

JORGE THIERER

Tres estudios con gliflozinas en diferentes contextos, y un metaanálisis

Se han publicado recientemente 3 estudios de significación que han explorado el empleo de inhibidores del cotransporte sodio glucosa 2 o gliflozinas, y un metaanálisis que involucra a uno de estos estudios y otro que conocimos hace un año. Cada uno de ellos tiene información relevante que promete influir en la toma de decisiones en pacientes afectados por patologías prevalentes y de fuerte impacto pronóstico.

Estudio VERTIS CV

Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-35.

En el reciente congreso de la ADA, se conocieron los resultados del estudio VERTIS CV, con ertugliflozina. Este estudio incluyó pacientes con diabetes tipo 2, con HbA1c entre 7% y 10,5%, con enfermedad aterosclerótica establecida. Con este estudio se planteó una situación poco frecuente. Hubo un protocolo original, que incluyó aproximadamente 4000 pacientes, y finalizó la inclusión en 2013. Fue, como se estilaba en la época, un estudio de no inferioridad. Tras conocerse los resultados del estudio EMPAREG Outcomes, que demostró la superioridad de empagliflozina sobre placebo en pacientes con diabetes tipo 2, con reducción de la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM), la mortalidad cardiovascular y la mortalidad de todas las causas, se planteó una enmienda del estudio VERTIS. Se llevó el número de pacientes al doble y se planteó una hipótesis de superioridad para eventos cardiovasculares y renales. El estudio excluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca en CF IV, o con filtrado glomerular <30 mL/min/1,73 m². Fue un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, guiado por eventos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a placebo, ertugliflozina en dosis de 5 mg diarios o 15 mg diarios, en relación 1:1:1. El punto final primario fue la incidencia de EACM: un compuesto de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal y accidente cerebrovascular (ACV) no fatal. Fueron puntos finales secundarios un compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular y un compuesto de muerte renal, trasplante, diálisis o duplicación de creatinina. El análisis de los EACM fue

de no inferioridad, con un margen del 30%, tomando en cuenta a todos los pacientes que hubieran tomado al menos una dosis. El análisis de los puntos finales secundarios fue de superioridad y por intención de tratar. De 14 607 pacientes inicialmente considerados, fueron finalmente asignados aleatoriamente y analizados 8246. La duración media del seguimiento fue de 3,5 años; el 88% de los pacientes completó el estudio y el 27,9% de los pacientes de grupo placebo abandonó el tratamiento, frente al 23,5% de los pacientes en la rama ertugliflozina.

La edad media fue 64 años, el 70% eran hombres. La duración media de la diabetes fue 13 años, y la media de HbA1c 8,2%; la media de filtrado glomerular 76 mL/min/1,73 m²; el 22% tenía filtrado <60 mL/min/1,73 m². Un 76% tenía antecedente de enfermedad coronaria, un 58% de cirugía de revascularización, un 25% de insuficiencia cardíaca. Como en los otros estudios casi el 80% estaba medicado con metformina y casi la mitad de los pacientes con insulina. Al cabo de 18 semanas se verificó una reducción de HbA1c de 0,5%; al cabo de 1 año una reducción de peso promedio entre las dos dosis de 2,6 kg y de tensión arterial sistólica de 3 mmHg. La incidencia del punto final primario fue de 11,9% en ambas ramas (HR 0,97; IC 95% 0,85-1,11, $p < 0,0001$ para no inferioridad). El HR fue 0,91, IC 95% 0,77-1,07 para la dosis de 5 mg y 1,04, IC 95% 0,89-1,21 para la dosis de 15 mg. No hubo diferencia significativa para ninguno de los componentes del punto final primario, con HR 0,92, IC 95% 0,85-1,11 para la muerte cardiovascular. No hubo diferencia significativa en análisis de subgrupos. Tampoco hubo diferencia significativa para el punto final muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca; la incidencia fue 8,1% con ertugliflozina y 9,1% con placebo, con un HR de 0,88, IC 95% 0,75-1,03, $p = 0,11$. En análisis de subgrupos se beneficiaron los tratados con diuréticos respecto de aquellos que no recibían esa medicación. Hubo sí diferencia significativa en la hospitalización por insuficiencia cardíaca: 2,5% vs. 3,6% (HR 0,70, IC 95% 0,54-0,90, $p = 0,006$). Hubo tendencia a reducción de la incidencia del punto final renal: HR 0,81, IC 95% 0,63-1,04. La incidencia de eventos adversos fue similar con droga y placebo, con exceso de infecciones urinarias (12% vs. 10%), infecciones genitales micóticas en hombres y mujeres, pero sin diferencia en la incidencia de hipoglucemia, amputación o fractura.

Estudio EMPEROR Reduced

Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. **N Engl J Med.** 2020;383(15):1413-24.

El siguiente estudio al que nos vamos a referir es el estudio EMPEROR Reduced. Incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca, con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\leq 40\%$, en clase funcional II-IV, bajo tratamiento médico óptimo. Debían tener un filtrado glomerular ≥ 20 mL/min/1,73 m². Para asegurar la inclusión de pacientes con insuficiencia cardíaca suficientemente grave se estableció un requerimiento de NT pro-BNP ≥ 600 pg/mL en aquellos con FEVI $\leq 30\%$; ≥ 1000 pg/mL si la FEVI se encontraba entre el 31% y el 35%, y uno ≥ 2500 pg/mL si la FEVI se encontraba entre el 35% y el 40%. SE pudo incluir también pacientes con FEVI $> 30\%$ que, no teniendo el valor requerido de NT pro-BNP, tenían una internación por insuficiencia cardíaca en el año previo. En el caso de presentar fibrilación auricular, se exigió para cada categoría de FEVI el doble de NT pro-BNP que en ritmo sinusal. Tras un período de cribaje de 4 a 28 días, los pacientes que cumplían con los criterios de ingreso fueron adjudicados en forma doble ciego a empagliflozina en dosis de 10 mg. diarios o placebo.

