

Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2018

2018 Dr. Pedro Cossio Foundation Award

JORGE LERMAN

El Comité Científico del 44° Congreso Argentino de Cardiología seleccionó 5 trabajos como candidatos para ganar el Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2018. De acuerdo a lo acostumbrado desde hace 32 años, haremos breves comentarios acerca de estos.

Resultó ganador el trabajo:

“Alertas de cardiotoxicidad en el tratamiento con trastuzumab en cáncer de mama, cuatro años de seguimiento. Primer reporte nacional”. Autores Dres. Daniel Alejandro Santos, María Estela Tettamanti, Carolina Chacón, Jorge Nadal, Victoria Costanzo, Adrián Nervo, Federico Losco, Reinaldo Chacón. Instituto Alexander Fleming. Buenos Aires, Argentina.

El cáncer de mama representa la malignidad más frecuente en el género femenino. Un 23% a un 30% de los casos tiene sobreexpresión del gen del receptor human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), lo que conlleva peor pronóstico. El trastuzumab (Tr) es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea dicho receptor y aumenta la sobrevida en un 33% a 3 años, (1) pero puede provocar disfunción ventricular de más del 20% de los casos, especialmente si se asocia a antraciclinas o agentes alquilantes. (2) Esta droga produce cambios estructurales en las proteínas contráctiles y las mitocondrias, pero raramente muerte celular, lo que explica la potencial reversibilidad. Los factores de riesgo de la cardiotoxicidad de los anti-HER2 incluyen exposición previa a antraciclinas, baja fracción de eyección o edad avanzada.

Los autores del presente trabajo estudiaron 231 mujeres con cáncer de mama, edad media 51 ± 11 años, y HER2 positivo tratadas con los esquemas habituales de quimioterapia (adriamicina, ciclofosfamida, paclitaxel) más Tr durante 12 meses. El objetivo primario fue investigar el efecto cardiotóxico de Tr luego de 48 meses de seguimiento medio, comparando tres definiciones de daño cardíaco. Una fue la del American College of Cardiology: caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $> 10\%$ respecto del valor basal. Otra fue la del criterio del estudio B31: caída de FEVI $> 15\%$, y la tercera la del grupo del hospital MD Anderson: caída de FEVI de hasta 40%. Fue un estudio prospectivo, longitudinal y abierto en el que cada paciente fue testigo de sí mismo en

definir la toxicidad según los valores de FEVI antes y después del tratamiento. La FEVI pretratamiento fue de $61 \pm 4,7\%$, el 65% de los casos sufrieron caída de FEVI $> 10\%$, con pérdida promedio para el grupo de 9,9 puntos porcentuales. El 46% continuó con la caída de la FEVI luego de finalizado el tratamiento. El 45% recuperó totalmente la FEVI al final del seguimiento, el 17% debió suspender transitoriamente y el 12%, definitivamente el Tr. El 80% de las pacientes con caída de la FEVI recibió medicación cardiológica. En el análisis por grupos, el 35% del grupo ACC, el 19% del B-31 y el 11% del MD Anderson reunieron criterios de toxicidad. En este trabajo, no se informa acerca del empleo de biomarcadores para identificar daño ventricular. De acuerdo al Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), los biomarcadores pueden ser útiles, aunque no tienen una indicación clínica de rutina (Clase IIb, Nivel de evidencia C). (3)

Este trabajo contribuye a elevar al escenario de la Cardiología clínica un nuevo capítulo: la Cardiooncología. En la actualidad, la prolongación de la vida de pacientes oncológicos que se observa ante la eficacia de nuevos agentes terapéuticos hace que aumenten significativamente los casos de cardiotoxicidad. En el pasado, la expectativa de vida de los pacientes con enfermedad maligna era lo suficientemente corta como para impedir que las complicaciones cardiovasculares de la etapa crónica fueran evidentes. Ello determina que un nuevo grupo de pacientes cardíacos se incorporen a la práctica corriente del cardiólogo y sugiere la necesidad de que se creen nuevos grupos de trabajo integrados por cardiólogos, oncólogos, clínicos, farmacólogos, radioterapeutas y especialistas en imágenes para encarar esta nueva subespecialidad de la Cardiología. (4)

Los demás trabajos fueron los siguientes:

“Mecanismos de disfunción valvular en valvulopatía aórtica bicúspide. Primer estudio argentino de marcadores pronósticos en una cohorte de pacientes con seguimiento clínico y electrocardiográfico”. Autores: Dres. María C, Carrero, Gonzalo R. Díaz Babio, Gerardo Masson Juárez, Iván Constantin, Facundo Verón,

María D. Mezzadra, Gustavo L. Vera Janavel, Pablo Stutzbach. Instituto Cardiovascular de San Isidro.

