

JORGE THIERER

Un análogo GLP 1 mejora el pronóstico de diabéticos tipo 2 con y sin enfermedad vascular. Estudio REWIND

Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30. <http://doi.org/c8sb>

Diferentes agonistas GLP 1 han sido testeados en el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida, y algunos de ellos han demostrado mejorar el pronóstico: el liraglutide demostró reducción de la mortalidad de todas las causas en el estudio LEADER; el semaglutide se asoció a reducción de la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) no fatal en el estudio SUSTAIN; y el empleo de albiglutide en el estudio HARMONY demostró reducir la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) fatal o no fatal. Conocemos ahora los resultados del estudio REWIND, con dulaglutide. El dulaglutide es una droga que surge de la fusión de 2 moléculas humanas modificadas GLP1, covalentemente unidas a una molécula de cadena pesada de IgG4. Se administra por vía subcutánea y como la vida media es de 5 días puede inyectarse cada 7 días, a diferencia del liraglutide que requiere administración diaria. La dosis semanal puede ser de 0,575 o 1,5 mg. El REWIND fue un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, que comparó dulaglutide con placebo en pacientes diabéticos tipo 2 ≥ 50 años, con HbA1c $\leq 5\%$, filtrado glomerular de al menos 15 ml/min/1,73 m², e índice de masa corporal (IMC) > 23 kg/m². Si tenían edad ≥ 50 años, debían tener enfermedad cardiovascular o cerebrovascular establecida (IAM, ACV, revascularización previa, internación previa por angina inestable o evidencia de isquemia); si su edad era ≥ 55 años, evidencia de isquemia miocárdica o de enfermedad coronaria, carotídea o arterial de miembros inferiores $> 50\%$, hipertrofia ventricular izquierda, filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m²; y si su edad era ≥ 60 años, bastaba con tener al menos 2 de estos 4 factores de riesgo: tabaquismo, hipertensión, dislipemia u obesidad abdominal. El punto final primario (PF1) fue un combinado de eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM): muerte de origen cardiovascular, IAM no fatal o ACV no fatal. Fueron puntos finales secundarios un compuesto clínico de enfermedad microvascular (retinopatía o nefropatía), internación por angina inestable, cada uno de los componentes del PF1 por separado, muerte y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Tras una fase de run in de 3

semanas en que los pacientes fueron instruidos para inyectarse semanalmente una jeringa pre llenada con placebo, aquellos que mostraron adherencia perfecta a este régimen fueron adjudicados aleatoriamente a administrarse dulaglutide o placebo en un régimen doble ciego. El estudio fue planteado de inicio como uno de superioridad, asumiendo una incidencia de 2% anual en el grupo placebo. Se estimó que, con 9.600 pacientes seguidos por un máximo de 8 años, y con una incidencia de 1200 eventos, habría poder de 90% para demostrar significación estadística ($p < 0.05$) para un HR del grupo tratado con dulaglutide respecto de placebo de 0,82; y poder de 80% para un de 0,85.

Entre 2011 y 2013 fueron evaluados en 371 centros de 24 países 12.133 pacientes, de los cuales 10917 pasaron a fase de run in y 9901 terminaron siendo adjudicados aleatoriamente a dulaglutide ($n = 4.949$) o placebo ($n = 4.592$). La edad media era $66,2 \pm 6,5$ años; el 46,3% eran mujeres, la mediana de duración de diabetes 9,5 años y la mediana de HbA1c 7,2%. Solo el 31,5% tenía enfermedad vascular establecida, y el resto factores de riesgo. La mediana de seguimiento fue de 5,4 años, y en la última visita seguía tomando la medicación asignada el 73,2% de los asignados a dulaglutide y el 71, 1% de los asignados a placebo. El PF 1 aconteció en el seguimiento en el 12% de la rama dulaglutide (2,4% anual) y en el 13,4% de la rama placebo (2,7% anual), con HR 0,88, IC 95% 0,78-0,99, $p = 0.026$. No hubo heterogeneidad entre los 3 componentes del PF 1, pero solo se demostró reducción significativa del ACV no fatal (HR 0,76-0,91), mientras que el HR para IAM no fatal fue 0,96, IC 95% 0,79-1,16; y para mortalidad cardiovascular 0,91, IC 95% 0,78-1,06. Se verificó tendencia a reducción de la mortalidad total (2,06% vs 2,29% anual, $p = 0.067$) y reducción significativa de la incidencia de enfermedad microvascular, por efecto sobre la nefropatía, pero no sobre la incidencia de retinopatía. La reducción de riesgo fue similar en pacientes con HbA1c por encima o debajo de la mediana, y en pacientes con enfermedad vascular establecida o solamente factores de riesgo. El empleo de dulaglutide se vinculó, respecto de placebo, a reducción de la HbA1c de 0,6%, del IMC de 0,53 kg/m², de la tensión arterial sistólica de 1,7 mm Hg y a un aumento de la frecuencia cardíaca de 1,87 latidos/min. No hubo diferencias en la incidencia de hipoglucemia, cáncer o pancreatitis, pero sí mayor incidencia de trastornos gastrointestinales (47,4% vs 34,1%). Como en otros estudios y metaanálisis, quedó clara la falta de efecto sobre la insuficiencia cardíaca de los análogos GLP 1.

El estudio REWIND se diferencia de otros estudios con agonistas GLP 1 por una serie de razones. En principio, incluyó pacientes diabéticos menos comprometidos, ya que casi el 70% tenía solamente factores de riesgo, y la HbA1c promedio fue claramente inferior. De allí que la incidencia de EACM haya sido en la rama placebo de 2,7% anual, frente a 3,4% en el estudio LEADER y 5,8% en el estudio HARMONY. Por otra parte, rompió la inercia de diseñar estudios de no inferioridad en la incidencia de eventos cardiovasculares, a la hora de testear una nueva droga hipoglucemiante, de acuerdo a las directivas de la FDA que datan de hace 10 años, cuando se publicaron los análisis que adjudicaban a la rosiglitazona exceso de riesgo de IAM y mortalidad. El estudio REWIND buscó demostrar superioridad sobre el placebo cuando se sumó a la terapéutica basal, y es posible que a partir de ahora otros estudios adopten la misma conducta. Es difícil atribuir a una razón en particular la mejoría pronóstica, y es posible que varias acciones combinadas (metabólica, anti inflamatoria, anti aterosclerótica, protección renal) hayan contribuido a los resultados citados. Es cierto que el efecto más marcado fue sobre la incidencia de ACV, pero también lo es que, por tratarse de una población con menor riesgo basal, era más difícil esperar una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular. Lo que resulta claro es que sus resultados abren la puerta a un uso más extendido de los agonistas GLP 1, en pacientes con solo factores de riesgo. Que la administración sea semanal y no diaria es otro factor que puede contribuir a una mayor diseminación de su uso. Factores de índole económica sin duda influirán fuertemente en su incorporación a la terapéutica habitual de los diabéticos tipo 2.

