

Los antagonistas del sistema renina-angiotensina podrían disminuir la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada

En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección preservada (FEP) ninguna intervención ha demostrado hasta el momento que disminuya la mortalidad. Tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA), CHARM preserved, PEP-CHF e I-Preserve, evaluaron el papel de los antagonistas del sistema renina-angiotensina (ASRA), de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (BRA) en este contexto, sin resultado positivo. Datos provenientes de un registro sueco vienen a discutir esta certeza. (1)

Sobre 41.791 pacientes dados de alta hospitalaria o ambulatorios, con diagnóstico clínico de IC entre 2000 y 2011, 16.216 (el 38,8%) tenían FEP, entendida como FE > 40%. De ellos, 12.543 (el 77%) estaban tratados con IECA, BRA o con ambos. Comparados con los que no los recibían, los tratados eran más jóvenes, con mejor clase funcional y valores más bajos de creatinina y NT-proBNP. Su FE, en cambio, era más baja (con FE < 50%, 53% vs. 36%). La mortalidad de los tratados fue significativamente menor en el seguimiento a 1 año (14% vs. 31%) y a 5 años (45% vs. 68%).

Como por ser los tratados con ASRA menos enfermos era esperable su mejor pronóstico, los autores confeccionaron un puntaje de propensión para recibir dicho tratamiento, con los predictores independientes de su empleo. Realizaron luego un análisis en el que parearon 1 a 1 pacientes tratados y no tratados con puntajes de propensión similar (para que sus características basales no presentaran diferencias significativas). Incluyeron 3.329 pares de pacientes (en cada par uno tratado y uno no). La mortalidad fue menor en los tratados al año (23% vs. 28%) y a los 5 años (64% vs. 66%), HR 0,91, IC 95% 0,85-0,98; p = 0,008. La reducción de la mortalidad se observó en los pacientes con FE < 50% y no en aquellos con FE mayor.

Los pacientes de este registro tenían a priori peor pronóstico que los incluidos en los ECA citados, por ser más añosos, con más comorbilidades y NT-proBNP más alto. Puede plantearse entonces que en una población con IC y FEP suficientemente enferma se evidencia el efecto beneficioso de los ASRA. Sin embargo, este es un estudio observacional, donde la intervención no es aleatoria, no pudiéndose, por lo tanto, excluir la presencia de variables confundidoras desconocidas que fueran las responsables del efecto observado. Es discutible también la definición de IC con FEP, ya que una FE cercana al 40% señala deterioro de la función contráctil, escenario clínico en el que ya sabemos que los ASRA mejoran el pronóstico. Este estudio demuestra que el punto no está zanjado y que los ASRA podrían ser beneficiosos en pacientes con IC y FE de entre 40% y 50%.

Cambios en la programación de los cardiodesfibriladores: reducción de la terapia inapropiada y disminución de la mortalidad

El cardiodesfibrilador implantable (CDI) reduce la mortalidad total en prevención primaria en pacientes con deterioro grave de la fracción de eyección (FE). Alrededor de la tercera parte de los pacientes recibe en el seguimiento terapia inapropiada, desencadenada por el sensado de una taquiarritmia supraventricular. La terapia inapropiada se asocia con aumento de la mortalidad, discutiéndose si ello se debe al daño miocárdico que genera, o por señalar a pacientes más enfermos.

El estudio MADIT-RIT (2) incluyó pacientes con indicación de CDI para prevención primaria (solo o con resincronizador) y los asignó aleatoriamente a tres algoritmos para el caso de arritmia (inicialmente marcapaseo antitaquicardia y, de no haber abortado la arritmia, choque): a) un grupo convencional (n = 514) en el que con una frecuencia ventricular de entre 170 y 199 lpm la terapia se activaba tras 2,5 seg, y con frecuencia ≥ 200 lpm la demora era de solo 1 seg; b) un grupo de alta frecuencia (n = 500), en el que con una frecuencia de entre 170 y 199 lpm el dispositivo simplemente monitorizaba el ritmo, y con una frecuencia ≥ 200 lpm se activaba la terapia tras 2,5 seg; y c) un grupo de terapia demorada (n = 486), en el que con una frecuencia de entre 170 y 199 lpm el dispositivo se activaba tras 60 seg, con una frecuencia ≥ 200 lpm, tras 12 seg y con una frecuencia ≥ 250 lpm, tras 2,5 seg.

