

JORGE THIERER<sup>MTSAC</sup>

## **Fracaso de los inhibidores directos de la renina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.**

### **¿Se agota el modelo neurohormonal?**

Gheorghiadu M, Bohm M, Greene SJ, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. **JAMA** 2013;309:1125-35.

Los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) han demostrado su valor en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC). Con su uso es factible que se produzca el fenómeno de escape de renina, con pérdida de parte del efecto esperado del tratamiento. Los inhibidores directos de la renina son drogas diseñadas para superar este fenómeno. Entre ellos se cuenta el aliskiren, que demostró algunos efectos beneficiosos neurohumorales en pacientes con ICC. La internación por IC es una situación con fuerte activación del SRAA y alto riesgo de mortalidad y reinternación a corto plazo.

En ASTRONAUT, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se evaluó el aliskiren en el contexto de la internación por ICC descompensada. Los pacientes debían tener FEVI  $\leq$  40%, BNP  $\geq$  400 pg/ml o NT-proBNP  $\geq$  1.600 pg/ml, filtrado glomerular  $\geq$  40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, natriemia  $\geq$  130 mEq/L y potasemia  $\leq$  5 mEq/L. Debían encontrarse hemodinámicamente estables y no haber requerido drogas vasoactivas (excepto nitratos) desde el momento de la internación. Fueron asignados aleatoriamente a aliskiren (150 mg y luego 300 mg diarios) o placebo. El tratamiento se inició en la internación y los pacientes fueron seguidos al alta hasta un máximo de 12 meses. El punto final primario fue muerte cardiovascular o internación por IC a los 6 meses. Fueron puntos finales secundarios los mismos eventos a los 12 meses, mortalidad total a los 6 y 12 meses, cambios en el BNP y calidad de vida. Entre 2009 y 2011 se incluyeron 1.615 pacientes (808 en la rama aliskiren, 807 en placebo) con edad media de 64,6 años y media de FE del 28%. En el momento de la aleatorización el 96% recibía diuréticos, el 82% betabloqueantes, el 84% inhibidores de la enzima convertidora o antagonistas de la angiotensina II y el 57% antialdosterónicos.

No hubo diferencia significativa en el punto final primario (24,9% con aliskiren, 26,5% con placebo), ni en la tasa de muerte cardiovascular o reinternación por IC a los 12 meses (35% vs. 37,3%) ni en ninguno de los puntos finales por separado. El uso de aliskiren se asoció con una tasa mayor de hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal. Un punto de interés fue la interacción del tratamiento con la condición de diabetes: en los diabéticos, el uso de aliskiren se asoció

a los 12 meses con tendencia a una incidencia mayor de muerte cardiovascular o reinternación por IC (HR 1,16, IC 95% 0,91-1,47) y a exceso de mortalidad total (HR 1,64, IC 95% 1,15-2,33), mientras que en los no diabéticos ocurrió lo opuesto (HR 0,80, IC 95% 0,64-0,99; y HR 0,69, IC 95% 0,50-0,94, respectivamente). Estos datos replican lo observado en el estudio ALTITUDE (ya comentado en una entrega anterior), que debió ser suspendido por la mayor incidencia de eventos adversos con aliskiren en diabéticos.

*Los resultados del estudio ASTRONAUT no alientan el uso amplio de inhibidores de la renina en pacientes con IC descompensada y confirman que específicamente en los diabéticos deben desaconsejarse. Es posible que la hiporreninemia presente en estos últimos contribuya a explicar la peor evolución con este tipo de drogas.*

## **El sildenafil no mejora la capacidad de esfuerzo en los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada**

Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. **JAMA** 2013;309:1268-77.

La fosfodiesterasa 5 (PDE 5) metaboliza el óxido nítrico y el GMPc, segundo mensajero de los péptidos natriuréticos. En estudios preclínicos su inhibición por drogas como el sildenafil se traduce en mejoría de la función endotelial, con vasodilatación y reversión de la remodelación cardíaca y vascular. Existe evidencia acerca de la mejoría de la capacidad de esfuerzo con el empleo de sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar primaria o insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección deteriorada. En cambio, es escasa la experiencia en IC con fracción de eyección preservada (FEP), entidad en la que, hasta ahora, ninguna intervención ha demostrado que mejore el pronóstico.

