

JORGE THIERER^{MTSAC}

¿Es útil la intervención coronaria percutánea en placas vulnerables que no limitan el flujo? Estudio PREVENT

Park SJ, Ahn JM, Kang DY, Yun SC, Ahn YK, Kim WJ, et al. Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulnerable atherosclerotic coronary plaques (PREVENT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2024;403:1753-65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00413-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00413-6)

La ruptura y la trombosis de las lesiones ateroscleróticas coronarias ricas en lípidos (conocidas como placas vulnerables) se han descrito como la causa más frecuente de síndrome coronario agudo y muerte súbita cardíaca. Las placas vulnerables a menudo no tienen consecuencia hemodinámica y no limitan el flujo. En los estudios de imágenes intravasculares se las reconoce como fibroateromas de capa fina, que contienen una placa grande y un núcleo necrótico rico en lípidos, separado de la luz por una capa fina fibrosa. Sabemos que las placas vulnerables aumentan el riesgo de eventos adversos cardíacos mayores. Hasta ahora, las guías de práctica clínica recomiendan frente a las placas vulnerables el empleo de tratamiento farmacológico (antiagregantes, estatinas de alta intensidad), pero no consideran la intervención coronaria percutánea (ICP), salvo que limiten el flujo o hayan causado un síndrome coronario agudo. Teóricamente, la ICP podría sellar y tornar no reactivas las placas vulnerables, con reducción del riesgo de eventos coronarios agudos. Hasta ahora, un único ensayo aleatorizado en 182 pacientes demostró que la ICP de placas vulnerables podría agrandar de la luz coronaria y engrosar la capa fibrosa, pero este estudio no tuvo el poder estadístico para demostrar resultados clínicos (eventos adversos cardíacos mayores en 4,3 % con ICP vs 10,7 % con tratamiento médico exclusivo a 2 años, $p = 0,12$). No está claro si es conveniente revascularizar placas vulnerables sin repercusión hemodinámica, es decir que no generan isquemia.

El ensayo PREVENT, de asignación aleatoria, controlado, abierto, multicéntrico, se llevó a cabo en 15 hospitales de Corea del Sur, Japón, Taiwán y Nueva Zelanda. Su objetivo fue evaluar los efectos de una ICP sobre los eventos cardíacos adversos mayores en pacientes con placas vulnerables, de alto riesgo y no limitantes del flujo, identificadas mediante imágenes intracoronarias. Incluyó pacientes con enfermedad coronaria estable o síndromes coronarios agudos sometidos a cateterismo cardíaco. Las lesiones limitantes del

flujo, con una reserva de flujo fraccional (RFF) $\leq 0,80$, y las lesiones que causaban síndrome coronario agudo se trataron con ICP con *stents* liberadores de drogas antes de la aleatorización. Todas las lesiones no tratadas, no culpables, que claramente no eran responsables del síndrome clínico de presentación, con una estenosis ≥ 50 % según estimación visual fueron evaluadas funcionalmente mediante RFF. Toda lesión intermedia, no limitante del flujo, con RFF $> 0,80$ y no culpable se evaluó con ultrasonografía intravascular (IVUS, por su sigla en inglés) en escala de grises, IVUS por radiofrecuencia, una combinación de IVUS intravascular en escala de grises con espectroscopía de infrarrojo cercano o tomografía de coherencia óptica (OCT, por su sigla en inglés). Las placas vulnerables se definieron como lesiones con al menos dos de las siguientes cuatro características: un área luminal mínima $< \text{mm}^2$, definida por IVUS u OCT una carga de placa > 70 % mediante IVUS una placa rica en lípidos definida por espectroscopía de infrarrojo cercano, o un fibroateroma de capa delgada detectado mediante IVUS por radiofrecuencia u OCT. Los principales criterios de exclusión incluyeron revascularización previa quirúrgica o con *stent*, tres o más lesiones objetivo, o dos lesiones en la misma arteria, lesiones muy calcificadas o anguladas, o lesiones de bifurcación que requirieran tratamiento con dos *stents*. Inicialmente se emplearon armazones reabsorbibles; cuando los mismos fueron retirados del mercado se emplearon *stents* metálicos de cobaltocromo liberadores de everolimus. Los pacientes con una o dos placas vulnerables no limitantes de flujo fueron asignados aleatoriamente (1:1) a una estrategia de ICP más terapia médica óptima o terapia médica óptima sola. Después de la ICP se administró doble antiagregación durante 6 o 12 meses según la presentación clínica y la complejidad anatómica. Se recomendó el tratamiento con estatinas en dosis altas. El seguimiento clínico se realizó 1, 6, 12 y 24 meses después de la aleatorización y posteriormente cada año.

