia de enfermedad coronaria (EC) que se tradujera en infarto agudo de miocardio o muerte, y la de accidente cerebrovascular (ACV).

El 25% de los incluidos fueron fumadores actuales, el 31% ex fumadores y el 44% nunca fumadores. Los fumadores actuales, comparados con los nunca fumadores fueron más jóvenes, con mayor prevalencia de sexo masculino, menor prevalencia de hipertensión arterial y diabetes, menor índice de masa corporal, nivel socioeconómico y actividad física regular. Los ex fumadores presentaron generalmente valores intermedios entre ambos extremos. En seguimiento mediano de 26 años se evidenció una relación dosis respuesta entre tiempo e intensidad de consumo tabáquico y la incidencia de eventos ateroscleróticos. Tras ajustar por edad, factores de riesgo vascular, función renal, actividad física y tratamiento, valores progresivamente crecientes de paquetes/año se asociaron a riesgo progresivamente mayor de eventos. Los riesgos siempre

fueron mayores para la incidencia de EVP que para la de EC o ACV. Así, por ejemplo, para fumadores actuales con consumo ≥ 40 paquetes/año, en comparación con los nunca fumadores, el HR fue 3,68 para EVP, 2,14 para EC y 1,81 para ACV. Un análisis por separado de duración de consumo, e intensidad del mismo arrojó resultados similares. Fumadores actuales con ≥ 35 años de consumo presentaron HR 5,56 para EVP, 2,30 para EC y 1,91 para ACV, en comparación con los no fumadores. De igual modo, fumadores actuales de ≥ 1 paquete/año, en comparación con no fumadores presentaron HR de 5,36 para EVP, 2,38 para EC y 1,88 para ACV. La cesación tabáquica se asoció a reducción de riesgo de eventos. Con una cesación < 5 años, y en comparación con fumadores actuales, el HR para EVP ajustando por las variables ya citadas más la intensidad de consumo fue 0,75; para EC 0,78 y para ACV 0,67. A partir de los 5 años de cesación la reducción fue progresivamente mayor, y siempre mayor para la EVP que para los otros dos puntos finales, de manera que con ≥ 30 años el HR fue 0,22 para EVP, 0,47 para EC y 0,49 para ACV, valores similares a los de los nunca fumadores. En promedio cada año de cesación se asoció a una reducción de riesgo de 4% para la EVP, 2% para la EC y 1% para el ACV.

El segundo análisis se basa en la cohorte de Framingham original, evaluada en su cuarta visita (1954-1958) y en la cohorte de sus descendientes (Framingham *offspring*) evaluada en la primera visita (1971-1975). Consideró a 3.805 participantes de la cohorte original y 4.965 de la de sus descendientes, libres de EC o ACV al momento del análisis de las características basales. El 46,9% de los incluidos eran fumadores actuales, el 13,6% ex fumadores (7% en la cohorte original, 18,6% en la de los descendientes) y el 39,5% nunca habían fumado. La mediana de seguimiento fue 26,4 años. Durante el mismo, de los fumadores actuales un 38,6% abandonó el hábito y no lo retomó; de los ex fumadores el 84,7% se mantuvo abstinente durante el seguimiento. Ajustando por edad, sexo y educación, en comparación con los nunca fumadores, la incidencia de EC no difirió para los ex fumadores de < 20 paquetes/año, pero fue mayor para los ex fumadores de ≥ 20 paquetes/año (HR 1,17, IC 95% 1,04-1,31). De igual modo fue mayor para los fumadores actuales, tanto de < 20 paquetes/año (HR 1,25, IC 95% 1,01-1,55), cuanto de ≥ 20 paquetes/año (HR 1,91, IC 95% 1,70-2,14). La incidencia anual de eventos fue significativamente mayor en la cohorte original que en la de los descendientes (10,2 vs 2,7 ‰ en los nunca fumadores hasta 16,75 vs 7,8 ‰ en los fumadores actuales de ≥ 20 paquetes/año). En comparación con seguir fumando, la cesación tabáquica se asoció a significativamente menor riesgo ya dentro de los 5 años (HR 0,61), con progresión de la reducción hasta los ≥ 25 años de cesación (HR 0,45). Ahora bien, en comparación con no haber fumado nun-

ca, ser exfumador recién implicó un riesgo similar a los 16 años; ser exfumador de ≥ 20 paquetes/año se asoció a mayor riesgo respecto de un no fumador hasta entre 15 y < 25 años; hasta los 10 en la cohorte original, hasta los 25 en la cohorte de los descendientes.

