

JORGE THIERER

Angina con coronarias normales, ¿una entidad con un pronóstico distintivo?

Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, Ricci F, Di Nicola M, Jespersen L, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:2135-46. <http://doi.org/gdd2g7>

Se suele definir como angina con coronarias normales, o angina sin coronariopatía obstructiva a la presencia de dicho síntoma en ausencia de al menos una lesión coronaria $\geq 50\%$. Existe controversia acerca de la relevancia pronóstica de esta condición. Algunos estudios sostienen que se asocia a mayor riesgo de incidencia de eventos mayores, y otros que solamente implica deterioro en la calidad de vida. Un metaanálisis recientemente publicado acerca algunas precisiones sobre el particular.

Consideró todos los estudios observacionales sobre el tema publicados en idioma inglés entre 1980 y 2017, en que se reportara la incidencia de eventos en un seguimiento de al menos un año. Se excluyó a los estudios con pacientes asintomáticos, síndrome coronario agudo, miocarditis, síndrome de Takotsubo, enfermedad renal crónica terminal o trasplante cardíaco. El punto final primario fue un combinado de muerte de todas las causas e infarto agudo de miocardio (IAM). Fueron incluidos 54 estudios, con 35.039 pacientes con edad media de 56 años, el 51% hombres, y un seguimiento mediano de 5 años.

La incidencia anual del punto final primario fue 0,98% (IC 95% 0,77-1,19%). Hubo notable heterogeneidad entre los estudios en cuanto a la incidencia de eventos, lo cual llevó a realizar análisis secundarios para desentrañar las causas de la misma. Se encontró asociación de la incidencia de eventos con la presencia de hipertensión, dislipemia y diabetes, pero no con la edad, el sexo, el tabaquismo o la obesidad. Hubo marcada diferencia de acuerdo a la naturaleza de la afección coronaria. En los estudios que incluyeron pacientes con angina y enfermedad coronaria “no obstructiva” (lesiones $< 50\%$) la incidencia anual del punto final primario fue 1,32%; en aquellos que solo admitieron pacientes con angina y coronarias enteramente normales la incidencia fue de solo 0,52% anual ($p < 0.01$). Si bien no hubo diferencia significativa en la incidencia de eventos entre los estudios que exigieron la documentación de isquemia y los que no lo hicieron, en los estudios en que sí se requirió, la incidencia de eventos fue mayor cuando la prueba evocadora fue un estudio de imágenes (1,52% anual) que cuando se empleó la ergometría (0,56% anual). Hubo tendencia a mayor incidencia cuando se incluyó pacientes con

angina típica respecto de cuando se aceptaron pacientes con angina indefinida.

La mortalidad anual fue de 0,65%. Nuevamente hubo diferencias entre la angina con coronariopatía “no obstructiva” (0,74% anual) y la angina en ausencia de enfermedad coronaria (0,28% anual), $p < 0.01$. La incidencia anual de IAM no fatal fue de 0,32%, y la de hospitalización por causa cardíaca de 2,62%. Al igual que con la mortalidad fue notable la heterogeneidad entre las cifras de diferentes estudios.

Durante mucho tiempo se consideró que en ausencia de enfermedad coronaria significativa, la presencia de angina era sin duda una molestia, pero que no ensombrecía el pronóstico. Este metaanálisis difiere de reportes previos por haber considerado criterios de selección más estrictos, excluyendo a pacientes asintomáticos o cuadros coronarios agudos, para delimitar adecuadamente el cuadro de interés. Confirma que la incidencia de eventos en pacientes con coronarias sin lesión significativa es mayor que en la población general, pero menor que en pacientes con coronariopatía obstructiva. La existencia de un gradiente (más eventos cuanto más enfermedad) se confirma con la evidencia de peor pronóstico en presencia de angina cuando hay al menos algo de enfermedad coronaria, y cuando hay evidencia más cierta de isquemia. Es posible que estemos asistiendo a la combinación del efecto pronóstico de mayor riesgo de evento aterotrombótico y el vinculado con la disfunción endotelial. La heterogeneidad de los resultados sugiere que no todas las “anginas con coronarias normales” representan lo mismo. ¿Qué puede plantearse frente a estos pacientes? Sin duda, un manejo más agresivo de los factores de riesgo, sobre todo cuando hay alguna evidencia firme de isquemia, o cuando comienza a evidenciarse la enfermedad aterosclerótica. Si bien es cierto que siempre es preferible un metaanálisis de datos individuales (este no es el caso), la información que presentamos es rica y no desdeñable.

Cierre de la orejuela de la aurícula izquierda en el contexto de cirugía cardíaca

Yao X, Gersh BJ, Holmes DR, Jr., Melduni RM, Johnsrud DO, Sangaralingham LR, et al. Association of Surgical Left Atrial Appendage Occlusion With Subsequent Stroke and Mortality Among Patients Undergoing Cardiac Surgery. *JAMA* 2018;319:2116-26. <http://doi.org/ermz>

Muchos pacientes sometidos a cirugía cardíaca tienen o han tenido fibrilación auricular (FA). En algunos casos, habida cuenta de que la orejuela de la aurícula izquierda puede ser asiento de trombos se decide proceder al cierre de la misma en el contexto de la cirugía, con el objetivo de disminuir el riesgo embólico en el

seguimiento. Algunos estudios observacionales sugieren un efecto favorable de esta práctica “agregada” al propósito primario de la cirugía, pero los datos no son concluyentes. Se discute también si es imprescindible que los pacientes se encuentren fibrilados, o si basta con solo el antecedente de haber presentado FA, aunque en el momento quirúrgico estén con ritmo sinusal.