La gran mayoría de los pacientes portadores de válvula aórtica bicúspide (VB) desarrollarán estenosis o insuficiencia aórtica, y muchos de ellos dilatación de la raíz aórtica. El propósito de este trabajo fue investigar las variables clínicas y ecocardiográficas capaces de predecir la progresión y el desarrollo de estenosis o insuficiencia moderada/grave. Para ello analizaron 243 pacientes (edad promedio: 43,14 años, 73,2% varones) con VB, de los cuales, el 45,6% tenían insuficiencia aórtica (IAo) leve; el 20,1%, moderada; y 4,1% grave; el 8,2% estenosis aórtica (EAo) moderada; y el 4,9%, grave. Lograron un seguimiento del 93% de los casos y al cabo de 4,7 años hubo 2 muertes y 20 cirugías valvulares. La decisión quirúrgica se tomó en presencia de síntomas, FEVI < 55%, diámetro de fin de diástole del VI mayor de 75 mm o diámetro aórtico mayor de 55 mm. Los pacientes con IAo eran, con mayor frecuencia, varones, más jóvenes y tenían mayor dilatación del VI, del anillo valvular y de la aorta, que los que tenían EAo. Los predictores independientes de IAo significativa fueron el sexo masculino y el prolapso valvular, mientras que el predictor independiente de EAo significativa fue la calcificación valvular. Clásicamente, se sabe que los signos más confiables de agravamiento de la IAo son la reducción progresiva de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el aumento de su diámetro sistólico. Desde hace años se sabe asimismo que el grado de calcificación valvular es un poderoso predictor de progresión y agravamiento de la EAo asintomática, como también lo es el rápido aumento de la velocidad del *jet* sistólico. (5) Otras experiencias hallaron que la edad y su asociación con IAo moderada a grave son los principales factores de agravamiento en VB. (6)

“Prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de hipertensión arterial en comunidades urbanas y rurales de Latinoamérica”. Autores: Dres. Pablo Lamelas, Rafael Díaz, Andrés Orlandini, Álvaro Avezum, Fernando Lanás, Patricio López Jaramillo, Vilma Irazola, Salim Yusuf. The Population Health Research Institute (Hamilton, Ontario, Canadá), Estudios Clínicos Latinoamérica (Argentina), Dante Pazzanese Institute of Cardiology (Sao Paulo, Brazil), Universidad de la Frontera (Temuco, Chile), Fundación Oftalmológica de Santander (Floridablanca, Colombia), Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (Buenos Aires, Argentina).

Este importante estudio cooperativo realizado por 6 prestigiosas instituciones científicas dedicadas a la investigación epidemiológica analizó el estado actual de la hipertensión arterial (HTA) en 6 países de Latinoamérica (Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Perú y Uruguay). Incluyeron 34 249 individuos en los que se definió hipertensión arterial como aquella mayor de 140/90 mmHg. La prevalencia de HTA fue del 44,6% (desde el 19,3% en Perú hasta el 52,5% en Brasil).

Conocimiento de HTA: el 59,6%; de ellos, el 54,2% estaban tratados; y, de estos últimos, el 37,6% tenía adecuado control de HTA. Los residentes en zonas urbanas y los que tenían mayor nivel educativo tenían más conocimiento, tratamiento y control de la HTA que los de las zonas rurales o los de nivel educativo inferior, respectivamente. Dos tercios de los pacientes tratados recibía solo una droga antihipertensiva, solo el resto recibía 2 o más drogas. Para todos los criterios analizados se hallaron importantes diferencias entre los países. Este es el relevamiento epidemiológico con control directo de la presión más extenso realizado en América Latina. El hecho del control directo determinó que la prevalencia fue mayor que en otros estudios, en los que solo se interrogó a los participantes. Por ejemplo, el CARMELA mostró una prevalencia promedio del 18% (7) y el INTERHEART Latinoamérica, el 29%. (8) Las conclusiones que pueden extraerse de este estudio son desalentadoras: la prevalencia de HTA es elevada, el conocimiento, el control y la utilización adecuada de los agentes farmacológicos y el control de los demás factores de riesgo cardiovascular son preocupantemente bajos. Existen múltiples factores causantes de esta situación: entre ellas la condición socioeconómica de los pacientes, la inercia de los médicos y las deficiencias del sistema de salud.