El tercer estudio es el PESA CNIC Santander, un estudio de cohorte que incluyó 4.149 participantes, empleados del Banco Santander en Madrid, de entre 40 y 54 años, asintomáticos y libres de enfermedad cardiovascular establecida. Se definió en todos ellos el nivel de ingresos, educacional (universitario o no), dieta, consumo de alcohol, actividad física, patrones de sueño, valores de laboratorio y presencia de aterosclerosis subclínica mediante ecografía carotídea, aórtica e iliofemoral, y tomografía coronaria con determinación de *score* de calcio. Se definió la presencia de aterosclerosis subclínica por el hallazgo de alguna placa o un *score* de calcio coronario ≥ 1 . La extensión de aterosclerosis subclínica se definió como focal si un sitio estaba afectado, moderada si estaban comprometidos 2 o 3, y generalizada si eran 4 a 6. Considerando la asociación que existe entre nivel educacional y aterosclerosis subclínica, las variables (patentes de estilo de vida) vinculadas con ambas condiciones fueron incluidas en un modelo de mediación, que trata de explicar el mecanismo subyacente a dicha asociación. En este modelo fueron consideradas diferentes vías: a) el efecto de la educación sobre el estilo de vida; b) el efecto del estilo de vida sobre la aterosclerosis; c) el efecto indirecto, es decir el efecto ejercido por la educación sobre la aterosclerosis a través de los mediadores incluidos; d) el efecto de la educación sobre la aterosclerosis no mediado por los factores considerados; e) el efecto total de la educación sobre la aterosclerosis.

Para este análisis fueron incluidos 4.025 participantes de la cohorte, con edad media de 46 años, el 37% mujeres, el 74,5% universitarios. El 62,7% presentaban aterosclerosis subclínica, el 13,5% generalizada (6,2% las mujeres, 18% los hombres). Ajustando por edad, sexo y nivel educacional, el nivel de ingresos no se asoció a la incidencia de aterosclerosis generalizada; en cambio, ajustando por edad, sexo y nivel de ingresos el nivel educacional sí mostró relación con dicha incidencia, con un OR ajustado de 1,46 (IC 95% 1,16-1,85, $p = 0.02$). Tras ajustar por edad y sexo, ser no universitario se asoció más frecuentemente a ser fumador o exfumador, a la cantidad diaria de cigarrillos, a tener valores algo mayores de tensión arterial y glucemia, a menos tiempo de sueño y a una dieta más rica en grasas saturadas y alimento procesados. De estas variables, solo el hábito tabáquico (status de fumador o ex fumador), la cantidad diaria de cigarrillos y la dieta aparecieron asociadas a aterosclerosis subclínica generalizada, y por ello fueron las variables consideradas en el modelo de mediación. Los factores relacionados con el tabaquismo fueron significativos,

mientras que la dieta perdió significación estadística. El 70,5% del efecto de la educación sobre la incidencia de aterosclerosis subclínica generalizada se explicó por estos factores, pero con muy clara preponderancia del tabaquismo: 35% por el status tabáquico, 32% por el consumo diario de cigarrillos, y solo el 3,5% por la dieta.

Los tres estudios que traemos a colación aportan datos de interés. El análisis de ARIC demuestra algo en lo que no solemos reparar: el tabaquismo implica un incremento de riesgo mayor para la EVP que para la EC o el ACV; en forma reversa, la cesación tabáquica disminuye más marcadamente el riesgo de EVP que el de las otras manifestaciones de enfermedad aterosclerótica. Las razones por las cuales el tabaquismo aumenta el riesgo de aterosclerosis son variadas: vasoconstricción, acción protrombótica, disfunción endotelial, la acción de diversos compuestos. La predilección por el lecho vascular periférico no tiene explicación clara: tal vez fenómenos hemodinámicos y anatómicos (mayor presión arterial en miembros inferiores) pueden contribuir a este fenómeno. Y si bien es cierto que el riesgo de EVP disminuye más rápido, no es menos cierto que hacen falta más de 30 años para que el riesgo de un exfumador se iguale al de un nunca fumador, razón de sobra para recomendar a un fumador que abandone lo antes posible.

El estudio de Framingham hace hincapié en la relación del tabaquismo con el riesgo de EC. Reparemos en que la prevalencia de fumadores actuales fue del 47%, notoriamente superior al 25% de fumadores actuales de la cohorte de ARIC. La explicación seguramente radica en que los participantes de ARIC fueron incluidos entre 1987 y 1989, cuando las consecuencias adversas de fumar ya eran conocidas; mientras que los incluidos en la cohorte de Framingham lo fueron en décadas anteriores, en que la relación del tabaquismo con el peor pronóstico vital estaba mucho menos clara o era directamente ignorada. La mayor incidencia de eventos en la cohorte original respecto de la de los descendientes para cada categoría de tabaquismo puede atribuirse al mejor control en estos últimos de los factores de riesgo acompañantes, básicamente la hipertensión arterial. Es interesante remarcar que rápidamente el riesgo de un ex fumador es menor que el de alguien que sigue fumando, pero que lleva décadas igualarlo al de alguien que nunca fumó: el riesgo residual de los ex fumadores persiste durante poco más de 15 años en promedio, y es mayor cuanto mayor el consumo previo.