El estudio RELAX, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo analizó la hipótesis de que la inhibición de la PDE 5 con sildenafil en pacientes con IC con FEP mejoraría su capacidad funcional. Fueron criterios de ingreso el antecedente de IC, una FE  $\geq$  50%, un consumo de O<sub>2</sub> en prueba cardiopulmonar  $\leq$  60% del previsto para sexo y edad, y un valor de NT-proBNP  $\geq$  400 pg/ml o la objetivación de elevación de la presión de llenado del VI. El punto final primario fue el cambio en la capacidad de esfuerzo a las 24 semanas, y el punto secundario un compuesto de eventos clínicos (muerte, internación, cambio en la calidad de vida). Se incluyeron 216 pacientes, asignados aleatoriamente a sildenafil (dosis de 20 mg cada 8 horas las primeras 12 semanas y luego 60 mg cada 8 horas) o placebo.

Tenían una edad media de 69 años y medianas de FE del 60%, de consumo de O<sub>2</sub> de 11,7 ml/kg/min y de presión pulmonar sistólica de 41 mm Hg. El 86% estaba medicado con diuréticos, el 76% con betabloqueantes y el 70% con inhibidores o antagonistas del sistema renina-angiotensina.

No hubo diferencia significativa en el punto final primario (medianas de cambio de consumo de O<sub>2</sub> de -0,2 ml/kg/min en ambos grupos), en la incidencia de eventos, ni siquiera en la función diastólica, la presión pulmonar o la masa ventricular evaluadas a las 24 semanas. Inesperadamente hubo modestos pero significativos incrementos en los valores de NT-proBNP, endotelina, creatinina y ácido úrico con sildenafil.

*Entre las razones posibles para explicar el fracaso puede invocarse fundamentalmente el hecho de que los pacientes de este estudio tenían solo un ligero aumento de la presión pulmonar y una función ventricular derecha normal. Tal vez el efecto central del sildenafil radique en su capacidad de generar vasodilatación pulmonar, con beneficio clínico más evidente cuanto más prevalente era la hipertensión pulmonar o al menos cuando era moderada. Otro intento fallido en pacientes con IC con FEP: el uso de inhibidores de la PDE 5 no parece justificarse. Nuevos estudios en pacientes que sumen a esta condición una elevación significativa de la presión pulmonar echarán más luz sobre el particular.*

### **Corrección de la anemia con darbepoyetina: una medida ineficaz en la insuficiencia cardíaca**

Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368:1210-9.

La anemia es una condición frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección deprimida (ICFED). Se asocia con deterioro de la calidad de vida, deterioro de la capacidad funcional y peor pronóstico. Sus causas son variadas, pero el déficit absoluto o relativo de eritropoyetina o resistencia a ella tiene un papel para considerar. En estudios pequeños se ha demostrado que el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) incrementa la capacidad de esfuerzo.

El estudio multicéntrico RED-HF fue diseñado para examinar la hipótesis de que en pacientes con ICFED y anemia no ferropénica, el uso de un AEE, la darbepoyetina alfa, se traduciría en mejoría pronóstica. Incluyó pacientes con FEVI  $\leq$  40%, CF II a IV, hemoglobina entre 9 y 12 g/dl, saturación de transferrina  $\geq$  15%, creatinina  $\leq$  3 mg/dl y tensión arterial  $\leq$  160/100 mm Hg. Se asignaron aleatoriamente a recibir darbepoyetina alfa en inyección subcutánea de 0,75  $\mu$ g/kg cada 2 semanas hasta alcanzar un valor de hemoglobina estable de 13 g/dl, tras lo cual la frecuencia de administración bajaba a una inyección mensual, o placebo. Si en algún momento del seguimiento la saturación de transferrina caía por debajo del 20%, podía administrarse hierro oral o intravenoso. El punto final primario fue muerte de cualquier causa u hospitalización por

IC. Los secundarios fueron muerte cardiovascular u hospitalización por IC, o muerte cardiovascular aislada.

El reclutamiento tomó más tiempo de lo previsto, y en lugar de los 2.600 pacientes planificados ingresaron 2.278 (1.136 en rama droga, 1.142 en placebo) entre 2006 y 2012. La mediana de edad fue de 72 años y la de FE, del 31%. El 65% se encontraba en CF III-IV. La mediana de hemoglobina fue de 11,2 g/dl y la de saturación de transferrina del 24%. El seguimiento medio fue de 28 meses. La mediana de hemoglobina alcanzada fue del 13 g/dl en la rama droga y de 11,5 g/dl en la rama placebo ( $p < 0,001$ ). La proporción de pacientes que recibió hierro oral o intravenoso superó el 70% en ambos grupos, sin diferencia significativa; la necesidad de transfusión fue mayor en la rama placebo: 16,5% vs. 10,9% ( $p < 0,001$ ).

