

Lo mejor del Congreso AHA 2019

Dres. Santiago Cubas¹, Yamel Ache², Carlos Guamán¹,
Juan Pablo Bachini¹, María Victoria Ramos³

Resumen

Del 16 al 18 de noviembre de 2019 se celebró en la ciudad de Philadelphia una nueva reunión del congreso anual del American Heart Association. Es uno de los eventos más relevantes de la cardiología mundial, y contó en esta oportunidad con la participación de destacados profesionales que presentaron los últimos ensayos clínicos en las sesiones de Late Breaking Science, abordando diferentes aspectos de la especialidad: estrategias innovadoras para reducir el riesgo cardiovascular, resultados de los ensayos de isquemia, controversias en el manejo contemporáneo de la estenosis aórtica, estado del arte del manejo de pacientes con síndromes coronarios agudos, desafíos en insuficiencia cardíaca y nuevas fronteras en la terapia lipídica.

A continuación presentamos un resumen de los principales trabajos presentados:

- The Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure Trial (DAPA-HF).
- The COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT).
- Global Comparison of a Rivaroxaban-Based Antithrombotic Strategy versus an Antiplatelet-Based Strategy After Transcatheter Aortic Replacement to Optimize Clinical Outcomes (GALILEO) Trial: Primary Results.
- RECOVERY: Early Surgery versus Conventional Management for Asymptomatic Severe Aortic Stenosis.
- International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches: Primary Report of Clinical Outcomes (ISCHEMIA).

Palabras clave: DAPA-HF
COLCOT
GALILEO
RECOVERY
ISCHEMIA

The best of the 2019 AHA Congress

Summary

A new meeting of the annual congress of the American Heart Association, was held from November 16 to 18 last year; located in the city of Philadelphia. As one of the most important events in global cardiology, it was attended by leading professionals who were the last clinical trials in the Late Breaking Science sessions, which addressed different aspects of the specialty: innovative strategies to reduce cardiovascular risk, results of the trials of ischemia, controversies in the contemporary management of aortic stenosis, state of the art of the management of patients with acute coronary syndromes, challenges in heart failure and new frontiers in lipid therapy.

We will make a brief summary of the main presented trials:

- The Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure Trial (DAPA-HF).
- The COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT).
- Global Comparison of a Rivaroxaban-Based Antithrombotic Strategy versus an Antiplatelet-Based Strategy After Transcatheter Aortic Replacement to Optimize Clinical Outcomes (GALILEO) Trial: Primary Results.
- RECOVERY: Early Surgery versus Conventional Management for Asymptomatic Severe Aortic Stenosis.
- International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches: Primary Report of Clinical Outcomes (ISCHEMIA).

Key words: DAPA-HF
COLCOT
GALILEO
RECOVERY
ISCHEMIA

1. Centro Cardiovascular Universitario. Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.
2. Centro Cardiológico Americano. Montevideo, Uruguay.
3. Centro Cardiovascular Casa de Galicia. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dra. María Victoria Ramos. Correo electrónico: mariavictoriaramos@outlook.es

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido Feb 29, 2020; aceptado Mar 7, 2020.

O melhor do Congresso da AHA 2019

Resumo

Uma nova reunião do congresso anual do American Heart Association, foi realizada de 16 a 18 de novembro do ano passado; localizado na cidade de Filadélfia. Como um dos eventos mais importantes da cardiologia global, contou com a presença de profissionais líderes que apresentaram os últimos ensaios clínicos nas sessões de Late Breaking Science, que abordaram diferentes aspectos da especialidade: estratégias inovadoras para reduzir o risco cardiovascular, resultados dos ensaios de isquemia, controvérsias no tratamento contemporâneo da estenose aórtica, estado da arte do tratamento de pacientes com síndromes coronárias agudas, desafios na insuficiência cardíaca e novas fronteiras na terapia lipídica. Faremos um breve resumo dos principais trabalhos apresentados:

- The Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure Trial (DAPA-HF).
- The COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT).
- Global Comparison of a Rivaroxaban-Based Antithrombotic Strategy versus an Antiplatelet-Based Strategy After Transcatheter Aortic Replacement to Optimize Clinical Outcomes (GALILEO) Trial: Primary Results.
- RECOVERY: Early Surgery versus Conventional Management for Asymptomatic Severe Aortic Stenosis.
- International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches: Primary Report of Clinical Outcomes (ISCHEMIA).

