

JORGE THIERER^{MTSAC} **Resultado sorpresivo, ¿o no tanto? En ancianos frágiles con fibrilación auricular no es aconsejable el cruce rutinario de antagonistas de la vitamina K a anticoagulantes orales de acción directa. Estudio FRAIL-AF**

Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM, Kohlen BTG, Nierman MC, Koek HL et al. Safety of Switching From a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients With Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2024;149:279-89. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485>

La incidencia y prevalencia de fibrilación auricular (FA) aumentan a medida que se incrementan la edad y la presencia de comorbilidades. Es bien sabido que a su vez la FA es factor de riesgo para la ocurrencia de accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca (IC), falla renal, deterioro cognitivo y mortalidad cardiovascular y de todas las causas. Específicamente, en los pacientes con FA la prevención del ACV es un objetivo primordial, y a ello apunta el tratamiento anticoagulante oral. Los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK) se han visto superados en las últimas dos décadas por los anticoagulantes orales de acción directa (DOAC) que en ensayos clínicos de grandes dimensiones demostraron ser más efectivos en la prevención del ACV, con disminución de la tasa de sangrado atribuible a la anticoagulación. Los DOAC ofrecen además la ventaja de su uso no requiere exámenes periódicos de coagulación, y mayor estabilidad en rango terapéutico. Sin embargo, alta proporción de pacientes añosos siguen usando AVK en vez de DOAC. Las causas son variadas, pero la presencia de fragilidad (condición que supone vulnerabilidad biológica, dependencia de cuidados y capacidad disminuida para resistir estresores) es una de marcada importancia. Sabemos que la fragilidad es una condición que, al igual que la FA, aumenta con la edad, y que la coexistencia de ambas condiciones oscurece el pronóstico. La prevalencia de cada una aumenta en presencia de la otra; los pacientes con fragilidad han sido subrepresentados en los grandes ensayos de DOAC, y por ende no hay evidencia concluyente acerca la superioridad de estos agentes en pacientes frágiles con FA.

El estudio clínico FRAIL-AF, multicéntrico, aleatorizado, abierto, pragmático, fue diseñado para demostrar la superioridad de los DOAC sobre los AVK en pacientes añosos con FA, frágiles, ya anticoagulados con AVK, y en los que se comparó una estrategia de pasar a tratamiento con DOAC versus permanecer con la anticoagulación habitual. Debían tener edad de al menos 75 años, y un valor del Indicador de Fragilidad de Groningen (IFG) ≥ 3 . Dicho indicador comprende 4 preguntas sobre limitaciones en la movilidad, 2 sobre disminución visual o auditiva, una sobre pérdida de peso no intencional, 6 sobre deterioro cognitivo y limitación psicosocial y una sobre aptitud física global (*fitness*). Cada pregunta respondida positivamente suma un punto, el máximo es 15, y mayor puntaje entraña mayor fragilidad. Se excluyó a los pacientes con FA de origen valvular y a aquellos con tasa de filtrado glomerular < 30 mL/Min/1,73m². En la rama de cruce a un DOAC se planteó que tras suspender el AVK podría iniciarse el nuevo tratamiento con un valor de razón internacional normalizada (RIN) < 2 , pero al verificarse cierto exceso de sangrado se decidió que se podría iniciar el DOAC con un RIN $< 1,3$. En la rama AVK se planteó un RIN objetivo entre 2 y 3. El punto final primario fue la ocurrencia de un sangrado mayor o uno no mayor pero clínicamente relevante (NMCR). Se definió sangrado mayor al sangrado fatal, al que ocurriera en un área u órgano crítico (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular que llevara a un síndrome compartimental), al que generara una caída de la hemoglobina ≥ 2 g/dL o requiriera una transfusión de al menos 2 unidades de sangre o glóbulos rojos. Se definió como sangrado NMCR al que requiriera una consulta médica presencial, una intervención de personal sanitario, internación o aumento del nivel de cuidados. Se asumió que con una incidencia anual de sangrado mayor o NMCR entre 11 % y 15 % en la rama AVK, para un valor de p a dos colas $< 0,05$ y un poder de 80 %, serían necesarios 1250 pacientes en cada rama para demostrar un descenso de riesgo de 20 % a 30 % en la rama DOAC. El análisis se hizo por intención de tratar.