Procedente de la Clínica Mayo llega un estudio de cohorte retrospectiva de grandes dimensiones con información de relevancia sobre el tema. Tomó en cuenta una base de datos administrativa de los Estados Unidos con pacientes de la seguridad privada y Medicare, mayores de 18 años sometidos a primera cirugía cardíaca coronaria o valvular (reemplazo o reparación) entre 2009 y 2017. El punto final primario fue la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o embolia sistémica y mortalidad de todas las causas. Fueron puntos finales secundarios la incidencia de FA a 30 días (en aquellos en ritmo sinusal al momento de la cirugía) así como el uso de recursos vinculado a la presencia de FA en el seguimiento.

Fueron incluidos 75.782 pacientes, 71% hombres, con edad promedio de 66 años. El 33,9% tenía FA preexistente, y el 89% presentaba un puntaje CHA₂DS₂-Vasc ≥ 2 . El 5,8% de los pacientes fue sometido a cierre de la orejuela durante la cirugía. Entre los factores vinculados a la realización del procedimiento se contaron la historia de FA, el tratamiento previo con anticoagulantes orales y la cirugía valvular. Para poder aislar el efecto del cierre sobre el pronóstico se confeccionó un puntaje de propensión a ser sometido a dicha cirugía (en base a 76 covariables) y se aparearon pacientes con puntaje similar, donde en cada par con igual puntaje uno de los pacientes había recibido efectivamente el procedimiento y el otro no. Quedaron definidos 8.590 pacientes, 4.295 con cierre de la orejuela y 4.295 no. De ellos el 25,1% no tenía historia de FA.

En el análisis el cierre de la orejuela se asoció a menor incidencia de ACV isquémico o embolia sistémica (1,14 vs. 1,59% anual; HR 0,73, IC 95% 0,56-0,96) y menor mortalidad (3,01 vs. 4,30% anual; HR 0,71, IC 95% 0,60-0,84). El uso de anticoagulantes orales en el seguimiento fue similar entre los pacientes con y sin cierre, excluyendo a diferencias en la anticoagulación como causa de estos resultados. Paralelamente hubo en el grupo tratado mayor incidencia de visitas a consultorio en el año posterior al procedimiento y un ligero incremento en la tasa de internación (0,36 vs. 0,32% anual, $p=0.002$).

Entre los pacientes con historia de FA fue claro el beneficio del cierre quirúrgico de la orejuela: en los que se llevó a cabo, la incidencia anual de ACV/embolia sistémica fue 1,11 % y la de mortalidad de 3,22 %, frente a cifras respectivas de 1,71% y 4,93% en aquellos sin el procedimiento ($p=0.01$ y $p<0.01$ para ambas comparaciones). Pero específicamente en los pacientes con FA medicados con anticoagulantes orales no hubo efecto estadísticamente significativo del procedimiento en la incidencia de ACV/embolia. En los pacientes sin FA

las diferencias fueron no significativas: ACV/embolia sistémica en 1,23 vs. 1,26%, y mortalidad 2,30% vs. 2,49% anual en aquellos con vs. sin el procedimiento. Pese a ello no se pudo demostrar interacción estadística entre la historia de FA y el éxito de la práctica.

El otro dato de interés fue la mayor incidencia de FA a 30 días en los pacientes sin FA en la cirugía sometidos a cierre de la orejuela respecto de aquellos que no lo fueron: 27,7% vs. 20,2 % (HR 1,46, IC 95% 1,22-1,73). De hecho, en un análisis multivariado que consideró a todos los pacientes de la base y no solo a los incluidos en el análisis por puntaje de propensión, entre los más de 50.000 pacientes sin FA previa, el cierre de la orejuela fue un predictor independiente de la incidencia posoperatoria de FA, con un HR de 1,48.

Un primer dato a tomar en cuenta es que al momento de la cirugía coronaria o valvular, un 33% de los pacientes se hallaba con FA. Lógicamente, por la pretensión de aparear pacientes con y sin cierre de la orejuela, la proporción de FA subió al 75%, ya que, en general, el procedimiento se considera en pacientes con dicha alteración del ritmo. Y sin embargo, el uso previo a la cirugía de anticoagulantes en esa población seleccionada era de solo un 30%. Evidencia fuerte de un abordaje poco adecuado en la gran mayoría de los pacientes. ¿A cuánto habrá ascendido el uso luego de la cirugía? ¿Y qué hubiera sucedido de ser elevada dicha indicación? ¿Estaríamos asistiendo a estos resultados? Recordemos que en los pacientes con FA anticoagulados no se vio efecto significativo de la intervención. ¿Habrá sido por su escaso número, o porque realmente la cirugía tiene poco que agregar si el tratamiento es el correcto? En la población considerada el mayor número de visitas en el año siguiente, y la mayor incidencia de FA en los pacientes sin FA previa son un aspecto preocupante, pero lógicamente estos datos pierden relevancia frente a la reducción de mortalidad. No debemos olvidar que estamos en presencia de un estudio observacional, asentado en datos de una base administrativa. El empleo del puntaje de propensión intenta remedar un estudio aleatorizado, pero claramente no lo es, porque el puntaje se construye con las variables conocidas, pero no con las desconocidas. Hay un estudio de asignación aleatoria en curso, pero solo para pacientes con FA y sometidos a cirugía coronaria. Una limitación adicional es que el estudio no distingue las diferentes formas de cierre: escisión o exclusión. Pareciera, en conclusión, un procedimiento a tener en cuenta sobre todo si al momento realizar la cirugía cardíaca y en presencia de FA, hubiera razones fuertes para no anticoagular a los pacientes, o limitaciones de orden práctico.