El punto final primario fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio en el territorio del vaso objetivo, o revascularización del mismo debido a isquemia u hospitalización por angina inestable o progresiva, a 2 años después de la aleatorización. Fueron puntos finales secundarios los componentes individuales del compuesto primario, muerte por cualquier causa, cualquier infarto de miocardio, cualquier revascularización, trombosis del *stent* o armazón, accidente cerebrovascular, eventos hemorrágicos, y la combinación de muerte por todas las causas, infarto de miocardio o revascularización repetida. Para el cálculo



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

del tamaño de la muestra se asumió una incidencia del punto final primario a 2 años del 8,5 % en el grupo de ICP preventiva y del 12 % para el grupo de tratamiento médico solo, lo que implica una reducción de riesgo relativo del 30 %. Con 1600 pacientes habría un poder del 80 %, con un valor de p a dos colas de 5 %, suponiendo una pérdida de seguimiento y una tasa de cruce del 7 %. Entre septiembre de 2015 y septiembre de 2021 se evaluó la elegibilidad de 5627 pacientes; 3562 pacientes tenían lesiones intermedias no limitantes del flujo (RFF >0,80) que se evaluaron con imágenes intracoronarias. Se encontraron placas vulnerables en 1608 (45 %), y se incluyeron en el estudio 1606 pacientes, con 1672 lesiones calificadas; 803 pacientes con 831 lesiones en el grupo de ICP preventiva más tratamiento médico óptimo y 803 pacientes con 841 lesiones en el grupo de tratamiento médico óptimo solo.

La mediana de edad fue 65 años (rango intercuartílico 5871). El 73 % eran hombres, el 31 % tenía diabetes. El 84 % tenía enfermedad coronaria estable, el 12 % angina inestable, y un 4 % había tenido un infarto de miocardio en el plazo de 1 semana. Las placas vulnerables se evaluaron mediante IVUS en escala de grises en el 95 % de los pacientes; en el 71% se empleó IVUS por radiofrecuencia, en el 42 % espectroscopia de infrarrojo cercano y OCT en el 5 %. Respecto de los criterios predefinidos para vulnerabilidad de placa, en 97 % de los pacientes se verificó un área luminal mínima <4 mm², en 96 % una carga de placa >70 %, en 11 % alto contenido de lípidos y en 5 % fibroateromas de capa delgada. El 89 % tenía al menos dos imágenes definidas características de placa vulnerable.

Se realizó ICP de lesiones no limitantes del flujo en el 91 % de los 803 pacientes asignados a ICP preventiva, con armazones bioabsorbibles en el 33 % y con *stents* metálicos liberadores de everolimus de cobaltocromo en el 67 %. En el grupo de ICP preventiva un 9 % pasó a recibir tratamiento médico únicamente. En el grupo de terapia médica un 1 % pasó a ICP. El uso de terapia antiplaquetaria dual fue mayor en el grupo de ICP (la publicación no presenta las tasas de utilización en cada grupo). Más de la mitad de los pacientes en ambos grupos recibió estatinas de alta intensidad o de intensidad moderada más ezetimibe. El colesterol LDL medio fue de 64 ± 21 mg/dL en ambos grupos en el último seguimiento.