Entre 2018 y 2022 fueron sometidos a cribaje 2621 pacientes, pero fueron finalmente incluidos 662 en la rama DOAC y 661 en la rama AVK. La edad media de



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

los pacientes era 83 años, y la mediana del IFG, 4. El 38,7 % era de sexo femenino, poco más del 50 % de los casos eran de FA permanente y casi el 30 % FA paroxística; la mediana del score CHA₂DS₂-VASc era 4. El DOAC utilizado quedó a discreción del médico de cabecera: en poco más de la mitad de los casos fue rivaroxabán, y el resto se repartió fundamentalmente entre apixabán, edoxabán y dabigatrán.

Durante un seguimiento medio de 344 días, murió el 6,7 % de la rama DOAC y el 7 % de la rama AVK. La incidencia del punto final primario fue 15,3 % en la rama DOAC y 9,4 % en la rama AVK (HR 1,69, IC 95% 1,23-2,32; p = 0,0011). En la rama DOAC hubo más sangrado gastrointestinal (2,6 % vs 0,6 %) y urogenital (3 % vs 1,7 %). No hubo diferencia en el sangrado intracraneal. La diferencia significativa en la incidencia de sangrado entre ambas ramas se verificó luego de los 100 días de seguimiento: HR 1,17 (IC 95% 0,79-1,96) hasta el día 100, y 2,10 (IC 95% 1,40-3,16) luego. La diferencia entre ambas ramas radicó en la incidencia del sangrado NMCR: 12,7 % vs 7,4 %. En cambio, la incidencia de sangrado mayor fue similar: 3,6 % vs 2,4 %. También fue similar la incidencia de eventos tromboembólicos: 2,4 % vs 2 %.

A la hora de decidir el tratamiento anticoagulante en un paciente anciano con FA, muchas veces nos inclinamos por los DOAC. La reducción de eventos embólicos y de accidente cerebrovascular hemorrágico respecto del uso de AVK es una razón de peso. A ello sumamos que no es necesario que el paciente se someta a análisis frecuentes para controlar el RIN, lo cual facilita la anticoagulación y hace innecesarios los traslados en pacientes muchas veces carentes e adecuado soporte familiar, o con limitaciones de movilidad. En los 4 grandes ensayos aleatorizados de DOAC vs warfarina (RE-LY con dabigatrán, ARISTOTLE con apixabán, ROCKET-AF con rivaroxabán y ENGAGE AF con edoxabán), con un total de 71 683 pacientes incluidos, el uso de DOAC se asoció a una disminución del riesgo de sangrado mayor o NMCR independientemente de la edad. No obstante, los pacientes más añosos tuvieron mayor riesgo de sangrado mayor con los DOAC que los más jóvenes: cada incremento de 10 años señaló un aumento del 10,2 % con la dosis estándar y 17,6 % con la dosis reducida (aunque pudiera parecer un contrasentido, recordemos que los pacientes con dosis reducida tienen per se más comorbilidades y riesgo que los pacientes con dosis usual). Tanto en ROCKET-AF como en ARISTOTLE la polifarmacia entrañó mayor riesgo de sangrado. ¿Por qué hacemos hincapié en estos aspectos? Porque edad y comorbilidades suelen ser considerados en general como los mayores predictores/indicadores de fragilidad. Los pacientes frágiles estuvieron subrepresentados en los ensayos que mencionamos, como suele suceder en general en todo el espectro de la investigación clínica. En FRAIL-AF hubo en cambio la decisión de centrarse en este tipo de pacientes, y los criterios para considerar fragilidad (incluidos en el IGF) fueron mucho más amplios, como corresponde a una entidad