¿Es necesario realizar un ECG en la búsqueda de enfermedad cardiovascular en personas asintomáticas?

Jonas DE, Reddy S, Middleton JC, Barclay C, Green J, Baker C et al. Screening for Cardiovascular Disease Risk With Resting or Exercise Electrocardiography: Evidence Report and Systematic Review

for the US Preventive Services Task Force. **JAMA** 2018;319:2315-28. <http://doi.org/crm2>

En la determinación usual de riesgo cardiovascular consideramos el sexo masculino, la edad, y la presencia de hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y tabaquismo. Los puntajes clínicos habitualmente empleados para cuantificar el riesgo, como el de Framingham o la Ecuación recomendada por AHA/ACC no toman en cuenta los hallazgos del ECG. Sin embargo, la realización de un ECG basal, o incluso de un ECG de esfuerzo, es parte habitual de la práctica cardiológica. Muchos médicos consideran que la información que brinda complementa la que entregan las variables clínicas citadas. Pero, ¿será realmente así?

En 2012 la Fuerza de Tareas de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF por sus siglas en inglés), una entidad dedicada a formular recomendaciones sobre medidas diagnósticas o terapéuticas que deben llevarse a cabo en personas asintomáticas para prevenir eventos médicos desfavorables, recomendó no realizar ECG para predecir riesgo de eventos cardiovasculares en aquellos con bajo riesgo de acuerdo a las ecuaciones usuales, y planteó incertidumbre sobre su utilidad en personas asintomáticas de riesgo moderado o alto. Desde entonces nuevos estudios aparecieron, y se planteó la necesidad de actualizar dicha recomendación. Una revisión sistemática y categorización de la evidencia disponible formulada a pedido de la entidad citada acaba de publicarse.

Tres preguntas fueron formuladas. Para responderlas fueron elegidos estudios publicados en inglés de calidad al menos buena de acuerdo a criterios predefinidos, en que se hubiera comparado en forma aleatoria o no una estrategia basada en conocer los factores de riesgo o definir un puntaje de acuerdo con las ecuaciones citadas, con otra que a lo anterior sumara datos del ECG en reposo o esfuerzo. Se excluyó a estudios que incorporaran pacientes con historia de eventos cardiovasculares o que se encontraran sintomáticos.

La primera pregunta fue: ¿Mejora la información que aporta un ECG en reposo o esfuerzo la evolución de personas asintomáticas respecto de la determinación de los factores de riesgo tradicionales? ¿Es diferente la información según el riesgo basal de los estudiados?

Para responder esta pregunta solo pudo recurrirse a la información de dos estudios aleatorizados que exploraron la estrategia de llevar a cabo un ECG de esfuerzo (uno en bicicleta, el otro en banda deslizante) en 1.511 diabéticos asintomáticos de 50 a 75 años. No se pudo demostrar reducción en ningún punto final de significación (muerte de todas las causas, muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca) con el empleo agregado de la prueba de esfuerzo.

La segunda pregunta a responder se centró en la capacidad de un modelo que agregara datos del ECG a las variables clínicas tradicionales para mejorar la capacidad de calibración (que la incidencia de eventos

observados sea similar a la predicha por el modelo), la de discriminación (que el modelo sea capaz de predecir específicamente quiénes serán los que presenten eventos) y la de reclasificación (la capacidad de reasignar correctamente a las observaciones haciéndolas pasar de una categoría específica de riesgo a la que verdaderamente les corresponde).

Para responder esta pregunta fueron considerados 14 estudios. Cinco de ellos fueron estudios de cohorte (n= 9.582) que exploraron la utilidad del ECG de esfuerzo. Los datos no fueron consistentes. No hubo información precisa sobre la mejoría de la calibración; aquellos que reportaron efecto sobre la discriminación (explorada con el área bajo la curva ROC) mostraron una mejoría poco significativa (incremento entre 0.02 y 0.03 con el uso del ECG); respecto de la reclasificación, un solo estudio exploró el tema, y mostró un índice de reclasificación de 9,6% (18,9% en los de riesgo intermedio). Otros 9 estudios (n= 68.475) evaluaron la utilidad del ECG en reposo. La información global fue imprecisa y heterogénea; algunos estudios sugirieron cambios no significativos en la capacidad de calibración, discriminación y reclasificación, y otros por el contrario presentaron mejoría clara.

La tercera pregunta se centró en los daños que eventualmente pudiera generar el *screening* ECG en personas asintomáticas. La respuesta se encontró en uno de los dos estudios aleatorizados mencionados en la pregunta 1. De 262 participantes en el grupo asignado a ECG de esfuerzo, 20 presentaron hallazgos positivos que llevaron a realizar angiografía en 17 de ellos y algún procedimiento de revascularización en 12. Uno de estos 12 pacientes presentó como complicación de la intervención un IAM no fatal.

