

## **Congreso de la *European Society of Cardiology***

---

Del 26 al 29 de agosto 2022  
Barcelona, España

<b>Introducción</b> .....	2
<b>Farmacoterapia en infarto de miocardio y enfermedad cardiovascular</b> .....	2
<i>SECURE: beneficios de la utilización de polipíldoras en pacientes con antecedente de infarto de miocardio</i> .....	2
<i>PACIFIC-AMI: asundexián en pacientes con infarto de miocardio sin fibrilación auricular</i> .....	3
<i>TIME: momento de la administración de fármacos antihipertensivos e impacto en los eventos cardiovasculares</i> .....	4
<i>ALL-HEART: alopurinol para pacientes con enfermedad coronaria</i> .....	5
<b>Prevención primaria y secundaria</b> .....	5
<i>DANCAVAS: búsqueda sistemática de enfermedad cardiovascular en pacientes de 65 a 74 años</i> .....	5
<i>FOURIER-OLE: seguimiento a 5 años en pacientes en tratamiento con evolocumab</i> .....	6
<i>PARADISE: combinación de sacubitrilo/valsartán</i> .....	7
<i>PANTHER MTT: terapia antiplaquetaria a largo plazo con aspirina</i> .....	7
<i>Ensayo COVID-PACT: terapia antiplaquetaria en pacientes con COVID-19</i> .....	8
<b>Insuficiencia cardíaca</b> .....	9
<i>ADVOR: beneficios de la utilización de acetazolamida en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda</i> .....	9
<i>Ensayo DELIVER: dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada</i> .....	10
<b>Intervencionismo</b> .....	11
<i>ISCHEMIA-CKD EXTENDED: beneficios de la revascularización en pacientes con enfermedad coronaria crónica e isquemia moderada a grave</i> .....	11
<b>Fibrilación auricular</b> .....	12
<i>INVICTUS: rivaroxabán en pacientes con fibrilación auricular y estenosis mitral reumática</i> .....	12

# Enfermedad cardiovascular: de la prevención al intervencionismo

---

**Dr. Juan Pablo Costabel**

Médico cardiólogo; Jefe de Internación y Unidad Coronaria del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA); miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

## Introducción

El Congreso de la *European Society of Cardiology* (ESC), realizado entre el 25 y el 29 de agosto de 2022 en la ciudad de Barcelona, representó la vuelta a la forma presencial del principal congreso de cardiología a nivel mundial. Una multitud superior a los 20 000 profesionales concurrió a esta cita realizada en esta hermosa ciudad costera de España.

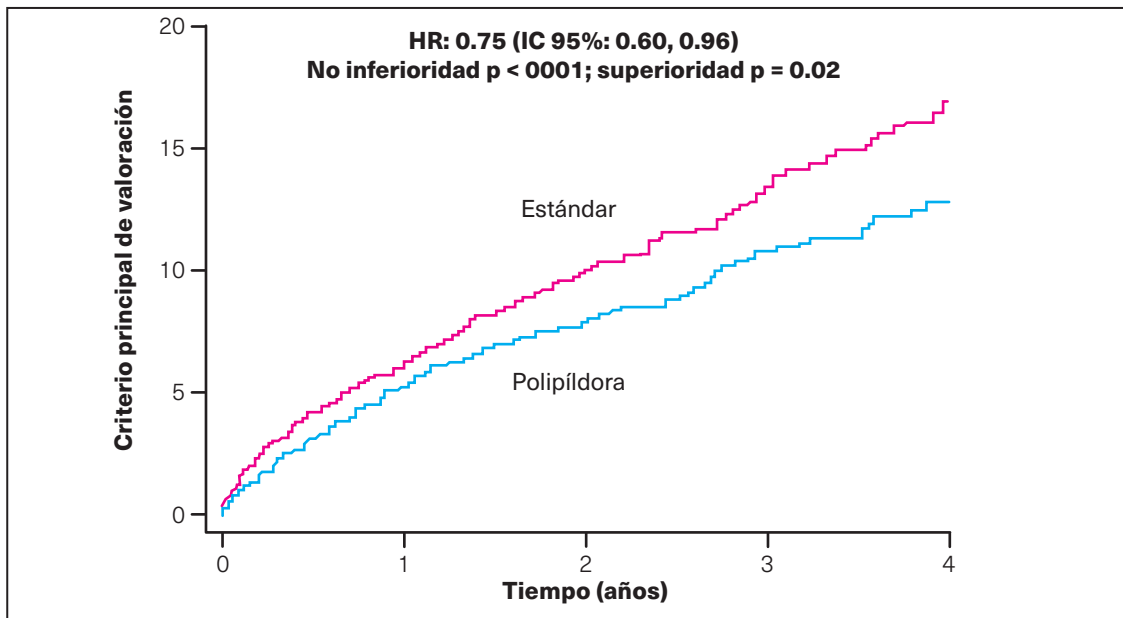
El programa contó con 8 sesiones de *late breaking trials* y más de 100 sesiones satélites, donde se discutieron todos los aspectos de la cardiología moderna. A continuación, les presentamos un resumen de los principales trabajos presentados.

## Farmacoterapia en infarto de miocardio y enfermedad cardiovascular

### *SECURE: beneficios de la utilización de polipíldoras en pacientes con antecedente de infarto de miocardio*

En este ensayo clínico aleatorizado, controlado y en fase III fueron aleatorizados a una estrategia basada en polipíldoras o a la atención habitual, pacientes que habían tenido un infarto de miocardio en los 6 meses anteriores. El tratamiento con la polipíldora consistió en aspirina (100 mg), ramipril (2,5 mg, 5 mg o 10 mg) y atorvastatina (20 mg o 40 mg). El criterio principal de valoración incluyó la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio tipo 1 no fatal, el accidente cerebrovascular isquémico no fatal o la revascularización urgente. El criterio secundario de valoración fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio tipo 1 no fatal o accidente cerebrovascular isquémico no fatal.