con múltiples capas de significado. Debemos recordar que la población incluida consistió en pacientes que ya estaban tratados con AVK, y los habían tolerado. De manera que hubo sin duda una ventaja inicial para los pacientes que permanecieron en AVK: la chance de presentar sangrado significativo era menor, porque ya estaban tratados y no había habido hasta el momento indicación de suspender el tratamiento. Los resultados del estudio FRAIL-AF van a contramano de la indicación general. Demuestran, en un subgrupo cada vez más numeroso de pacientes con alta prevalencia de FA (añosos, con elevada tasa de comorbilidad) un riesgo incrementado de sangrado no mayor, pero clínicamente relevante. Haría falta un análisis más detallado de los datos para detectar grupos de mayor riesgo, pero con la información disponible la cautela se impone a la hora de decidir cruzar de un AVK a un DOAC en esta población. Cada caso debe ser analizado en forma individual. Debe quedar claro de cualquier manera que estos resultados no aplican automáticamente a los pacientes vírgenes de anticoagulación en los que hay que decidir el tratamiento inicial, y que los pacientes añosos frágiles que presentan intolerancia a los AVK no estuvieron representados en el estudio.

Combinación de antialdosterónicos no esteroideos, gliflozinas y AR GLP-1 en la diabetes con albuminuria: ¿el nuevo estándar de cuidado?

Neuen BL, Heerspink HJL, Vart P, Claggett BL, Fletcher RA, Arnett C et al. Estimated Lifetime Cardiovascular, Kidney, and Mortality Benefits of Combination Treatment With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Nonsteroidal MRA Compared With Conventional Care in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria. *Circulation* 2024;149:450-62. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067584>

La presencia de albuminuria en el contexto de la diabetes señala compromiso renal y disfunción endotelial. La repercusión pronóstica de esta combinación es temible: deterioro acelerado de la función renal, necesidad de diálisis, incremento marcado de la morbimortalidad cardiovascular y mortalidad de todas las causas. Durante mucho tiempo las alternativas terapéuticas en este contexto fueron escasas: se postulaba el control exigente de los factores de riesgo, la disminución de la ingesta de sodio, cumplir objetivos glucémicos estrictos. Respecto de un tratamiento farmacológico específico, solo había lugar para los inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina. En la última década aparecieron nuevos agentes terapéuticos: los inhibidores del cotransporte sodio glucosa 2 (iSGLT2, o gliflozinas), los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR GLP-1) y antagonistas no esteroideos del receptor mineralocorticoide (ARMne), fundamentalmente la finerenona. Cada una de estas drogas demostró en pacientes con diabetes y albuminuria mejorar el pronóstico vital. Muy pocos fueron los pacientes que en estos ensayos estuvieron tratados con

la combinación de al menos 2 de las familias, y no conocemos hasta ahora los resultados de ensayos clínicos que están en curso y que se han planteado explorar dichas combinaciones. Hasta tanto estos resultados lleguen podemos preguntarnos si con los datos de los estudios que evaluaron cada droga por separado hay razón suficiente para emplear un tratamiento en el que coincidan las tres familias de drogas.

Para responder esta pregunta se llevó a cabo un análisis actuarial que tomó en cuenta a) los datos individuales de dos ensayos con iSGLT2, ambos con canagliflozina: CREDENCE, en pacientes con diabetes tipo 2, insuficiencia renal y albuminuria, y CANVAS, en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo; en total 14 543 pacientes; b) datos de un metaanálisis de 8 estudios con AR GLP-1 en el contexto de diabetes tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular establecida: ELIXA con lixisenatide, LEADER con liraglutide, SUSTAIN-6 y PIONEER-6 con semaglutide, EXSCCEL con exenatide, Harmony Outcomes con albiglutide, REWIND con dulaglutide, y AMPLITUDE-O con efglenatide; en total 60 080 pacientes ; y c) datos combinados de 2 estudios con finerenona en pacientes tipo 2, insuficiencia renal y albuminuria, FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, en total 13 026 pacientes. Se consideró como punto final primario la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE por su sigla en inglés), pero además la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC), muerte cardiovascular (MCV), progresión de la insuficiencia renal y muerte de todas las causas. Se tomó como grupo control la rama placebo de CANVAS y CREDENCE (pacientes con diabetes tipo 2 y relación albúmina creatinina urinaria > 30 mg/g), y se definió por medio de comparaciones indirectas el efecto sobre dichos puntos finales de la combinación de 2 de las tres familias, y de las 3 combinadas, a lo que denominamos combinación triple (CT)