En conclusión, la fuerza de la evidencia para responder las tres preguntas fue baja. Hubo notoria heterogeneidad en los resultados e imprecisión de los mismos. No hay estudios que hayan explorado la utilidad del ECG de esfuerzo en personas de bajo riesgo. Frente a un exceso de riesgo de eventos derivado de los estudios invasivos a que podrían llevar los hallazgos ECG, es que la USPSTF mantiene su recomendación contraria al *screening* ECG en este subgrupo. En aquellos de riesgo moderado a alto (a partir de los datos de los 1.511 diabéticos ya citados) no hay evidencia firme de repercusión favorable, y la mejoría de los modelos pronósticos tradicionales con el agregado de datos ECG es al menos discutible. De allí que en estos pacientes se mantenga que no hay información consistente y se mantenga la decisión de no emitir recomendación definitiva.

El problema básico que surge a la luz con esta revisión sistemática es que los estudios realizados hasta ahora sobre el particular se han llevado a cabo con modelos, seguimiento y definiciones diferentes. Y esa heterogeneidad de poblaciones y diseños se traslada a una insalvable heterogeneidad en los resultados. ¿Qué justifica la indicación de no agregar un ECG a la valoración cuando el riesgo es bajo? La escasa mejoría de

la capacidad de discriminación y de inducir cambios favorables en el pronóstico frente a lo cual se plantea la posibilidad de generar estudios invasivos con la consecuencia no deseada de alguna complicación. En cambio, y aquí vale la pena detenerse, en pacientes de riesgo moderado a alto y siendo que algunos estudios han mostrado mejoría en la capacidad pronóstica (sobre todo cuando varias anomalías son consideradas) distamos de poder recomendar una conducta uniforme. Es justamente en pacientes de riesgo moderado donde puede darse mayor índice de reclasificación, llevándolos a categoría de riesgo alto o bajo. Y es, entonces, en este campo donde la valoración clínica individual, la historia y el examen físico, pero también la heurística, nos llevarán a decidir de una u otra manera. Solo a la manera de ejemplo, puede que la presencia de hipertensión arterial lleve a solicitar más frecuentemente un ECG. Lo que vuelve a quedar claro es que incluso las prácticas más simples y elementales que entendemos dictadas por el sentido común no tienen muchas veces bases sólidas. Es tremendamente ilustrativo que con la cantidad incontable de ECG que se llevan a cabo en millones y millones de personas cada año, preguntas sencillas sobre su utilidad no puedan ser respondidas.

Una forma sencilla de predecir la incidencia de shock cardiogénico tardío en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

Auffret V, Cottin Y, Leurent G, Gilard M, Beer JC, Zabalawi A, et al. Predicting the development of in-hospital cardiogenic shock in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: the ORBI risk score. *Eur Heart J* 2018;39:2090-102. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy133>

Pese a una implementación cada vez más precoz del tratamiento invasivo, el shock cardiogénico (SC) sigue siendo una complicación frecuente del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), presente en un 5% a 15% de los casos según diferentes publicaciones. La mortalidad al mes oscila entre el 40% y el 45%. Podemos establecer una diferencia entre el SC como forma de presentación inicial del IAMCEST, y el SC que aparece como complicación en la internación. Este último cuadro implica peor pronóstico, y por ello poder adelantarse a su aparición resulta imprescindible para implementar medidas que atenúen el impacto adverso de la misma. Un puntaje pronóstico que predice la incidencia de SC en la internación por IAMCEST tratado con angioplastia coronaria ha sido recientemente dado a conocer.

La confección del puntaje se hizo en base a datos del registro prospectivo ORBI, en la región francesa de Bretaña. Fueron considerados todos los pacientes con IAMCEST tratados con angioplastia primaria, y libres de SC al momento de la inclusión entre 2006 y 2015. Si bien la definición de SC considera parámetros

hemodinámicos, como la medición de los mismos no es rutinaria, se decidió emplear criterios clínicos. Se definió SC en presencia de una tensión arterial sistólica (TAS) ≤ 90 mm Hg sostenida durante al menos 30 minutos, con exclusión de hipovolemia como causa, y con evidencia clínica de hipoperfusión y necesidad de inotrópicos o soporte mecánico para corregir la situación. Fueron considerados 6.838 pacientes, con edad mediana de 62 años. La incidencia de SC fue de 4,3%, con una mortalidad hospitalaria de 43,7%.

En el análisis multivariado 11 variables fueron definidas como predictores independientes de SC y sirvieron para generar el puntaje: edad > 70 años (2 puntos), accidente cerebrovascular previo (2 puntos), IAM anterior (1 punto), presentación con paro cardiorrespiratorio (3 puntos), demora mayor de 90 minutos entre el primer contacto médico y la angioplastia (2 puntos), frecuencia cardíaca en la admisión > 90 latidos por minuto (3 puntos), TAS < 125 mm Hg y presión del pulso < 45 mm Hg en la admisión (4 puntos), Killip de ingreso II (2 puntos) o III (6 puntos), lesión culpable en tronco de coronaria izquierda (5 puntos) y glucemia de ingreso > 180 mg/dl (3 puntos). El puntaje posible oscila entre 0 y 36. El punto de corte óptimo para señalar riesgo significativo de SC fue 8, con una sensibilidad de 73,6% y especificidad de 79,5%. Un puntaje ≤ 7 señaló un riesgo bajo de SC, $< 4\%$; uno entre 8 y 10, un riesgo bajo a intermedio, $\geq 4\%$ y $< 10\%$; uno de 11 o 12, un riesgo intermedio a alto, $\geq 10\%$ y $< 15\%$; uno de 13 o más, un riesgo alto, $\geq 15\%$. En la cohorte del registro ORBI presentaron estas categorías de riesgo el 77,4%, el 13,5%, el 4,3% y el 4,8% de los pacientes respectivamente. Y el puntaje funcionó adecuadamente: la incidencia de SC en las 4 categorías fue creciente: 1,3%, 6,6%, 11,7% y 31,8%. La capacidad de discriminación fue muy buena, con un área bajo la curva ROC de 0,84.