Fueron aleatorizados 2499 pacientes, seguidos durante una mediana de 36 meses. Se produjo un evento del criterio principal de valoración en 118 de 1237 pacientes (9,5%) en el grupo de la polipíldora y en 156 de 1229 (12,7%) en el grupo de atención habitual (índice de riesgo: 0,76; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,60 a 0,96;  $p = 0,02$ ). Se produjo un evento del criterio secundario de valoración en 101 pacientes (8,2%) del grupo de la polipíldora y en 144 (11,7%) del grupo de atención habitual (*hazard ratio* [HR]: 0,70; IC 95%: 0,54 a 0,90;  $p = 0,005$ ). Los resultados fueron consistentes entre los subgrupos preespecificados. La adhesión al tratamiento farmacológico, según lo informado por los pacientes, fue mayor en el grupo de la polipíldora que en el grupo de atención habitual. Los eventos adversos fueron similares entre los grupos (Figura 1).



**Figura 1.** Evolución en el seguimiento según el tratamiento recibido.

HR, hazard ratio; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

Fuente: Castellano José M y col. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. N Engl J Med; 387(11):967-977, Sep 2022.

Los autores concluyeron que el tratamiento con una polipíldora que contiene aspirina, ramipril y atorvastatina, en los 6 meses posteriores al infarto de miocardio, resultó en un riesgo significativamente menor de eventos cardiovasculares adversos graves que la atención habitual.

### *PACIFIC-AMI: asundexián en pacientes con infarto de miocardio sin fibrilación auricular*

El asundexián es uno de los anticoagulantes nuevos que inhiben el factor XI. Se estima que la inhibición de este factor podría ejercer el mismo efecto de protección que los inhibidores del factor X, con menos riesgos hemorrágicos. Después de un infarto agudo de miocardio, los pacientes corren el riesgo de presentar eventos isquémicos recurrentes, que incluyen muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y trombosis del stent. La terapia antiplaquetaria con aspirina y un inhibidor de P2Y12 es eficaz para reducir estos eventos, pero aumenta el riesgo de hemorragia y deja riesgo residual significativo. La anticoagulación con warfarina o el inhibidor del factor Xa rivaroxabán, por vía oral, ha demostrado ser eficaz para la reducción de estos eventos; sin embargo, generalmente no se indican debido al mayor riesgo de hemorragia con la anticoagulación por vía oral, además de la terapia antiplaquetaria.

El ensayo en fase II PACIFIC-AMI evaluó la farmacodinámica, la eficacia y la seguridad de 3 dosis de asundexián (10 mg, 20 mg o 50 mg al día) en comparación con placebo en pacientes tratados con terapia antiplaquetaria dual (aspirina y un inhibidor de P2Y12) después de un infarto agudo de miocardio. El ensayo se llevó a cabo en 157 sitios de 14 países.

Luego de los 5 días del infarto de miocardio, 1601 pacientes de 45 años o más fueron asignados al azar a 10 mg, 20 mg o 50 mg de asundexián o placebo. El estudio contó con aproximadamente 400 pacientes en cada grupo. La mediana de edad de los participantes fue de 68 años; el 23% eran mujeres. Un 51% tenía infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Casi todos los pacientes (99%) fueron sometidos a una intervención coronaria percutánea

como tratamiento para el infarto de miocardio. Más pacientes fueron tratados con prasugrel o ticagrelor (80%) que con clopidogrel (20%) como inhibidor de P2Y12.

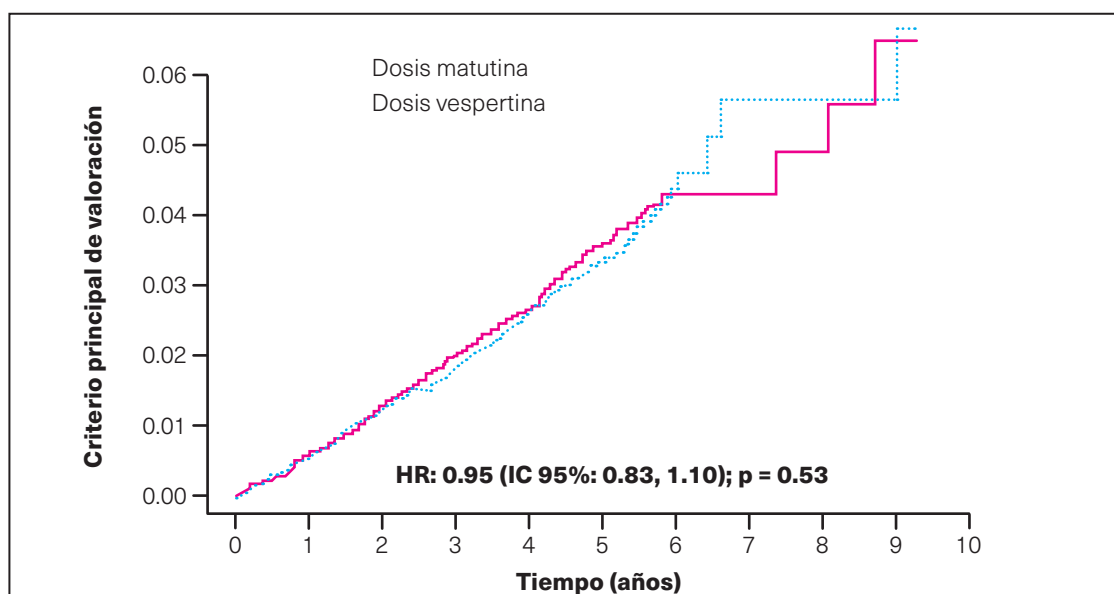
Los pacientes fueron tratados entre 6 y 12 meses. La mediana de seguimiento, a partir de la primera dosis, fue de 368 días. El criterio principal de valoración fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o trombosis del stent, en tanto que el criterio de seguridad fue la combinación de hemorragia 2, 3 o 5 del *Bleeding Academic Research Consortium*. Todos los eventos clínicos se adjudicaron mediante un proceso centralizado de clasificación.