¿Hay razón para seguir empleando stents metálicos? Un metaanálisis de datos individuales

Piccolo R, Bonaa KH, Efthimiou O, Varenne O, Baldo A, Urban P, et al; Coronary Stent Trialists' Collaboration. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. **Lancet.** 2019;393:2503-10. <http://doi.org/c8sc>

En la práctica de la angioplastia coronaria (ATC) la introducción de los stents liberadores de drogas (DES por su sigla en inglés) significó un descenso en la incidencia de reestenosis, respecto del uso de los stents desnudos o metálicos. El empleo de los DES de primera generación (con sirolimus o paclitaxel) se asoció sin embargo a cierto exceso de riesgo de trombosis del stent, cuya consecuencia es un infarto agudo de miocardio (IAM) y con frecuencia la muerte. Con la aparición de DES de nueva generación, con otras drogas, hubo una reducción marcada de este fenómeno, y el empleo de estos stents creció de forma tal que llegó a ser mayo-

ritario. Algunas guías de práctica clínica (como la de la Sociedad Europea de Cardiología), han planteado directamente abandonar el uso de stents metálicos, y que toda ATC emplee DES. Otras guías, como la de AHA/ACC, no son tan taxativas, y de hecho en el mundo un 20% de los stents utilizados siguen siendo metálicos. ¿Se justifica esta conducta? Encontramos la respuesta en un metaanálisis recientemente publicado.

Se trata de un metaanálisis de datos individuales que incluyó datos de 20 estudios aleatorizados que compararon cabeza a cabeza DES de nueva generación con stents metálicos. En total fueron considerados 26.616 pacientes de los cuales el 53% fue asignado a DES. La edad media fue de 66 años, y el 25% eran mujeres. El cuadro que motivó la ATC fue algún tipo de síndrome coronario agudo en el 71% de los casos, y coronariopatía estable en el 29%. Los stents metálicos tendieron a tener mayor diámetro y menor longitud que los DES. De los DES, el 53,5% correspondió a everolimus, el 19,3% a biolimus, un 17,1% a zotarolimus y el 2,8% a sirolimus. El empleo de doble antiagregación en promedio fue de 292 días con DES y 244 con stents metálicos. El inhibidor P2Y12 utilizado fue clopidogrel en casi el 90% de los casos. El punto final primario del metaanálisis fue la incidencia de un punto final combinado de muerte cardíaca o IAM. En un seguimiento mediano de 2,1 años el mismo ocurrió en 14,5% con DES y 16,7% con stents metálicos (HR 0,84, IC 95% 0,78-0,90). El efecto se dio específicamente en la incidencia de IAM, ya que la incidencia de muerte cardíaca no fue significativamente diferente entre ambos grupos. Hubo interacción del tratamiento con el tiempo de seguimiento (reducción de eventos con DES respecto de los stents metálicos en el curso del primer año, pero no luego) y con la arteria tratada: solo se vio ventaja clara para los DES en el caso de la descendente anterior, con HR 0,76, IC 95% 0,68-0,85; y no cuando se trató de otra arteria, HR 0,92, IC 95% 0,83-1,03. No hubo, en cambio, interacción con el motivo de la ATC ni con la presencia de diabetes. Claramente el empleo de DES se asoció a menor riesgo de trombosis del stent: 1,2% vs 1,7%, HR 0,63, IC 95% 0,50-0,80. También en este caso la diferencia radicó en el primer año, y no luego. El empleo de DES redujo la necesidad de revascularización repetida del vaso tratado, nuevamente en el curso del primer año post procedimiento.

Este metaanálisis de datos individuales confirma la ventaja de los DES de nueva generación sobre los metálicos, con reducción de la incidencia de IAM, trombosis del stent y necesidad de revascularización repetida, sobre todo en el curso del primer año. Más allá de eso, a posteriori de ese primer año no se evidencia un aumento de la incidencia de eventos en la rama DES, y ello explica que la diferencia lograda en el primer año determine una ventaja que se sostiene en un seguimiento más prolongado. Con estos datos en mente, solo razo-

nes de índole económica pueden justificar hoy día la adopción del uso de stents metálicos. Y si esa condición fuera inexorable, considerar al menos la arteria que será intervenida, y preservar el empleo de DES cuando se trata de la descendente anterior; parece una manera de atenuar el riesgo. La condición de no diabético no parece ser una razón para descartar el uso de DES. El metaanálisis no permite definir si algún tipo de DES ofrece mejor evolución en comparación con los otros. Es de lamentar que no se haya podido valorar la influencia en la evolución de la medicación concomitante, y que el seguimiento no haya sido más extendido, para confirmar la durabilidad de la ventaja obtenida.