El puntaje generado fue validado en otra cohorte de pacientes similares, del registro RICO, en la zona de la Cote-d'Or. Los pacientes de este registro eran 2 años mayores y con mayor prevalencia de comorbilidades que los de la cohorte de derivación. En ellos la incidencia de SC en la internación fue mayor (8,3%), pero la mortalidad hospitalaria asociada al SC fue menor (35,5%). La distribución de las categorías de riesgo fue en este caso de 68,3%, el 15%, el 7% y el 9,7% de los pacientes respectivamente. El puntaje se desarrolló en forma similar a lo ocurrido en la cohorte de derivación. La incidencia de SC fue de 3,1%, 10,6%, 18,1% y 34,1%. El área bajo la curva ROC resultó apenas inferior a la de la cohorte del registro ORBI, 0,80.

Cuando el SC es la forma de presentación del IAM las cosas están claras desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. En cambio, la presentación tardía del SC es más insidiosa, y sin duda la falta de anticipación, la demora en el reconocimiento, y la idea de que lo peor ya ha pasado (sobre todo cuando ya se ha llevado a cabo la angioplastia de la arteria culpable en el momento inicial) juegan un papel importante en

la mala evolución ulterior. El puntaje que se presenta incorpora variables de fácil obtención y permite definir aceptablemente el riesgo de SC tardío. Es interesante remarcar que no considera variables hemodinámicas, ni requiere dosaje de lactato ni conocer el flujo TIMI residual. Vuelve a remarcar el valor de la edad, la FC, la TAS, la glucemia de ingreso y las manifestaciones iniciales de insuficiencia cardíaca. Cualquiera de las variables citadas suma más en el puntaje que la localización anterior del IAM. ¿Cuál es la utilidad del puntaje? Desde justificar una estadía más prolongada en cuidados intensivos, pasando por ser más cuidadoso a la hora de indicar betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora, hasta sostener la idea de la necesidad de revascularización completa en el curso de la internación. Un mérito adicional de los autores es el de haber validado el puntaje en una población diferente de aquella de la que surgió. Es práctica habitual que la validación se lleve a cabo en el mismo contexto que la derivación: el puntaje surge, por ejemplo, de una parte de la población estudiada y se valida en la parte restante. Así es lógico que su desempeño sea correcto. La validación en otra población es lo que distingue a los puntajes con mayor credibilidad.

Doble vs. triple terapia antitrombótica en pacientes con fibrilación auricular: ¿qué es mejor?

Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, Doros G, Qamar A, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2018;39:1726-35a. <http://doi.org/gdn454>

En pacientes con fibrilación auricular (FA) el empleo de anticoagulación oral (ACO) reduce significativamente el riesgo de eventos embólicos cerebrales y periféricos. En pacientes sometidos a angioplastia coronaria el empleo de doble antiagregación plaquetaria (DAP) con aspirina y un inhibidor P2Y12 reduce la incidencia de eventos mayores cardio y cerebrovasculares, así como de trombosis del stent. Corolario: en pacientes con FA en quienes se realiza una angioplastia coronaria, un triple esquema (TE) de tratamiento será necesario: ACO y DAP. Pero el TE asocia también a un riesgo incrementado de sangrado. Este hecho ha llevado a investigar si la utilización de un doble esquema (DE) con ACO y un solo AP podrá preservar la capacidad protectora de eventos del TE, pero con disminución del riesgo de sangrado.

El estudio WOEST (n = 563) comparó en pacientes con indicación de angioplastia que debían estar anticoagulados (casi un 70% con FA) un TE con warfarina, aspirina y clopidogrel vs. DE con warfarina y clopidogrel. El DE se asoció a una incidencia significativamente menor de sangrado, sin evidenciar exceso de eventos isquémicos (si bien no había poder suficiente para encontrarlo). En el estudio PIONEER