El asundexián produjo una reducción relacionada con la dosis en la inhibición del factor XIa: la dosis de 50 mg produjo una inhibición de más del 90% del factor XIa. El criterio principal de valoración se produjo en 27 (6.8%), 24 (6.0%) y 22 (5.5%) pacientes de los grupos de 10 mg, 20 mg y 50 mg de asundexián, respectivamente, y en 22 (5.5%) pacientes del grupo placebo. El criterio de seguridad se produjo en 30 (7.6%), 32 (8.1%) y 42 (10.5%) pacientes de los grupos de asundexián, en ese orden, y en 36 (9.0%) pacientes del grupo placebo.

En este estudio en fase II no se observó el aumento significativo de las hemorragias con el tratamiento con asundexián, en cualquiera de sus dosis o en comparación con placebo. Tampoco se verificó una reducción significativa en los eventos isquémicos con asundexián, aunque el ensayo no se diseñó para detectar una reducción clínicamente significativa en estos eventos. Los resultados sugieren que asundexián, en dosis de 50 mg diarios, inhibirá el factor XIa y, potencialmente, sin un aumento pronunciado en las hemorragias. Los resultados son promisorios para continuar con un ensayo en fase III para demostrar si los eventos trombóticos pueden reducirse.

### *TIME: momento de la administración de fármacos antihipertensivos e impacto en los eventos cardiovasculares*

El ensayo realizado en el Reino Unido aleatorizó a más de 21 000 pacientes para que recibieran su medicación habitual para la presión arterial por la mañana o por la noche. La



**Figura 2.** Impacto en el punto final primario de la administración diurna o nocturna.

HR, hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Fuente: Presentado en el Congreso ESC 2022. <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2022/08/25/03/27/TIME>

edad promedio de los pacientes fue de 65 años; el 58% eran hombres y el 98%, blancos. La mediana de seguimiento fue de 5.2 años. Los resultados hallaron que el criterio principal de valoración (un compuesto de hospitalización por infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte vascular) se produjo en 362 participantes (3.4%) en el grupo de dosificación vespertina y en 390 pacientes (3.7%) en el grupo de dosificación matutina. Los investigadores destacaron que los resultados no variaron en los análisis por subgrupos preespecificados y parecen contradecir los hallazgos previos, que sugerían un beneficio cardiovascular de la dosificación nocturna (Figura 2).

### *ALL-HEART: alopurinol para pacientes con enfermedad coronaria*

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa que reduce el ácido úrico y se usa en el tratamiento de los pacientes con gota. En estudios previos se ha demostrado que el fármaco también ejerce beneficios cardiovasculares, aparentemente mediante el aumento del tiempo de ejercicio y la mejora de los síntomas en pacientes con síndrome coronario crónico.

El estudio ALL-HEART investigó si la terapia con alopurinol redujo los eventos cardiovasculares graves en el seguimiento. Este ensayo incluyó pacientes de más de 60 años, con cardiopatía isquémica, sin antecedentes de gota. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir alopurinol titulado hasta una dosis de 600 mg diarios más la atención habitual o la atención habitual sola. La edad promedio de los participantes fue de 72 años; el 76% eran hombres. El criterio principal de valoración fue un compuesto de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte cardiovascular. La población modificada del análisis por intención de tratar incluyó a 5721 pacientes aleatorizados: 2853 recibieron alopurinol y 2868, la atención habitual. El seguimiento medio fue de 4.8 años. No hubo diferencias entre los grupos en el criterio principal de valoración, que se produjo en 314 (11.0%) participantes del grupo de alopurinol y en 325 (11.3%) del grupo de atención habitual (2.37 eventos por 100 pacientes/año) (HR: 1.04; IC 95%: 0.89 a 1.21;  $p = 0.65$ ). Tampoco hubo diferencias entre los grupos en ninguno de los criterios secundarios individuales. Un total de 288 (10.1%) pacientes del grupo de alopurinol murió, en comparación con 303 (10.6%) sujetos del grupo de atención habitual ( $p = 0.77$ ).

Los autores concluyeron que el alopurinol no demostró beneficios en la reducción de los eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario crónico.

## **Prevención primaria y secundaria**

### *DANCAVAS: búsqueda sistemática de enfermedad cardiovascular en pacientes de 65 a 74 años*

El DANCAVAS se trató de un estudio controlado y aleatorizado en el que participaron hombres de 65 a 74 años provenientes de 15 municipios daneses. Los participantes fueron asignados al azar, en una proporción 1:2, a una evaluación (el grupo invitado) o no (grupo control) para detectar enfermedad cardiovascular subclínica.

La detección incluyó un puntaje de calcio y la detección de aneurismas por tomografía, electrocardiograma para detectar fibrilación auricular, mediciones de la presión arterial con índice de tobillo-brazo para verificar enfermedad arterial periférica e hipertensión y la obtención de una muestra de sangre para detectar diabetes mellitus e hipercolesterolemia. El criterio principal de valoración evaluado fue la muerte por cualquier causa. El grupo control continuó los estudios sugeridos por sus médicos tratantes. Fueron aleatorizados 46 611 participantes: 16 736 hombres en el grupo invitado y 29 790 en el grupo control; el 62.6% del grupo invitado fue sometido a la detección sistemática.