Palavras chave: DAPA-HF
COLCOT
GALILEO
RECOVERY
ISCHEMIA

The Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF)

Los resultados iniciales del estudio DAPA-HF fueron presentados en setiembre de 2019 en París, en el Congreso Europeo de Cardiología, donde se demostró que dapagliflozina, junto al tratamiento médico óptimo recomendado por las guías de práctica, disminuyó la mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida⁽¹⁾. Durante el congreso de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) se presentaron distintos subanálisis del trabajo, profundizando aspectos interesantes: comparación de resultados de dapagliflozina en diabéticos versus no diabéticos⁽²⁾, valoración de calidad de vida con dapagliflozina⁽³⁾ y efectos de la dapagliflozina según la edad, evaluando eficacia y seguridad en grupos vulnerables, como los ancianos⁽⁴⁾.

El estudio DAPA-HF fue un ensayo clínico randomizado, controlado, doble ciego y multicéntrico (20 países), que incluyó 4.744 pacientes con IC clase funcional \geq II de la New York Heart Association, FEVI \leq 40% y propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) moderadamente elevado como elemento de descompensación. Se excluyeron pacientes con: a) presión arterial sistólica $<$ 95 mmHg, b) tasa de filtrado glomerular estimada $<$ 30 ml/min/1,73m² de superficie corporal y c) diabéticos tipo 1. El objetivo primario fue el combinado de al menos un episodio de agudización de la IC (definida como hospitalización por IC o consulta a emergen-

cia por IC), o muerte cardiovascular. Los pacientes fueron seguidos por 18 meses tras aleatorizarlos a recibir tratamiento estándar más 10 mg de dapagliflozina o tratamiento estándar más placebo.

El Dr. John McMurray (Glasgow University Hospital, UK) fue el encargado de presentar el subanálisis sobre pacientes no diabéticos (55% de la población estudiada en DAPA-HF). Los resultados de la dapagliflozina fueron consistentes respecto al objetivo primario independientemente del nivel de hemoglobina glicosilada basal de los pacientes. Como resultado adicional, no hubo aumento de los eventos adversos en pacientes no diabéticos. “*La dapagliflozina claramente es un medicamento beneficioso para la insuficiencia cardíaca, incluidos los pacientes sin diabetes tipo 2*”, fueron palabras destacadas de McMurray durante la presentación.

El Dr. Mikhail Kosiborod (Saint Luke’s America Heart Institute, Kansas City, US) presentó un análisis de los síntomas, la función y calidad de vida de los pacientes mediante el cuestionario de Kansas City (KCCQ). Hubo efectos consistentes de mejoría en el cuestionario KCCQ con dapagliflozina versus placebo. A los ocho meses, quienes recibieron dapagliflozina tuvieron una mejoría media en la puntuación KCCQ de 2,8, mayor a quienes recibieron placebo ($p < 0,0001$). Asimismo, el deterioro de la puntuación de KCCQ fue menor en el grupo tratado con dapagliflozina. Estos resultados, sumado al efecto

en morbimortalidad, apoyan el uso de este fármaco en la IC.

Finalmente, el Dr. Felipe Martínez (Universidad Nacional de Córdoba, Argentina) analizó los resultados respecto a la edad. Los pacientes incluidos en el DAPA-HF tenían entre 22 y 94 años, con una media de edad de $66,3 \pm 10,9$ años. En este subestudio los pacientes fueron estratificados en cuatro grupos: <55 años (636 pacientes, 13,4%), 55-64 años (1.242 pacientes, 26,2%), 65-74 años (1.717 pacientes, 36,2%) y ≥ 75 años (1.149 pacientes, 24,2%). Mediante modelo de regresión de Cox y regresión logística se examinaron los resultados para cada grupo. En los resultados se observó que los pacientes más añosos fueron más frecuentemente mujeres, con mayor prevalencia de hipertensión, fibrilación

auricular e injuria renal, y niveles mayores de NT-proBNP. La dapagliflozina redujo el objetivo primario en todas las categorías de edad, con mayor beneficio absoluto en pacientes ≥ 75 años (HR: 0,68, IC95%: 0,53-0,88, $p=0,003$). La dapagliflozina también mejoró los síntomas en todos los grupos de edad, siendo bien tolerada sin diferencias respecto al placebo. Los eventos adversos renales graves fueron menos frecuentes con dapagliflozina en ≥ 75 años, contribuyendo esto a un adecuado balance riesgo/beneficio en pacientes añosos.