¿Cuál es la mejor combinación de antiagregantes y anticoagulantes para tratar a pacientes con fibrilación auricular y angioplastia coronaria o síndrome coronario agudo? Estudio AUGUSTUS

Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-24. <http://doi.org/c8sd>

En pacientes con fibrilación auricular (FA) el empleo de anticoagulación oral (ACO) reduce significativamente el riesgo de eventos embólicos cerebrales y periféricos. En pacientes sometidos a angioplastia coronaria (ATC) el empleo de doble antiagregación plaquetaria (DAP) con aspirina y un inhibidor P2Y₁₂ reduce la incidencia de eventos mayores cardio y cerebrovasculares, así como de trombosis del stent. En pacientes con FA en quienes se realiza una ATC, un triple esquema (TE) de tratamiento con ACO y DAP puede teóricamente ofrecer protección anti isquémica máxima, pero a expensas de un riesgo incrementado de sangrado. Este hecho ha llevado a investigar si la utilización de un doble esquema (DE) con ACO y un solo AP podrá preservar la capacidad protectora de eventos del TE, pero con disminución del riesgo de sangrado. El estudio WOEST (n = 563) comparó en pacientes con indicación de ATC que debían estar anticoagulados (casi un 70% con FA) un TE con warfarina, aspirina y clopidogrel vs. DE con warfarina y clopidogrel. El DE se asoció a menos sangrado, sin evidenciar exceso de eventos isquémicos (si bien no había poder suficiente para encontrarlo). En el estudio PIONEER AF PCI (n = 2.124), en pacientes con FA llevados a ATC, un DE con rivaroxaban (15 mg diarios) y un inhibidor P2Y₁₂, así como un TE con rivaroxaban (5 mg diarios) más DAP, fueron superiores a un TE convencional con un antagonista de vitamina K (AVK) más DAP para la disminución de sangrado mayor, sin exceso de eventos isquémicos. Vale la pena señalar que las dosis de rivaroxaban empleadas en el estudio (5 o 15 mg diarios) fueron inferiores a la recomendada (20 mg) para la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) en el contexto de la FA. En el

estudio RE-DUAL PCI (n = 2.725), pacientes con FA paroxística, persistente o permanente, en quienes se hubiera practicado una ATC exitosa fueron asignados aleatoriamente a 3 estrategias: Dabigatran 110 mg cada 12 horas más un inhibidor P2Y₁₂ (rama D110), dabigatran 150 mg cada 12 horas más un inhibidor P2Y₁₂ (rama D 150), o TE con warfarina (con un objetivo de RIN entre 2 y 3), aspirina y un inhibidor P2Y₁₂. La incidencia de sangrado mayor fue significativamente menor con el DE con cualquiera de las dosis de dabigatran respecto del TE. No se pudo demostrar, respecto del TE, no inferioridad para la incidencia de eventos isquémicos para cada rama de DE por separado, pero sí al combinar ambas. No se pudo demostrar no inferioridad para un punto final combinado de eventos tromboembólicos y mortalidad. Los estudios citados, entonces, demostraron que dosis bajas o standard de los anticoagulantes de acción directa (DOAC) combinados con un inhibidor P2Y₁₂ se asocian a menos sangrado que la combinación de un AVK combinado con DAP. Pero, ¿a qué atribuir la reducción? ¿Al empleo de un DOAC respecto de un AVK, o a no emplear aspirina? ¿Cuáles es, definitivamente, la mejor combinación en pacientes que requieren ACO y AP?

La respuesta parece llegar de la mano del estudio AUGUSTUS. AUGUSTUS fue un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, que incluyó pacientes con FA paroxística, persistente o permanente (y que por lo tanto debían recibir ACO), con un síndrome coronario agudo reciente o una ATC planeada, o ambas condiciones, por lo que debían recibir un inhibidor P2Y₁₂ los siguientes 6 meses. En un diseño factorial 2X2, se comparó por un lado apixaban con un AVK; y por otra parte aspirina con placebo. Quedaron definidos entonces 4 grupos, todos con el inhibidor P2Y₁₂: apixaban- aspirina, apixaban-placebo, AVK-aspirina y AVK placebo. Los grupos con aspirina recibieron entonces TE, y los grupos con placebo DE. El punto final primario (PF1) fue la incidencia de sangrado mayor o no mayor pero clínicamente relevante a 6 meses. Se clasificó como sangrado mayor al que resultó en muerte, ocurrió en un órgano crítico (intracraneal, intraocular, intraespinhal, retroperitoneal, intraarticular, intramuscular o pericárdico), o se asoció con caída de la hemoglobina ≥ 2 g/dl o la necesidad de transfundir al menos 2 unidades de glóbulos rojos. Fue sangrado no mayor pero relevante al que causó internación, la necesidad de una intervención médica o quirúrgica, una visita no planeada o un cambio en el régimen terapéutico. Fueron PF secundarios el compuesto de muerte u hospitalización, y el de muerte o evento isquémico de significación (ACV, IAM, trombosis del stent o revascularización urgente).

La dosis de apixaban fue de 5 mg cada 12 horas, o de 2,5 mg cada 12 horas en pacientes ≥ 80 años, con creatinina $\geq 1,5$ mg/dl o peso ≤ 60 kg. La dosis de AVK fue ajustada para lograr un RIN entre 2 y 3. La dosis

de aspirina fue de 81 mg diarios. La comparación entre AVK y apixaban fue planteada con un análisis inicial de no inferioridad, que de resultar positiva fue seguida por un análisis de superioridad. La comparación entre aspirina y placebo se planteó como un análisis de superioridad del empleo de un solo antiagregante (inhibidor P2Y₁₂-placebo) respecto de DAP (inhibidor P2Y₁₂-AAS).

Entre 2015 y 2018 fueron incluidos en el estudio 4.614 pacientes de 492 sitios en 33 países. La mediana de edad fue 70,7 años, y el 29% eran mujeres. La mediana de tiempo entre el evento índice y la asignación aleatoria fue 6 días. El 37,3% ingresó por síndrome coronario agudo sometido a ATC, el 23,9% por síndrome coronario agudo sometido a tratamiento médico, y el 38,8% por ATC electiva. El 10% de los pacientes tratados con apixaban recibió la dosis de 2,5 mg cada 12 horas. El tiempo en rango terapéutico promedio de los tratados con AVK fue el 59%. El inhibidor P2Y₁₂ empleado fue clopidogrel en el 92,6% de los casos. Antes de completar el estudio abandonaron el tratamiento asignado el 12,7% de los tratados con apixaban, el 13,8% de los tratados con AVK, el 16,9% de los tratados con aspirina y el 14,8% de los asignados a placebo.

A 6 meses presentó el PF 1 el 10,5% de los tratados con apixaban y el 14,7% de los tratados con AVK, HR 0,69, IC 95% 0,58-0,81, $p < 0.001$ para no inferioridad y para superioridad. El número necesario a tratar para prevenir un evento con apixaban respecto de AVK fue de 24. La incidencia del PF1 fue de 16,1% en los tratados con aspirina y 9% en los asignados a placebo, HR 1,89, IC 95% 1,59-2,24. El número necesario a tratar para generar un evento adicional con aspirina respecto de placebo fue de 14. La mayor incidencia del PF1 se dio entre los que recibieron TE con AVK y DAP (18,7%). La menor, entre los que recibieron DE con apixaban y un inhibidor P2Y₁₂ (7,3%). No se evidenció interacción entre los dos factores de asignación aleatoria, ni hubo diferencias significativas en análisis de subgrupos en base a características basales.