El análisis por intención de tratar, después de una mediana de seguimiento de 5.6 años, mostró que 2106 hombres (12.6%) del grupo de intervención y 3915 hombres (13.1%) del grupo control habían muerto (HR: 0.95; IC 95%: 0.90 a 1.00; p = 0.06). Los HR para accidente cerebrovascular fueron de 0.93 (IC 95%: 0.86 a 0.9); para infarto de miocardio, 0.91 (IC 95%: 0.81 a 1.03); para disección aórtica, 0.95 (IC 95%: 0.61 a 1.49) y para rotura aórtica, de 0.81 (IC 95%: 0.49 a 1.35).

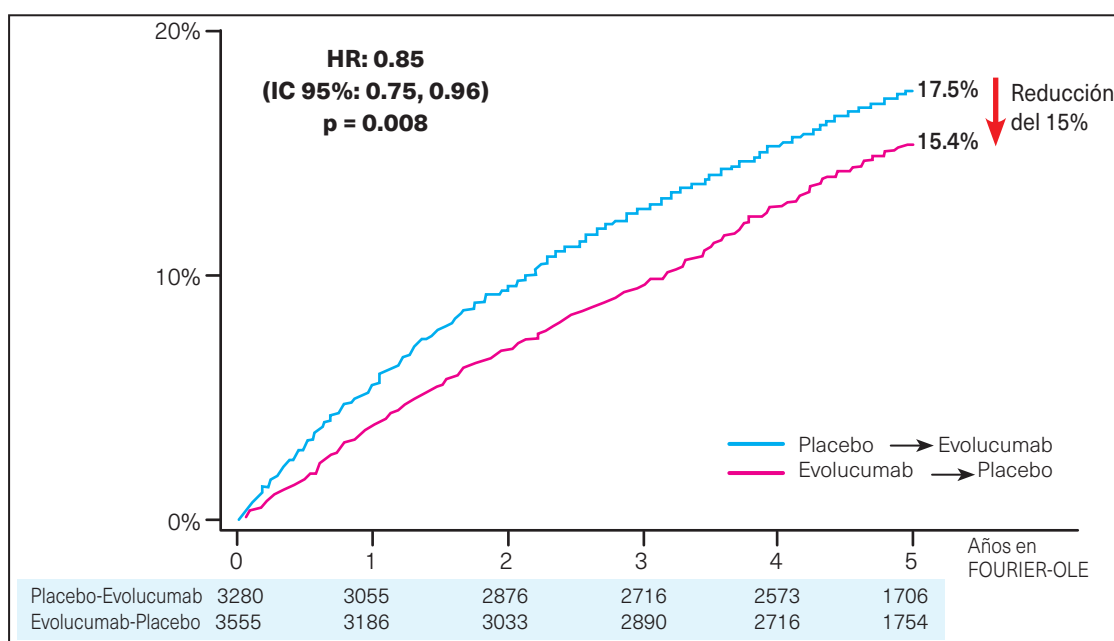
Los autores concluyeron que, después de más de 5 años, la invitación a someterse a un tratamiento cardiovascular integral con detección precoz de enfermedad cardiovascular no redujo significativamente la incidencia de muerte por cualquier causa en hombres de 65 a 74 años. El análisis por subgrupos mostró un beneficio en los varones menores de 70 años.

### FOURIER-OLE: seguimiento a 5 años en pacientes en tratamiento con evolocumab

El presente estudio mostró que el tratamiento con evolocumab en pacientes con eventos cardiovasculares previos reduce la aparición de nuevos eventos en comparación con el tratamiento estándar. Al terminar el estudio, los pacientes fueron invitados a participar en una fase de extensión donde todos recibieron evolocumab. La mediana de seguimiento en el estudio de extensión fue de 5.0 años. La exposición máxima a evolocumab en el FOURIER más el FOURIER-OLE fue de 8.4 años. A las 12 semanas del FOURIER-OLE, la mediana del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) fue de 30 mg/dl; el 63.2% de los participantes alcanzó un valor de LDLc < 40 mg/dl con evolocumab.

La incidencia de eventos adversos graves con el tratamiento con evolocumab a largo plazo, de eventos relacionados con los músculos, diabetes de aparición reciente, accidente cerebrovascular hemorrágico y eventos neurocognitivos no excedió los del grupo placebo durante el estudio principal; tampoco aumentó con el tiempo.

Durante el estudio FOURIER-OLE, los pacientes originalmente aleatorizados a evolocumab en el ensayo principal, frente a aquellos inicialmente asignados a placebo, tuvieron 15% me-



**Figura 3.** Reducción de eventos cardiovascular con la utilización temprana de evolocumab.

HR, hazard ratio; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

Fuente: O'Donoghue ML y col. Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Circulation. Ago 2022 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620.

nos riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria (490/3355 frente a 551/3280; HR: 0.85; IC 95%: 0.75 a 0.96;  $p = 0.008$ ), 20% menos riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus (309 frente a 374; HR: 0.80; IC 95%: 0.68 a 0.93;  $p = 0.003$ ) y 23% menos riesgo de muerte cardiovascular (107 frente a 138; HR: 0.77; IC 95%: 0.60 a 0.99;  $p = 0.04$ ).

Los resultados del estudio mostraron la seguridad de evolocumab a largo plazo y los beneficios del inicio precoz de esta terapéutica hipolipemiente (Figura 3).

### **PARADISE: combinación de sacubitrilo/valsartán**

Este estudio esencial evaluó el beneficio del uso inmediato de la combinación de sacubitrilo/valsartán en pacientes luego de un infarto y con riesgo de presentar IC. En este Congreso se presentó un análisis *post hoc* de los logros del ensayo PARADISE-MI.