El punto final primario del estudio fue un compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Fueron puntos finales secundarios el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la tasa de declinación del filtrado glomerular. Para calcular la cantidad de pacientes por incluir se asumió una incidencia anual del punto final primario de 15% en la rama placebo, un poder del 90%, un valor de *p* a dos colas de 0,05 y una reducción en el punto final primario del orden del 20%. Se estableció que 2850 pacientes serían en principio suficientes, pero que si la incidencia de eventos era más lenta que lo esperado se podía incrementar el número hasta 4000. Fueron incluidos 3730 pacientes. La edad media fue 67 años, el 76% eran hombres. El 49,8% de los pacientes tenía diabetes, la etiología fue isquémica en el 51,8%. El 75% estaba en clase funcional II, y el 24,4% en clase funcional III. Un 31% había estado hospitalizado por insuficiencia cardíaca en el año previo a la inclusión. La media de FEVI fue 27,5% y la mediana de NT pro-BNP de aproximadamente 1900 pg/mL. La media de filtrado glomerular basal fue de 62 mL/min/1,73 m². Eran pacientes excelentemente tratados: el 94,7% con betabloqueantes, el 69,7% con inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina y un 19,5% adicional con sacubitril valsartán, un 71,3% con antialdosterónicos. El 31,4% tenía colocado un cardiodefibrilador y un 11,8% un resincronizador.

El seguimiento medio fue de 16 meses. Durante el mismo la incidencia anual del punto final primario fue

15,8% en la rama empagliflozina y 21% en el placebo (HR 0,75; IC 95% 0,65-0,86, *p* <0,001). Hubo una reducción significativa de las hospitalizaciones por IC (10,7 vs. 15,5% anual; HR 0,70, IC 95% 0,58-0,85). Hubo diferencia significativa en la declinación anual de la tasa de filtrado glomerular, mayor en el placebo que en la rama tratamiento activo: 1,73 mL/min/1,73 m², IC 95% 1,10-2,37 mL/min/1,73 m². Hubo una reducción de un punto final renal compuesto (caída sostenida del filtrado glomerular de 40% o más, o un valor sostenido de filtrado < 15 mL/min/1,73 m² en aquellos con filtrado inicial ≥ 30 mL/min/1,73 m², o < 10 mL/min/1,73 m² en aquellos con filtrado inicial < 30 mL/min/1,73 m², o necesidad de diálisis crónica o trasplante renal) de 3,1% en la rama placebo a 1,6% en la rama empagliflozina, HR 0,5, IC 95% 0,32-0,77.

En este estudio no se demostró reducción significativa de la mortalidad cardiovascular (7,6% vs. 8,1% anual; HR 0,92, IC 95% 0,75-1,12) ni de la mortalidad de todas las causas (10,1% vs. 10,7% anual; HR 0,92, IC 95% 0,77-1,10). Durante el estudio se verificó con el tratamiento en comparación con el placebo una reducción anual de 0,16% en la Hb A1c, 0,82 kg en el peso, y 0,7 mmHg en la tensión arterial sistólica. En cambio, se vio un aumento de 2,36 puntos en el hematocrito.

El metaanálisis de DAPA HF y EMPEROR Reduced

Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. **Lancet.** 2020;396(10254):819-29.

Recordemos que en el estudio DAPA HF, en pacientes con FEVI $\leq 40\%$, se había demostrado con dapagliflozina reducción de la mortalidad cardiovascular (6,5% vs. 7,9% anual; HR 0,82, IC 95% 0,69-0,98) y de la mortalidad de todas las causas (7,9% vs. 9,5% anual; HR 0,83, IC 95% 0,71-0,97). Esta diferencia con EMPEROR Reduced motivó una serie de especulaciones. Al día siguiente de conocerse los resultados de EMPEROR Reduced se publicó un metaanálisis que considera ambos estudios con gliflozinas en el contexto de la insuficiencia cardíaca con FEVI deteriorada: el que acabamos de comentar y DAPA HF.

Los pacientes de ambos estudios fueron similares en la edad, la distribución por sexo, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial basales. No hubo tampoco una diferencia que estimemos significativa desde el punto de vista clínico en la prevalencia de fibrilación auricular, etiología isquémica o diabetes. Los pacientes de EMPEROR Reduced presentaron valores más bajos de FEVI y mayores de NT pro-BNP (casi 4 puntos menos de FEVI, y 450 pg/mL más de NT pro-BNP, lo que refleja los criterios de inclusión del estudio). El filtrado glomerular fue ligeramente peor (media de 62 mL/min vs 66 mL/min en DAPA HF). En con-

traposición, hubo mayor prevalencia de pacientes en CF III en el estudio DAPA HF (31% vs. 24%), lo cual revela la falta de correspondencia perfecta entre los síntomas y las determinaciones de imágenes o bioquímicas. Ambos estudios coincidieron en el excelente tratamiento de la insuficiencia cardíaca, con alto uso de antialdosterónicos y betabloqueantes. Hubo mayor utilización de sacubitril valsartán y terapia eléctrica (cardiofibrilador y resincronizador) en los pacientes de EMPEROR Reduced.

En el estudio EMPEROR Reduced la incidencia anual en el grupo placebo del punto final muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca fue mayor que en DAPA HF: 21% vs. 15,3%. La diferencia radicó fundamentalmente en la mayor incidencia de hospitalizaciones: 15,5% vs. 9,8% anual, mientras que la mortalidad cardiovascular anual en ambos estudios fue prácticamente idéntica: 8,1% vs. 7,9%, y la mortalidad de todas las causas apenas mayor: 10,7% vs. 9,5%.

En lo que hace a la mortalidad de todas las causas, el metaanálisis descartó heterogeneidad entre ambos HR; la medida sumaria de efecto considerando ambos estudios es un HR de 0,87 (IC 95% 0,77-0,98). Es decir que podemos estimar una reducción global de la mortalidad total del orden del 13% (IC 95% 2%-23%). En lo que hace a la mortalidad cardiovascular, se dio una situación análoga, con un HR sumario de 0,86 (IC 95% 0,76-0,98). Los efectos sobre la internación por insuficiencia cardíaca fueron similares en ambos estudios, y por ello la estimación del efecto global es esperable: una reducción del 31% (IC 95% 22%-38%). Finalmente, debe recordarse que en DAPA HF no se había demostrado reducción de un punto final renal ligeramente diferente al de EMPEROR Reduced (en este caso, caída de filtrado glomerular de 50% o más, o un valor sostenido de filtrado <15 mL/min/1,73 m² o necesidad de diálisis crónica o trasplante renal): HR 0,71; IC 95% 0,44-1,16. El metaanálisis planteó nuevamente falta de heterogeneidad entre los resultados de ambos estudios, con un HR global de 0,62 (IC 95% 0,43-0,90).

Estudio DAPA CKD

Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.