En cuanto a la incidencia de muerte u hospitalización a 6 meses, la misma se dio en el 23,5% de los tratados con apixaban y el 27,4% de los que recibieron AVK, HR 0,83, IC 95% 0,74-0,93. La diferencia radicó específicamente en la incidencia de hospitalización (22,5% vs 26,3%), sin diferencia en la mortalidad. No hubo diferencia significativa en la incidencia de este PF 2 entre aspirina y placebo (26,2% vs 24,7%). La mayor incidencia del PF2 se dio entre los que recibieron TE con AVK y DAP (27,5%). La menor, entre los que recibieron DE con apixaban y un inhibidor P2Y₁₂ (22%). No se evidenció diferencia significativa en la incidencia del PF muerte o evento isquémico en ninguna de las 2 comparaciones: 6,7% con apixaban vs. 7,1% con AVK, 6,5% con aspirina vs. 7,3% con placebo. Pero específicamente en lo que respecta al evento ACV, hubo sí una

reducción significativa con apixaban respecto de AVK: 0,6% vs 1,1%, HR 0,50, IC 95% 0,26-0,97.

El estudio AUGUSTUS confirma que en pacientes que, por presencia de FA deben estar anticoagulados, y que por síndrome coronario agudo deben además recibir antiagregación plaquetaria, tres hechos: a) que un esquema que emplee apixaban en vez de un AVK se asocia a menor incidencia de sangrado mayor o relevante; b) que la DAP se asocia a mayor tasa de sangrado mayor o relevante que el empleo de un P2Y₁₂ en forma aislada; c) como corolario, que un TE con AVK, aspirina y un inhibidor P2Y₁₂ es la combinación más riesgosa, y un DE con solo apixaban y un inhibidor P2Y₁₂ es la más segura, no solo para sangrado sino también para la incidencia de hospitalización en los primeros 6 meses tras el evento de interés. Al igual que con los estudios anteriores, no hay poder suficiente como para evaluar el efecto sobre eventos isquémicos, y en este sentido debe citarse una incidencia de los mismos algo menor en los pacientes tratados con aspirina, respecto de aquellos que no la recibieron (6,5% vs 7,3%), si bien este hallazgo (0,8% menos de eventos isquémicos) parece superado por el claro aumento de sangrado mayor o relevante vinculado a su uso (16,1 % vs 9%, un exceso de 7,1%).

Un metaanálisis en red recientemente publicado (Lopes et al, JAMA Cardiol 2019, doi 10.1001/jamacardio.2019.1880) contribuye a sintetizar la información derivada de los estudios WOEST, PIONEER AF PCI, RE DUAL PCI y AUGUSTUS. En lo que hace a sangrado mayor, comparado con un TE de AVK y DAP, el OR es 0,70 (IC 95% 0,38-1,23, p NS) para un TE con DOAC y DAP, 0,58 (IC 95% 0,31-1,08, p NS) para un DE con AVK y un inhibidor P2Y₁₂ y 0,49 (IC 95% 0,30-0,82, $p < 0.05$) para un DOAC con un inhibidor P2Y₁₂. No hay en cambio diferencia en la incidencia de eventos isquémicos: comparado con un TE de AVK y DAP, ninguno de los esquemas testeados se asocia a exceso significativo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, IAM no fatal o ACV no fatal), con OR que varían entre 0,94 y 1,02 (en todos los casos p NS). Como conclusión, un DE con un DOAC y un inhibidor P2Y₁₂ es la combinación más segura en pacientes como los incluidos en estos estudios.

TAVI en pacientes de bajo riesgo: dos estudios aleatorizados y un registro

Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-705. <http://doi.org/c7pp>

Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706-715. <http://doi.org/c7pq>

Bekeredjian R, Szabo G, Balaban Ü, Bleiziffer S, Bauer T, Ensminger S, et al. Patients at low surgical risk as defined by the Society of Thoracic Surgeons Score undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation: in-hospital data and 1-year results from the German Aortic Valve Registry (GARY). **Eur Heart J** 2019;40:1323-30. <http://doi.org/c7pn>

En pacientes con estenosis aórtica grave el implante de válvula aórtica por catéteres (TAVI por su sigla en inglés) ha demostrado en pacientes de riesgo quirúrgico elevado e intermedio ser superior o al menos no inferior a la cirugía de reemplazo valvular. Sin embargo, alta proporción de pacientes con esta patología tienen riesgo quirúrgico bajo de acuerdo a la valoración con distintos puntajes. ¿Cuál será en ellos el comportamiento con TAVI en comparación con el reemplazo quirúrgico? Dos estudios aleatorizados y un registro del mundo real sobre el particular se han publicado recientemente.

El estudio PARTNER 3 adjudicó pacientes con estenosis aórtica calcificada grave y puntaje STS < 4% a ser tratados con reemplazo convencional con una válvula biológica o TAVI con sistema SAPIEN 3 de balón expandible colocado por vía transfemoral. Fueron excluidos pacientes con fragilidad clínica, válvula aórtica bicúspide u otras condiciones anatómicas que incrementaran el riesgo de complicaciones. Los pacientes que recibieron TAVI fueron tratados con aspirina y clopidogrel antes y hasta un mes después del procedimiento. El punto final primario (PF1) fue un compuesto de muerte de cualquier causa, accidente cerebrovascular (ACV) o rehospitalización dentro del año. El estudio fue planteado como uno de no inferioridad, para demostrar la cual el extremo superior del IC 95% de la diferencia del PF 1 entre TAVI y cirugía no debía alcanzar un valor de 6%. Si la no inferioridad era demostrada, podría testarse superioridad. Se llevó a cabo un análisis de los resultados por protocolo, considerando en cada rama a los pacientes en los que el procedimiento asignado se hubiera llevado a cabo efectivamente. Se planteó una incidencia esperada del PF1 de 14,6% en la rama TAVI y 16,6% en la rama cirugía; el tamaño necesario de la muestra se calculó en 1000 pacientes. El estudio se llevó a cabo en Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda, Canadá y Japón.