No hubo diferencia significativa en la incidencia de punto final primario (50,7% con darbepoyetina, 49,5% con placebo) ni en ninguno de los puntos secundarios. El puntaje de calidad de vida mejoró algo más en la rama darbepoyetina, pero sin relevancia clínica. Los eventos tromboembólicos fueron más frecuentes con tratamiento activo (13,5% vs. 10%;  $p = 0,009$ ), fundamentalmente accidente cerebrovascular isquémico (4,5% vs. 2,8%;  $p = 0,03$ ).

*El estudio RED-HF sugiere que la anemia no ferropénica puede ser, en el contexto de la ICFED, más bien un marcador de riesgo que un verdadero objetivo terapéutico. No puede excluirse que en pacientes con cuadros más graves (hemoglobina  $< 9$  g/dl) el uso de AEE pueda ser beneficioso, algo que deberá confirmarse prospectivamente.*

### **Trombólisis o angioplastia primaria en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**

Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87.

Frente al infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) la angioplastia coronaria primaria (AP) es la estrategia preferida, aunque muchas veces difícil de implementar en los tiempos indicados por distintos factores, desde la demora síntomas-admisión hasta razones de orden logístico. Ello se traduce en menor reducción de la morbimortalidad que la esperada.

El estudio STREAM, abierto, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, evaluó si en pacientes con IAMEST que se presentan dentro de las 3 horas del inicio de los síntomas y que no pueden acceder a AP dentro de la hora del primer contacto médico la terapia trombolítica (TT) asociada con antiagregación y anticoagulación ofrece una evolución comparable a la AP. Se puso fuerte énfasis en la aleatorización prehospitalaria. En la rama TT se empleó tenecteplase, en dosis de entre 30 mg y 50 mg de acuerdo al peso. Se pautó una angiografía coronaria entre las 6 y las 24 horas, pero

ante el fracaso del tratamiento trombolítico se realizaba angioplastia de rescate en forma precoz. La terapia concomitante en ambas ramas incluyó enoxaparina, clopidogrel y aspirina. El punto final primario fue un compuesto de muerte, *shock*, insuficiencia cardíaca o reinfarto a los 30 días.

Entre 2008 y 2012 se incluyeron 1.892 pacientes, con una edad media de 59,7 años, el 94% Killip I. En la mitad de los casos la localización del infarto fue inferior y en otro tanto, anterior. Los tiempos (expresados como mediana) síntomas-primer contacto médico y síntomas-aleatorización no mostraron diferencia entre TT y AP: 62 vs. 61 min y 91 vs. 92 min, respectivamente. La demora síntomas-inicio de la terapia de reperfusión fue menor para la TT: 100 min. vs. 178 min ( $p < 0,001$ ); para los aleatorizados en la ambulancia 96 vs. 165 min, para los asignados en el hospital 130 vs. 230 min. El 36% de los pacientes de la rama TT requirió angioplastia de rescate, con una demora en llegar al laboratorio de hemodinamia de 2,2 horas, mientras que el 64% restante accedió tras una mediana de 17 horas. En total, el 80% de los pacientes de la rama TT fue sometido a angioplastia, frente al 89,8% de la rama AP ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencia en el punto final primario entre TT y AP (12,4% vs. 14,3%;  $p = 0,21$ ), con tendencia a mayor incidencia de insuficiencia cardíaca y *shock* en la rama AP. Hubo una incidencia significativamente mayor de accidente cerebrovascular en la rama TT (1,6% vs. 0,5%), sobre todo hemorrágico y en mayores de 75 años, por lo que la dosis de tenecteplase se redujo a la mitad en ese grupo etario durante la realización del estudio.

*Los resultados del estudio STREAM sugieren que en las condiciones descritas la TT con tenecteplase ofrece resultados comparables a la AP, con ligero exceso de hemorragia intracraneal. No puede, sin embargo, excluirse que estos resultados se deban a la alta tasa de intervención posttrombólisis ni se pueden extrapolar a los pacientes que se presentan más allá de las 3 horas del inicio de los síntomas, ni a los que pueden ser sometidos a AP dentro de la hora del primer contacto médico.*

### ¿Adiós a la aspirina en el tratamiento de los pacientes con anticoagulación oral sometidos a angioplastia coronaria con *stent*?

Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. **Lancet** 2013;381:1107-15.

La anticoagulación oral (ACO) es la regla para los pacientes con válvulas mecánicas y para la mayoría de los que presentan fibrilación auricular. En el 20% a 30% de los casos la realización de una angioplastia coronaria requiere el uso de aspirina (AAS) y clopidogrel (C). La combinación de ACO, AAS y C (triple esquema, TE), se asocia con una tasa elevada de sangrado. Como la suspensión de la ACO aumenta el riesgo de evento tromboembólico y la de C el de trombosis del *stent*, los autores del estudio WOEST

se preguntaron si en estos pacientes un doble esquema (DE) con ACO y C no sería superior al TE.

WOEST fue un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado, que incluyó pacientes con indicación de ACO al menos por un año tras el inicio del estudio, sometidos a angioplastia con *stent* y sin contraindicación para el uso de antiagregantes. Fueron asignados aleatoriamente a TE o DE. En ambos casos se planteó un objetivo de RIN de 2; el C se administró cuando era posible en dosis de 75 mg al menos desde 5 días antes de la angioplastia, carga de 300 mg en las 24 horas o 600 mg en las 4 horas previas y 75 mg diarios posteriormente. La AAS se administró en la rama TE en dosis de 320 mg en las 24 horas previas a la angioplastia en los pacientes vírgenes de tratamiento, y de 80 a 100 mg diarios posteriormente. En el caso de *stents* metálicos la terapia antiagregante se administró durante un mes, pudiendo extenderse hasta un año; con *stents* farmacológicos esta terapia se indicó durante un año. El punto final primario fue cualquier sangrado durante 1 año. Fueron puntos finales secundarios un compuesto de muerte, IAM, una nueva revascularización del vaso tratado y la trombosis del *stent*, y cada uno de ellos por separado.

Se analizaron 563 pacientes (279 en DE y 284 en TE), con una media de edad de 70 años. El 69% presentaba fibrilación auricular, el 11% tenía válvula mecánica y en el 20% restante había otra indicación de ACO. En el 27,5% la indicación de angioplastia fue un síndrome coronario agudo. Al cabo de un año en la rama DE seguía con ACO el 92,5% y con C el 80,6% de los pacientes, mientras que en la rama TE se mantenía bajo ACO el 91,2%, bajo C el 78,9% y bajo AAS el 66,5%. El punto final primario ocurrió en DE en el 19,4% y en TE en el 44,4% de los casos (HR 0,36, IC 95% 0,26-0,50;  $p < 0,0001$ ). La diferencia se concentró en sangrados leves a moderados según diferentes escalas (TIMI, GUSTO, BARC). No hubo diferencia en el sangrado intracraneal pero sí en otras localizaciones, fundamentalmente cutánea y gastrointestinal. El punto compuesto secundario se observó en el 11,1% en DE y en el 17,6% en TE (HR ajustado 0,56, IC 95% 0,35-0,91;  $p < 0,05$ ), con diferencia de mortalidad a favor de DE: 2,5% vs. 6,3%;  $p = 0,027$ .

*La tasa de sangrado en WOEST fue mayor que la comunicada en los registros o en otros estudios, tal vez porque el sangrado fue el punto final prospectivamente definido. La menor tasa de sangrado con DE, sin exceso de eventos tromboembólicos, sugiere que la AAS no es necesaria en pacientes anticoagulados a los que se les coloca un *stent* coronario. Sin embargo, el estudio fue diseñado para evaluar la superioridad en el punto final primario y no la inferioridad en los secundarios, por lo que las conclusiones al respecto pueden no ser definitivas.*

### Cirugía de revascularización miocárdica con o sin circulación extracorpórea: ausencia de diferencias sustanciales

Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. **N Engl J Med** 2013;368:1179-88.

Diegeler A, Borgermann J, Kappert U, et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med* 2013;368:1189-98.