“Tromboembolismo pulmonar agudo en la República Argentina. Registro CONAREC XX”. Autores: Dres. Ignacio M. Cigalini, Cristhian E. Scatularo, Juan C. Jáuregui, Maico I. Bernal, Sebastián García Zamora, José M. Bonorino, Jorge Thierer, Ezequiel J. Zaidel.

En este nuevo registro generado por CONAREC, el objetivo fue conocer la realidad del tromboembolismo pulmonar (TEP) en la Argentina. Se incluyeron 684 pacientes de 75 centros con residencia en Cardiología. En el 70,8% de los casos, fue el diagnóstico de ingreso y en los restantes apareció como intercurencia por otras patologías. Los factores predisponentes más frecuentes fueron obesidad, hospitalización reciente, reposo transitorio, cirugía reciente y neoplasia activa en ese orden. El método de diagnóstico más frecuente fue la angiogramografía (el 81,4% de los casos), que desplazó al centellograma ventilación perfusión (el 13,4%). Se realizó reperfusión en 91 pacientes (el 13,3% de los casos). La mortalidad durante la internación fue del 12,3%, la mitad de la cual estuvo en relación directa con el TEP. Como en todos los registros de CONAREC, la muestra analizada corresponde a centros con residencia de Cardiología, es decir instituciones académicas de moderada o alta complejidad que puede no ser representativa de la población general de la Argentina.

“Reperfusión del tromboembolismo pulmonar en Argentina. Análisis del registro CONAREC XX”. Autores: Dres. Juan C. Jáuregui, Ignacio M. Cigalini, Cristhian E. Scatularo, Maico I. Bernal, Daniel Cornejo, Javier Ortego, José M. Bonorino, Ezequiel J. Zaidel.

Este es un subanálisis del trabajo anterior en el que se analizaron los 91 pacientes que recibieron tratamiento de reperfusión. En 78 casos, se realizó trombólisis sistémica básicamente con estreptoquinasa; en 14, se emplearon procedimientos intervencionistas mediante fragmentación con aspiración o sin esta; y, en 5, trombólisis local. Un caso recibió tratamiento quirúrgico. Durante la internación, se registró el 7% de recurrencia de TEP, el 25% de disfunción renal, el 15% de sangrados, el 45% requirió soporte respiratorio y el 32%, inotrópicos. Entre los pacientes con inestabilidad hemodinámica, solo el 49% recibió reperfusión, a pesar de que es una medida recomendada por el Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda de la SAC (Clase I, nivel de evidencia B) (9) y otras guías internacionales. La mortalidad intrahospitalaria entre los casos reperfundidos fue del 27% y mostraron una cifra de más del doble que la de los no reperfundidos (9,7%) por constituir un subgrupo de mayor gravedad inicial, y a pesar de que el tratamiento de reperfusión muestra un significativo aumento absoluto de la perfusión pulmonar del 80% (el 14,6% frente al 1,5%), comparado con el tratamiento anticoagulante con heparina sola. (10) La conclusión más evidente que se extrae de estos resultados es la baja tasa de utilización de terapias de reperfusión, ya sea farmacológicas sistémicas o locales, intervencionistas con fragmentación o sin esta y aspiración o quirúrgicas en pacientes con TEP de alto riesgo.

Completaron el Jurado del Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2018 los Expresidentes de la Sociedad Argentina de Cardiología, Dres. Daniel Piñero y Eduardo Mele, a quienes agradezco su participación capacitada y responsable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84. <http://doi.org/css67s>
2. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, et al. Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1293-305. <http://doi.org/f4b2dc>
3. Lax J, Piñero D (Coordinadores). Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Rev Argent Cardiol* 2013; 81 (Suplemento 5).
4. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2739-46. <http://doi.org/f3jg3q>
5. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611-7. <http://doi.org/d3347g>
6. Tzemos N, Therrien J, Yip J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2008;300:1317-25. <http://doi.org/bkxwbz>
7. Schargrodsky H, Hernandez-Hernandez R, Champagne B, Silva H, Vinuesa R, Aycaguer LC, et al. CARMELA: Assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Medicine* 2008;121:58-65. <http://doi.org/db4rmz>
8. Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S, et al. Risk Factors for Acute Myocardial Infarction in Latin America: The INTERHEART Latin American Study. *Circulation* 2007;115:1067-74. <http://doi.org/ctkjzt>
9. Ubaldini J (Director). Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. *Rev Argent Cardiol* 2016; 84:74-91.
10. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11. <http://doi.org/cqskdm>