AF PCI (n = 2.124), en pacientes con FA llevados a angioplastia coronaria, un DE con rivaroxaban (15 mg diarios) y un inhibidor P2Y12, así como un TE con rivaroxaban (5 mg diarios) más DAP, fueron superiores a un TE convencional con un antagonista de vitamina K más DAP para la disminución de sangrado mayor, sin exceso de eventos isquémicos. En el estudio ISAR TRIPLE (n=614), pacientes en quienes se implantó un stent liberador de drogas tratados con ACO y aspirina, fueron asignados aleatoriamente a recibir clopidogrel durante 6 semanas o 6 meses, lo cual implica TE inicial para todos y comparación entre DE (en este caso con aspirina y ACO) y TE a partir de la sexta semana. No hubo diferencia en la incidencia de sangrado o eventos isquémicos entre ambas ramas. Por último en el estudio RE-DUAL PCI (n = 2.725), pacientes con FA paroxística, persistente o permanente, en quienes se hubiera practicado una angioplastia coronaria exitosa fueron asignados aleatoriamente a 3 estrategias: DE con dabigatran 110 mg cada 12 horas más un inhibidor P2Y12 (rama D110), DE con dabigatran 150 mg cada 12 horas más un inhibidor P2Y12 (rama D 150), o TE con warfarina (con un objetivo de RIN entre 2 y 3), aspirina y un inhibidor P2Y12. En este último caso la aspirina se suspendió luego de 1 o 3 meses según que el stent fuera convencional, o liberador de drogas. El inhibidor P2Y12 se mantuvo durante al menos 12 meses en todos los casos y en las 3 ramas. La incidencia de sangrado mayor fue significativamente menor con el DE con cualquiera de las dosis de D respecto del TE. No se pudo demostrar, respecto del TE, no inferioridad para la incidencia de eventos isquémicos para cada rama de DE por separado, pero sí al combinar ambas. No se pudo demostrar no inferioridad para un punto final combinado de eventos tromboembólicos y mortalidad.

Conocemos ahora un metaanálisis de los 4 estudios mencionados. La rama del estudio PIONEER AF PCI con 5 mg de rivaroxaban (n = 709) no fue considerada por no ser dicha dosis aprobada para prevención de eventos tromboembólicos en el contexto de la FA. En total el metaanálisis incluyó 5.317 pacientes, 3.039 de ellos en la rama DE. El seguimiento medio osciló entre 9 y 14 meses, y la edad promedio fue de 71 años. La causa de la angioplastia fue un síndrome coronario agudo en el 47% de los pacientes con DE y 45% con TE. En la rama DE el 75% de los pacientes presentaron un puntaje CHA₂DS₂-Vasc ≥ 2, y un 66% un puntaje HAS BLED ≥ 3. Las cifras correspondientes en la rama TE fueron 82% y 71% respectivamente.

La adjudicación a DE se tradujo en una reducción significativa del sangrado TIMI mayor y menor (4,3% vs. 9%; HR 0,53; IC 95% 0,36-0,85). El HR para sangrado intracraneal fue 0,58, sin alcanzar significación estadística. La incidencia de eventos cardiovasculares mayores (ECM) considerados según la definición de cada estudio, no difirió entre ambas ramas: 10,4% con DE vs. 10% con TE. No hubo diferencia significativa en los puntos considerados por separado: mortalidad total o cardiovascular, trombosis del stent o accidente

cerebrovascular. No hubo diferencia al considerar por separado las dosis de dabigatran de 110 o 150 mg, para los puntos finales de sangrado o ECM.

Este metaanálisis confirma los hallazgos de los estudios previos en cuanto a la reducción de la incidencia de sangrado, y tiene suficiente poder para señalar efecto similar sobre los eventos tromboembólicos. Si bien el TE es a priori más eficaz para reducir la incidencia de eventos isquémicos, debe recordarse que el sangrado lleva a la suspensión del tratamiento, por lo cual paradójicamente su mayor poder para evitar trombosis termina jugando en contra: se sangra más y se protege igual. Debe además tenerse en cuenta que con los nuevos stents el riesgo de trombosis es mucho menor y que el riesgo de sangrado digestivo con clopidogrel es menor que con aspirina. Como limitaciones debemos aceptar que no es metaanálisis de datos individuales, y que hay marcada heterogeneidad entre los estudios, esto es diferencia en la población y los esquemas de tratamiento. Algunas características basales de importancia, como la función renal, no han sido consideradas. No queda claro cuál es la combinación ideal en el DE, en cuanto al antiplaquetario y el anticoagulante de elección: ¿aspirina o clopidogrel?, ¿acenocumarol, warfarina o los nuevos anticoagulantes? Finalmente, estimamos, del balance entre riesgo isquémico y hemorrágico, y las características de la lesión, los avatares del procedimiento y las condiciones del paciente puede surgir en cada caso la decisión más adecuada.

La importancia de la enfermedad vascular periférica: un análisis del estudio COMPASS

Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2306-15. <http://doi.org/gdn454>

La enfermedad vascular periférica (EVP) está presente en proporción significativa de los pacientes con enfermedad cardiovascular. La importancia pronóstica de su presencia, y de los eventos propios de la patología suele no ser tenida en cuenta. Un análisis secundario del estudio COMPASS es una buena oportunidad para reparar esta falta.

Recordemos que dicho estudio intentó responder a la pregunta de si la utilización de rivaroxaban en pacientes estables con enfermedad coronaria o vascular periférica es capaz de mejorar el pronóstico respecto del tratamiento convencional. Se comparó el empleo de rivaroxaban solo o asociado con aspirina vs. aspirina sola. Fueron incluidos 27.395 pacientes estables, con enfermedad coronaria, vascular periférica o ambas adjudicados aleatoriamente a 3 ramas: rivaroxaban 2,5 mg cada 12 horas y aspirina 100 mg diarios; rivaroxaban 5 mg cada 12 horas y placebo de aspirina; aspirina 100 mg día y placebo de rivaroxaban 2 veces por día. El punto final primario de eficacia fue un compuesto de muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal.