El resultado se analizó en el orden jerárquico de muerte por causas cardiovasculares, seguido de hospitalización por IC y un primer episodio ambulatorio de IC sintomática. Los investigadores incluyeron eventos confirmados por el comité de clasificación de eventos clínicos y los eventos identificados por ellos que no cumplieron con las definiciones del estudio (y no se incluyeron en el análisis principal previamente informado).

Los resultados se analizaron mediante el método de proporción de victorias, en el que cada paciente en el grupo de sacubitrilo/valsartán se comparó con todos los pacientes del grupo de ramipril. La proporción de victorias fue el número total de parejas que obtuvieron victorias dividido por el número total de parejas que no las lograron. Una proporción de victorias que supere 1 favorece a sacubitrilo/valsartán. Los análisis incluyeron a todos los participantes asignados al azar según el principio de intención de tratar.

El análisis jerárquico mostró un mayor número de victorias (1 265 767 [15.7%]) que de pérdidas (1 079 502 [13.4%]) en el grupo de sacubitrilo/valsartán, para una proporción de victorias de 1.17 (IC 95%: 1.03 a 1.33;  $p = 0.015$ ).

Los dos factores principales que contribuyeron al número de victorias fueron la muerte por causas cardiovasculares (36.9% de victorias) y la hospitalización por IC (29.8% de las victorias).

Los autores concluyeron que, aunque el presente análisis no alteró los resultados iniciales del estudio ya publicado, podrían colaborar en la decisión de los médicos tratantes para individualizar la indicación de la combinación de sacubitrilo/valsartán.

### **PANTHER MTT: terapia antiplaquetaria a largo plazo con aspirina**

La terapia antiplaquetaria a largo plazo con aspirina es la piedra angular de la prevención secundaria en pacientes con aterosclerosis establecida. La aspirina administrada de por vida es el estándar de atención después de un curso inicial de doble terapia antiplaquetaria con un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> más aspirina en pacientes con enfermedad coronaria aguda o sometidos a una intervención coronaria percutánea.

Los estudios que compararon la monoterapia con un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> con clopidogrel o ticagrelor frente a la monoterapia con aspirina han arrojado resultados ambiguos. El objetivo de este metanálisis denominado PANTHER fue abordar esta incertidumbre con los datos de participantes de ensayos controlados y aleatorizados que evaluaron el efecto de la monoterapia con inhibidores de P2Y<sub>12</sub> por vía oral, actualmente recomendados (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor), frente a aspirina, en pacientes con enfermedad coronaria establecida.

El análisis incluyó a 24 325 pacientes de 7 ensayos controlados y aleatorizados; 12 178 fueron asignados a monoterapia con un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> (clopidogrel en 7545 [62.0%],



ticagrelor en 4633 [38.0%]) y 12 147 recibieron monoterapia con aspirina. La mediana de duración del tratamiento fue de 557 días. La media de edad de los participantes fue de 64.3 años; el 21.7% eran mujeres.

El riesgo del criterio principal de valoración de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular fue menor con la monoterapia con un inhibidor de P2Y12 en comparación con la monoterapia con aspirina (5.5% frente a 6.3%; HR: 0.88; IC 95%: 0.79 a 0.97;  $p = 0.014$ ). El número necesario de pacientes a tratar para prevenir un resultado adverso fue de 123. En cuanto a los criterios secundarios, el riesgo de hemorragia intenso fue similar entre la administración de inhibidores de P2Y12 y aspirina (1.2% frente a 1.4%; HR: 0.87; IC 95%: 0.70 a 1.09;  $p = 0.23$ ). El riesgo neto de eventos clínicos adversos, definido por el compuesto del criterio principal de eficacia y hemorragia intensa, se redujo con la monoterapia con un inhibidor de P2Y12 en comparación con la monoterapia con aspirina (6.4% frente a 7.2%; HR: 0.89; IC 95%: 0.81 a 0.98;  $p = 0.020$ ), para un número necesario de pacientes a tratar de 121.

La monoterapia con inhibidores de P2Y12 se asoció con menor riesgo de infarto de miocardio en comparación con la aspirina en monoterapia (2.3% frente a 3.0%; HR: 0.77; IC 95%: 0.66 a 0.90;  $p < 0.001$ ). El número necesario de pacientes a tratar para prevenir un infarto de miocardio con un inhibidor de P2Y12 fue 136.

Los autores concluyeron que los datos analizados demostraron un beneficio en la utilización de monoterapia con inhibidores de P2Y12 frente al tratamiento con aspirina en la prevención secundaria.

### ***Ensayo COVID-PACT: terapia antiplaquetaria en pacientes con COVID-19***

Los pacientes con COVID-19 tienen riesgo alto de presentar eventos trombóticos potencialmente mortales, y este riesgo es particularmente superior en aquellos que requieren cuidados intensivos. Múltiples ensayos clínicos han evaluado el beneficio del uso de anticoagulantes y antiplaquetarios en pacientes con COVID-19; sin embargo, sus resultados son variados y la estrategia óptima para prevenir las trombosis, particularmente en pacientes que están gravemente enfermos, permaneció incierto.