El estudio español es novedoso por el análisis de los datos, buscando descifrar el mecanismo por el cual el nivel educacional influye en el desarrollo de enfermedad aterosclerótica. El primer dato que llama la atención es la prevalencia de algún grado de aterosclerosis subclínica en una población que tiene 46 años de edad promedio, superior al 60%. El estudio se centra en la forma generalizada, presente ya en más del 10% de los estudiados, y

confirma que en personas jóvenes el vínculo fundamental entre peor nivel educacional y aterosclerosis es el tabaquismo, responsable de casi el 70% de la relación. Una demostración palpable de lo penoso que resulta que personas jóvenes estén enfermas por un daño auto infligido.

Los tres estudios son en suma un nuevo llamado de atención acerca de la precocidad del daño vascular generado por el tabaquismo, lo extenso del mismo y lo persistente que resulta. Información que debiera compartirse en forma más insistente con los pacientes, más allá de simplemente aconsejarles dejar de fumar.

Estudio ISAR REACT 5: resultado llamativo, interpretación compleja

Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wohrle J, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2019. <http://doi.org/gf9xp6>

En el tratamiento de los síndromes coronarios agudos (SCA) la terapia de doble antiagregación plaquetaria (DAPT) con un inhibidor P₂Y₁₂ y aspirina es un estándar de cuidado. Entre los inhibidores P2Y12 el ticagrelor (T) y el prasugrel (P) han demostrado superioridad respecto del clopidogrel, y su uso es indicación clase I en los SCA con o sin elevación del segmento ST. No ha habido hasta ahora una comparación cabeza a cabeza entre ambas drogas en pacientes con SCA en los que esté planeado realizar una angiografía coronaria. Específicamente en los SCA sin elevación del ST la estrategia de empleo de ambos agentes es diferente. En el caso del T se administra pre tratamiento antes de realizar la angiografía; en el caso del P, se administra una vez que la angiografía se ha llevado a cabo. El estudio ISAR REACT 5 fue un estudio en fase 4, multicéntrico, aleatorizado, abierto, que comparó ambas estrategias en pacientes con SCA, se tratara de infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación o sin elevación del segmento ST, o con angina inestable, en quienes estuviera planeada una coronariografía. Los pacientes asignados a T recibieron una dosis de carga de 180 mg inmediatamente después de llevada a cabo la asignación aleatoria, y continuaron luego con 90 mg cada 12 horas. Los asignados a P variaron según el tipo de SCA: en aquellos con elevación del segmento ST (EST), una dosis de carga de 60 mg se administró inmediatamente después de la asignación aleatoria, mientras que en aquellos sin EST se administró la carga solo después de conocida la anatomía coronaria y antes de realizar la ATC. En todos los casos se continuó luego con 10 mg día, pero se recomendó una dosis de 5 mg día en los pacientes ≥ 75 años y en aquellos con peso ≤ 60 kg. El punto final primario (PF1) de eficacia fue un compuesto de muerte, IAM o accidente cerebrovascular (ACV) al año. Se evaluó la seguridad por la incidencia de sangrado BARC categoría 3, 4 o 5. Se

estimó una incidencia anual del PF 1 de 10% en la rama T y 12,9% en la rama P, con una reducción del RR para T respecto de P de 22,5 %; 1.895 pacientes por rama serían suficientes para demostrar esta reducción con un poder de 80% y un error alfa de 0.05. Considerando los pacientes potencialmente perdidos en el seguimiento se llegó a un tamaño de muestra de 4000 pacientes.

Entre 2013 y 2018 fueron incluidos en el estudio 4.018 pacientes (2.012 en la rama T) de 21 centros en Alemania y 2 en Italia. La edad media fue 64,5 años, y un 23,8% eran mujeres. El diagnóstico al ingreso fue IAM con EST en el 41,1%, IAM sin EST en el 46,2% y angina inestable en el 12,7%. En el 84,1% de los casos se llevó a cabo una ATC, en el 2,1% se indicó cirugía de revascularización y en el 13,8% se optó por tratamiento médico. Dado el diseño del estudio, en los pacientes sin EST la mediana de tiempo desde la aleatorización hasta la administración de la dosis de carga fue 6 minutos en la rama T, y 61 minutos en la rama P. Por otra parte, como la dosis de carga se administró en la rama T sistemáticamente antes de la angiografía, recibió la misma el 98,7% de los pacientes; en cambio, como en la rama P los pacientes sin EST recibían la carga solo tras la realización de la angiografía, recibió la carga una proporción menor, el 86,1%. Al alta recibió la droga asignada en la aleatorización alrededor del 81% de los pacientes de ambas ramas; al año de seguimiento la había discontinuado el 15,2% de la rama T y el 12,5% de la rama P ($p = 0.03$). Al cumplirse dicho plazo el PF 1 había ocurrido en el 9,1% de la rama T y el 6,8% de la rama P (HR 1,36; IC 95% 1,09-1,70, $p = 0.006$). No hubo diferencia significativa en la incidencia de muerte (4,5% vs 3,7%) ni en la de ACV, pero sí en la de IAM: 4,8% vs 3 %, (HR 1,63; IC 95% 1,18-2,25). No hubo diferencia en la incidencia de trombosis del stent (1,3% vs 1%) ni en la de sangrado mayor (5,4% vs 4,8%).