La media de FE de los pacientes fue del 26%; el 93% recibía betabloqueantes. Comparados con el grupo convencional, los grupos de alta frecuencia y terapia demorada mostraron en un seguimiento medio de 1,4 años una reducción del 79% y 76%, respectivamente, en la incidencia de terapia inapropiada (p < 0,001 en ambos), fundamentalmente por disminución de los episodios de marcapaseo antitaquicardia. Se vio también una reducción de la mortalidad, del 55%, en el grupo de alta frecuencia (p = 0,01) y del 46% en el de terapia demorada (p = 0,06). Pero, además, hubo en ambos grupos una reducción significativa de la terapia apropiada (desencadenada por taquiarritmia ventricular), lo que sugiere que en un esquema de tratamiento convencional muchas veces el choque apropiado es desencadenado por arritmias que revertirían espontáneamente.

Este estudio trascendente contribuye a aclarar los mecanismos y las consecuencias de la terapia eléctrica y demuestra que optimizar los algoritmos de detección y tratamiento de la arritmia ventricular mejora marcadamente el pronóstico de los pacientes.

Fracaso de la adición de un inhibidor de la renina al tratamiento con otro antagonista del sistema renina-angiotensina en pacientes diabéticos

Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un riesgo incrementado de complicaciones cardiovasculares y renales. En ellos suele estar indicado el tratamiento con

IECA o BRA, con beneficios que exceden el descenso de la tensión arterial. Si bien puede presumirse que la combinación de ambas drogas puede ofrecer mayor beneficio, datos de estudios previos en población diabética y no diabética no pudieron demostrarlo, atribuyéndose ello entre otras causas al escape de aldosterona y la activación de la renina.

El ALTITUDE (3) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó el agregado de un inhibidor de la renina, el aliskiren (en dosis de hasta 300 mg diarios) a un IECA o BRA en pacientes con diabetes tipo 2. El punto final primario fue combinado: muerte cardiovascular, paro resucitado, IAM no mortal, ACV no mortal, hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte por falla renal, insuficiencia renal terminal, necesidad de diálisis o aumento significativo del valor de creatinina basal.

Entre 2007 y 2010 se incluyeron 4.274 pacientes en la rama aliskiren y 4.287 en el grupo placebo. La edad promedio fue de 65,5 años, el 94,5% eran hipertensos y el 42,3% tenían una patología cardiovascular diferente de la hipertensión.

Al realizarse el segundo análisis interino, cuando ya habían ocurrido dos terceras partes de los eventos previstos, el Comité Independiente de Control de Datos y Seguridad ordenó suspender el estudio. Ello se debió a la falta de diferencia en el punto final primario durante un seguimiento medio de 32,9 meses (18,3% en aliskiren, 17,1% en placebo; $p = 0,12$), con ligera tendencia a exceso de eventos cardiovasculares en la rama aliskiren (13,8% vs. 12,6% en placebo; $p = 0,09$). Existió una diferencia notoria de eventos adversos más frecuentes en la rama aliskiren (potasemia > 6 mEq/L: 11,2% vs. 7,2%; hipotensión arterial: 12,1% vs. 8,3%, ambos con $p < 0,001$), con mayor frecuencia de abandono de la medicación por dicha causa.

Este estudio se inscribe en la serie de ECA y metaanálisis que desalientan el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina al demostrar que no mejora el pronóstico y aumenta la incidencia de complicaciones. Una novedad respecto de estudios anteriores es que fue suspendido antes de completarse, tal vez porque en este caso la tasa de eventos, aunque con diferencia no significativa, era mayor en la rama de tratamiento activo.

La cirugía sigue siendo la mejor opción para revascularizar a pacientes diabéticos con lesión de múltiples vasos

En pacientes diabéticos sometidos a procedimientos de revascularización miocárdica, la evolución en grandes ensayos aleatorizados ha sido mejor con cirugía (CRM) que con angioplastia (ATC). Sin embargo, los datos citados surgen de análisis de subgrupos y la diferencia radica sobre todo en la necesidad de revascularización repetida. Hay, por otra parte, un progreso constante de la técnica y de los materiales utilizados en una y otra rama de tratamiento.