En una mediana de seguimiento de 2,5 años, los pacientes de la rama placebo de CANVAS y CREDENCE tuvieron una incidencia de MACE de 12,6 %, de HIC de 5,8 %, de progresión de insuficiencia renal de 7,2 %, de MCV de 6,7 % y de muerte de todas las causas de 9,5 %. Respecto de los MACE, cada uno de los tratamientos en forma aislada implicó HR entre 0,83 y 0,90; la combinación de dos de ellos, según el caso, HR entre 0,72 y 0,77; la CT un HR 0,65 (IC 95% 0,55-0,76). Para la HIC, las intervenciones aisladas tuvieron HR entre 0,64 y 0,78; las combinaciones de dos de las tres HR entre 0,50 y 0,69; la CT un HR 0,45 (IC 95% 0,34-0,58). Para la progresión de la insuficiencia renal, una intervención se asoció a HR entre 0,63 y 0,67, dos intervenciones a HR entre 0,49 y 0,66, y la CT a un HR de 0,42 (IC 95% 0,31-0,56). Para la MCV los HR oscilaron entre 0,84 y 0,88 para un tratamiento, entre 0,74 y 0,77 para dos, y el HR fue 0,64 (IC 95% 0,51-0,80) para la CT. Por último, para la muerte de todas las causas los HR de

una intervención variaron entre 0,85 y 0,89, los de 2 intervenciones entre 0,76 y 0,78, y la CT implicó un HR 0,67 (IC 95% 0,55-0,80). En términos de reducción absoluta de riesgo, la CT implicó a 3 años 4,4 % para MACE, 3,4 % para HIC, 4,4 % para la progresión de la insuficiencia renal, 2,4 % para la MCV y 3,1 % para la muerte de todas las causas. Ello implicó para un paciente de 50 años una ganancia de sobrevida libre de eventos de 3,2 años para MACE y HIC, 5,5 años para la progresión de la insuficiencia renal, 2,2 años para la MCV y 2,4 años para la muerte de todas las causas. Los beneficios fueron mayores cuanto más jóvenes los pacientes.

La combinación de diabetes y albuminuria (condición a la que solemos denominar nefropatía diabética) es, como dijimos, una de las más ominosas en el contexto de la enfermedad cardiovascular. La aparición en los últimos 10 años de alternativas terapéuticas variadas implica sin duda una luz de esperanza para estos pacientes. Quizás la simultaneidad del surgimiento de estas drogas ha hecho que, en los ensayos clínicos de cada una de ellas, las otras estuvieran subrepresentadas o directamente ausentes. Así, por ejemplo, en el estudio FIGARO (finerenona vs placebo) solo el 7,5 % de los pacientes estaba tratado con AR GLP-1 y el 8,4 % con iSGLT2. Los diferentes mecanismos de acción (que comprenden, pero no se agotan en, promoción de la autofagia y atenuación de la hiperfiltración glomerular en el caso de los iSGLT2, acción antiinflamatoria y corrección de alteraciones metabólicas para los AR GLP-1 y la acción antifibrótica de los ARMne) permiten entender una acción aditiva cuando dos de estas drogas se combinan. La misma ya ha sido demostrada en modelos animales o en estudios mecanísticos. Queda por verificar dicho efecto sinérgico al considerar ensayos aleatorizados con puntos finales clínicos, que se están llevando a cabo. En este sentido, el análisis que presentamos parece predecir lo que sucederá. Pero ciertas limitaciones deben considerarse: se asume una adherencia al tratamiento combinado que debe constatararse en la práctica; se entiende que el efecto clínico representa una sumatoria de lo logrado con cada droga por separado, cuando es posible que haya cierta superposición (ya que algunos efectos biológicos son coincidentes) y la magnitud de la disminución observada de riesgo sea menor que la predicha. Por otra parte, se plantea también el tema de la tolerancia, y la posible aparición de efectos adversos por las diversas combinaciones. De cualquier manera, una cuádruple terapia para la nefropatía diabética (la CT más el uso de inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina) asoma en el horizonte, como hay una cuádruple terapia en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida... y notemos la similitud de los componentes en ambos casos. Y, como ya hemos dicho tantas veces, imposible olvidar el tema del acceso al mejor tratamiento, para que lo que comentamos pueda ser efectivamente una buena noticia para la mayor parte de los pacientes.