El estudio ISAR REACT 5 no es fácil de interpretar. Compara 2 estrategias diferentes con dos drogas distintas, en pacientes con SCA con y sin EST, con diferente grado de evidencia que justifique la conducta que se tomó. ¿Qué se sabía antes de iniciar el estudio?

En lo que respecta al P, en el estudio TRITON, que comparó prasugrel con clopidogrel en el contexto del SCA, el 26% de los pacientes presentaron IAM con EST y el resto IAM sin EST o angina inestable. Por protocolo, en el IAM sin EST la administración de P se hizo una vez conocida la anatomía coronaria, durante o luego de la angioplastia. En el IAM con EST se permitió el pre tratamiento con P. En el estudio ACCOAST, en pacientes con SCA sin EST, y en el que el 69% fue sometido a angioplastia, se comparó pre tratamiento con P vs placebo; el pre tratamiento no redujo la incidencia de eventos isquémicos y, por el contrario, aumentó el riesgo de sangrado. En conclusión, en el contexto del SCA con EST no había evidencia firme para justificar

el pre tratamiento con P, y el ISAR REACT 5 siguió la conducta tomada en TRITON; en SCA sin EST, a partir de la conducta tomada en TRITON y los resultados de ACCOAST, se decidió administrar P una vez realizada la coronariografía y decidida la angioplastia, o tratamiento médico.

Respecto del T, en el estudio PLATO se lo comparó con clopidogrel en el contexto del SCA; ambas drogas se administraron por protocolo previamente a la coronariografía en ambas ramas a los pacientes con y sin EST. No puede plantearse que haya evidencia fuerte a favor del pre tratamiento respecto de un tratamiento administrado una vez conocida la anatomía coronaria en los pacientes sin EST, simplemente porque esa conducta no fue explorada. En lo que hace al SCA con EST, el estudio ATLANTIC comparó la administración pre hospitalaria vs la hospitalaria de T en una población derivada en su mayoría a angioplastia, y solo pudo evidenciar disminución en la incidencia de trombosis del stent, sin diferencia significativa en la incidencia de éxito primario del procedimiento. En conclusión, hay alguna evidencia a favor de una administración más precoz de T en el SCA con EST, y no se ha explorado debidamente la conducta de pre tratamiento en el SCA sin EST.

Frente a esta evidencia dispersa y difícil de interpretar, las guías terminan recomendando repetir la conducta adoptada en los estudios que compararon T y P con clopidogrel en lo que hace a la forma de administrar cada una de ellas, simplemente porque ambas drogas demostraron superioridad anti isquémica respecto de este último, pero no porque esté claro que esa forma de administración sea superior a otra estrategia.

El estudio ISAR REACT entonces estableció administrar T como en PLATO, y P como en TRITON. El resultado del estudio es llamativo. Planteado como un estudio que demostraría la superioridad de T sobre P, encuentra una realidad inversa. Es sorprendente que la incidencia del PF1 en la rama T haya coincidido prácticamente con la estimada (9,1 % observada vs 10% esperada) y que en cambio haya sido prácticamente la mitad en la rama P (6,8% observada vs 12,9% estimada). ¿Es la diferencia atribuible a las drogas? ¿Lo es al hecho de que en los pacientes sin EST (casi el 60% del total) es finalmente preferible una estrategia que restrinja la administración del inhibidor P2Y12 a los que efectivamente serán angioplastiados? ¿Habrán influido la decisión de emplear menos dosis de P en los pacientes añosos o de bajo peso, evitando mayor incidencia de sangrado? ¿Habrán influido la mayor adherencia al P, tal vez favorecida por la administración una sola vez por día? ¿Es la diferencia similar en los pacientes con y sin EST? Un cúmulo de preguntas que análisis más detallados y publicaciones ulteriores contribuirán a contestar.