La cirugía de revascularización miocárdica (CRM) se ha llevado a cabo tradicionalmente con circulación extracorpórea (CEC), y se asocia con una mortalidad operatoria del 2% y con un 5% a 7% de complicaciones mayores. En la última década se hizo cada vez más frecuente la CRM sin CEC, postulando sus defensores que esta presenta menor morbilidad asociada. En general los estudios observacionales que comparan ambos tipos de cirugía presentan un sesgo de selección que podría explicar la mejor evolución en algunos de esos estudios para la CRM sin CEC; sin embargo, los estudios aleatorizados (ROOBY con 2.203 pacientes, DOORS con 900) no han confirmado estos hallazgos, atribuyéndose esto último a una falta de poder estadístico. Dos publicaciones recientes parecen confirmar la falta de diferencia significativa entre ambas formas de abordaje.

El estudio CORONARY fue el de mayores dimensiones destinado a explorar prospectivamente la ventaja de una forma de CRM sobre otra. Incluyó 4.752 pacientes con necesidad de CRM aislada que tuvieran al menos algunos de los siguientes criterios: edad  $\geq$  70 años, patología vascular periférica o cerebrovascular, estenosis carotídea  $\geq$  70% o insuficiencia renal. En pacientes menores de 70 años se requería diabetes, FE  $\leq$  35%, necesidad de cirugía de urgencia o tabaquismo reciente. Solo pudieron participar cirujanos experimentados (con al menos 100 CRM de cada tipo en su haber). La edad media de los pacientes fue de 67,6 años. Los resultados al mes ya han sido publicados: sin diferencia en el punto final combinado de muerte, IAM, accidente cerebrovascular o nueva insuficiencia renal con requerimiento de diálisis, con mayor necesidad de revascularización repetida y menor incidencia de sangrado y falla renal o respiratoria en la CRM sin CEC. En el seguimiento a un año, que conocemos ahora, continuó sin diferencias en el punto final (12,1% en CRM sin CEC, 13,3% en CRM con CEC;  $p = 0,24$ ) y en la necesidad de revascularización repetida. Tampoco hubo diferencia en la función cognitiva.

El estudio alemán GOPCABE incluyó 2.394 pacientes mayores de 75 años (edad media 78,5 años) y tuvo un diseño similar al del CORONARY, con un punto final primario combinado que a los eventos del estudio anterior sumó la revascularización repetida. Tampoco en este caso hubo diferencia significativa en la incidencia del punto final entre CRM sin CEC o con CEC a los 30 días (7,8% vs. 8,2%) ni al año (13,1% vs. 14%). Al igual que en el caso anterior, la necesidad de revascularización repetida fue mayor a los 30 días pero no al año en la CRM sin CEC.

*Ambos estudios ofrecen resultados similares y sugieren fuertemente que no hay razones para preferir uno u otro tipo de abordaje en la CRM, en forma global. La experiencia de cada grupo quirúrgico y las*

*características individuales de los pacientes podrán inclinar la balanza en uno u otro sentido.*

### **Efecto beneficioso de la dieta mediterránea en prevención primaria de eventos vasculares en pacientes de riesgo alto**

Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.

Numerosos estudios observacionales y algunos estudios de intervención han demostrado el efecto favorable de la dieta mediterránea (DM) en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares en la prevención secundaria. La DM tradicional es rica en aceite de oliva, frutas, nueces, vegetales y cereales, con cantidades moderadas de pescado, pollo y vino y baja ingesta de lácteos, carnes rojas o procesadas y dulces. Un estudio español recientemente publicado exploró el efecto beneficioso de dos DM diferentes en relación con una dieta control en prevención primaria.

El estudio incluyó hombres de entre 55 y 80 años y mujeres de entre 60 y 80 años diabéticos o que presentaban al menos tres de los factores de riesgo vascular tradicionales. Fueron asignados aleatoriamente a tres esquemas dietéticos: a) DM con suplemento de aceite de oliva extra virgen (aproximadamente 1 litro por semana), b) DM con suplemento de 30 g diarios de nueces, avellanas y almendras y c) dieta control, baja en grasas, pero desaconsejando el consumo de aceite de oliva y nueces. No se instauró restricción calórica ni se promovió la actividad física en ninguno de los grupos. El estudio comenzó en 2003, e inicialmente se llevaron a cabo reuniones de apoyo, trimestrales en los grupos con DM y anuales en el grupo control, hasta que en 2006 se estableció el mismo plan de reuniones para todos. El punto final primario fue un combinado de muerte cardiovascular, IAM y accidente cerebrovascular (ACV). Fueron puntos secundarios los integrantes del punto final primario y muerte por cualquier causa.