El estudio multicéntrico y abierto Freedom (4) planteó la comparación aleatorizada de ATC con *stents*

farmacológicos vs. CRM preferentemente con puentes arteriales en diabéticos con lesión de al menos dos vasos, sin lesión del tronco de la coronaria izquierda. El punto final primario fue la combinación de muerte de cualquier causa, IAM o ACV no mortales. Entre 2005 y 2010 ingresaron al estudio 1.900 pacientes. La edad media fue de 63,1 años y el 83% tenían lesión de tres vasos. Eran pacientes de riesgo bajo a mediano (mediana de EuroSCORE de 2, media de FEVI del 66%, mediana de puntaje SYNTAX de 26). Los *stents* eran liberadores de sirolimus o paclitaxel en más del 90% de los casos. El número medio de puentes fue de 2,9 y en el 94,4% de los casos se empleó la mamaria izquierda.

La mediana de seguimiento fue de 3,8 años. El punto final primario fue significativamente menos frecuente en la rama CRM: a los 5 años 18,7% vs. 26,6% ($p = 0,005$), con menos muerte (10,9% vs. 16,3%; $p = 0,049$) e IAM no mortal (6% vs. 13,9%; $p < 0,001$) pero mayor incidencia de ACV (5,2% vs. 2,4%; $p = 0,03$), esta última diferencia notable ya a los 30 días. La necesidad de revascularización repetida fue mayor en la rama ATC: al año 12,6% vs. 4,8%; $p < 0,001$. Las curvas de supervivencia comenzaron a diferir significativamente después de los 2 años. Las diferencias fueron consistentes en los distintos subgrupos de puntaje SYNTAX, número de vasos, función renal o tipo de *stent*.

El estudio Freedom confirma la superioridad de la CRM sobre la ATC en diabéticos con enfermedad coronaria avanzada. Agrega a la información ya conocida de disminución de necesidad de nueva revascularización la demostración de reducción de mortalidad e IAM y confirma el mayor riesgo de ACV. Por el momento, se debe indicar CRM en pacientes diabéticos con lesión de múltiples vasos que necesitan revascularización, hasta que la evaluación de nuevas tecnologías muestre otros resultados.

Cirugía de la fibrilación auricular: ¿mejora el pronóstico de los pacientes?

El tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular (FA) hasta ahora se había explorado en ensayos con escasa cantidad de pacientes, todos con valvulopatía mitral y sin resultados presentados a mediano y a largo plazos. El PRAGUE-12 (5) fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, que incluyó pacientes coronarios y/o valvulares con indicación quirúrgica e historia de FA paroxística, persistente o permanente documentada al menos dos veces en los últimos 6 meses. Se asignaron en forma aleatoria a cirugía cardíaca, con cirugía de la FA (grupo A, 117 pacientes) o sin ella (grupo B, 107 pacientes). Se empleó crioblación en más del 95% de los casos.

El punto final primario de eficacia fue la presencia de ritmo sinusal (sin episodios de FA) en un ECG de 24 horas al año del procedimiento. El de seguridad, un compuesto de muerte, IAM, ACV o necesidad de diálisis a los 30 días.

La FA era permanente en la mitad de los casos, paroxística en una cuarta parte y persistente en el

cuarto restante. La edad promedio rondó los 70 años. La válvula mitral estuvo involucrada en la cirugía en el 49,5% de los pacientes del grupo A y el 42,8% de los pacientes del grupo B. Al momento de la cirugía se encontraban en FA el 77,8% de los pacientes del grupo A y el 65,4% de los del grupo B ($p = ns$).

No hubo diferencias en la mortalidad quirúrgica (5,1% vs. 4,7%) ni en la tasa de complicaciones. La cirugía fue 20 minutos más prolongada en el grupo A ($p = 0,003$). No hubo diferencia significativa en el tratamiento farmacológico al alta o en el seguimiento. Al año se realizó ECG Holter en 93 pacientes del grupo A y en 76 del B, con el punto final primario presente en el 60,2% vs. el 35,5%, respectivamente ($p = 0,002$). No hubo diferencia significativa en la incidencia de eventos mayores a los 30 días ni al año.

Este estudio tiene el mérito de ser aleatorizado, haber incluido el mayor número de pacientes hasta el presente y haber evaluado resultados a largo plazo y con un ECG de 24 horas. Son puntos débiles la falta de seguimiento completo y que tal vez sea necesario un seguimiento electrocardiográfico más exhaustivo para definir la utilidad del procedimiento. Demuestra su eficacia, pero no permite concluir que mejore el pronóstico y plantea por ello dudas acerca de su implementación como estrategia habitual.