Las mujeres obtienen mayor beneficio pronóstico que los hombres de la actividad física, y con menos esfuerzo

Ji H, Gulati M, Huang TY, Kwan AC, Ouyang D, Ebiner JE et al. Sex Differences in Association of Physical Activity With All-Cause and Cardiovascular Mortality. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:783-93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.019>

Si bien las guías de práctica clínica hacen hincapié en la importancia de la actividad física (AF), con al menos 150 minutos de AF moderada o 75 minutos de AF vigorosa por semana, sin diferenciar entre sexos, se ha reportado que la participación y compromiso de las mujeres con la AF son menores que los de los hombres. Se mencionan desde diferencias en la tolerancia a la AF, hasta diferente respuesta fisiológica y, desde ya, razones socioculturales. Esta brecha de género debería cerrarse, sobre todo a la luz de los hallazgos de un estudio observacional reciente.

Desde hace más de 20 años el CDC recaba datos en USA, en una encuesta de salud que se lleva en los 50 estados y el distrito de Columbia. Para este estudio se tomaron en cuenta los datos de 646 279 participantes encuestados entre 1997 y 2017. Se excluyó a aquellos con diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, enfermedad respiratoria o cáncer, aquellos con imposibilidad para realizar AF, datos no disponibles y a los que hubieran presentado eventos dentro de los 2 años de haber sido encuestados. Ello dejó finalmente disponible una muestra de 412 413 participantes. Todos ellos entregaron datos sobre la AF que desarrollaban, su frecuencia, tipo y duración. De esta manera se pudo calcular la cantidad de minutos semanales de AF, y cuánto de ella correspondía a AF moderada a intensa. Se examinó la asociación de la AF con la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en hombres y mujeres, ajustando por edad, etnia, índice de masa corporal (IMC), factores de riesgo cardiovascular, consumo de alcohol, factores socioeconómicos, acceso al sistema de salud, estado marital, autopercepción del estado de salud y condiciones de salud crónicas. Se consideró a los participantes como inactivos cuando la AF moderada/vigorosa no alcanzaba los 150 minutos semanales, y activos cuando era de al menos 150 minutos. De igual modo, se los consideró inactivos si la AF implicaba menos de 2 sesiones semanales de fortalecimiento muscular, y activos si alcanzaba al menos 2.

La edad media de los participantes fue 44 años. El 54,7 % eran mujeres. En comparación con los hombres tenían edad algo mayor, menos IMC, menor prevalencia de tabaquismo y consumo de alcohol y peor condición socioeconómica. Entre los hombres el 43,1 % practicaba AF aeróbica en forma regular, frente al 32,5 % de las mujeres. El 15,2 % de los hombres y el 10,3 % de las mujeres llevaba a cabo AF moderada en al menos 150 minutos semanales, y el 38,9 % de los hombres y el 28,3 % de las mujeres AF intensa en al menos 75