Por último, presentamos el estudio DAPA CKD. Incluyó pacientes de al menos 18 años, con diabetes o sin esta, con un filtrado glomerular estimado entre 25 y 75 mL/min/1,73 m², y un índice albúmina creatinina entre 200 mg/g y 5000 mg/g. Debían estar medicados con algún inhibidor o antagonista del sistema renina angiotensina en dosis máxima tolerada. Fueron excluidos los pacientes con diabetes tipo I, riñón poliquístico, insuficiencia cardíaca en CF IV, y aquellos con eventos

vasculares o revascularización en los últimos 2 meses. Se estableció que los pacientes con filtrado glomerular estimado entre 60 y 75 mL/min/1,73 m² no debían constituir más del 10% de los incluidos.

Los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente y en forma doble ciego a dapagliflozina 10 mg día o placebo. El punto final primario del estudio fue un compuesto de: a) caída del filtrado glomerular estimado $\geq 50\%$; b) insuficiencia renal terminal definida como un filtrado <15 mL/min/1,73 m², sostenido durante al menos 28 d, necesidad de diálisis por al menos 20 d o trasplante renal; c) muerte de origen cardiovascular o renal. Fueron puntos finales secundarios un punto final renal, compuesto por los ya citados, excepto la muerte cardiovascular; un compuesto de muerte cardiovascular o internación por insuficiencia cardíaca; y la muerte de cualquier causa. El tamaño de muestra fue definido por una incidencia anual esperada del punto final primario de 7,5%, con lo que 681 eventos en al menos 4000 pacientes alcanzarían para demostrar con poder de 90% y un valor de p a 2 colas $<0,05$, una reducción del 22% en el grupo tratado con dapagliflozina. Se definió un análisis interino cuando el 75% de los eventos hubieran ocurrido, y la posibilidad de terminar el estudio en forma anticipada si de demostraba superioridad de la droga sobre el placebo con un valor de p a una cola de 0,001.

En febrero de 2017 se incluyó el primer paciente, y en marzo de este año, cuando habían sido asignados aleatoriamente 4304 pacientes y habían acontecido 408 puntos finales (el 60% de los planeados) el estudio fue suspendido por ser notoria la superioridad de la rama dapagliflozina. La edad media de los pacientes fue 62 años, el 67% eran hombres. Un 67,5% padecía diabetes, el 10,9% insuficiencia cardíaca; la tensión arterial sistólica media fue 137 mmHg. El 97% de los pacientes estaba tratado con inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina. El filtrado glomerular estimado promedio era 43 mL/min/1,73 m², y la mediana de índice albúmina creatinina de 950 mg/g.

La incidencia del punto final primario fue 9,2% en la rama dapagliflozina y 14,5% en la rama placebo (HR 0,61; IC 95% 0,51-0,72, $p = 0,00000028$). Hubo una reducción muy significativa de la caída del filtrado glomerular estimado $\geq 50\%$ (HR 0,53; IC 95% 0,42-0,67) y de la incidencia de insuficiencia renal terminal (HR 0,64; IC 95% 0,50-0,82), tanto por caída de la incidencia de filtrado <15 mL/min/1,73 m², sostenido durante al menos 28 d (HR 0,67; IC 95% 0,51-0,88) como por la necesidad de diálisis por al menos 20 d (HR 0,66; IC 95% 0,48-0,90). La media de caída de filtrado glomerular anual fue de 2,86 mL/min/1,73 m² en la rama dapagliflozina y 3,79 mL/min/1,73 m² en el placebo, una diferencia anual de 0,93 mL/min/1,73 m² (IC 95% 0,61-1,25 mL/min/1,73 m²).

Hubo reducción importante del punto final renal (6,6% vs 11,3%, HR 0,56; IC 95% 0,45-0,68, $p = 0,00000018$); del compuesto de muerte cardiovascular e insuficiencia cardíaca (4,6% vs. 6,4%, HR 0,71; IC 95% 0,55-0,92, $p = 0,0089$) y de la muerte de todas las causas (4,7% vs. 6,8%, HR 0,69; IC 95% 0,53-0,88, $p = 0,0035$).

En análisis de subgrupos no hubo diferencias de acuerdo con la edad, sexo, diabetes, filtrado glomerular o índice albúmina creatinina. Pareció sí ser mayor el efecto en aquellos con tensión arterial sistólica <130 mm Hg que en aquellos con valores superiores. La incidencia de eventos adversos serios fue menor en la rama dapagliflozina que en el placebo (29,5% vs. 33,9%, $p = 0,0016$). También difirió la incidencia de hipoglucemia de significación (0,7% vs. 1,3%, $p = 0,03$).

Los tres estudios presentados se refieren al empleo de gliflozinas en patologías fuertemente vinculadas por la fisiopatología y la historia natural: la diabetes, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal. En este sentido, pueden ser vistos como acercamientos a diferentes aristas de un problema común. Cada uno de ellos merece algunos comentarios en particular.

El estudio VERTIS CV se inscribe en la tradición de los estudios con gliflozinas en el contexto de la diabetes tipo 2 que conocimos en el último lustro: EMPAREG Outcomes con empagliflozina, CANVAS y CREDENCE con canagliflozina, DECLARE con dapagliflozina. Al igual que ellos, se plantea inicialmente un objetivo de no inferioridad respecto del placebo. Al igual que ellos, cumple en demostrarlo. Pero a diferencia de los estudios anteriores no alcanza a demostrar una reducción significativa de la mortalidad total y la de origen cardiovascular (como EMPAREG Outcomes), de la incidencia de EACM (como EMPAREG Outcomes, CANVAS y CREDENCE), de la incidencia de un punto final combinado de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca (como DECLARE y CREDENCE) ni de la progresión del daño renal (como en los cuatro estudios citados). Pese a ello, un metaanálisis de los 5 estudios no señala heterogeneidad manifiesta en los resultados: la ertugliflozina puede aspirar a compartir el sitio con sus congéneres, aunque a simple vista luzca no tan eficaz. Y es interesante señalar que el perfil de la población incluida en VERTIS CV lo acerca notablemente al de EMPAREG Outcomes. Veamos, son similares la edad media (63 años en EMPAREG Outcomes vs. 64 años en VERTIS CV), la proporción de hombres (72% vs. 70%), la media de HbA1c (8,06% vs. 8,2%), el filtrado glomerular (74 mL/min/1,73 m² vs. 76 mL/min/1,73 m²), la prevalencia de enfermedad aterosclerótica (100% en ambos casos), la prevalencia de enfermedad coronaria (75% vs. 76%), la de enfermedad vascular periférica (24% vs. 18%) y el antecedente de accidente cerebrovascular (23% vs. 20%). En EMPAREG Outcomes la prevalencia de