El punto final primario de seguridad se centró en el sangrado, y consideró el sangrado fatal, el sangrado sintomático en un órgano crítico, el sangrado perioratorio que requiriera reoperación, y el que llevara a hospitalización. Cuando se alcanzó el 50% de los eventos y se llevó a cabo el primer análisis interino, se decidió la interrupción del estudio, al demostrarse neta superioridad de la rama rivaroxaban-aspirina respecto de aspirina sola. La incidencia anual del punto final primario fue de 4,1% con aspirina y rivaroxaban 2,5 mg cada 12 horas vs. 5,4% con aspirina y placebo de rivaroxaban (HR 0,76, IC 95% 0,66-0,86, $p < 0.0001$). Hubo reducción significativa de mortalidad de todas las causas pero la incidencia de sangrado mayor fue más elevada. El riesgo combinado de eventos isquémicos y de sangrado fue menor con la terapia doble: 4,7% vs. 5,9%, HR 0,80, IC 95% 0,70-0,91. La comparación entre rivaroxaban en dosis de 5 mg cada 12 horas con placebo de aspirina, vs. aspirina y placebo de rivaroxaban no arrojó diferencia significativa para el punto final primario de eficacia, pero sí exceso de sangrado.

El análisis que presentamos se refiere a los 6.391 pacientes de COMPASS con EVP. Su edad media era de 67,6 años, y el 27,9% eran mujeres. Una tercera parte de los pacientes ya había sido sometida a algún procedimiento de revascularización periférica, y un 5% a una amputación. El 65,9% tenía antecedentes coronarios, un 75% era fumador actual o ex fumador, y casi el 45% diabético. El 69,7% estaba tratado con inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina, y el 82,3% con estatinas. El punto final primario de este subestudio fue la incidencia de eventos adversos mayores de miembros inferiores (EAMI). Se incluyó bajo este rótulo a la isquemia aguda (aquella confirmada por hemodinamia o imágenes, que pone en riesgo la extremidad y lleva a algún procedimiento farmacológico, angioplastia, cirugía vascular o amputación dentro de los 30 días del comienzo de los síntomas) y a la isquemia crónica (isquemia continua o claudicación intermitente con dolor de reposo y/o lesiones tróficas que lleva a realizar una intervención).

Un 2% de los pacientes ($n=128$) presentó EAMI. Fueron predictores independientes de EAMI los síntomas severos en reposo (HR 4,79, IC 95% 2,99-7,69), la historia de revascularización (HR 2,44, IC 95% 1,71-3,50) o de amputación (HR 3,77, IC 95% 2,40-5,93) y la asignación a la rama aspirina sola (HR 1,63, IC 95% 1,15-2,31).

Tras haber presentado algún EAMI los pacientes afectados tuvieron mala evolución: en el año siguiente la incidencia de hospitalización fue 95%, la de amputación de causa vascular fue 22,9%, la de eventos cardiovasculares mayores de 3,8% y la de mortalidad de 8,7%. La presencia de EAMI multiplicó por 7 el riesgo de hospitalización, por 197 el de amputación y por 3 el de mortalidad de todas las causas. Un punto remarcable es el que tiene que ver con la diferente evolución según la rama de tratamiento: tras un EAMI el riesgo de muerte no aumentó en la rama aspirina

rivaroxaban, y en cambio se incrementó 6 veces en los tratados solo con aspirina.

Comparada con la rama aspirina, la combinación de rivaroxaban 2,5 mg cada 12 horas y aspirina 100 mg diarios se asoció a reducción significativa de la incidencia de EAMI (HR 0,57) y amputación (HR 0,42). En cambio, la rama tratada con rivaroxaban 5 mg cada 12 horas presentó solo tendencia a reducción de EAMI y nulo efecto sobre la incidencia de amputación.

La influencia pronóstica de la EVP es muchas veces no tenida en cuenta. Acostumbrados a valorar los eventos cardiovasculares mayores, no consideramos el papel de los EAMI en la evolución de los pacientes. Este estudio entrega rica información, si bien algunos de los hallazgos resultan obvios. Es más que esperable que entre todos aquellos que presentan EVP el riesgo de EAMI será mayor para los que presentan síntomas en reposo o han sido sometidos ya a alguna intervención mayor en MI, revascularización o amputación. Pero la magnitud de la cifra de eventos a corto plazo tras un EAMI no deja de llamar la atención: 95% de hospitalización, casi 4% de riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, IAM o ACV no fatales) y casi 9% de mortalidad. La correspondencia en los pacientes de los EAMI con mayor incidencia de eventos cardiovasculares refleja la extensión y severidad de la enfermedad sistémica que los aqueja. Pero nótese además que el riesgo de mortalidad total superó por mucho al de muerte cardiovascular, implicando que en estos pacientes hay muy alto riesgo de eventos no solo cardiovasculares sino de otro origen (insuficiencia renal, cáncer etc.) El altísimo riesgo de amputación configura una especie de profecía autocumplida en pacientes con EVP (en la tercera parte de los casos con procedimiento previo de revascularización) que presentan otro evento grave. Como crítica puede considerarse el bajo número de eventos, que lleva a amplios intervalos de confianza de las diversas tasas de incidencia.