El ensayo COVID-PACT evaluó si un tratamiento anticoagulante más intenso o el uso de terapia antiplaquetaria previene la formación de trombos con un perfil aceptable de seguridad en pacientes con COVID-19. COVID-PACT fue un ensayo controlado, aleatorizado y de diseño factorial 2 x 2 en pacientes gravemente enfermos, con COVID-19, realizado en 34 sitios de los EE. UU. Los pacientes que requirieron atención en cuidados intensivos (por ventilación mecánica, ventilación con presión positiva no invasiva, cánula nasal de alto flujo o vasopresores) fueron asignados al azar a anticoagulación en dosis de profilaxis o en dosis estándares. Se permitió el uso de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular para cualquiera de los regímenes, a discreción de los médicos tratantes. En pacientes sin otra indicación para tratamiento antiplaquetario, se realizó una aleatorización adicional al antiplaquetario clopidogrel o a no recibir terapia antiplaquetaria. Los pacientes fueron evaluados clínicamente y con estudio ecográfico con Doppler venoso, 10 a 14 días después de la aleatorización y fueron seguidos hasta el alta hospitalaria o durante 28 días, lo que ocurriera primero.

El criterio principal de valoración fue el compuesto jerárquico de muerte por causa venosa o arterial, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda clínicamente evidente, infarto de miocardio tipo 1, accidente cerebrovascular isquémico, evento embólico sistémico o isquemia aguda de las extremidades, o trombosis venosa profunda silente. Los análisis principales de eficacia incluyeron una proporción de victorias y un análisis del tiempo hasta el primer evento durante el tratamiento.

Se aleatorizaron 390 pacientes a una estrategia de anticoagulación y 292 a una estrategia antiplaquetaria. En el análisis principal de eficacia de la anticoagulación se produjo una mayor proporción de victorias con la dosis completa (12.3%) frente a la dosis estándar (6.4%; proporción de victorias: 1.95; IC 95%: 1.08 a 3.55;  $p = 0.028$ ). Los resultados fueron consistentes con el análisis en el tiempo hasta el evento (19 [9.9%] eventos con la dosis completa frente a 29 [15.2%] con la dosis estándar; HR: 0.56; IC 95%: 0.32 a 0.99;  $p = 0.046$ ).

El criterio principal de seguridad de hemorragia mortal o potencialmente mortal se produjo en 5 pacientes (2.1%) en el grupo de anticoagulación en dosis completa y en un paciente (0.5%) con anticoagulación en dosis de profilaxis ( $p = 0.19$ ); todas las hemorragias fueron potencialmente mortales, pero no se produjeron eventos fatales. No hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa entre los grupos (HR: 0.91; IC 95%: 0.56 a 1.48;  $p = 0.70$ ).

En el análisis de los antiplaquetarios, no hubo diferencias en los riesgos de complicaciones de la coagulación o de muerte o hemorragia potencialmente mortal en pacientes tratados con clopidogrel en comparación con no recibir tratamiento antiplaquetario alguno.

Los autores concluyeron que los resultados mostraron el beneficio de la administración de anticoagulación en dosis plena, frente al uso de profilaxis, en pacientes con COVID grave. Asimismo, no se observaron señales de beneficio con el uso de clopidogrel.

## Insuficiencia cardíaca

### *ADVOR: beneficios de la utilización de acetazolamida en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda*

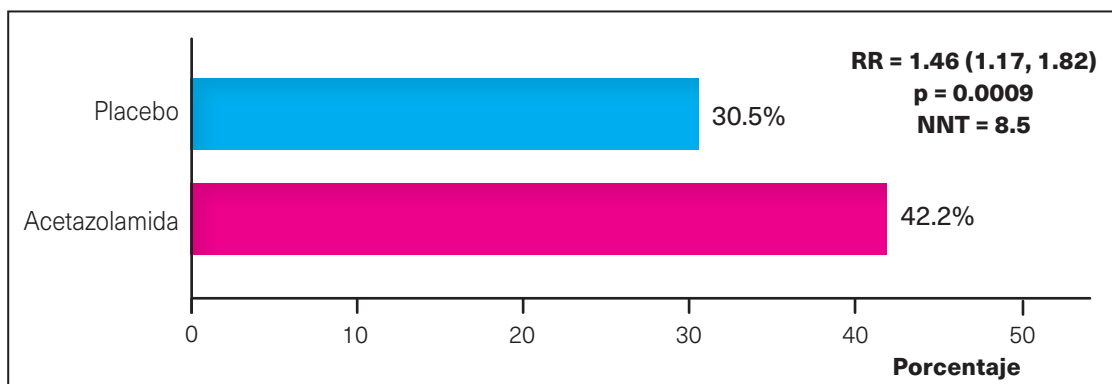
La acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que reduce la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal. La hipótesis de los autores fue que la administración de acetazolamida mejora la eficacia de los diuréticos de asa, lo que conduce potencialmente a una descongestión mayor y más rápida en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) aguda con sobrecarga de volumen.

En este estudio multicéntrico, de grupos paralelos, a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se aleatorizaron pacientes con IC aguda descompensada, signos clínicos de sobrecarga de volumen y un valor de péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) de más de 1000 pg/ml, para recibir acetazolamida en dosis de 500 mg una vez al día, por vía intravenosa, o placebo agregado a la administración estandarizada de diuréticos de asa, por la misma vía (a una dosis equivalente al doble de la dosis de mantenimiento para administración oral).

El criterio principal de valoración fue la descongestión eficaz, definida por la ausencia de signos de sobrecarga de volumen en los 3 días posteriores a la aleatorización y sin una indicación para la escalada de la terapia descongestiva. Los criterios secundarios de valoración incluyeron un compuesto de muerte por cualquier causa o rehospitalización por IC durante los 3 meses de seguimiento.

Fueron aleatorizados 519 pacientes y la descongestión satisfactoria se produjo en 108 de 256 pacientes (42.2%) del grupo de acetazolamida y en 79 de 259 (30.5%) sujetos del grupo placebo (HR: 1.46; IC 95%: 1.17 a 1.82;  $p < 0.001$ ). La muerte por cualquier causa o la rehospitalización por IC se produjo en 76 de 256 pacientes (29.7%) del primer grupo y en 72 de 259 participantes (27.8%) del segundo grupo (HR: 1.07; IC 95%: 0.78 a 1.48) (Figura 3).