insuficiencia cardíaca es 10%, 24% en VERTIS CV, la única diferencia que luce marcada. Tampoco difiere el tratamiento para la diabetes, con porcentajes similares de uso de metformina, sulfonilureas e insulina. Si hasta la incidencia anual de EACM en los grupos placebo de ambos estudios son parecidos: 4,39% en EMPAREG Outcomes, 4,03% en VERTIS CV. ¿Por qué hacemos hincapié en estas semejanzas? Porque en estos últimos años, a la hora de explicar por qué el efecto sobre EACM y mortalidad cardiovascular y total fue mayor y significativo en EMPAREG Outcomes que en CANVAS o DECLARE, se solía decir que, por ser el perfil de los pacientes de EMPAREG Outcomes de mayor gravedad y compromiso que el de los otros estudios, era más fácil demostrar la reducción de puntos finales más duros. Los resultados de VERTIS CV vienen a desarmar esta explicación. En poblaciones de características basales y evolución similar, la empagliflozina en EMPAREG Outcomes demuestra superioridad evidente, mientras que la ertugliflozina en VERTIS CV debe conformarse con la no inferioridad. Es claro que hay razones que se nos escapan, más allá de la sospecha de diferente efectividad de ambas drogas, por razones que los farmacólogos podrían tal vez explicar mejor. Hay sí un punto final en el que la ertugliflozina consigue efectos similares a las otras gliflozinas: es la reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Frente a la heterogeneidad de estos agentes en otros puntos finales, el efecto sobre la insuficiencia cardíaca es claro y homogéneo, como si fuera, sin dudar, el verdadero "efecto de clase". Y esto nos lleva a considerar los resultados del estudio EMPEROR Reduced.

El estudio EMPEROR Reduced confirma el efecto beneficioso de las gliflozinas en el contexto de la insuficiencia cardíaca con FEVI reducida. Confirma la capacidad de estos agentes para reducir el punto final muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca, ya demostrada en el estudio DAPA HF. Va algo más allá que DAPA HF al demostrar en forma significativa la capacidad de estos agentes para retardar la progresión de la declinación de la función renal; queda aparentemente en deuda por no evidenciar reducción significativa de la mortalidad. Tal como señalamos, ello dio lugar a que se esbozaran explicaciones diversas, que aluden a diferencias en las drogas, poblaciones, tiempo de seguimiento, etc.

Para empezar, vale destacar que los criterios de inclusión de EMPEROR Reduced permitían suponer a priori una población más comprometida que la de DAPA HF, simplemente por el hecho de exigir valores más elevados de NT pro-BNP a medida que la FEVI se acercaba a 40%, a diferencia de DAPA HF que admitió el mismo valor de NT pro-BNP en todo el rango de FEVI. Y, de hecho, el objetivo se cumplió: FEVI más baja, NT pro-BNP más alto que en el estudio con dapagliflozina. Y, sin embargo..., menos pacientes en

CF III, y la misma mortalidad cardiovascular anual en la rama placebo en ambos estudios. No podemos, entonces, dejar de considerar el mejor tratamiento basal de los pacientes de *EMPEROR Reduced*: casi el doble de sacubitril valsartán, mayor uso de terapia eléctrica, pueden contribuir a explicar un pronóstico similar a pesar de su mayor gravedad. En el campo de la especulación podemos también suponer que en el curso de las internaciones por insuficiencia cardíaca (casi el 15% anual en el grupo placebo, frente al 10% en *DAPA HF*) el tratamiento puede haber mejorado aún más, con cruce de inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina a sacubitril valsartán y adopción de otras medidas que contribuyeran a mejorar el pronóstico cercano.

¿Pueden los resultados de *DAPA HF* y *EMPEROR Reduced* leerse como descriptores de realidades distintas? ¿Puede entenderse que una de las drogas baja la mortalidad y la otra no en el contexto de la IC con FEVI reducida? Claramente, no. Recordemos los HR y su IC 95% para mortalidad total en ambos estudios: 0,83 (IC 95% 0,71-0,97) en *DAPA HF*, 0,92 (0,77-1,10) en *EMPEROR reduced*. Los IC 95% de ambos estudios se superponen, hasta el punto en que el HR de cada estudio está incluido en el IC 95% del otro. Esto solo basta para entender ausencia de diferencia. El metaanálisis confirma la falta de heterogeneidad y postula una medida de efecto común. No adherimos a la idea de que fue el seguimiento más corto el responsable de la diferencia entre ambos estudios: la brecha fue de solo 2 meses (16 vs. 18), que no parece tiempo suficiente para cambiar significativamente la dirección de la evidencia. En cambio, preferimos pensar que es muy posible que, en una población mejor tratada, el efecto de un nuevo tratamiento requiera más tiempo y más pacientes para manifestarse. En conclusión, *DAPA HF* y *EMPEROR Reduced* pueden verse como dos manifestaciones de una nueva realidad, en que las gliflozinas son drogas que se suman al arsenal de drogas capaces de mejorar sensiblemente la suerte de los pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida. Así lo entienden las recomendaciones conjuntas SAC FAC recientemente publicadas.

Llegamos al estudio *DAPA CKD*, al que entendemos como la verdadera novedad entre los estudios que hemos analizado. *VERTIS CV* y *EMPEROR Reduced* confirman cosas que ya sabíamos, en el campo de la diabetes y la insuficiencia cardíaca. El estudio *DAPA CKD* es novedoso como en su momento fue *DAPA HF*: este último vino a expandir el campo de acción de las gliflozinas a la insuficiencia cardíaca con FEVI baja; el primero hace lo mismo con la insuficiencia renal. Es cierto que en el estudio predominan los pacientes con diabetes, pero un tercio de los participantes no está afectado por esa patología. La evidencia en *DAPA CKD* completa el camino iniciado en estudios previos:

las gliflozinas son nefroprotectoras más allá de la diabetes y de la insuficiencia cardíaca, lo son también en pacientes que ya presentan daño renal, libres de ambas enfermedades. Retardan la progresión de la declinación renal, pero además mejoran el pronóstico vital. ¿Cuáles son los mecanismos presuntamente involucrados en la protección cardiovascular y renal? Muchos y muy variados: la promoción de un estado de “ayuno” intracelular que activa el mecanismo de autofagia que permite restaurar organelas funcionantes y eliminar las dañadas; un desvío metabólico favorable a la oxidación de ácidos grasos y aumento en la producción de cuerpos cetónicos, una fuente energética más conveniente para el miocardio; la reducción de grasa epicárdica, que mejora la función diastólica; el efecto antiinflamatorio con mejoría de la función endotelial y disminución de la fibrosis; reducción de la reabsorción de sodio en el tubo contorneado proximal al bloquear el intercambiador sodio hidrógeno 3 (NH₃), con natriuresis, reducción de la rigidez y la tensión arterial, con disminución preferente de volumen intersticial más que intravascular; bloqueo del intercambiador NH1 en miocardio, con lo que se reduce el ingreso de sodio al interior de la fibra, con disminución de la entrada de calcio y de la activación de cascadas intracelulares que promueven necrosis y apoptosis; restauración del feedback túbulo glomerular, con reducción de la hiperfiltración glomerular por restauración del tono de la arteriola aferente y retardo en la progresión de la nefropatía. Otros mecanismos involucrados en el retardo del daño renal son la mejoría de la hemodinamia, el efecto antiinflamatorio, la reducción de la tensión arterial y del ácido úrico; y el aumento en la producción de eritropoyetina, con incremento del hematocrito.

¿Y por qué decimos “presuntamente”? Porque hasta ahora los estudios mecanísticos no han logrado desentrañar cuál de todos los citados es responsable del fenómeno. Preferimos pensar que, si la muerte es de determinación multivariada, deben también ser múltiples los mecanismos que contribuyen a retardarla. Para el final: no deja de ser apabullante el espectáculo al que asistimos: en 5 años drogas que fueron testeadas bajo el supuesto de la no inferioridad en el campo de la diabetes (nos conformábamos con que no generaran daño cardiovascular significativo y que cumplieran con su rol hipoglucemiante) se transforman en agentes de primera elección en enfermedades que, evidentemente, están mucho más relacionadas de lo que creíamos.

Tener síndrome de Takotsubo no excluye la enfermedad coronaria. Datos de un registro internacional

Napp LC, Cammann VL, Jaguszewski M, Szawan KA, Wischnewsky M, Gili S, et al. Coexistence and outcome of coronary artery disease in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J*. 2020;41(34):3255-68.

El síndrome de Takotsubo resulta clínicamente muchas veces indistinguible de un síndrome coronario agudo. La mayor parte de los pacientes presentan dolor precordial y elevación de troponina, y casi la mitad cursan con elevación del segmento ST en el ECG. Los criterios diagnósticos tradicionales requieren la ausencia de coronariopatía obstructiva, y por ello el diagnóstico de certeza pasa por la realización de una cinecoronariografía. Cuando el trastorno de motilidad en el ecocardiograma o el ventriculograma angiográfico coincide con el territorio de distribución de una arteria coronaria, se excluye el diagnóstico de Takotsubo. La realización rutinaria de coronariografía para certificar el diagnóstico ha hecho evidente que una proporción no despreciable de pacientes con el síndrome presenta enfermedad coronaria acompañante. Un análisis reciente del registro internacional de Takotsubo (que incluye 40 centros de 12 países) contribuye a poner cifras a esta coexistencia. Este registro incorpora pacientes en forma prospectiva y retrospectiva, con base en datos clínicos, del ECG, laboratorio e imágenes.

Fueron considerados en este análisis 1016 pacientes a quienes se les realizó angiografía y ventriculograma angiográficos que pudieran ser analizados. Su edad media fue 68 años y casi el 91% eran mujeres. Al momento del diagnóstico el 78% tenían dolor precordial y el 42,6% elevación del segmento ST. En el 58,6% de los casos el trastorno de motilidad fue apical, y en el resto presentó otra localización (medio ventricular, basal o focal). La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) promedio fue 41,4%. El 35,7% de los pacientes no presentó enfermedad coronaria; el 41,3% evidenció coronariopatía no obstructiva, y el 23% restante ($n = 234$), enfermedad coronaria obstructiva, definida como lesiones $\geq 50\%$. Comparados con el resto, los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva eran más añosos, más frecuentemente hombres y con mayor prevalencia de factores de riesgo coronario. No hubo diferencias entre los 3 grupos en la frecuencia de dolor precordial o los parámetros hemodinámicos. Aunque de poca magnitud, se demostró diferencia en la FEVI media de acuerdo con la gravedad de la enfermedad coronaria: 42,6% en los pacientes con coronarias normales; 41,5% en los pacientes con coronariopatía no obstructiva, y 39,4% en aquellos con lesiones $\geq 50\%$. Entre estos últimos, las lesiones oscilaron entre el 50% y el 69% en la tercera parte de los casos, y en los dos tercios restantes fueron $\geq 70\%$, incluido un 4,7% con oclusión total. En un tercio de los pacientes con coronariopatía significativa, la enfermedad fue de un solo vaso y, en el resto, de 2 o más vasos. La arteria descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha estuvieron afectadas en el 62%, el 32% y el 43%, respectivamente; en un 4,7%, hubo lesión de tronco de coronaria izquierda y, en un 3,4%, oclusiones totales crónicas. En tres pacientes, se diagnosticó una oclusión aguda.

Los 234 pacientes con enfermedad coronaria significativa fueron apareados por edad y sexo con 234 pacientes de un registro suizo de síndrome coronario agudo (el 52,1% con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, el 40,6% con infarto sin elevación del segmento ST, el resto con angina inestable) para analizar diferencias en variables basales, forma de presentación y evolución. Comparados con los pacientes con síndrome coronario agudo, los pacientes con Takotsubo y enfermedad coronaria presentaron menos frecuentemente dolor precordial (75% vs. 86%) y más frecuentemente disnea (52% vs. 34%); fueron similares la prevalencia de factores de riesgo coronario (excepto por mayor presencia de diabetes entre los pacientes con Takotsubo, 35% vs. 26%) y la frecuencia de elevación del segmento ST (poco más de la mitad de los casos). Tampoco hubo diferencia en la cantidad de casos con inversión de la onda T, pero fue significativamente menor la incidencia de infradesnivel del segmento ST: 7% vs. 31%. En los pacientes con Takotsubo y coronariopatía obstructiva la FEVI fue menor y los valores de péptidos natriuréticos mayores que en su contraparte con síndrome coronario agudo. No hubo diferencia significativa en los valores de troponina, y los valores de CPK fueron algo más altos en los últimos. La incidencia de necesidad de asistencia ventilatoria, *shock* cardiogénico y muerte aumentó con la extensión y gravedad de la enfermedad coronaria en los pacientes con Takotsubo. La necesidad de asistencia ventilatoria fue mayor en los pacientes con Takotsubo y coronariopatía obstructiva que en su contraparte con síndrome coronario agudo. En cambio, no hubo diferencia entre estas dos cohortes en cuanto a la incidencia de *shock* cardiogénico (poco más del 10%) y la mortalidad hospitalaria (cercana al 5%). Entre los pacientes con Takotsubo, considerando todo el espectro, solo la presencia de coronariopatía obstructiva y el desencadenante por una condición física fueron predictores de mortalidad a 30 d en análisis multivariado.