Aunque los eventos adversos y la suspensión del fármaco aumentaron con la edad, ninguno fue significativamente más común con dapagliflozina respecto al placebo. Por lo tanto, la edad no sería una limitante para el uso de este fármaco.

Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. COLCOT

Es conocido el rol de la inflamación en la aterosclerosis y en los accidentes de placa aterosclerótica. La colchicina es un antiinflamatorio antimitótico que detiene la división celular, ampliamente utilizado, con efecto demostrado en procesos como pericarditis y artritis. Su poder antiinflamatorio, bajo costo y administración oral, la hacen atractiva en prevención secundaria luego de un infarto agudo de miocardio (IAM).

El estudio COLCOT, presentado durante las sesiones científicas del congreso y publicado simultáneamente en *The New England Journal of Medicine*⁽⁵⁾, es un ensayo randomizado que comparó el uso de colchicina versus placebo, siempre asociados al tratamiento pautado por las guías de práctica clínica tras un IAM. Incluyó 4.745 pacientes de 12 países. El punto final primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, paro cardíaco (PCR) resucitado, IAM, accidente cerebrovascular (ACV), o nueva revascularización coronaria de urgencia.

Se aleatorizaron 2.366 pacientes a recibir colchicina y 2.379 pacientes a placebo. La mediana de seguimiento fue de 22,6 meses. La edad media fue 60,6 años, y la representación femenina apenas 19,2%. Los pacientes incluidos tenían una media de 13,5 días tras el IAM y 93% había recibido angioplastia coronaria. Prácticamente la totalidad de los pacientes recibieron doble antiagregación y estatinas. El objetivo primario se observó en 5,5% de los

pacientes bajo colchicina y en 7,1% del grupo de placebo ($p=0,02$). Si se analiza el resultado para cada objetivo en particular, se encuentra que el HR para mortalidad cardiovascular fue 0,84 (IC95%: 0,25-2,73), para PCR recuperado, HR 0,83 (IC95%: 0,25-2,73), para IAM, HR 0,91 (IC95%: 0,68-1,21), para ACV, HR 0,26 (IC95%: 0,10-0,70), y para necesidad de nueva revascularización, HR 0,50 (IC95%: 0,31-0,81). Solo estos últimos dos objetivos lograron diferencia estadísticamente significativa.

Respecto a los efectos adversos, no hubo aumento de la incidencia de muerte por sepsis o infecciones graves vinculadas a colchicina. La diarrea se observó en 9,7% en el grupo de colchicina y 8,9% en placebo ($p=0,35$). La neumonía, categorizada como efecto adverso grave, fue significativamente mayor en pacientes que recibieron colchicina (0,9%) versus placebo (0,4%), ($p=0,03$).

Los autores concluyen que en pacientes con IAM reciente, el tratamiento con colchicina a dosis de 0,5mg/día redujo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares isquémicos en comparación con placebo. Estos resultados deben ser interpretados con cautela, considerando que hubo una tasa significativamente alta de abandono del tratamiento (19%) y pérdida de pacientes durante el estudio (2,5%). Se necesitan nuevos trabajos para transformar la colchicina en un protagonista más del arsenal terapéutico en prevención secundaria.

Global Comparison of a Rivaroxaban-Based Antithrombotic Strategy versus an Antiplatelet-Based Strategy After Transcatheter Aortic Replacement to Optimize Clinical Outcomes (GALILEO) Trial: Primary Results

El reemplazo transcatóter de la válvula aórtica (TAVI) se ha expandido rápidamente desde el primer implante en 2002, convirtiéndose en una alternativa terapéutica en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática. En el año 2019 se efectuaron aproximadamente 144.000 procedimientos de este tipo y se proyecta que este número se duplique para 2025⁽⁶⁾.