minutos semanales. El seguimiento medio fue de casi 12 años. En las mujeres, llevar a cabo AF moderada/vigorosa regular, se asoció, respecto de ser inactivas, a una reducción de la mortalidad de todas las causas de un 24 % (HR 0,76; IC 95% 0,73-0,80) Entre los hombres, la misma conducta se asoció a una reducción de mortalidad de todas las causas de un 15 % (HR 0,85; IC 95% 0,82-0,89), $p < 0,001$ respecto de la reducción en las mujeres. Entre los hombres el máximo beneficio se logró con 300 minutos semanales de AF moderada/intensa, con una reducción de la mortalidad total del 18 % ; entre las mujeres esa reducción se logró con 140 minutos semanales, y con AF moderada/vigorosa durante 300 minutos semanales la reducción fue de 24 % ($p = 0,002$ respecto de los hombres). Respecto de la AF vigorosa, en los hombres el máximo beneficio se logró con 110 minutos semanales, y fue una reducción del 19 % del riesgo de mortalidad global. En las mujeres esa reducción se logró con 57 minutos semanales, y con 110 la reducción fue de 24 %. En lo que respecta a la AF moderada el máximo beneficio en hombres (reducción de riesgo de mortalidad de 20 %) se vio con 90 minutos semanales; en las mujeres la misma reducción se logró con 50 minutos semanales. La AF regular disminuyó también la mortalidad cardiovascular más en mujeres (un 36 %) que en hombres (un 14 %), y lo mismo sucedió específicamente con las actividades de fortalecimiento muscular (30 % vs 11 %).

En lo que hace a ejercicios de fortalecimiento muscular, reportaron llevarlos a cabo en forma activa el 27,8 % de los hombres y el 19,9 % de las mujeres. Ello se tradujo en una reducción del 11 % en los hombres y el 19 % en las mujeres del riesgo de mortalidad por todas las causas ($p = 0,005$). Los hombres alcanzaron la mayor reducción, 14 %, con 3 sesiones semanales de AF de fortalecimiento muscular; las mujeres alcanzaron la misma reducción con solo una sesión semanal.

A la hora de hacer AF hombres y mujeres presentan diferencias. La capacidad de esfuerzo es mayor en los hombres, de la mano de mayor masa muscular; tamaño del corazón, diámetro de las vías aéreas, capacidad de difusión de los gases en la membrana alvéolo capilar. En los hombres es mayor la capacidad de hacer ejercicios de fuerza, en las mujeres los vinculados con la flexibilidad. Sin embargo, las mujeres presentan mayor posibilidad de mejorar su rendimiento: tienen mayor densidad capilar por unidad de masa de músculo esquelético y mayor dotación de fibras musculares oxidativas. Para igual dosis de AF centrada en aumentar la fuerza muscular, el incremento logrado es mayor en las mujeres, y es sabido que la fuerza muscular es un predictor de sobrevivida mejor que la masa. Así es entonces que la AF parece ofrecer más ventaja en las mujeres que en los hombres.

Los hallazgos de este gran estudio observacional no son inesperados. Ya un metaanálisis de 33 estudios prospectivos de cohorte demostró que la AF genera mayor reducción de incidencia de coronariopatía en las mujeres (RR 0,66) que en los hombres (RR 0,79). Los

datos actuales suman la reducción de la mortalidad global y cardiovascular. ¿A qué podría deberse este diferente descenso del riesgo de coronariopatía y muerte? Puede ser que al partir las mujeres de una condición física más desventajosa la oportunidad de mejora con el entrenamiento sea mayor. No debemos descartar que la diferencia en la respuesta fisiológica al entrenamiento implique también cambios más favorables en las mujeres, con mayor repercusión. Es llamativo que esta diferencia en el efecto beneficioso de la AF tienda a atenuarse con el aumento de la edad, sugiriendo interacción con el efecto estrogénico.