Entre 2016 y 2017 fueron asignados a TAVI 503 pacientes y a cirugía 497 pacientes, de los cuales el procedimiento se llevó a cabo en 496 y 454 respectivamente. La edad promedio era 73,4 años; un 68,3% eran hombres. El puntaje STS promedio fue $1,9 \pm 0,7$; el área valvular promedio era 0,8 cm², el gradiente medio 49 mm Hg; Un 28% tenía enfermedad coronaria y un 3% bloqueo de rama izquierda. Hubo mayor proporción de pacientes en clase funcional III-IV en la rama TAVI (31,2% vs 23,8%). Se llevaron a cabo procedimientos concomitantes en el 7,9% de los pacientes de la rama

TAVI y 26,4% de la rama quirúrgica (6,5% y 12,8% revascularización coronaria respectivamente). Al cabo del primer año de seguimiento el PF1 ocurrió en 8,5% de los pacientes en la rama TAVI y 15,1% en la rama cirugía (diferencia absoluta -6,6%, IC 95% -10,8% a -2,5%, $p < 0.001$ para no inferioridad; HR 0,54, IC 95% 0,37-0,79, $p = 0.001$ para superioridad). Al año la incidencia de muerte de cualquier causa fue 1% con TAVI y 2,5% con cirugía (HR 0,41, IC 95% 0,14-1,17); la de ACV 1,2% vs 3,1% (HR 0,38, IC 95% 0,15-1) y la de rehospitalización 7,3% vs 11% (HR 0,65, IC 95% 0,42-1). También fue significativamente menor con TAVI la incidencia de sangrado mayor: 3,6% vs 24,5%. A 30 días con TAVI fue significativamente menor la incidencia de ACV (0,6% vs 2,4%), la de muerte o ACV (1% vs 3,3%), la de fibrilación auricular (5% vs 39,5%) y el tiempo de hospitalización (3 vs 7 días). En cambio, fue mayor al año la incidencia de nuevo bloqueo de rama izquierda (23,7% vs 8%, HR 3,43, IC 95% 2,32-5,08). Los resultados ecocardiográficos a 30 días fueron similares: gradientes medios de 12,8 mm Hg y 11,2 mm Hg con TAVI y cirugía; áreas valvulares de 1,7 y 1,8 cm² respectivamente. Al año fue mayor la incidencia de insuficiencia paravalvular leve fue mayor con TAVI. No hubo diferencias en otras complicaciones que en estudios previos habían sido más frecuentes con TAVI, como las complicaciones vasculares o la necesidad de marcapasos definitivo.

El estudio EVOLUT incluyó pacientes con estenosis aórtica grave y riesgo de muerte a 30 días con cirugía < 3%, y los asignó aleatoriamente a TAVI con uno de 3 modelos de bioprótesis auto expandibles (CoreValve, Evolut R o Evolut PRO) o reemplazo quirúrgico con válvula biológica. El PF 1 fue muerte o ACV incapacitante a 2 años. Se planteó un análisis inicial testeando no inferioridad (con un margen similar al del estudio anterior; esto es que el extremo superior del intervalo de confianza de la diferencia de eventos entre TAVI y cirugía no debía alcanzar el 6%); solo de demostrarse esta, y cumplirse además con otros 7 puntos finales secundarios (relacionados con criterios ecocardiográficos y de calidad de vida, en algunos casos con pretensión de no inferioridad y en otros casos de superioridad) podría encararse la búsqueda de superioridad para el PF 1.

Entre 2016 y 2018 fueron incluidos 1468 pacientes, asignados aleatoriamente en partes iguales a uno u otro procedimiento. De ellos, efectivamente recibieron TAVI 725 y cirugía 678, y son los que constituyen la base del análisis primario. La edad media fue 74 años, el 35% eran mujeres y el puntaje STS promedio fue como en el estudio anterior $1,9 \pm 0,7$. En el análisis que se acaba de publicar el seguimiento mediano fue de 12 meses, con solo 72 pacientes en la rama TAVI y 65 en la rama cirugía que hubieran llegado a los 2 años de seguimiento estipulado. La incidencia del PF 1 a 24 meses fue 5,3% en la rama TAVI y 6,7% en

la rama cirugía. La no inferioridad de TAVI respecto de cirugía para el PF1 fue demostrada, y también se cumplió con demostrar no inferioridad o superioridad en los 7 puntos finales secundarios, incluyendo mayor área valvular y menor gradiente con TAVI; pero no se pudo demostrar superioridad de TAVI sobre cirugía para el PF 1.

A 30 días hubo diferencia significativa a favor de TAVI en la incidencia de muerte o ACV incapacitante (0,8% vs 2,6%) a expensas fundamentalmente del ACV; y de un punto final secundario de seguridad, constituido por muerte, ACV incapacitante, sangrado que amenazara la vida, complicación vascular mayor o injuria renal aguda (5,3% vs 10,7%). Con TAVI fue significativamente menor la incidencia de fibrilación auricular (7,7% vs 35,4%), y en cambio mayores la necesidad de implante de marcapasos definitivo (17,4% vs 6,1%) y la incidencia de insuficiencia aórtica: 3,5% vs 0,5%.

A 12 meses la diferencia en la incidencia del PF 1 ya no fue estadísticamente significativa: 2,9% vs 4,6%, y se mantuvo sí la diferencia en la incidencia de fibrilación auricular y necesidad de marcapasos. La estimación de muerte a 24 meses fue similar en ambas ramas: 4,5%. En cambio, la incidencia de ACV fue significativamente menor con TAVI: 1,1% vs 3,5%.