La presencia de complicaciones tromboembólicas pos-TAVI se ha asociado a trombosis subclínica de las valvas bioprotésicas, por lo que actualmente está indicada la doble terapia antiagregante luego del procedimiento. Sin embargo, el rol de la anticoagulación oral en este contexto aún no está resuelto. Para complejizar aún más la situación, los pacientes candidatos a TAVI con frecuencia son añosos, frágiles, con alto riesgo isquémico y hemorrágico. Es por esto que el estudio GALILEO⁽⁷⁾ investigó el rol de una estrategia de tratamiento incluyendo anticoagulación con rivaroxabán a una dosis de 10 mg (más aspirina 75-100mg/día por tres meses seguido de monoterapia con rivaroxabán), comparada a una estrategia antiplaquetaria doble (aspirina 75-100 mg/día más clopidogrel 75 mg/día por tres meses seguido de monoterapia con aspirina) posterior a un procedimiento exitoso de TAVI en pacientes sin una indicación establecida de anticoagulación⁽⁷⁾.

GALILEO es un estudio randomizado, abierto, multicéntrico (136 centros en 16 países de Norteamérica y Europa), que randomizó 1.644 pacientes (edad media 80,6 años, 49,5% mujeres, 29% diabéticos) en la primera semana posterior a un implante exitoso con TAVI antes del alta hospitalaria y los siguió durante 18 meses (96,8% completó el seguimiento). En 47% de los casos se utilizó válvula SAPIEN 3, en 25% válvula EVOLUT-R. El estudio comenzó en diciembre de 2015 y se interrumpió prematuramente debido a problemas de seguridad en agosto de 2018. Al momento de la finalización, 42% de los pacientes habían cumplido el objetivo primario. Los hallazgos fueron presentados oficialmente por el primer autor, Dr. George Dangas (Mount Sinai, New York), y publicado simultáneamente en *The New England Journal of Medicine*^(7,8-10).

En el análisis por intención de tratar, el primer evento tromboembólico o muerte (objetivo primario) ocurrió en 105 pacientes en el grupo de rivaroxabán y en 78 pacientes en el grupo de antiplaquetarios (tasas de incidencia 9,8/100/año y 7,2/100/año, respectivamente). Con rivaroxabán el HR fue 1,35 (IC95%:1,01-1,81; p=0,04). Este efecto fue consistente en los diferentes subgrupos; ocurrieron 64 muertes en el grupo de rivaroxabán y 38 en el grupo de antiplaquetarios (tasas de incidencia 5,8/100/año y 3,4/100/año, respectivamente), HR con rivaroxabán 1,69 (IC95%:1,13-2,53; p=0,04). Los sangrados mayores también fueron más frecuentes en el grupo de anticoagulación, aunque el resultado primario de seguridad (sangrado que amenaza la vida o incapacitante) se encontró en el límite de la significancia estadística (5,6% vs 3,8%; HR 1,50, IC95%: 0,95-2,37; p=0,08)^(6,10).

La conclusión fue que “en pacientes sin una indicación para anticoagulación oral posterior a TAVI, una estrategia basada en 10 mg de rivaroxabán se asoció a mayor riesgo de muerte o eventos tromboembólicos y a sangrado, en comparación con una estrategia basada en antiplaquetarios”. Además, el Dr. Dangas añadió que el mecanismo responsable de la mortalidad aumentada observada (mayoritariamente de causa no cardiovascular), no es explicado por el exceso de otros eventos clínicos o de sangrado y permanece incierto⁽¹⁰⁾.

El investigador Dr. Howard Herrmann (Universidad de Pensilvania, Filadelfia) dijo que el mensaje era claro: “La anticoagulación oral de rutina, con antagonistas de la vitamina K o con anticoagulantes directos, en pacientes pos-TAVI, quienes no tienen otra indicación para anticoagulación oral, no puede ser recomendada actualmente, enfatizando los riesgos de un anticoagulante en pacientes ancianos con múltiples comorbilidades, inclusive con dosis bajas”^(10,11).

Las guías actuales recomiendan la terapia antiplaquetaria doble pos-TAVI, pero esta recomendación no se basa en evidencia de alta calidad, por lo que el tratamiento óptimo permanece incierto. El estudio GALILEO nos indica que la estrategia basada en dosis bajas de rivaroxabán no brinda resultados adecuados, permaneciendo abierta la búsqueda del régimen antitrombótico óptimo, por lo que debemos esperar los resultados de otros estudios (POPular-TAVI, ATLANTIS, EVISAGE-TAVI AF).

Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis - RECOVERY

La estenosis valvular aórtica (EAo) severa y sintomática tiene clara indicación de terapia de sustitución valvular; sin embargo, en aquellos individuos asintomáticos (hallazgo frecuente en la práctica clínica), el tratamiento quirúrgico es discutido, optándose generalmente por una estrategia de seguimiento estrecho (*watchful waiting*).

Dado que el riesgo anual de muerte súbita en este grupo se estima en 1%, y que este podría prevenirse al realizar tratamiento quirúrgico precoz, los autores de RECOVERY⁽¹²⁾ plantearon comparar la seguridad y beneficio de esta estrategia versus la indicación de conducta expectante y cirugía solo ante el inicio de síntomas.

RECOVERY fue presentado por el Dr. Duk-Hyun Kang (Asan Medical Center, Seoul) y publicado simultáneamente en *The New England Journal of Medicine*. Fue un estudio abierto, randomizado y multicéntrico (cuatro centros médicos de Corea del Sur) que incluyó 145 pacientes entre 20 y 80 años con diagnóstico de EAo muy severa, asintomática y con seguimiento promedio de seis años. Se definió EAo muy severa según las guías de la AHA/ACC⁽¹³⁾: área valvular $\leq 0,75$ cm², y velocidad pico $\geq 4,5$ m/s o gradiente transvalvular medio ≥ 50 mmHg.

Se excluyeron pacientes sintomáticos, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $< 50\%$, insuficiencia aórtica o enfermedad valvular mitral clínicamente significativas, cirugía cardíaca previa o estudio funcional positivo.

Se realizó randomización 1:1 para cirugía precoz (hasta dos meses luego de la randomización, n=73) o estrategia conservadora (n=72).

Aquellos pacientes en quienes se realizó estrategia conservadora recibieron tratamiento médico de acuerdo con las guías de la AHA/ACC y fueron referidos a cirugía si: a) progresaron a estado sintomático durante el seguimiento, b) si la FEVI descendía a $< 50\%$, o si la velocidad pico transvalvular aumentaba más de 0,5 m/s en el seguimiento ecocardiográfico.

La edad media fue $64,2 \pm 9,4$ años, con leve predominio del sexo femenino (51%).

Dentro de las causas de estenosis aórtica, en su mayoría fue por válvula bicúspide (61%), seguida de enfermedad valvular degenerativa (33%). La media de EuroSCORE II fue 0,9%.

El *endpoint* primario fue mortalidad operatoria (definida como aquella que ocurre hasta los 30 días luego de la cirugía), o muerte cardiovascular durante el seguimiento a cuatro años luego de enrolado el último paciente. Este *endpoint* fue alcanzado en 1%

para el grupo de cirugía precoz versus 6% en el grupo conservador ($p < 0,005$), y a los ocho años fue de 1% versus 26%, respectivamente ($p = 0,003$). La mortalidad cardiovascular fue 1% versus 15% (HR 0,09, IC95% 0,01-0,67, $p = 0,05$).

Dentro de los objetivos secundarios también se observó beneficio significativo con la estrategia precoz, destacando mortalidad por todas las causas a ocho años: 10% para cirugía precoz versus 32% para la estrategia conservadora ($p < 0,05$), hospitalización por insuficiencia cardíaca: 0% versus 11% ($p < 0,05$) y muerte súbita en el grupo conservador de 4% y 14% a los cuatro y ocho años, respectivamente, versus 0% en el grupo quirúrgico.

Se destaca que en ambos grupos la mortalidad operatoria como evento aislado fue nula. En el grupo conservador (con evaluación periódica), 53 pacientes (74%) requirieron tratamiento de sustitución valvular en la evolución.

Los resultados de este estudio indican que la cirugía precoz en pacientes asintomáticos, pero con EAo muy severa, mejora la supervivencia a ocho años cuando se compara con la conducta expectante. Actualmente, la cirugía en esta situación tiene indicación clase IIb en las guías de práctica clínica. Existen datos observacionales que muestran en pacientes con velocidades pico > 5 m/s, que el beneficio sería mayor, especialmente si son candidatos de bajo riesgo quirúrgico⁽¹⁴⁾.