Los datos de este registro confirman que en una proporción no despreciable de pacientes con síndrome de Takotsubo hay enfermedad coronaria acompañante, dato que no debería llamar la atención considerando en este subgrupo la mayor prevalencia de hombres con factores de riesgo vascular. Como es esperable, mayor extensión de enfermedad coronaria implica peor pronóstico. Si hace años la presencia de enfermedad coronaria llevaba a no tener en cuenta el diagnóstico de Takotsubo, ahora la situación parece ser la inversa: el registro revela que muchos pacientes con dicho síndrome y enfermedad coronaria acompañante son dados de alta sin estatinas, como si la presencia de la cardiopatía restara importancia a la coronariopatía subyacente. ¿Qué papel desempeña la enfermedad coronaria en el síndrome de Takotsubo? No queda claro que sea un determinante de su manifestación. De hecho, podemos argüir que

la mayor parte de los pacientes no la presentan; y, por otra parte, es casi siempre una condición estable. Hay sí, casos reportados de síndrome coronario agudo que, como otro cuadro clínico (un accidente cerebrovascular, un cuadro de sepsis o stress quirúrgico), puede generar un Takotsubo; pero son la minoría. La comparación de pacientes con Takotsubo y coronariopatía con pacientes que presentan primariamente un cuadro coronario agudo arroja algunos datos de interés: la magnitud de la elevación de troponina no es un criterio para diferenciarlos; el pronóstico vital es el mismo, pero mayor la necesidad de asistencia respiratoria. Seguimos sin conocer completamente la fisiopatología del Takotsubo; la coexistencia con la enfermedad coronaria multiplica el riesgo y los interrogantes.

Hipertensión arterial en jóvenes: No debe subestimarse su importancia

Luo D, Cheng Y, Zhang H, Ba M, Chen P, Li H, et al. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis. **BMJ**. 2020;370:m3222.

La asociación de la hipertensión arterial con mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares está fuera de toda discusión. Por una lógica cuestión de mayor prevalencia, el grueso de la información al respecto proviene de adultos mayores y ancianos. En los estudios aleatorizados de drogas antihipertensivas la edad de los pacientes incluidos es también en general mayor de 50 años. Es mucho menor el volumen de lo publicado sobre el pronóstico que impone la hipertensión arterial a personas más jóvenes. Por eso es bienvenida la publicación reciente que presentamos, de una revisión sistemática y metaanálisis centrada en dicha relación.

Incluyó solamente estudios observacionales, prospectivos de cohorte, en que hubieran sido incluidas personas entre 18 y 45 años, de las que se tuviera el dato de la presión arterial y la incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Se excluyeron los estudios en que los participantes estuvieran aquejados por otras patologías que ensombrecen el pronóstico y los estudios con pacientes internados. La tensión arterial permitió categorizar a los incluidos en 5 categorías: presión arterial óptima (<120/<80 mm Hg), normal (120-129/80-84 mm Hg), normal alta (130-139/85-89 mm Hg), hipertensión grado 1 (140-159/90-99 mm Hg) e hipertensión grado 2 ($\geq 160/\geq 100$ mmHg). Tras una revisión exhaustiva fueron seleccionados 17 estudios, con 4533292 adultos jóvenes, y un seguimiento promedio de 14,7 años. La incidencia anual de eventos cardiovasculares para los participantes con presión arterial óptima fue de 1,97‰. En comparación con estos, el aumento de las cifras tensionales se asoció a un incremento progresivo del RR de eventos: 1,19 (IC 95% 1,08-1,31) para aquellos con presión normal; 1,35

(IC 95% 1,22-1,49) para aquellos con presión normal alta; 1,92 (IC 95% 1,68-2,19) para aquellos con hipertensión grado 1 y 3,15 (IC 95% 2,31-4,29) para aquellos con hipertensión grado 2. La diferencia de riesgo anual de eventos respecto de la presión arterial óptima varió desde 0,37‰ (IC 95% 0,16-0,61‰) para la presión arterial normal, hasta 4,24‰ (IC 95% 2,58-6,48‰) para la hipertensión grado 2.

La incidencia anual de eventos coronarios específicamente fue de 1,07‰ para los participantes con presión arterial óptima. Los RR para dichos eventos fueron 1,09 para la presión arterial normal; 1,25 para la presión normal alta; 1,65 para la hipertensión grado 1 y 2,27 para la hipertensión grado 2. En el caso del accidente cerebrovascular, la incidencia anual fue 0,94‰ en los participantes con presión arterial óptima, con RR de 1,14, 1,27, 1,89 y 2,87 para las categorías subsiguientes. La incidencia anual de mortalidad de todas las causas fue 3,12‰ para la presión arterial óptima, y el mayor riesgo se hizo evidente para las personas con hipertensión grado 1 (RR 1,42) e hipertensión grado 2 (RR 2,01). Considerando a la tensión arterial como variable continua, el mayor riesgo para eventos coronarios y accidente cerebrovascular se hizo evidente a partir de una tensión arterial sistólica de 120 mmHg y una tensión arterial diastólica de 80 mmHg; el mayor riesgo de mortalidad de todas las causas, a partir de 150-160 mmHg y 80-90 mmHg, respectivamente. La fracción atribuible poblacional del riesgo de eventos cardiovasculares fue calculada en 23,8%, un agregado de un 2,1% para la presión normal, 8,6% para la presión normal alta, y 13% para la hipertensión.