Como complemento de la información derivada de estos dos estudios aleatorizados presentamos datos recientemente publicados del registro alemán GARY. Iniciado en 2010, es un registro donde se incluyen todos los pacientes sometidos a TAVI o cirugía valvular aórtica en 78 centros germanos. En los años 2014 y 2015 fueron incluidos 45.567 pacientes. Para esta publicación fueron seleccionados aquellos con puntaje STS < 4%, que hubieran sido sometidos a TAVI o reemplazo valvular aórtico en forma aislada, excluyendo a aquellos con revascularización miocárdica por catéteres o quirúrgica asociada. Quedaron definidos así 20.549 pacientes, de los cuales 14.487 (el 70,5%) fueron tratados con cirugía y el resto (29,5%) con TAVI. (Durante el mismo período habían sido incluidos 7.744 pacientes con puntaje STS 4-8% de los cuales fueron sometidos a TAVI el 82,5%, y 2.934 pacientes con puntaje STS > 8% de los cuales el 92,2% fue tratado con TAVI).

Entre los 20.549 pacientes con puntaje STS < 4%, los tratados con TAVI eran significativamente más añosos (medias de 78,9 vs 67,5 años, $p < 0.001$), tenían un puntaje STS mayor (medias de 2,9 vs 1,8, $p < 0.001$), y más frecuentemente tenían cirugía cardíaca previa e hipertensión pulmonar. Entre las razones más frecuentemente consideradas para elegir TAVI se contaron la fragilidad clínica (49,1%), aorta de porcelana (7%), patología tumoral concomitante (2,7%) y el hecho de tener un puntaje Euro SCORE $\geq 20\%$, que en esos años en Alemania justificaba el reembolso de los gastos de TAVI (14,6%). El abordaje para el implante fue

transvascular en el 84,3% de los casos (en casi todos ellos por vía transfemoral) y transapical en el 15,7% restante. Hubo complicaciones vasculares en el 2,2% de los casos, y la necesidad de marcapasos permanente fue mayor con TAVI que con cirugía: 15,1% vs 4,4%, $p < 0.001$. El gradiente transvalvular fue menor pero la presencia de regurgitación aórtica mayor con TAVI.

A la hora de comparar la evolución de los pacientes, y habida cuenta de las diferencias basales entre los sometidos a TAVI o cirugía, se construyó un puntaje de propensión en base a los predictores independientes de empleo de TAVI. Dicho puntaje se usó como covariable para ajustar el análisis de la sobrevida. Ajustando entonces por el puntaje de propensión, la sobrevida hospitalaria fue mejor con TAVI: 98,5% vs 97,3%, $p = 0.003$; también lo fue la sobrevida a 30 días: 98,1% vs 97,1%, $p = 0.014$; la diferencia desapareció al año: 90% vs 91,2%, p NS. Las cifras fueron similares al compararse específicamente TAVI con abordaje transfemoral vs cirugía. En cambio, a la hora de comparar TAVI con abordaje transapical con la cirugía, no hubo diferencia en la sobrevida hospitalaria (96,9% vs 97,2%) ni a 30 días (96,9% vs 96,8%), pero al año la sobrevida fue menor con TAVI: 87,6% vs 90,9%, $p = 0.04$.

Las guías de práctica han recomendado tradicionalmente el empleo de TAVI en pacientes con estenosis aórtica grave considerados inoperables o en aquellos de alto riesgo quirúrgico. La indicación viene expandiéndose hacia los pacientes con riesgo quirúrgico moderado. Pero en los pacientes con riesgo bajo la indicación sigue siendo la cirugía valvular. Sin embargo, como sucede con todo procedimiento, surge la idea de ampliar la indicación al resto del espectro. Y, como vemos en el registro GARY, muchos pacientes son intervenidos más allá de las indicaciones de las guías, e incluso de la evidencia de los estudios aleatorizados. Notemos que los datos del registro se refieren a 2014-2015, y que los primeros estudios aleatorizados de dimensión adecuada en este tipo de pacientes acaban de publicarse.

Llaman la atención los excelentes resultados obtenidos en el estudio PARTNER 3: una reducción a la mitad del punto final combinado de muerte, ACV u hospitalización y una mortalidad al año marcadamente baja: 2,5% con cirugía, pero solo 1% con TAVI. Es cierto que se trata de pacientes de bajo riesgo, pero aún así se consigue con TAVI una reducción de 1,5% de mortalidad en términos absolutos. La diferencia en la incidencia de ACV y sangrado mayor sin duda juega un papel en estos resultados. El empleo de TAVI aparece como superior a la cirugía al considerar esta combinación de eventos adversos. El resultado inesperado es que, con una incidencia mayor de bloqueo de rama izquierda, como expresión del compromiso del sistema de conducción, no haya habido en este estudio algo que es de regla: la mayor necesidad de marcapasos definitivo. Una limitación es el seguimiento corto: tratándose

de pacientes de bajo riesgo y siendo tan baja la tasa de eventos un seguimiento bastante más extenso puede servir para demostrar la equivalencia o superioridad de alguno de los procedimientos.

En este sentido, el estudio *EVOLUT* sabe a incompleto. Conocemos los resultados cuando poco más de la mitad de los pacientes ha cumplido un año de seguimiento, y menos del 10% ha llegado a los 2 años estipulados. La publicación que comentamos es la de un análisis interino pre especificado, llevado a cabo cuando el paciente número 850 alcanzara un año de seguimiento. Sin duda razones que exceden lo puramente médico subyacen en la decisión de publicar los datos de un análisis interino de un estudio que se está llevando a cabo: el desarrollo vertiginoso de la tecnología, la necesidad de no quedar relegado en la competencia entre marcas, etc. De cualquier manera, ¿qué tenemos hasta aquí? Una evolución inicial más ventajosa con TAVI, que va perdiendo significación a medida que transcurre el tiempo, pero con una incidencia de ACV que sigue siendo inferior a la de la rama quirúrgica. Acá sí se cumple la regla de mayor necesidad de marcapasos, y se confirma lo evidenciado en *PARTNER 3* en cuanto a la incidencia sensiblemente menor de fibrilación auricular, seguramente relacionada con la menor incidencia de ACV. En resumen, con los datos disponibles hasta acá, TAVI aparece como no inferior a la cirugía en seguimiento a 24 meses (aunque esta conclusión surge con solo 137 pacientes que alcanzaron este objetivo!)