El seguimiento de 2 años se completó en el 97 % de los pacientes. La mediana de duración del seguimiento fue de 4,3 años, y la duración máxima 7,9 años en ambos grupos. A los 2 años, el punto final primario ocurrió en 0,4 % de los pacientes en el grupo ICP preventiva y 3,4 % en el grupo de terapia médica óptima, $p = 0,0003$. El efecto fue direccionalmente consistente para cada componente del punto final compuesto primario. También fue menor el riesgo del compuesto de muerte por todas las causas, infarto de miocardio o cualquier revascularización. El número necesario a tratar con intervención coronaria percutánea preventiva fue 45,4 para prevenir un evento del punto final primario en 2 años y 87,7 para prevenir una muerte cardíaca o un infarto de miocardio en el vaso objetivo en 2 años. Los accidentes cerebrovasculares y los eventos hemo-

rrágicos no difirieron entre los dos grupos. El análisis por protocolo y por tratamiento real arrojó resultados similares.

El concepto de ICP preventiva para tornar pasivas las placas vulnerables de alto riesgo se basa en suponer que el desarrollo de neointima secundario al procedimiento que se desarrolla sobre el stent o el armazón engrosaría funcionalmente la capa fibrosa, reduciendo el riesgo de ruptura. Sabemos que una gran carga de placa, un área de luz mínima pequeña, un alto contenido de lípidos y una fina capa fibrosa se asocian con futuros eventos cardíacos, y el riesgo aumenta con el número de características adversas presentes. Actualmente, las guías clínicas recomiendan la ICP sólo para lesiones que limitan el flujo o aquellas responsables de síndromes coronarios agudos. Sin embargo, los estudios han demostrado que los eventos cardiovasculares surgen de placas vulnerables, sean o no limitantes del flujo. El estudio PREVENT desafía la conducta habitual, al demostrar reducción del riesgo de eventos mayores con una ICP preventiva en lesiones que habitualmente no se tratan.

Es importante destacar que los pacientes de ambos grupos fueron tratados con una terapia médica óptima y un estricto control de los factores de riesgo, con el logro de concentraciones bajas de LDL.

Podemos citar varias limitaciones. En primer lugar, el estudio fue abierto, lo que introduce el sesgo de observación. Es cierto que ello no se aplica a puntos finales duros como muerte o infarto, pero no descarta que algunos componentes del cotratamiento pudieran diferir. De hecho, hubo diferencia en el empleo de doble antiagregación, y no deja de ser llamativo que el cuerpo principal de la publicación no cuantifique esa diferencia. La baja tasa de incidencia del punto final primario (en la rama tratamiento médico 3,4 % a 2 años cuando esperaban 8,5 %) puede deberse a que la mayoría de los pacientes presentaban síndromes coronarios crónicos y al excelente control de los factores de riesgo.

Pero es esencial remarcar que el concepto mismo de vulnerabilidad está en discusión. La vulnerabilidad de la placa es una condición dinámica: algunas placas vulnerables podrían estabilizarse sin eventos, mientras que las placas estables podrían hacer una transición y volverse vulnerables más adelante, y con frecuencia coexisten placas de diferente madurez. Hasta tres cuartas partes de las placas vulnerables podrían evolucionar a un fenotipo más estable. Menos del 5 % de las placas vulnerables evolucionan con eventos mayores. En cambio, más del 95 % de las necropsias de pacientes con muerte súbita evidencian hipertrofia y fibrosis miocárdica. El fenómeno de erosión de placa (descamación endotelial adyacente a la placa aterosclerótica, sin ruptura de la cubierta fibrosa) aparece como un fenómeno más frecuente que la ruptura tradicional. Mientras la ruptura se da en placas con las características que evaluó el estudio y se acompaña de trombos rojos ricos en células hemáticas y fibrina, la erosión se presenta en lesiones con la cubierta fibrosa intacta, menor contenido lipídico y trombos blancos ricos en plaquetas. Vistas así las cosas, es claro que nuestra capacidad predictiva de eventos y cuál de todas las manifestaciones de enfermedad aterosclerótica en un paciente en particu-

lar será responsable de un evento grave parece ilusoria. El concepto de paciente vulnerable (placa vulnerable, con sangre vulnerable, propensa a fenómenos trombóticos, y miocardio vulnerable, con alteraciones estructurales que predisponen a arritmia ventricular maligna) implica una visión mucho más amplia del riesgo cardiovascular. En este sentido, el control metabólico estricto, la modificación del estilo de vida surgen como conductas probablemente más costo efectivas.