Asistimos a diario a pacientes en edad media de la vida que recuerdan haber tenido registros tensionales elevados muchos años antes, a los que se restó jerarquía. Muchas veces, es el mismo paciente quien abandona el seguimiento; otras tantas es el médico quien no presta atención al hallazgo. Hipertensión de guardapolvo blanco, estado hiperadrenérgico, hiperreactividad emocional son explicaciones a las que se recurre rápidamente. Un mérito indudable de esta revisión sistemática del impacto de la hipertensión en adultos jóvenes es la cantidad de personas observadas y la longitud del seguimiento. Ello permite establecer una relación graduada del riesgo con categorías crecientes de presión arterial. La fracción atribuible poblacional es mayor que para adultos mayores, quizás porque con el paso de los años otras patologías se suman a la hipertensión y disminuyen su importancia relativa como factores responsables de eventos mayores. Entre las limitaciones del análisis debe señalarse la heterogeneidad entre los diferentes estudios considerados. Un análisis más preciso de factores no considerados (dislipemia, hiperglucemia, comorbilidades) podría haberla disminuido. La demostración de un aumento en el riesgo relativo de eventos debe valorarse teniendo en cuenta el riesgo

basal, que es bajo. Por eso, el número necesario a tratar para prevenir un evento cardiovascular es de 552 para la hipertensión grado 1, 236 para la hipertensión grado 2, y se acerca a 1500 para la presión normal alta. Estudios de intervención de grandes proporciones serán necesarios para definir la indicación de tratamiento antihipertensivo en adultos jóvenes; mientras tanto, la búsqueda de etiología en los casos de valores más altos, el consejo dietético y de actividad física desde edad temprana parecen estrategias de rédito seguro.

No alcanza con el índice de masa corporal para valorar el impacto pronóstico de la obesidad

Jayedi A, Soltani S, Zargar MS, Khan TA, Shab-Bidar S. Central fatness and risk of all cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of 72 prospective cohort studies. **BMJ**. 2020;370:m3324.

Tradicionalmente la definición de sobrepeso y obesidad reposa en la determinación del índice de masa corporal (IMC). Conocemos la asociación de ambas condiciones con peor pronóstico cardiovascular y mayor mortalidad, evidenciada en numerosos metaanálisis. Sin embargo, la consideración del IMC como medida de valoración de exceso de tejido adiposo ha recibido numerosas críticas, ya que en realidad esta medida no permite diferenciar el aumento de peso por incremento del tejido graso del debido a aumento de la masa muscular. Por otra parte, tampoco permite discriminar el aumento de tejido graso de localización abdominal y perivisceral (vinculado con aumento de la actividad inflamatoria, estrés oxidativo, disfunción endotelial, mayor riesgo de diabetes, hipertensión, eventos coronarios e insuficiencia cardíaca, eventos neurológicos y disfunción renal) del depósito de grasa glúteo femoral, asociada a mejor pronóstico. Por ello se plantea que otras determinaciones específicas de obesidad central podrían preferirse al IMC a la hora de definir pronóstico. En este sentido, cobra relevancia una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales que arroja datos de interés sobre el particular.

Consideró 72 estudios prospectivos de cohorte, con un total de 2528 297 participantes, 30 estudios de Europa, 22 de Estados Unidos de Norteamérica, 16 de Asia, 2 de Canadá, uno de Brasil y uno de Trinidad y Tobago.

En 50 de ellos se definió la asociación del perímetro de cintura con la mortalidad de todas las causas en el seguimiento. Cada incremento de 10 cm en el perímetro de cintura se asoció a un incremento significativo del 11% en la mortalidad total (HR 1,11, IC 95% 1,08-1,13), 8% en los hombres y 12% en las mujeres. La fuerza de asociación aumentó al ajustar por IMC, llegando el HR a 1,17, IC 95% 1,13-1,22. Tanto en hombres como en mujeres la asociación asumió la forma de curva en J, con el HR más bajo en hombres para un perímetro de cintura de 90 cm, y en mujeres entre 60 y 80 cm. La aso-

ciación fue no significativa por encima de los 60 años.

El perímetro de cadera mostró relación inversa con la mortalidad: cada incremento de 10 cm se asoció a un HR de 0,90 (IC 95% 0,81-0,99). La asociación inversa fue más fuerte al ajustar por IMC y perímetro de cintura (HR 0,78); en cambio, al no considerar estos factores cambió la fuerza de la asociación (HR 1,04, IC 95% 1,02-1,06).

En 30 estudios, se analizó la relación del índice cintura cadera con la mortalidad. Considerando que el aumento del perímetro de cintura y la caída de la circunferencia de cadera son parámetros adversos, resulta lógico el hallazgo de peor pronóstico al aumentar el índice cintura cadera, con un riesgo de mortalidad 20% mayor por cada aumento de 0,1 en el índice. La asociación fue más fuerte en las mujeres, y más débil por encima de los 60 años.

La relación entre el índice cintura altura y la mortalidad también fue positiva y directa, con un HR de 1,24 (IC 95% 1,12-1,36) por cada incremento de 0,1 en la relación. Ajustando por el IMC el HR llegó a 1,42. En cambio, la circunferencia del muslo evidenció relación inversa con la mortalidad, con HR de 0,82 (IC 95% 0,75-0,89) por cada 5 cm de incremento. De allí que (como en el caso de la relación cintura cadera) cada incremento de la relación cintura muslo de 0,1 se asoció a un aumento significativo de la mortalidad de un 21%.

Todas las asociaciones citadas fueron más fuertes al ajustarse por el IMC.

Este metaanálisis, valioso por incluir estudios prospectivos de cohorte de distintas localizaciones geográficas y más de dos millones y medio de participantes, resalta la importancia de una valoración más precisa de las condiciones de sobrepeso y obesidad, y revela las debilidades del IMC, que no es una medida específica de obesidad central, la verdaderamente asociada a peor pronóstico. Recordemos, por otra parte, que muchas veces el IMC se determina por interrogatorio al paciente, y todos solemos declarar más altura y menos peso que el real. En este sentido, el perímetro de cintura parece más específico, y de hecho su capacidad pronóstica es independiente del IMC. Pese a ello, existe fuerte correlación entre ambas medidas. Por eso el índice cintura cadera brinda algo más de información: se refiere no solo a la grasa abdominal sino a la glúteo femoral. Y como, a veces, la medición del perímetro de cadera es considerada un procedimiento poco sencillo, la relación perímetro de cintura altura puede ser una alternativa. Nuevamente: es claro que debe tratarse de mediciones reales, no de estimaciones.

Como limitación del análisis debe citarse la marcada heterogeneidad de los estudios. Para cada una de las asociaciones citadas el valor de I^2 fue superior al 70%, excepto la relación de la circunferencia del muslo con el pronóstico, que de cualquier manera presentó un valor de I^2 de 47%. ¿Excluyen sus limitaciones al IMC

como medición de interés y utilidad? Claramente no. Podemos hacer una analogía con la fracción de eyección: sabemos que no es perfecta, pero es una medición accesible a todos. Otro tipo de determinaciones (el strain, por ejemplo) tiene mayor capacidad pronóstica, pero es más difícil de medir. En conclusión: la medición del IMC parece ser condición necesaria pero no suficiente para valorar la obesidad y su relación con la evolución futura.