No hay lugar para los ácidos grasos poliinsaturados en la profilaxis de la fibrilación auricular en cirugía cardíaca

La FA se presenta en aproximadamente la tercera parte de los pacientes en el posoperatorio de cirugía cardíaca, aun bajo profilaxis con betabloqueantes o antiarrítmicos. Evidencia experimental y de estudios abiertos, no controlados con placebo y con escasa cantidad de pacientes sugiere que los ácidos grasos poliinsaturados n-3 de cadena larga (AGPI) pueden disminuir su incidencia.

El estudio OPERA, (6) aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la hipótesis de que los AGPI reducen la incidencia de FA en el posoperatorio de cirugía cardíaca. Se llevó a cabo en 28 centros de tres países: Estados Unidos (Univ. Harvard), Italia (Mario Negri) y Argentina (GESICA).

Se incluyeron 1.516 pacientes con ritmo sinusal que recibieron AGPI o placebo. Se administraron cápsulas de 1 gramo, con una dosis de carga preoperatoria de 10 g en hasta 5 días, u 8 g en 2 días (incluyendo la mañana de la cirugía) y luego 2 g diarios hasta el alta o el día 10 (lo que ocurriera primero). El punto final primario fue la incidencia de FA de al menos 30 seg detectada por monitorización electrocardiográfica continua (que debía prolongarse al menos durante 5 días).

La edad promedio fue de 63,7 años; el 7,7% de los pacientes tenían antecedente de FA. La mediana de EuroSCORE logístico fue de 3,7. En la mitad de los casos la cirugía involucró al menos una válvula. La medicación posoperatoria incluyó betabloqueantes en el 76,9% de los casos y amiodarona en el 36,9%.

No hubo diferencia en el punto final primario (30,7% con placebo, 30% con AGPI) ni en la proporción de FA prolongada o sintomática, número de episodios, eventos adversos o duración de la internación. No hubo diferencia tampoco en subgrupos según ingesta previa de aceite de pescado, niveles plasmáticos de fosfolípidos o días de carga con la medicación.

De acuerdo con la evidencia surgida de este ensayo, los ácidos grasos poliinsaturados no tienen lugar en la profilaxis de la FA posoperatoria. Queda por ver si pueden tener algún papel en otro contexto.

Pretratamiento con clopidogrel en pacientes sometidos a angioplastia coronaria. Revisión sistemática y metaanálisis

El uso de clopidogrel en adición a la aspirina ha demostrado que reduce los eventos isquémicos en los pacientes con enfermedad coronaria estable luego de la angioplastia y en los pacientes con síndrome coronario agudo con tratamiento médico habitual, reperfusión con fibrinolíticos o angioplastia primaria.

Si bien varios estudios evaluaron el efecto del pretratamiento con dosis de carga de clopidogrel antes de la angioplastia o de la cinecoronariografía, ninguno tuvo poder suficiente para detectar diferencias en mortalidad. Un metaanálisis reciente (7) evaluó dicho punto. Se seleccionaron seis ECA, dos análisis observacionales de ECA y siete estudios observacionales, publicados entre 2001 y 2012. Los estudios diferían en cuanto a la presentación de los pacientes (ambulatorios o síndrome coronario agudo) y dosis y momento de la carga con clopidogrel.

El pretratamiento fue definido como la administración de una dosis de carga igual o mayor de 300 mg o una dosis de mantenimiento de 75 mg durante más de 5 días. El punto final primario de eficacia fue mortalidad total y el de seguridad, sangrado mayor.

Se incluyeron 37.814 pacientes, de los cuales 8.608 correspondían a ECA. En ellos, el pretratamiento con clopidogrel no se asoció con reducción de la mortalidad total (1,54% vs. 1,97%; OR 0,80, IC 95% 0,57-1,11; $p = 0,17$). Estos resultados fueron consistentes en el resto de los pacientes considerados. Los pacientes con pretratamiento presentaron reducción de eventos coronarios mayores (9,83% vs. 12,35%; OR 0,77, IC 95% 0,66-0,89; $p < 0,001$). En un análisis de sensibilidad, los pacientes con IAM con elevación del segmento ST tuvieron reducción de la mortalidad con el pretratamiento: 1,28% vs. 2,54%; OR 0,5, IC 95% 0,26-0,96; $p = 0,04$.