En un comentario editorial, los Dres. Patrizio Lancellotti (University Hospital of Liege, Belgium) y Manni Vannan (Piedmonta Atlanta Hospital, UEA) expresaron que “*los beneficios comienzan precozmente y persisten durante el seguimiento, y, de manera impresionante, el número necesario a tratar para prevenir una muerte por causa cardiovascular en cuatro años fue de 20 pacientes*”⁽¹⁵⁾. Sin embargo, advierten que estos resultados no pueden generalizarse dado que el riesgo quirúrgico en este ensayo fue sustancialmente bajo respecto a estudios previos y no se observó mortalidad operatoria, reflejando la experiencia de los operadores y que, por lo tanto, pueden no ser aplicables a centros quirúrgicos de bajo volumen de pacientes o a pacientes con riesgo operatorio alto.

Otro aspecto a destacar fue que el uso de estudios funcionales de estrés se empleó de forma selectiva, pudiendo existir pacientes que no estuvieran verdaderamente asintomáticos⁽¹⁶⁾. Sin duda, serán necesarios trabajos con un mayor número de pacientes para confirmar los resultados de este estudio.

International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical And Invasive Approaches (ISCHEMIA): Primary Report of Clinical Outcomes

ISCHEMIA fue el estudio más importante del congreso AHA/ACC del año 2019. En el escenario de la cardiopatía isquémica estable, no se ha demostrado beneficio significativo con una estrategia invasiva inicial en ningún gran ensayo clínico aleatorizado prospectivo en la era moderna de la prevención secundaria. De hecho, existe discordancia notoria entre la evidencia clínica, las guías de práctica clínica y la conducta que se toma habitualmente en esta población de pacientes. Actualmente se encuentra seriamente cuestionado el clásico paradigma de que la isquemia es un objetivo terapéutico y que el tratamiento de esta mejoraría los síntomas y el pronóstico. En 2007 se publicó el estudio COURAGE⁽¹⁷⁾, que no mostró diferencias entre el tratamiento invasivo percutáneo versus tratamiento médico óptimo (TMO) en pacientes con enfermedad coronaria estable. El estudio BARI 2D⁽¹⁸⁾ tampoco observó diferencias en mortalidad entre los grupos; sin embargo, al igual que el COURAGE, muchos de los pacientes incluidos presentaban isquemia leve a moderada y a la hora de la randomización la anatomía coronaria era conocida.

El objetivo del estudio ISCHEMIA fue evaluar si bajo TMO, una estrategia rutinaria de coronariografía más revascularización mejoraba el pronóstico en pacientes de alto riesgo con isquemia de grado moderado o severo⁽¹⁹⁾.

Se enrolaron 8.518 pacientes mayores de 20 años, con cardiopatía isquémica estable y estudios de estrés que evidenciaran isquemia moderada a severa (por medicina nuclear isquemia $\geq 10\%$; por ecocardiograma ≥ 3 segmentos; por resonancia magnética isquemia $\geq 12\%$ o en ≥ 3 segmentos, y por ergometría descenso del segmento ST $\geq 1,5$ mm en ≥ 2 derivaciones o ≥ 2 mm en una derivación con ángor y < 7 METS). Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad significativa de tronco de la coronaria izquierda no protegido o sin enfermedad coronaria obstructiva. También aquellos con enfermedad renal crónica avanzada (clearance de creatinina < 30 mL/min/1,73m²), síndrome coronario agudo en los dos meses previos, FEVI $< 35\%$, insuficiencia cardíaca clase III-IV de la New York Heart Association o revascularización dentro del año previo.

El objetivo primario fue la existencia de un evento cardíaco adverso mayor (MACE) e incluyó muerte cardiovascular, IAM, hospitalización por angina inestable, IC y PCR. Los objetivos secundarios incluyeron tiempo a la muerte o infarto, MACE individual (los citados en el objetivo primario) y calidad de vida.

Se aleatorizaron finalmente 5.179 pacientes: a) estrategia invasiva que incluía TMO, cineangiografía (CACG) y eventual revascularización (n = 2,588) y b) estrategia conservadora (n = 2.591) en base a TMO, reservando la CACG ante falla del TMO. Ambas poblaciones fueron comparables en términos de características basales y anatomía coronaria mediante angiotomografía (TC). En la rama invasiva, 74% de los casos fueron revascularizados mediante angioplastia coronaria y 26% mediante cirugía cardíaca.