La exclusión de los eventos registrados en los primeros 2 años de seguimiento tiene por objeto atenuar el efecto de causalidad reversa: una enfermedad presente que desencadenará una muerte próxima puede ser la responsable de menor AF, y no a la inversa. Por tratarse de un estudio observacional puede haber, como siempre, confusión residual: factores desigualmente repartidos entre hombres y mujeres, verdaderos responsables del fenómeno observado. De cualquier manera, la gran cantidad de observaciones y tiempo de seguimiento (más de 4 millones de personas año) parece excluir esta posibilidad. En resumen, la evidencia presentada nos impele fuertemente a aconsejar a las mujeres a realizar AF, tradicionalmente entendida como un área de dominio masculino. Como en tantas otras cosas, la brecha de género debe ser cerrada. Las mujeres tienen una ventaja que no debieran desaprovechar.

La disfunción microvascular y un cambio en el rédito diagnóstico de la ergometría

Sinha A, Dutta U, Demir OM, De Silva K, Ellis H, Belford S et al. Rethinking False Positive Exercise Electrocardiographic Stress Tests by Assessing Coronary Microvascular Function. **J Am Coll Cardiol** 2024;**83**:291-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.034>

Durante décadas la prueba ergométrica graduada (PEG) fue considerada el test fundamental para diagnosticar enfermedad coronaria obstructiva en pacientes que referían angina de pecho o equivalentes. El estándar de oro para definir su sensibilidad y especificidad fue, entonces, la coronariografía, que certificaba la presencia o ausencia de coronariopatía significativa. Poco a poco la PEG fue siendo desplazada por otros métodos de imágenes (ecocardiografía de esfuerzo o apremio farmacológico, estudios de medicina nuclear) que exhiben mayor rédito diagnóstico. Pero en los últimos años asistimos a progresos notorios en lo que es la comprensión fisiopatológica de la angina de pecho y su sustrato, la isquemia miocárdica. Aprendimos que hasta un tercio de los pacientes con angina presentan el cuadro denominado ANOCA (angina con coronariopatía no obstructiva), y que una coronariografía sin lesiones significativas de ninguna manera excluye la presencia de isquemia. La disfunción microvascular coronaria (DMC) asume un papel preponderante en

el cuadro de ANOCA, y está también presente como mecanismo coadyuvante en la angina con coronariopatía obstructiva. Si esto es así, el concepto de “falso positivo” cuando una PEG es positiva por infradesnivel del segmento ST en un paciente sin obstrucción coronaria significativa queda en entredicho. A explorar este concepto se consagraron los autores del trabajo que presentamos.

Fueron incluidos pacientes con ANOCA, definida por una reserva fraccional de flujo (FFR por sus siglas en inglés) >0,80; con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) >50 %. Se excluyó a pacientes con tasa de filtrado glomerular <30 mL/min/1,73 m², valvulopatía significativa, antecedente de síndrome coronario agudo, bloqueo de rama izquierda, trazados ECG de pobre calidad o no interpretables, limitación por síntomas no anginosos y ritmo de marcapasos. En todos ellos se realizó una coronariografía, y se midió en la arteria descendente anterior la presión coronaria distal y el promedio de velocidad máxima del flujo coronario (PVM). Se definió la función microvascular: a) endotelio independiente, con la infusión endovenosa de adenosina, y b) endotelio dependiente, con la infusión intracoronaria de acetilcolina. La reserva de flujo coronario se definió como el cociente entre el PVM con adenosina y el PVM basal: se estableció la presencia de DMC endotelio independiente si dicho cociente era <2,5. La presencia de DMC endotelio dependiente se exploró con la infusión de acetilcolina: una reserva de flujo con acetilcolina (RFA), cociente entre el flujo coronario con acetilcolina y en condiciones basales, ≤1,5 fue considerado expresión de dicha DMC. Tras una mediana de 29 días se llevó a cabo en todos los pacientes una PEG con protocolo de Bruce, y se definió sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para el desarrollo de cambios ECG en presencia de DMC endotelio dependiente, endotelio independiente o cualquiera de ellas en forma indistinta.