El pretratamiento no se asoció con aumento del riesgo de sangrado mayor (3,57% vs. 3,08%; OR 1,18, IC 95% 0,93-1,50; $p = 0,18$).

Este metaanálisis demuestra que en pacientes pretratados con clopidogrel no hay reducción de la mortalidad total ni aumento en el riesgo de sangrado mayor. Confirma una reducción en los eventos coronarios mayores y plantea la posibilidad de un mayor beneficio en el contexto de IAM con supradesnivel del segmento ST, que debería confirmarse en un estudio diseñado a tal fin.

¿Es posible revertir la diabetes solo con la modificación del estilo de vida?

La diabetes tipo 2 tradicionalmente ha sido considerada una enfermedad progresiva e incurable. Sin embargo, con cirugía bariátrica en algunos casos en pacientes obesos puede remitir. El ECA Look AHEAD (8) evaluó si una intervención intensiva sobre el estilo de vida (IIEV) es capaz de lograr remisión parcial o completa en pacientes con diabetes tipo 2 con sobrepeso u obesos.

Se definió como remisión parcial a la obtención de glucemia en ayunas de 100-126 mg/dl y HbA1c del 5,7-6,5% y remisión completa al logro de glucemia en ayunas < 100 mg/dl y HbA1c < 5,7%, en ambos casos en ausencia de medicación hipoglucemiante.

Se incluyeron pacientes con índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 o ≥ 27 en diabéticos insulinizados. Se excluyeron pacientes con HbA1c > 11%, presión arterial sistólica > 160 mm Hg o diastólica > 100 mm Hg, o triglicéridos > 600 mg/dl. La IIEV consistió en consejo semanal individual y grupal en los primeros 6 meses, tres sesiones por mes en el segundo semestre y dos veces por mes y contacto regular del segundo al cuarto año. La intención era reducir el consumo calórico a 1.200-1.800 kcal/día y un incremento en la actividad física con una meta de 175 minutos por semana. La intervención estándar consistió en tres sesiones grupales cada año, enfocadas en dieta, actividad física y sostén social.

Se asignaron 2.241 participantes al grupo IIEV y 2.262 al grupo estándar, con un promedio de 5 años desde el diagnóstico y una media de IMC de 35,8. Los pacientes con IIEV perdieron más peso (8,6% vs. 0,7% al año y 4,7% vs. 0,8% a los 4 años; $p < 0,001$ en ambos) y mejoraron más su capacidad de esfuerzo. En ellos fue más frecuente la remisión parcial o completa de la diabetes: 11,5% vs. 2% al año y 7,3% vs. 2,0% a los 4 años; $p < 0,001$ en ambos. El grueso de los resultados correspondió a remisión parcial, ya que la completa fue de solo 1,3% vs. 0,1% al año y de 0,7% vs. 0,2% a los 4 años. Los predictores independientes

de éxito fueron la menor duración de enfermedad, HbA1c más baja, no requerir insulina y mayor pérdida de peso con la dieta.

Este estudio muestra que con un programa de IIEV es posible la remisión parcial de la diabetes, sin requerimiento concomitante de medicación. El beneficio se concentra en los casos más precoces y con menor compromiso metabólico. Sin embargo, la incidencia de remisión es baja y disminuye a medida que pasa el tiempo.

REFERENCIAS

1. Lund LH, Benson L, Dahlstrom U, Edner M. Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA* 2012;308:2108-17. <http://doi.org/kk2>
2. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275-83. <http://doi.org/kk3>
3. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13. <http://doi.org/kk4>
4. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-84. <http://doi.org/kk5>
5. Budera P, Straka Z, Osmancik P, Vanek T, Jelinek S, Hlavicka J, et al. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J* 2012;33:2644-52. <http://doi.org/kk6>
6. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, Sillelta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ, et al. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA* 2012;308:2001-11.
7. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthelemy O, et al. Association of Clopidogrel Pretreatment With Mortality, Cardiovascular Events, and Major Bleeding Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2012;308:2507-16. <http://doi.org/kk7>
8. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al. Association of an Intensive Lifestyle Intervention With Remission of Type 2 Diabetes. *JAMA* 2012;308:2489-96. <http://doi.org/kk8>