La mediana de seguimiento fue de 3,3 años. El objetivo primario ocurrió en 13,3% de los pacientes de la rama invasiva y en 15,5% de la rama conservadora (HR = 0,93; p = 0,34). El objetivo secundario muerte cardiovascular o infarto ocurrió en 11,7% de los pacientes de la rama invasiva versus 13,9% de la conservadora (HR = 0,90; p = 0,21).

En suma, los resultados del estudio ISCHEMIA, el más grande en comparar una estrategia invasiva versus una estrategia conservadora en cardiopatía isquémica crónica estable, demostraron que la estrategia invasiva inicial no se asocia a una reducción en el objetivo primario MACE en una mediana de seguimiento de 3,3 años.

Como fortalezas del estudio, destacan el gran número de pacientes incluidos y la financiación con recursos públicos sin participación de la industria. Tiene un poder adecuado para responder a la pregunta realizada. La evaluación inicial con TC permitió eliminar la enfermedad de tronco de la coronaria izquierda como factor de confusión. El porcentaje de pacientes perdidos en seguimiento fue bajo ($< 1\%$).

Como debilidades se destaca que los clínicos conocían la asignación del paciente a cada una de las ramas, lo que lo hace susceptible a sesgos que pueden incrementar artificialmente los beneficios de la rama intervencionista en términos de síntomas y calidad de vida.

Debido a que el trabajo aún no fue publicado a texto completo, no se puede analizar la utilización del estudio de la fisiología coronaria para guiar la intervención percutánea. El tiempo de seguimiento es demasiado breve para dictar conclusiones definitivas, e idealmente se deberían esperar los resultados a cinco y diez años. No fueron incluidos pacientes con disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo, ni aquellos con un síndrome coronario agudo reciente. Otros dos subgrupos muy importantes no incluidos fueron la enfermedad de tronco de coronaria izquierda y aquellos sin enfermedad coro-

naria obstructiva. Por lo anterior, se debería tener cautela al extrapolar resultados a estas poblaciones.

Las implicancias del estudio involucran una de las preguntas más importantes en la cardiopatía isquémica crónica, la práctica de la revascularización miocárdica. Frente a un paciente con cardiopatía isquémica crónica estable con perfil similar al incluido en este estudio, no existiría beneficio de una estrategia invasiva inicial.

Una estrategia conservadora de TMO parece ser la estrategia inicial más razonable en esta población, reservando la revascularización para los pacientes en los que aquella estrategia no logre controlar síntomas y exista isquemia en grado moderado o severo.

Luego de expuesto los resultados, la Dra. Judith Hochman hizo referencia a los objetivos que un paciente tiene al realizar un tratamiento, “vivir más y sentirse mejor. Durante los 3,3 años de seguimiento no hubo diferencias en la sobrevida entre ambas estrategias. Sin embargo, los de la rama invasiva tuvieron mejor calidad de vida”. A su vez, se refirió a que se espera una reducción en el número de procedimientos y un ahorro mayor a 500 millones de dólares por año.

Asimismo, el Dr. Gregg Stone, también autor, sentenció que “este ensayo respalda un enfoque invasivo en aquellos pacientes sintomáticos con isquemia moderada o severa, ya que la revascularización es segura. Por otro lado, en aquellos pacientes realmente asintomáticos, el TMO sería un enfoque razonable, probablemente el más adecuado. Finalmente, en caso de que un paciente se presente con síntomas al inicio de la consulta, un abordaje razonable es también el TMO una vez excluida la enfermedad del TCI, ya que el riesgo de muerte súbita parece ser bajo y en general no hay diferencias en la sobrevida entre un enfoque invasivo temprano versus un enfoque conservador”.

ISCHEMIA, al igual que BARI 2D y COURAGE, deja abierto un abanico de interrogantes. ¿Qué evolución tendrán los pacientes con FEVI <35%, lesión severa de tronco coronario izquierdo, angina severa y otros criterios de exclusión en uno u otro tratamiento? ¿Qué ocurre a largo plazo en estos pacientes con enfermedad coronaria estenótica e isquemia moderada a severa demostrada?