Utilidad de la ablación por catéteres en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca: un metaanálisis

Chen S, Purerfellner H, Meyer C, Acou WJ, Schratte A, Ling Z, et al. Rhythm control for patients with atrial fibrillation complicated with heart failure in the contemporary era of catheter ablation: a stratified pooled analysis of randomized data. **Eur Heart J.** 2020;41(30):2863-73.

La fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca son condiciones que frecuentemente coexisten. Ambas aumentan su incidencia y prevalencia con la edad, y tienen precursores comunes: la hipertensión arterial, la obesidad y la enfermedad valvular. Cada una de ellas crea condiciones que favorecen la aparición de la otra. La pérdida de patada auricular, una respuesta ventricular rápida e irregular, la disincronía, alteraciones ultraestructurales, el desarrollo de insuficiencia mitral y la activación simpática presentes en la fibrilación auricular favorecen la aparición de insuficiencia cardíaca. Los cambios estructurales, con hipertrofia y dilatación de las cavidades izquierdas, los fenómenos hemodinámicos, el remodelado eléctrico, la activación neurohormonal e inflamatoria propias de la insuficiencia cardíaca crean el sustrato adecuado para la aparición de fibrilación auricular. En el contexto de la insuficiencia cardíaca la prevalencia de fibrilación auricular es mayor a medida que progresa la clase funcional. En numerosos estudios observacionales y aleatorizados en insuficiencia cardíaca los pacientes con fibrilación auricular tienen peor pronóstico.

Una serie de estudios aleatorizados comparó en pacientes con ambas condiciones una estrategia de control de ritmo con una de control de frecuencia. Fueron estudios llevados a cabo antes de 2010: RACE-HF, AFFIRM-HF, AF-CHF, CAFÉ II. Como sabemos, no se pudo demostrar diferencias significativas en la mortalidad o incidencia de eventos embólicos entre ambas estrategias, y de hecho hubo mayor tasa de hospitalización en la rama control de ritmo. La explicación pasa por el empleo de drogas antiarrítmicas en la rama control de ritmo, con la dificultad inherente para lograr un mantenimiento persistente del ritmo sinusal, amén de los efectos adversos por el uso de la medicación, que aumentan en los pacientes con deterioro de función ventricular.

En la última década, la terapia de ablación por catéteres de la fibrilación auricular, sobre todo el aislamiento de las venas pulmonares, ha crecido notablemente. Se han publicado estudios que sugieren mejoría de la función ventricular e, incluso, el estudio CASTLE AF señaló mejoría pronóstica en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) deprimida. Sin embargo, el hecho de tratarse de una población muy seleccionada (solo fue incluido un paciente de cada 10 evaluados) restó impacto a sus conclusiones. Más recientemente conocimos los resultados del estudio CABANA, en el que el análisis por intención de tratar no evidenció ventaja clara para la terapia de ablación, mientras que un análisis por protocolo sostuvo lo contrario. En el estudio CABANA, un 15% de los pacientes tenía insuficiencia cardíaca, y en el análisis de subgrupos el efecto de la intervención no fue significativamente diferente.

Conocemos ahora un metaanálisis que considera todos los estudios llevados a cabo en la última década en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca en los que se comparó la ablación por catéteres de la fibrilación auricular con terapia médica. Considera 6 estudios (entre ellos CASTLE AF) y el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca del estudio CABANA. En total incluye 1112 pacientes, con edad media de 64 años, el 78% hombres, con una duración media de fibrilación auricular de 14 meses, un diámetro medio de aurícula izquierda de 48 mm. y un seguimiento promedio de 2,7 años. Salvo en CABANA, la rama control fue control de frecuencia con medicación; en CABANA control farmacológico de frecuencia o ritmo. No contamos con el dato de la FEVI en CABANA; en los otros 6 estudios fue menor de 35%.

En comparación con el tratamiento médico, la ablación se asoció con menor mortalidad por todas las causas (10,7% vs. 18,9%, OR 0,51, IC95% 0,36-0,74, $p = 0,0003$); menor tasa de rehospitalización (30,6% vs. 47,5%, OR 0,44, IC 95%: 0,26-0,76, $p = 0,003$), y similar tasa de accidente cerebrovascular (2,8% vs. 4,7%, pNS). La mejoría promedio de la FEVI tras el procedimiento fue de casi 7%.

La fibrilación auricular puede, en el contexto de la insuficiencia cardíaca, ser factor o marcador de riesgo. Los pacientes con fibrilación auricular son pacientes más añosos, sintomáticos, con mayor prevalencia de comorbilidades. Así vista, la arritmia es un marcador de mayor riesgo. Pero, por otra parte, sabemos que la fibrilación auricular agrava la insuficiencia cardíaca, aumenta el riesgo de arritmia ventricular, lleva a usar drogas con efecto proarrítmico, aumenta el riesgo de evento embólico. Por todas estas razones puede ser también considerada un factor de riesgo. Si así fuera, eliminarla contribuiría a mejorar el pronóstico. Hasta ahora, el control de ritmo basado en el empleo de drogas no había demostrado ser mejor que el control de

frecuencia. El empleo de terapia invasiva plantea otro panorama: mayor tasa de éxito, y prevención de los efectos adversos de la medicación. Ya varios estudios observacionales han remarcado las bondades de la ablación por catéteres. Pero lógicamente estos estudios del "mundo real" están sujetos a la presencia de confundidores que pueden ser los verdaderos responsables de la mejor evolución. En este sentido, el metaanálisis que presentamos tiene la ventaja de incluir solo estudios aleatorizados. La duda puede sí plantearse sobre la validez externa: son estudios llevados a cabo en centros de referencia, por operadores entrenados, con muy baja tasa de complicaciones. Más allá de la reducción a la mitad en la tasa de mortalidad y hos-

pitalización, merece destacarse la mejoría de la FEVI. Muchas veces entendemos que el deterioro grave de la FEVI es responsable de la presencia de la fibrilación auricular, y que esta es una condición irreversible. El metaanálisis señala que la situación puede ser la inversa: la arritmia condiciona el deterioro de función; su remoción la mejora. Por supuesto que esta estrategia, que mejora el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular grave es aplicable en casos bien seleccionados. Pacientes en los que los operadores no confiaran a priori en una posibilidad razonable de éxito no habrán sido incluidos. Definir adecuadamente los predictores de terapia exitosa parece el próximo desafío.