El tratamiento con acetazolamida se asoció con una mayor diuresis acumulada y natriuresis, hallazgos consistentes con mejor eficiencia diurética. La incidencia del agravamiento de la función renal, hipotasemia, hipotensión y eventos adversos fue similar en los dos grupos.



**Figura 4.** Pacientes con descongestión adecuada según tratamiento.

RR, riesgo relativo; NNT, número de necesario de pacientes a tratar.

Fuente: Mullens W y col. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. N Engl J Med. Ago 2022 doi: 10.1056/NEJMoa2203094.

Los autores concluyeron que el agregado de acetazolamida a la terapia con diuréticos de asa en pacientes con IC aguda descompensada resultó en una mayor incidencia de descongestión eficaz. Como limitación del estudio, los autores mencionan que la administración de un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) era un criterio de exclusión para evitar la combinación de fármacos que actúen en el túbulo. Es probable que cada vez más pacientes utilicen este tratamiento, por lo que se debería probar la seguridad y la eficacia de la combinación o considerar su suspensión transitoria mientras se utiliza esta molécula.

#### **Ensayo DELIVER: dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada**

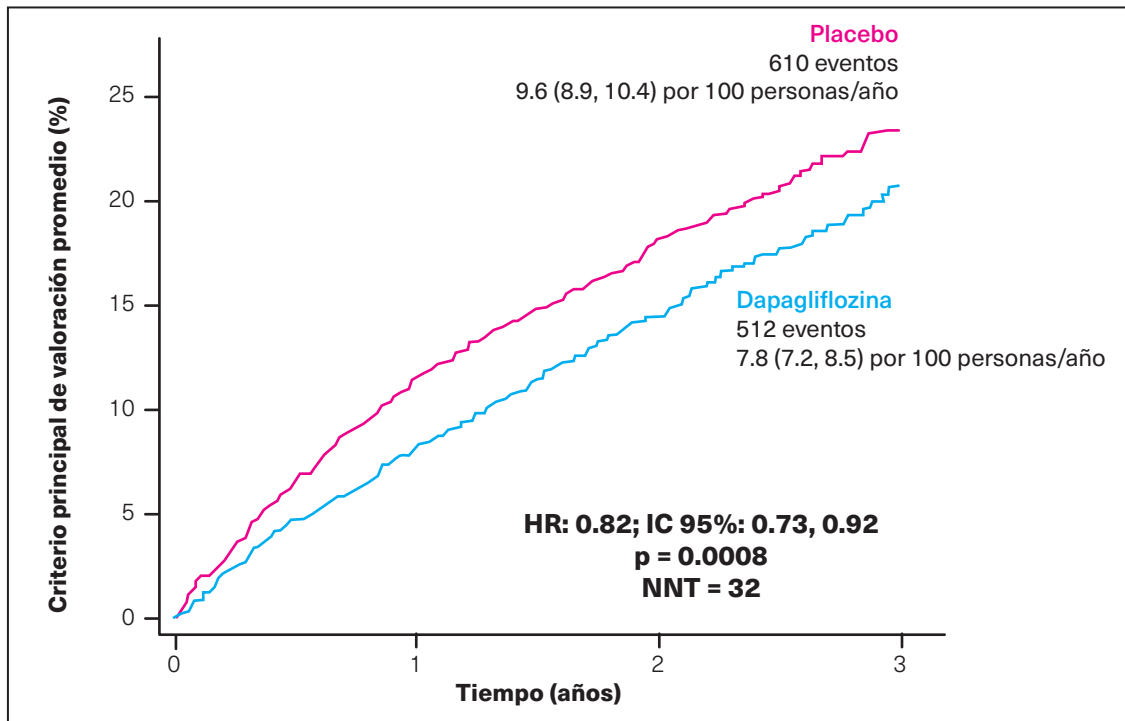
Los inhibidores del SGLT2 reducen el riesgo de hospitalización por IC y la muerte cardiovascular en pacientes con IC con reducción en la fracción de eyección. El estudio EMPEROR-preserved demostró el impacto en la reducción de las hospitalizaciones en pacientes con IC con fracción de eyección preservada con la utilización de empagliflozina. En este trabajo se evaluó el efecto de la dapagliflozina en pacientes con IC preservada.

Se incluyeron 6263 pacientes con IC y FEVI de más del 40% para recibir dapagliflozina (en dosis de 10 mg/día) o placebo, además de la terapia estándar. El criterio principal de valoración evaluado fue una combinación del agravamiento de la IC (que se definió por un evento no planificado de hospitalización por IC o una visita urgente a una guardia por IC) o muerte cardiovascular, según lo evaluado en un análisis de tiempo hasta el evento.

Durante una mediana de 2.3 años, el criterio principal de valoración se produjo en 512 de 3131 pacientes (16.4%) en el grupo de dapagliflozina y en 610 de 3132 pacientes (19.5%) en el grupo placebo (HR: 0.82; IC 95%: 0.73 a 0.92; p < 0.001) (Figura 5).

Se produjo el agravamiento de la IC en 368 pacientes (11.8%) del grupo de dapagliflozina y en 455 pacientes (14.5%) del grupo placebo (HR: 0.79; p = 0.01), mientras que se produjo muerte cardiovascular en 231 pacientes (7.4%) y 261 pacientes (8.3%), respectivamente (HR: 0.88; IC 95%: 0.74 a 1.05).

Los resultados fueron similares entre los pacientes con FEVI del 60% o más y aquellos con FEVI de menos del 60%, en tanto que los resultados también fueron similares en subgrupos preespecificados, incluidos los pacientes con diabetes o sin esta enfermedad. La incidencia de eventos adversos fue similar en los dos grupos.