Ingresaron al estudio 7.447 personas con una edad media de 67 años, índice de masa corporal medio de 30; el 57,5% eran mujeres. El 48,5% eran diabéticos y el 82,7%, hipertensos. En julio de 2011 el estudio fue detenido tras una mediana de seguimiento de 4,8 años al haberse demostrado en análisis interino una clara diferencia en favor de las DM. El punto final primario ocurrió en el 11,2‰ por año en el control, el 8,1‰ por año con la DM con suplemento de aceite de oliva ( $p = 0,009$  vs. control) y el 8‰ por año con la DM con suplemento de nueces ( $p = 0,02$  vs. control). La única diferencia significativa en los componentes individuales del punto final primario radicó en la incidencia de ACV: 5,9‰ por año en el control, 4,1‰ por año con la DM con suplemento de aceite de oliva ( $p = 0,03$  vs. control) y 3,1‰ por año con la DM con suplemento de nueces ( $p = 0,003$  vs. control). Algunas limitaciones (diferente esquema

de soporte en los tres grupos durante los primeros años, ligera desigualdad en algunas características basales) se consideraron en el análisis multivariado, y tras el ajuste no se encontró que modificaran sus conclusiones primarias.

*Cabe preguntarse si, dada la naturaleza abierta del estudio, el tratamiento farmacológico fue similar a lo largo de los años en los tres grupos, y si ello no puede haber influido en los resultados. De cualquier manera, el ensayo tiene la virtud de confirmar, con un diseño de intervención, datos que ya surgían de estudios observacionales acerca del valor de la DM en prevención primaria en pacientes de riesgo moderado a alto.*

### **En pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección deprimida que requieren marcapasos definitivo debe optarse por el marcapaseo biventricular**

Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368:1585-93.

Un tema habitual de controversia en el contexto de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección deprimida (ICFED) es si ante la indicación de marcapasos definitivo, cuando se prevé que durante la mayor parte del tiempo primará el ritmo de marcapasos, debe optarse por un dispositivo tradicional o recurrir a la estimulación biventricular (EB). Motiva esta discusión el hecho de que la estimulación sostenida en el ápex del ventrículo derecho (EVD) genera un patrón de bloqueo de rama izquierda, con disincronía mecánica que puede deteriorar aún más la función sistólica del ventrículo izquierdo. Algunos estudios aleatorizados confirman que el riesgo de internación por insuficiencia cardíaca es mayor si el ritmo de marcapasos es el predominante. La terapia de EB permitiría superar esta complicación.

Hasta ahora esta teoría no se había confirmado; los grandes ensayos aleatorizados de resincronización excluyeron a los pacientes con indicación perentoria de marcapasos definitivo.

El BLOCK-HF fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que incluyó pacientes con indicación de marcapasos definitivo, con evidencia de bloqueo AV de segundo o tercer grado, o un PR  $\geq$  300 mseg a frecuencia cardíaca  $>$  100 lpm, y en los que por lo tanto se presumía que el ritmo predominante sería el del marcapasos. Debían tener una FE  $\leq$  50% e IC en CF I a III y carecer de indicación estándar de resincronización. Se les colocó marcapasos biventricular (con cardiodesfibrilador si estaba indicado) y se asignaron aleatoriamente a EB o EVD exclusiva. El punto final primario del estudio fue muerte de cualquier causa, tratamiento de urgencia de insuficiencia cardíaca con drogas intravenosas o un aumento del índice de volumen de fin de sístole  $\geq$  15%. Entre 2003 y 2011 se intentó el implante del dispositivo en 809 pacientes; fue exitoso en 758 (el 93,7%), pero fueron efectivamente aleatorizados 691 pacientes (349 a EB y 342 a EVD). La FE media fue del 40%, y el 73% se encontraba en CF I-II. Durante el seguimiento medio de 37 meses, considerando solamente a aquellos de los que se disponía del dato de volumen sistólico, el punto final primario ocurrió en el 45,8% con EB vs. el 55,6% con EVD, una diferencia altamente significativa. También fue significativa la diferencia en un punto final secundario de muerte u hospitalización (32,9% vs. 37,7%).

*El estudio BLOCK HF tiene trascendencia clínica al contestar una pregunta que hasta ahora no tenía respuesta clara en las guías de práctica. Confirma el efecto perjudicial que la EVD sostenida tiene en los pacientes con ICFED, y señala que si el ritmo de marcapasos será el predominante, se debe preferir la EB.*