Estudio DAPA HF: el rápido viaje de las gliflozinas de la diabetes a la insuficiencia cardíaca

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019. <http://doi.org/gf9n3r>

Los inhibidores del cotransporte sodio glucosa 2 (iSGLT2) o gliflozinas han demostrado en estudios aleatorizados disminuir la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo para el desarrollo de la misma. Un metaanálisis reciente demostró una reducción en dicha incidencia del 31% respecto de placebo. El efecto es independiente de la acción hipoglucemiante, que es, por otra parte, igual o menor que la de otras familias de drogas. Se han planteado explicaciones diversas para la disminución de la incidencia de IC: el efecto natriurético, la preservación de la función renal, un desvío metabólico favorable al inducir el consumo de cuerpos cetónicos en la fibra miocárdica, la disminución de la tensión arterial, y el bloqueo del intercambiador sodio-hidrógeno a nivel miocítico, con lo cual se reduce la entrada de sodio al interior de la célula, y por lo tanto la entrada y sobrecarga de calcio. La reducción de la incidencia de IC en diabéticos 2 y los mecanismos presuntamente involucrados han llevado a la formulación de dos hipótesis: que estas drogas podrían ser útiles ya no para prevenir sino para tratar la IC; y que su acción sería favorable no solo en pacientes diabéticos, sino también en no diabéticos. Diferentes estudios se han iniciado en pacientes con IC, en diabéticos y no diabéticos, con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) preservada o deteriorada, con distintas gliflozinas.

Acabamos de conocer los resultados del primero en concluirse, el estudio DAPA HF, que comparó dapagliflozina con placebo en pacientes con fracción de eyección reducida (ICFER). Incluyó pacientes con FEVI $\leq 40\%$, en CF II-IV, con valores de NT pro BNP ≥ 600 pg./ml (≥ 400 pg./ml si había habido una internación por IC en los últimos 12 meses), y ≥ 900 pg./ml si presentaban fibrilación auricular. Se excluyó a pacientes con diabetes tipo I, filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m² de superficie corporal o tensión arterial sistólica < 95 mm Hg. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir dapagliflozina en dosis de 10 mg diarios o placebo. El punto final primario (PF1) fue un compuesto de muerte cardiovascular o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, definido por la necesidad de internación o tratamiento endovenoso en guardia. Se estimó una incidencia de 11% anual en la rama placebo y una reducción de riesgo del orden del 20% en un seguimiento medio de 24 meses. Con un poder del 90% y un valor de p de 0.05, se calculó que

845 eventos en 4.500 pacientes serían suficientes para demostrar esa diferencia.

Entre 2017 y 2018 fueron incluidos 4.744 pacientes en 410 centros de 20 países, incluida la Argentina. La edad media era 66 años, el 23,4% eran mujeres. Se encontraba en CF II un 67,5% y en CF III un 31,6%. La media de FEVI fue 31%, y la etiología, isquémica en poco más del 56% de los casos. Un 42% de los pacientes eran diabéticos, y un 3 % adicional fue diagnosticado durante la internación. El tratamiento de la IC era casi óptimo, con 93,5 % de los pacientes tratados con diuréticos, otro tanto con inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina (incluyendo un 11 % tratado con sacubitril valsartán), un 96% tratado con betabloqueantes y un 71% con antialdosterónicos. El 26% de los pacientes tenía implantado un cardiodesfibrilador.

En seguimiento medio de 18 meses la incidencia del PF 1 fue 16,3% en la rama dapagliflozina y 21,2% en el placebo (HR 0,74; IC 95% 0,65-0,85, $p < 0.001$). Ello se debió a una reducción de las hospitalizaciones por IC (9,7% vs 13,4%; HR 0,70, IC 95% 0,59-0,83) y de la mortalidad cardiovascular (9,6% vs 11,5%; HR 0,82, IC 95% 0,69-0,98). Se demostró además una reducción de la mortalidad de todas las causas (11,6% vs 13,9%; HR 0,83, IC 95% 0,71-0,97). El efecto fue consistente en diferentes subgrupos, aunque más notable en CF II que en CF III-IV. No hubo diferencia entre diabéticos y no diabéticos, ni entre los tratados y no tratados con sacubitril valsartán. La incidencia de depleción significativa de volumen se dio en 1,2% de los tratados con droga, y el 1,7% en la rama placebo. La incidencia de hipoglucemia fue 0,2% en ambas ramas. Eventos adversos renales serios ocurrieron en 1,6% en la rama dapagliflozina y 2,7% del placebo ($p = 0.009$)

El estudio DAPA HF representa una verdadera novedad en el tratamiento de la ICFER, por varias razones.