**Figura 5.** Impacto en el punto final primario según el tratamiento recibido.

HR, hazard ratio; NNT, número necesario de pacientes a tratar.

Fuente: Peikert A y col. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail.* Ago 2022 doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080.

Los autores concluyeron que la dapagliflozina redujo el riesgo combinado de agravamiento de la IC o de muerte cardiovascular entre pacientes con IC y fracción de eyección levemente reducida o preservada.

## Intervencionismo

### *ISCHEMIA-CKD EXTENDED: beneficios de la revascularización en pacientes con enfermedad coronaria crónica e isquemia moderada a grave*

El ensayo inscribió a 777 pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (definida por una tasa de filtrado glomerular estimada  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o en diálisis) e isquemia moderada o grave en la prueba de esfuerzo. La mediana de edad de los participantes fue de 63 años; el 31% eran mujeres. Los pacientes fueron asignados al azar a una estrategia invasiva, que consistió en cateterismo cardíaco y revascularización óptima con intervención coronaria percutánea (angioplastia coronaria) o cirugía de injerto con bypass de arteria coronaria (CABG [coronary artery bypass grafting]), más terapia clínica óptima, frente a una estrategia conservadora con terapia clínica solamente, con cateterismo cardíaco y revascularización con intervención coronaria o CABG, reservado para los casos en los que había fracasado la terapia clínica.

A los 5 años no se observaron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes de los grupos de la intervención invasiva o conservadora, ya que el 40.6% de los participantes del primer grupo murieron (por cualquier causa), en comparación con el 37.4% en el grupo de la intervención conservadora (HR: 1.12; IC 95%: 0.89 a 1.41; p = 0.322). Un análisis bayesiano mostró que la estrategia conservadora tuvo mayor probabilidad de lograr una reducción  $> 1\%$  en todas las causas de muerte (74%), respecto de la estrategia invasiva (11%).

En cuanto a la muerte cardiovascular, ambas estrategias también mostraron resultados similares, ya que el 29% de los pacientes del grupo de la intervención invasiva fallecieron a los 5 años frente al 27.1% del grupo de la intervención conservadora (HR ajustado: 1.04; IC 95%: 0.80 a 1.37;  $p = 0.753$ ). Un análisis bayesiano nuevamente mostró que la estrategia conservadora tuvo mayor probabilidad de lograr una reducción  $> 1\%$  en la muerte cardiovascular, aunque el margen no fue tan amplio para la muerte por cualquier causa (probabilidad en la estrategia invasiva: 27.9%; probabilidad en la estrategia conservadora: 47.6%).

El estudio demostró que los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada e isquemia al menos moderada, estables, tienen riesgo alto de muerte por cualquier causa o por causa cardiovascular durante 5 años seguimiento, y que la estrategia invasiva de rutina no redujo este riesgo.

## Fibrilación auricular

### *INVICTUS: rivaroxabán en pacientes con fibrilación auricular y estenosis mitral reumática*

Los estudios que demostraron el beneficio de la utilización de anticoagulantes orales directos en pacientes con fibrilación auricular excluyeron a aquellos con estenosis mitral reumática moderada a grave.

En este estudio se incluyeron pacientes con fibrilación auricular y cardiopatía reumática documentada por ecocardiografía que presentaban una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC de al menos 2 (en una escala de 0 a 9, donde las puntuaciones más altas indican mayor riesgo de accidente cerebrovascular), una válvula mitral área de no más de 2 cm<sup>2</sup>, ecografía de contraste espontáneo de la aurícula izquierda o trombo en la aurícula izquierda. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir dosis estándares de rivaroxabán o un antagonista de la vitamina K ajustado a la dosis. El criterio principal de valoración fue una combinación de accidente cerebrovascular, embolia sistémica, infarto de miocardio o muerte por causas vasculares (cardíacas o no cardíacas) o desconocidas.

De 4565 pacientes inscriptos, 4531 se incluyeron en el análisis final. La media de edad de los pacientes fue de 50.5 años; el 72.3% eran mujeres. La interrupción permanente de los fármacos en estudio fue más frecuente en el grupo de rivaroxabán que en el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, en todas las visitas. En el análisis por intención de tratar, 560 pacientes en el grupo de rivaroxabán y 446 en el grupo de antagonistas de la vitamina K tuvieron un evento del criterio principal de valoración. Las curvas de supervivencia no fueron proporcionales. El tiempo de supervivencia medio restringido fue de 1599 días en el grupo de rivaroxabán y de 1675 días en el grupo de antagonistas de la vitamina K (diferencia: -76 días; IC 95%: -121 a -31;  $p < 0.001$ ). Se produjo mayor incidencia de muerte en el grupo de rivaroxabán que en el grupo de antagonistas de la vitamina K (tiempo de supervivencia medio restringido: 1608 días frente a 1680 días; diferencia: -72 días; IC 95%: -117 a -28). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la tasa de hemorragia intensa.

Los autores concluyeron que en los pacientes con fibrilación auricular asociada con cardiopatía reumática, el tratamiento con antagonistas de la vitamina K provocó una tasa menor del compuesto de eventos cardiovasculares o muerte que la administración de rivaroxabán, sin aumentar la tasa de hemorragia.



**Cobertura de Congresos: Congreso de la European Society of Cardiology** es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A. Los textos de esta publicación expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. El Departamento Editorial de I+D reprodujo con fidelidad las opiniones personales y los conceptos científicos escritos por el Doctor Juan Pablo Costabel, corresponsal científico destacado en el evento. I+D realizó la producción literaria en castellano y la gráfica general de esta versión impresa. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.