El empeoramiento de la función renal en pacientes internados por insuficiencia cardíaca no implica necesariamente daño tubular

Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation* 2018;137:2016-28. <http://doi.org/crtr>

En el contexto de la internación por insuficiencia cardíaca aguda (ICA), aproximadamente el 25 a 30 % de los pacientes presentan empeoramiento de la función renal (EFR), definido en general como aumento de la creatinina plasmática $\geq 0,3$ mg/dl, si bien otros criterios han sido empleados: aumento de la creatinina de 0,5 mg/dl, o un incremento del 25% o el 50% del valor de ingreso, o una caída de 20% o 25% del filtrado glomerular, o un aumento de la cistatina C de 0,3 mg/dl. En el metaanálisis de Damman y cols. publicado en 2014 sobre un total de 23 estudios con 38.554 pacientes con

insuficiencia cardíaca aguda, el 23% presentó EFR. Después de un seguimiento medio de casi 14 meses, pero con elevada dispersión, el EFR fue predictor de mortalidad, con un OR 1,75, IC 95% 1,47-2,08. Sin embargo, algunas líneas de investigación sugieren que no todo EFR debe ser considerado de la misma manera, y que su significado no es unívoco. En este sentido un subestudio del estudio ROSE es claramente ilustrativo. El mismo incluyó 360 pacientes internados por ICA, con fracción de eyección ventricular izquierda mediana de 33% y filtrado glomerular medio de 42 ml/min/1,73 m². Todos los pacientes recibieron en forma abierta furosemida endovenosa en dosis diaria de hasta 2,5 veces la que venían recibiendo en forma oral en los 7 días previos a la internación, con el propósito de lograr fuerte disminución en la congestión sistémica. El objetivo del estudio fue comparar el efecto sobre la función renal de dos drogas que suelen ser consideradas “protectoras” de la función renal en el contexto de una estrategia diurética agresiva. Por ello se adjudicó aleatoriamente a los pacientes a dopamina en “dosis diurética” (2 μ g/kg/min), nesiritide en dosis de 5 ng/kg/min, o placebo. Se definió prospectivamente EFR como una caída del filtrado glomerular $\geq 20\%$ a 72 horas del ingreso. Se determinaron los valores de creatinina y cistatina C como expresión de filtrado glomerular, y tres biomarcadores de daño tubular: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), molécula 1 de injuria renal (KIM 1) y N acetil beta glucaminidasa (NAG).

En 283 pacientes se dispuso de todos los datos necesarios para el análisis, y son la base de esta publicación. Al final de las 72 horas la dosis mediana acumulada de furosemida fue de 560 mg, y la mediana de volumen urinario de 8,42 litros. El 21% de los pacientes presentó EFR. Los pacientes con EFR no difirieron de aquellos que no lo presentaron en las variables clínicas de ingreso, pero en ellos la creatinina basal era menor (medias de 1,48 vs. 1,67 mg/dl, $p=0.02$). Los valores iniciales de biomarcadores de daño tubular fueron similares, y también lo fue la dosis mediana diaria de furosemida. Como sabemos, en el estudio ROSE no hubo diferencia en la incidencia de EFR entre las 3 ramas de tratamiento, un fuerte golpe a la idea de que emplear rutinariamente alguna de las intervenciones farmacológicas evaluadas puede ser beneficioso en el contexto de la ICA para proteger la función renal. Por ello la información de las tres ramas fue analizada en este subestudio en forma conjunta. El dato de mayor interés es que no hubo diferencia en la evolución de los valores de los biomarcadores de daño tubular entre los pacientes con y sin EFR. Los valores de KIM 1 y NAG no variaron a lo largo del estudio. Los de NGAL mostraron ligera tendencia a decrecer. Solo NGAL mostró alguna correlación con los valores de cistatina C (esto es, que un marcador de daño tubular se correlacionó con uno de función glomerular), pero el valor del coeficiente r fue muy bajo, 0,14. En cambio, los valores de KIM 1 y NAG no mostraron relación alguna con los de cistatina C. La búsqueda de asociación de los

biomarcadores de daño tubular con creatinina mostró resultados similares. En un seguimiento mediano de 6 meses murió el 19,4% de los pacientes. En análisis ajustado por variables basales y del tratamiento se dio un resultado paradójico: una ligera asociación, pero estadísticamente significativa, entre un incremento de los biomarcadores en la internación y disminución de la mortalidad a 6 meses (una reducción de 10 a 12% por cada 10% de incremento en el valor del biomarcador, y de un 20% cuando los tres fueron considerados en forma conjunta). El EFR no fue predictor de peor evolución.

Ya Testani y cols demostraron que los pacientes que durante el tratamiento con diuréticos endovenosos presentan hemoconcentración (definida por incremento de los valores de hematocrito, proteínas plasmáticas o

albúmina específicamente), tienen mayor probabilidad de evidenciar EFR. Sin embargo, la hemoconcentración se asocia a mejor supervivencia a 6 meses. El EFR en el contexto de la internación no parece asociarse inequívocamente a peor pronóstico: diferentes estudios demuestran que cuando expresa tratamiento agresivo de la congestión, puede incluso vincularse a mejor evolución. Debemos seguramente progresar en la comprensión del significado intrínseco del EFR y la forma de definirlo. El empleo de la creatinina, como vemos, tiene sus bemoles y falsos positivos. La determinación de biomarcadores de daño tubular tampoco parece por el momento alcanzar la categoría de estándar de oro en cuanto a su capacidad pronóstica, discutida en estudios de significación. El síndrome cardiorrenal sigue siendo una entidad elusiva.