En principio, porque una droga hipoglucemiante demuestra un efecto notable (no solo porque disminuye el número de internaciones, sino porque hace lo propio con la mortalidad cardiovascular, y la total) en pacientes con una patología que no es la diabetes. Cuando nos habíamos acostumbrado a contentarnos con tantas drogas para tratar la diabetes que eran no inferiores a su comparador (esto es, que no aumentaban significativamente el riesgo cardiovascular), la aparición en los últimos años de las gliflozinas y los agonistas GLP 1 nos permitió ser más ambiciosos: es posible mejorar el pronóstico vital de diabéticos con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo. Y cuando estábamos terminando de acostumbrarnos a esta nueva realidad, que ha generado una revolución en las guías de práctica en el último año, el estudio DAPA HF muestra que una gliflozina es capaz de mejorar sensiblemente el pronóstico de la ICFER, en diabéticos y no diabéticos. ¿Será necesario recordar que cuando se publicó el estudio EMPAREG (empagliflozina

vs placebo en diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida) en 2015, la insuficiencia cardíaca no era punto final primario del estudio, y que la disminución de la hospitalización con la droga activa fue un hallazgo que sorprendió a más de uno? De la demostración con diversas gliflozinas ya no de no inferioridad, sino de superioridad en diabéticos muy enfermos, pasando por la evidencia de efectos favorables en diabéticos menos enfermos, a esta reducción de la mortalidad total en pacientes con ICFER, han pasado solo 4 años.

El segundo punto de interés es que hasta ahora se consideró a la activación neurohormonal como la explicación fisiopatológica fundamental de la ICFER. De hecho, en lo que respecta al tratamiento, hasta ahora solo los antagonistas neurohormonales habían demostrado reducir la mortalidad en esta condición. Por primera vez una droga que no es antagonista neurohormonal baja la mortalidad total. ¿Cuáles serán los mecanismos involucrados? ¿Algunos de los citados al inicio de este comentario? ¿Otros que desconocemos? No solo se expande el arsenal terapéutico; también lo hace la fisiopatología, apuntando a un horizonte que desconocemos. Los resultados de estudios en curso con otras gliflozinas en ICFER y en IC con FE preservada sin duda terminarán de consolidar el papel reservado a estas drogas en el tratamiento de la patología

Ventaja franca para la revascularización completa en el contexto del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: Estudio COMPLETE

Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019;381:1411-21. <http://doi.org/doi4n>

En el contexto del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) una cuestión recurrentemente planteada ha sido si más allá de la angioplastia (ATC) de la arteria responsable del IAM, debe también intervenir en el resto de las arterias que presenten lesiones significativas. Hemos conocido hasta el momento algunos estudios observacionales y 4 ensayos aleatorizados: PRAMI, DANAMI 3 PRIMULTI, CULPRIT y COMPARE ACUTE. Los mismos han sugerido una mejor evolución de los pacientes en quienes se ha ensayado revascularización completa (RC) en la peri IAM, pero a expensas fundamentalmente de una disminución en la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización alejados. Ninguno de los estudios citados ha demostrado reducción de eventos duros, como IAM o muerte.

Acaban de presentarse los resultados del estudio COMPLETE. Se trata de un estudio aleatorizado y multicéntrico, en el que se comparó, en pacientes que fueron sometidos a una ATC primaria exitosa de un

IAMEST, y que presentaran lesiones significativas en otras arterias una estrategia de RC con ATC del resto de las arterias versus una estrategia de no intervenir más allá de la ATC del vaso culpable. Los pacientes debían presentar al menos una lesión en una arteria no culpable > 70%, o entre 50% y 69%, con una reserva fraccional de flujo (FFR) ≤ 80% y en la que fuera posible realizar una ATC. Se excluyó a los pacientes con cirugía de revascularización previa, y a aquellos en los que ya estuviera decidido un procedimiento de revascularización por ATC o cirugía. La asignación aleatoria se llevó a cabo dentro de las 72 horas de haberse realizado la ATC primaria, y se hizo en forma estratificada tomando en cuenta si era decisión del médico tratante llevar a cabo la revascularización de las arterias no culpables en el contexto de la internación o luego del alta (no más allá de los 45 días). En la rama de RC la misma debía llevarse a cabo independientemente de la presencia de síntomas o de isquemia en un test evocador. En el caso de oclusiones completas crónicas, debía intentarse la ATC solo si el equipo tratante era experimentado en este tipo de internación y la chance de ATC exitosa era alta. Se recomendó el uso de aspirina y ticagrelor 90 mg cada 12 horas durante 1 año, y luego de aspirina y ticagrelor 60 mg cada 12 horas si no había alto riesgo de sangrado. Fueron considerados dos puntos finales coprimarios: el primero (PF1), muerte de causa cardiovascular o IAM; el segundo (PF2) los dos componentes del primero más la necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización guiado por isquemia. Considerando una incidencia anual de 5% del PF1 en la rama de ATC exclusiva de la arteria culpable, se estimó un tamaño de muestra de 4.000 pacientes para demostrar con poder del 80% una reducción del 22% en la rama RC.