Por último, el registro *GARY* entrega evidencia del mundo real, inicialmente sin los criterios de inclusión y exclusión rígidos de un estudio aleatorizado. A su manera, sin embargo, también la evidencia es recortada: se excluye a todos los pacientes que requieren tratamiento combinado; de más de 45.000 pacientes incluidos, poco más de 20.000 terminan formando parte de la publicación. El empleo del puntaje de propensión es un intento de ajustar la evolución a las diferentes condiciones basales, pero es claro que no se puede ajustar por los confundidores que no se conocen. Hechas estas salvedades, los resultados de *GARY* difieren en la magnitud de los eventos respecto del visto en los estudios aleatorizados: para una mortalidad al año de 1 % con TAVI y 2,5% con cirugía, las cifras de *GARY* en ambas ramas están alrededor del 10%, evidenciando una vez más la diferencia entre ambas fuentes de información. Pero el sentido de los hallazgos es similar: podemos suponer al menos sobrevida equivalente con ambas formas de tratamiento también en el mundo real.

Todas las conclusiones que podamos sacar lucen transitorias en un campo que se mueve bajo nuestros pies. La impresión general es que el avance del TAVI como forma de tratamiento de la estenosis aórtica grave es incontenible; y que factores que no son el riesgo quirúrgico serán los que terminen ayudando a decidir en cada caso la mejor estrategia, entre

ellos una consideración de eventos y situaciones que diferencian TAVI de cirugía (menos tiempo de internación, menos ACV, sangrado y fibrilación auricular, más necesidad de marcapasos). Razones de índole económica lucen claramente vinculadas con la elección del tratamiento en el mundo real; como con toda tecnología, los costos irán disminuyendo con el tiempo. Nuevos estudios aleatorizados y registros, pero también estudios de economía de la salud terminarán de delinear el horizonte.

Bajo riesgo de muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca tras 5 años de la colocación de un resincronizador

Barra S, Duehmke R, Providencia R, Narayanan K, Reitan C, Roubicek T, et al. Very long-term survival and late sudden cardiac death in cardiac resynchronization therapy patients. *Eur Heart J* 2019;40:2121-7. <http://doi.org/c8sf>

La terapia de resincronización biventricular (RSC) ha demostrado en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección deprimida (ICFED) mejorar el pronóstico. En general los dispositivos empleados ofrecen además función de desfibrilador (RSC-D) pero en ocasiones se la RSC se limita específicamente a la función de marcapasos (RSC-P). Un tema en discusión permanente es si la RSC-D mejora el pronóstico respecto de la RSC-P. En el año 2015 se conocieron los resultados del estudio de cohorte CeRtiTuDe, que demostró que en pacientes con RSC-P el exceso de mortalidad en seguimiento a 2 años se debía a un incremento de la muerte no súbita, echando leña a la controversia. Conocemos ahora los datos de un estudio europeo de cohorte que echa luz sobre la evolución de aquellos pacientes que han sobrevivido 5 años a la colocación de un RSC, y se centra específicamente en la forma de muerte.

Se trata de un registro de implante de RSC en pacientes franceses, británicos, checos y suecos en quienes la intervención se llevó a cabo entre 2002 y 2013, y que completaron al menos 5 años de seguimiento tras el implante. Se eligió este punto de corte pues corresponde a la mediana de vida útil de la batería de un dispositivo RSC-D. Fueron considerados 1.775 pacientes, de los cuales 1.241 (69,9%) recibieron RSC-D y el resto RSC-P. El punto final primario fue la mortalidad total y la muerte súbita cardíaca tardía, definida como la muerte inesperada de origen cardíaco que ocurrió dentro de la hora de inicio de un cuadro cardíaco agudo o de las 24 horas de haber sido visto el paciente por última vez en condiciones estables.

Los pacientes que recibieron RSC-D eran en promedio 6 años más jóvenes, con mayor prevalencia de hombres y menor prevalencia de QRS > 150 mseg y CF III-IV que aquellos tratados con RSC-P. Hubo en ellos tendencia a mayor prevalencia de etiología

isquémica, y una FE algo menor (medias de 25,5% vs 26,8%, $p < 0.01$). El seguimiento promedio tras haber completado los primeros 5 años pos implante fue de 23 meses. La tasa de mortalidad anual estandarizada por edad fue 4,04% en los pacientes con RSC-D y 9,7% entre aquellos con RSC-P. La causa de muerte fue progresión de insuficiencia cardíaca en el 52,6% de los pacientes con RSC-D y 42,8% de aquellos con RSC-P. El 33,1% de las muertes fueron de causa no cardiovascular en los pacientes con RSC-D, y el 33,3% de las muertes de los pacientes con RSC-P. La incidencia de muerte súbita fue muy baja: representó el 5,8% de las muertes entre los tratados con RSC-D y el 8,5% de las muertes de los pacientes con RSC-P. En análisis multivariado el tipo de dispositivo no fue predictor independiente de mortalidad. La incidencia de terapia de desfibrilación en aquellos con RSC-D fue menor después del periodo de 5 años pos implante que durante el mismo.

La evidencia sobre la capacidad de la terapia de RSC para disminuir la incidencia de MS es de vieja data: ya el estudio CARE HF lo demostró. Sin embargo, el hecho de que un tercio de las muertes en la rama RSC en dicho estudio fuera por muerte súbita llevó a sostener la necesidad de emplear la terapia conjunta de un RSC-D. Los autores de este estudio remarcan que la incidencia de muerte súbita es muy baja en pacientes que han sobrevivido 5 años a la colocación de un RSC, con o sin desfibrilador asociado, y que la gran mayoría de las muertes son por progresión de insuficiencia cardíaca. Ya habíamos comentado en RAC 2017 vol 85 nro 4 una revisión de estudios aleatorizados desde RALES (1999) hasta PARADIGM (2014), donde se evidenciaba una reducción significativa en la incidencia anual de muerte súbita, de 6,6% a 3,3%. El período cubierto por dicha revisión coincide con el considerado en este estudio. Decíamos entonces que un abordaje más agresivo de la enfermedad coronaria, el haber abandonado antiarrítmicos de efecto proarrítmico, y fundamentalmente el empleo cada vez más difundido de los antagonistas neurohormonales eran razones que podían explicar este fenómeno. De cualquier manera, sería bueno hacer una salvedad. Los pacientes incluidos en el estudio que presentamos son aquellos que sobrevivieron 5 años al implante del RSC; no conocemos las causas de muerte de aquellos que fallecieron en ese período. Que la incidencia de terapia de desfibrilación haya sido mayor en los primeros 5 años que en los 23 meses promedio de seguimiento posterior en el grupo de pacientes con RSC-D nos lleva a preguntarnos cuál habrá sido la incidencia real de muerte súbita en aquellos que fallecieron en los años inmediatamente posteriores al implante. Es decir que esta es una población seleccionada por el paso del tiempo, un ejemplo claro de sesgo de supervivencia. Y, por tratarse de un estudio observacional, hay factores confundidores que pueden no haber sido considerados. Por todo ello entendemos que la discusión acerca de si es imprescindible asociar