Santiago Cubas, <https://orcid.org/0000-0002-7527-9048>

Yamel Ache, <https://orcid.org/0000-0001-9956-4081>

Carlos Guamán, <https://orcid.org/0000-0002-1065-1988>

Juan Pablo Bachini, <https://orcid.org/0000-0001-7278-8691>

María Victoria Ramos, <https://orcid.org/0000-0002-6349-2781>

Este artículo fue aceptado para su publicación por: Editor jefe Dr. Gerardo Soca.

Bibliografía

1. **McMurray JJ V, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bilohlavek J, et al.** Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [published online ahead of print September 19, 2019]. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1911303
2. **McMurray JJV.** The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure trial (DAPA-HF): results in nondiabetic patients. Presented at: AHA 2019. November 16, 2019. Philadelphia, PA.
3. **Kosiborod M, Jhund P, Docherty K, Diez M, Petrie M, Verma S, et al.** Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. *Circulation*. Epub ahead.
4. **Martinez F, Serenelli M, Nicolau J, Petrie M, Chiang C, Tereshchenko S, et al.** Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation* 2019;Nov 17(Epub ahead of print).
5. **Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, et al.** Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497-505.
6. **Salaun E, Pibarot P, Rodés-Cabau J.** Transcatheter Aortic Valve Replacement: Procedure and Outcomes. *Cardiol Clin*. 2020 Feb 38(1):115-128. doi: 10.1016/j.ccl.2019.09.007
7. **Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, Søndergaard L, Gilard M, Möllmann H, et al.** A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020; 382(2):120-9. doi: 10.1056/NEJMoa1911425
8. *Clinical Trials.gov* [Internet]. Enero 13, 2020. Global Study Comparing a rivAroxaban-based Antithrombotic Strategy to an antiPlatelet-based Strategy After Transcatheter aortic valve rEplacement to Optimize Clinical Outcomes (GALILEO). [Consulta 15 En 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02556203>
9. *ACC News Story* [Internet]. Enero 9, 2020. Global Study Comparing a Rivaroxaban-based Antithrombotic Strategy to an Antiplatelet-based Strategy After TAVR to Optimize Clinical Outcomes-GALILEO. [Consulta 15 En 2020]. Disponible en:

- <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/11/15/17/32/galileo>
10. **Neale T [Internet]**. Noviembre 17, 2019. Full GALILEO Results Confirm Harm With Rivaroxaban After TAVR. [Consulta 15 En 2020]. Disponible en: <https://www.tctmd.com/news/full-galileo-results-confirm-harm-rivaroxaban-after-tavr>
 11. **Chakravarty T, Patel A, Kapadia S, Raschpichler M, Smalling RW, Szeto WY, et al.** Anticoagulation After Surgical or Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(9):1190-200. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.058
 12. **Duk-Hyun K, Sung-Ji P, Seung-Ah L, Sahmin L, Dae-Hee K, Hyung-Kwan K, et al.** Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *New Engl J Med.* 2020; 382:111-9. doi: 10.1056/NEJMoa1912846
 13. **Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al.** 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(22): e57- e185.
 14. Randomized Comparison of Early Surgery Versus Conventional Treatment in Very Severe Aortic Stenosis- RECOVERY. [Consulta 19 Febr 2020] Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/11/15/17/34/recovery>
 15. **Lanzellotti P, Vannan M.** Timing of Intervention in Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 2020; 382:191-3. doi: 10.1056/NEJMe1914382
 16. Randomized Comparison of Early Surgery Versus Conventional Treatment in Very Severe Aortic Stenosis- RECOVERY. [Consulta 20 Febr 2020] Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/11/15/17/34/recovery>
 17. **William E. Boden, M.D., Robert A. O'Rourke, M.D. et al. for the COURAGE Trial Research Group.** Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2007; 356:1503-16. doi: 10.1056/NEJMoa070829
 18. **Katherine M. Detre, MD, DrPH†, Sheryl F. Kelsey, PhD et al.** A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease The BARI 2D Study Group. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2503-15. doi: 10.1056/NEJMoa0805796
 19. International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical And Invasive Approaches (ISCHEMIA). [Internet] *ClinicalTrials.gov.* Disponible en: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522. [Consulta 20 Febr 2020].