Entre 2013 y 2017 fueron incluidos 4.041 pacientes de 140 centros en 31 países, 2.016 de ellos asignados a la rama RC. La edad media fue 62 años, el 80% eran hombres. En poco más del 90% de los casos el Kílim de ingreso fue I. La ATC de la arteria culpable fue primaria en el 92%, parte de un procedimiento fármaco invasivo en el 3% y de rescate en el resto. La arteria responsable del IAM fue la coronaria derecha en el 48,7 %, la descendente anterior en el 34,2 %, la circunfleja en el 17% y el tronco de coronaria izquierda en el resto. En el 76 % de los casos había lesión significativa en una arteria no responsable del IAM, y en el 24% en 2 o más. En casi el 40 % de los casos la arteria comprometida era la descendente anterior; en 36% la circunfleja, en 24% la coronaria derecha. La mediana de tiempo a la ATC de las lesiones no culpables fue 1 día en los pacientes en los que se decidió proceder durante la internación (63,7%) y 23 días en los que se decidió hacerlo post alta (36,3%). En los primeros 45 días hubo un 4,7% de cruce de la rama ATC exclusiva del vaso culpable a la rama RC, y 3,9% en sentido inverso.

Durante una mediana de seguimiento de 35,8 meses el PF 1 ocurrió en 7,8% de la rama RC vs 10,5% en la rama de ATC exclusiva del vaso culpable (HR 0,67; IC 95% 0, 60-0,91, $p=0.004$). La diferencia radicó en la incidencia de IAM (5,4% vs. 7,9%, HR 0,68; IC 95% 0,53-0,86) sin diferencia significativa en la muerte cardiovascular (2,9% vs 3,2%). La incidencia del PF 2 fue 8,9% en la rama RC y 16,7% en la otra rama (HR 0,51; IC 95% 0, 43-0,61, $p < 0.001$). Si al PF2 sumamos la incidencia de angina inestable o insuficiencia cardíaca las cifras correspondientes fueron 13,5% y 21% (HR 0,62, IC 95% 0, 53-0,72). No hubo interacción con el momento en que se llevó a cabo a intervención, ni diferencia entre subgrupos. No hubo diferencia en la incidencia de sangrado, trombosis del stent o nefropatía por contraste.

Tal como señalamos, contábamos hasta ahora con 4 ensayos aleatorizados que habían evaluado la RC en el contexto de la ATC del IAMEST. El número de pacientes incluido en estos estudios osciló entre 296 (CULPRIT) y 885 (COMPARE ACUTE). La ATC de arterias no culpables se realizó durante el procedimiento índice en los estudios PRAMI y COMPARE ACUTE, fue diferida, pero durante la misma hospitalización en DANAMI-3 – PRIMULTI, o en cualquier momento antes del alta (inmediata o diferida) en CVLPRIT. La indicación de ATC de las no culpables fue guiada por el hallazgo hagiográfico de lesiones $\geq 50\%$ en PRAMI, $> 70\%$ en CVLPRIT o por FFR en DANAMI-3 – PRIMULTI y COMPARE ACUTE. El punto final primario (compuesto de diferentes eventos) se redujo significativamente con la RC en los cuatro ensayos, pero la mortalidad total no fue afectada en ninguno. Básicamente disminuyó la necesidad de revascularización repetida (un hallazgo claramente esperable) se redujo significativamente en la rama de RC en PRAMI, DANAMI-3 – PRIMULTI y COMPARE ACUTE, y el IAM no fatal solo en PRAMI. Por todo ello la RC es recomendada por la Guía Europea de IAM con EST 2017 como una indicación IIa A.

El estudio COMPLETE reúne más pacientes que la suma de los otros 4, y tiene por lo tanto mayor poder para encontrar diferencias significativas en eventos clínicos. Representa un espaldarazo para la estrategia de RC al demostrar reducción significativa de IAM, necesidad de nueva revascularización e insuficiencia cardíaca hasta los 3 años de seguimiento, y contesta la pregunta acerca del momento adecuado para llevarla a cabo, que hasta ahora no estaba respondida. En condiciones de estabilidad clínica, la revascularización de las arterias no culpables puede realizarse antes o poco después del alta hospitalaria.