De 262 pacientes inicialmente considerados, tras excluir a aquellos libres de síntomas, a los que no tenían angina, y a los que presentaban algunos de los criterios de exclusión citados, quedaron finalmente incluidos 102 pacientes. De ellos 32 desarrollaron isquemia en la PEG (grupo isquémico, GI) y 70 no (grupo no isquémico, GNI). No hubo entre ellos diferencia en edad, sexo, factores de riesgo coronario o clase funcional. Los pacientes del GI tenían mayor prevalencia de angina típica (91 % vs 73 %, p = 0,04) y menores valores de hemoglobina (13 vs 13,7 g/dL, p = 0,008). No hubo diferencia entre ambos grupos en el desarrollo de angina durante la PEG, la prevalencia de factores de riesgo, tiempo de ejercicio o media de FFR. Todos los pacientes del GI tuvieron DMC, frente al 66 % del GNI (p <0,001). La diferencia radicó fundamentalmente en la RFA (cociente de 1,2 en el GI y 1,5 en GNI, p <0,001), la frecuencia cardíaca máxima en la PEG (media de 145 lpm en el GI vs 136 lpm en el GNI, p = 0,015) y el producto de frecuencia cardíaca por tensión arterial

sistólica máximas (27 662 vs 24 678, $p = 0,039$). El 97 % de los pacientes del GI tuvo deterioro de la RFA, y por ende DMC endotelio dependiente, frente a un 56 % el GNI, $p < 0,001$. En lo que hace a la DMC endotelio independiente, la misma ocurrió en el 63 % del GI frente al 43 % del GNI, $p = 0,066$. En análisis multivariado la RFA (OR 0,82; IC 95% 0,72-0,93), la hemoglobina (OR 0,93; IC 95% 0,89-0,98) y la frecuencia cardíaca máxima (OR 1,03; IC 95% 1,00-1,06) fueron predictores independientes de PEG positiva por cambios en el ECG.

La PEG tuvo baja S para detectar DMC endotelio independiente (40 %), dependiente (44 %) o alguna de ellas (41 %), de allí su pobre VPN para cualquiera de estas formas de DMC. En cambio, si bien la E fue también pobre para DMC endotelio independiente (77 %, con VPP 63 %), fue por el contrario muy alta para la DMC endotelio dependiente (97 %, con VPP 97 %) y absoluta para el diagnóstico indistinto de un u otra forma de DMC: 100 %, con VPP 100 %.

Este interesante estudio nos permite avanzar en la comprensión fisiopatológica de los cambios ECG evidenciados en una PEG. Hasta acá, en ausencia de enfermedad coronaria, una respuesta ECG positiva en la PEG es interpretada como un falso positivo. En este caso específico, sobre los 102 pacientes sin coronariopatía obstructiva finalmente seleccionados, 32

(un 31 %) presentaron cambios isquémicos. Según el criterio tradicional son falsos positivos, y ello nos habla de una especificidad de 69 %, pobre para una prueba evocadora. Si el criterio de verdad es ya no la presencia de enfermedad coronaria obstructiva, sino de DMC endotelio independiente, la especificidad sube al 77 %, pero si consideramos una RFA disminuida, expresión de DMC endotelio dependiente, estamos a las puertas de una especificidad de 100 %, que se alcanza cuando aceptamos cualquier forma de DMC. ¿Qué es lo que cambia, entonces? Lo que queremos demostrar. La especificidad aumenta porque nuestro criterio de verdad para aceptar isquemia ya no es la presencia de enfermedad macrovascular sino la de DMC. Y el estándar de oro ya no es la coronariografía sola, sino acompañada por la infusión de acetilcolina.

Muy ricos desde el punto de vista fisiopatológico, es por el momento es poco lo que estos hallazgos suman a la terapéutica habitual. Debe sí dejarse en claro que la especificidad mencionada es en un grupo seleccionado de pacientes: aquellos con coronariografía que excluyó enfermedad coronaria obstructiva, y en los que las fuentes usuales de falsos positivos de la PEG fueron descartadas. No es tan precisa, entonces, la interpretación que pueda hacerse cuando estas condiciones están presentes.