desfibrilador al RSC, o alcanza con este último por sí solo, no está saldada. Y es seguramente posible que la decisión sea individual, basada en la edad, el grado de deterioro de la función ventricular, la clase funcional, la presencia de comorbilidades y hasta, por qué no, la presencia de fibrosis miocárdica, que aumenta el riesgo de muerte súbita. Pacientes más jóvenes, en CF menos avanzada, con elevación no excesiva de los péptidos natriuréticos, ausencia de comorbilidades de significación y fibrosis miocárdica demostrable podrían ser los mejores candidatos a la doble terapia. En este momento se están llevando a cabo dos estudios europeos que intentan aclarar los interrogantes planteados.

Valor pronóstico de cifras de presión pulmonar habitualmente consideradas como normales

Strange G, Stewart S, Celermajer DS, Prior D, Scalia GM, Marwick TH, et al. Threshold of Pulmonary Hypertension Associated With Increased Mortality. **J Am Coll Cardiol** 2019;73:2660-72.

La hipertensión pulmonar (HTP), definida como por una presión pulmonar media > 25 mm Hg es un factor pronóstico adverso universalmente reconocido. La llamada hipertensión pulmonar limítrofe o *borderline* (presión pulmonar media entre 21 y 25 mm Hg) se asocia también a pronóstico adverso, pero las guías de práctica no recomiendan aún tratamiento específico en este contexto. Si bien el diagnóstico de certeza surge del cateterismo derecho, en la mayor parte de los casos la medición se hace con el ecocardiograma. Un estudio australiano de cohorte plantea que valores tradicionalmente aceptados de presión pulmonar se asocian a pronóstico adverso.

NEDA es un registro que recaba datos ecocardiográficos y clínicos en forma prospectiva y retrospectiva en toda la extensión de Australia. El estudio que presentamos consideró a todos aquellos > 18 años en quienes se hubiera realizado al menos un ecocardiograma entre 1997 y 2017, y en quienes se contara con el dato del valor de velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) como para poder calcular la presión sistólica de ventrículo derecho (PSVD), como subrogante de la presión sistólica pulmonar. Se empleó la fórmula $PSVD = 4 (VRT)^2 + 5$ mm Hg. Se vinculó dicho valor con la mortalidad en el seguimiento. De 313.492 individuos se contó con el dato de VRT en 157.842 (50,3%). El 52,9% eran mujeres. Se consideró PSVD normal a < 40 mm Hg; elevación leve entre 40 y 49,9 mm Hg; moderada entre 50 y 59,9 mm Hg y grave a ≥ 60 mm Hg. De acuerdo con la PSVD se dividió a la población en quintiles: $\leq 24,36$; 24,37 a 28,04; 28,05 a 32,04; 32,05 a 38,82 y $\geq 38,83$ mm Hg. La mediana de seguimiento fue de 4,2 años.

El 81,3% presentó en la evaluación PSVD normal (un 28,6% entre 30 y 39,9 mm Hg). Del resto, un 11,4% presentó elevación leve, un 4,4% moderada y un 2,9% elevación grave. Se verificó un incremento de la PSVD

con la edad, con media de 25,9 mm Hg en los menores de 25 años, hasta 39,3 mm Hg en los mayores de 85 años. Si todos aquellos en quienes no se pudo obtener el dato de VRT tuvieran PSVD normal, la prevalencia de elevación de la misma sería de 9,4%

En el seguimiento tener elevación de la PSVD se asoció a mayor mortalidad. La mortalidad a 1 y 5 años fue para el grupo con PSVD normal de 6,8% y 20,3% respectivamente, frente a valores de 44,2% y 78% en aquellos con elevación grave. Tomando como referencia a aquellos con PSVD normal, el HR para mortalidad a 5 años fue de 2,8, 4,9 y 9,7 respectivamente para aquellos con elevación leve, moderada y grave. Ajustando por edad, sexo y evidencia ecocardiográfica de cardiopatía izquierda hubo incremento del riesgo de mortalidad para aquellos en el tercero, cuarto y quinto de PSVD (HR de 1,4, 1,9 y 4,4 respectivamente, en todos los casos con $p < 0.001$). De manera que un valor umbral para señalar mayor riesgo de mortalidad fue evidente alrededor de un valor de 30 mm Hg, en hombres y mujeres y en todo el rango etario.

Las guías de práctica consideran que un valor de VRT > 3,4 m/seg implica alta probabilidad de HTP. Si la VRT está entre 2,9 y 3,4 m/seg y hay otros signos

sugestivos de HTP, la probabilidad es alta; si no los hay, es intermedia. Y si la VRT es $\leq 2,8$ m/seg, la probabilidad es intermedia en presencia de otros signos de HTP, pero baja si no los hay. El hallazgo principal de este estudio con más de 150.000 pacientes es que valores “aceptables” de VRT ya implican riesgo, ajustando por la presencia de cardiopatía izquierda. De hecho, descomponiendo la fórmula $PSVD = 4 (VRT)^2 + 5$, un valor de 30 mm Hg corresponde a una VRT de solo 2,5 m/seg. Es cierto que las personas que se realizan un ecocardiograma tienen en general una razón para ser sometidas a este estudio; puede haber por lo tanto un sesgo de derivación, por síntomas, signos, ECG, etc., que explique en parte el peor pronóstico de parte de los incluidos en el registro; y es cierto también que, como dijimos, el diagnóstico de certeza es hemodinámico. Pero la fuerza del número de pacientes incluidos, y la homogeneidad de los hallazgos sugieren que el ecocardiograma puede ser al menos una herramienta de tamizaje que permite definir una población de mayor riesgo, en que una búsqueda más profunda de causas y consecuencias permita adoptar una conducta más precoz, o mantener al menos una expectativa armada.