Un hecho llamativo es que la decisión de ATC de las mismas se tomó en base a la estimación de la severidad de la lesión. Solo en algunos pacientes se

recurrió a la determinación de FFR. Algunas dudas pueden plantearse: ¿qué hubiera sucedido si se hubiera empleado rutinariamente dicha medición? Probablemente algunos pacientes con lesión $> 70\%$ no hubieran sido sometidos a ATC. ¿Hubiera eso modificado los resultados? El protocolo estableció que los pacientes asignados aleatoriamente a recibir solo ATC en la arteria culpable no fueran sometidos a procedimiento adicional aún cuando hubiera evidencia de isquemia en un test evocador. Ello sin duda puede haber sesgado los resultados a favor de la rama de RC. Y, por último, no podemos dejar de mencionar que la estrategia de RC que resultó triunfadora en este estudio parece convalidar al “reflejo óculo estenótico” tantas veces criticado. Por ahora, y hasta que nueva evidencia aparezca, es posible que la RC post IAM adquiera mayor fuerza de recomendación en las guías de práctica clínica.

Estudio PROVE HF: en busca de explicar los resultados de PARADIGM HF

Januzzi JL, Jr., Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. **JAMA** 2019;1-11. <http://doi.org/dc4p>

El estudio PARADIGM demostró que el empleo de sacubitril valsartán (SV) se asocia a una mejoría significativa del pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (ICFER). Está demostrado que uno de sus efectos es la disminución de los valores de NT pro BNP. Por otra parte, algunos estudios observacionales sugieren un efecto de remodelado reverso en relación con el tratamiento. No hubo en PARADIGM una determinación de FE al final del estudio. El estudio PROVE HF se planteó estudiar la correlación entre cambios de NT pro BNP y remodelado reverso. Incluyó pacientes con ICFER que iniciaran tratamiento con SV (con un objetivo de 200 mg cada 12 horas), y evaluó en los mismos en forma basal, a 6 y 12 meses los valores de NT pro BNP y de mediciones ecocardiográficas: fracción de eyección (FE), diámetros y volúmenes de ventrículo y aurícula izquierda, parámetros de función diastólica. Se definió como punto final primario la correlación (asociación lineal evaluada por el coeficiente r) entre los cambios de NT pro BNP y de parámetros de remodelado entre la determinación basal y la de 12 meses. Fue punto final secundario la misma correlación, pero a 6 meses. Para evitar sesgo en la interpretación de las imágenes la lectura de las mismas se hizo en forma ciega al momento en que habían sido adquiridas.

Fueron incluidos 794 pacientes, de los cuales 654 completaron el estudio. La edad media fue 65 años y la mediana de FE 28,2%. La mediana de NT pro BNP fue de 816 pg. /ml. Un 36,8% de los pacientes tenía valores de NT pro BNP inferiores a los de inclusión en el estudio PARADIGM. La reducción de los valores de NT pro BNP fue de 30% a 14 días tras la introducción del SV, y llegó a 37% a 12 meses. La FE aumentó un 5,2% a 6 meses y un 9,4% a 12 meses, llegando a una mediana de 37,8%. Hubo correlación significativa negativa entre los cambios de NT pro BNP y FE ($r = -0,38$), lo cual implica más aumento de la FE cuanto mayor la caída del NT pro BNP, y correlación significativa positiva entre la caída de NT pro BNP y la caída de los volúmenes auriculares, ventriculares y la relación E/e', con valores de r que oscilaron entre 0,26 y 0,40.

El estudio PROVE HF puede ser entendido como positivo en el sentido de haber demostrado correlación de los cambios de NT pro BNP con parámetros de remodelado: hay mayor reducción de los volúmenes ventriculares y mejoría de la función diastólica, y mayor aumento de la FE cuanto mayor descenso de los péptidos natriuréticos. Sin embargo, no debiera dejar de señalarse que, aunque significativos, los coeficientes

r encontrados no tienen fuerte significación clínica: lo que tiene valor, más que el valor de r , es su elevación al cuadrado. De hecho, el coeficiente r^2 explica cuánto del cambio de una variable se explica por la variación de la otra. Así considerado, por ejemplo, la variación del NT pro BNP explica solo un 14,4% ($0,38^2$) del cambio de la FE, y valores semejantes se alcanzan en la relación con los otros parámetros. Otros parámetros no considerados son entonces mucho más responsables del remodelado reverso que el descenso del NT pro BNP. Tal vez el dato más llamativo sea aquel que no fue punto final del estudio: la demostración de que el descenso del NT pro BNP con el SV es casi inmediato, y la verificación de un aumento de casi 10 puntos en la FE en un año de tratamiento, superior a lo visto con otros antagonistas neurohormonales. Lo ideal hubiera sido contar con un grupo tratado con enalapril, repitiendo la comparación de PARADIGM, para poder establecer la diferencia en la evolución de la FE en ambos grupos, como una manera de acercarse a explicar al menos parcialmente la diferencia pronóstica entre ambas ramas. Sigue habiendo, en la determinación de los cambios estructurales y la evolución de los pacientes, puntos no suficientemente aclarados