Estudio REDUCE-AMI: falta de evidencia sobre el beneficio de tratar con betabloqueantes a los pacientes con infarto de miocardio y fracción de eyección preservada

Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, Alfredsson J, Benatar J, Brandin L, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2024;390:1372-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401479>

Ensayos clínicos de las décadas del 80 y 90 del siglo pasado demostraron que la terapia con betabloqueantes a largo plazo después de un infarto agudo de miocardio (IAM) reduce la mortalidad en aproximadamente un 20 %. Estos ensayos involucraron principalmente a pacientes con grandes infartos y baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), y ello en una época anterior al uso rutinario de intervenciones coronarias percutáneas, la doble antiagregación, el tratamiento con estatinas de alta intensidad y los antagonistas del sistema renina angiotensina aldosterona. Un metaanálisis de S. Bangalore et al. en 2014 sugirió que en la era de las estrategias modernas de reperfusión, los betabloqueantes no reducían significativamente la mortalidad. Faltan datos sobre el efecto del tratamiento a largo plazo con betabloqueantes en pacientes con IAM y FEVI preservada. Han surgido conclusiones divergentes a partir de extensos estudios observacionales y metaanálisis de dichos estudios. Pese a ello las guías actuales recomiendan el uso de betabloqueantes después de un IAM.

El estudio REDUCE-AMI investigó si el tratamiento a largo plazo con betabloqueantes en pacientes con IAM y FEVI preservada reduce un punto final combinado de muerte por cualquier causa o nuevo IAM. Fue un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, abierto, pragmático, basado en registros que se llevó a cabo en Suecia (38 centros), Estonia (1 centro) y Nueva Zelanda (6 centros). Incorporó pacientes entre 1 y 7 días después de un IAM que se hubieran sometido a angiografía coronaria y que en el ecocardiograma tuvieran FEVI ≥ 50 %. Además debían tener enfermedad coronaria obstructiva documentada (estenosis ≥ 50 %, o una reserva de flujo fraccional $\leq 0,80$ en cualquier momento antes de la aleatorización). El principal criterio de exclusión fue indicación o contraindicación del tratamiento con betabloqueantes. La aleatorización se llevó a cabo mediante un sistema basado en la web. Los betabloqueantes empleados fueron metoprolol (al menos 100 mg diarios) como primera opción y bisoprolol (al menos 5 mg diarios) como alternativa. Los pacientes debían continuar el tratamiento betabloqueante después del alta hasta que apareciera una contraindicación. A los

pacientes asignados aleatoriamente al grupo sin betabloqueantes se les desaconsejó el uso de los mismos salvo que hubiera una indicación perentoria.

El punto final primario fue una combinación de muerte por cualquier causa o nuevo IAM.

Fueron puntos finales secundarios la muerte por cualquier causa, la muerte de causa cardiovascular, nuevo IAM, hospitalización por fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca como diagnóstico primarios. Los criterios de valoración de seguridad fueron la hospitalización por bradicardia, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, hipotensión, síncope o implantación de un marcapasos; hospitalización por asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (como diagnóstico primario) y hospitalización por accidente cerebrovascular. Los datos fueron obtenidos de diferentes registros nacionales. El grueso de la información procede del registro sueco SWEDEHEART.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se asumió que la incidencia anual del punto final primario sería del 7,2% en el grupo sin betabloqueantes, y que estos reducirían el riesgo un 16,7% (1,2 % de reducción absoluta de riesgo por año, considerada la mínima diferencia importante para detectar). Durante el ensayo, el recuento total de eventos por parte de adjudicadores ciegos indicó una tasa de eventos real del 3% anual. Los responsables del estudio modificaron entonces los supuestos: asumieron como mínima diferencia importante para detectar, una reducción de riesgo del 25%, lo que corresponde a una reducción absoluta de riesgo de 0,7 %. Con un poder del 80% y un valor de $p < 0,05$ a 2 colas, se calculó que serían necesarios 379 eventos del punto final primario, lo que se esperó ocurriera tras incluir 5000 pacientes.

Desde septiembre de 2017 hasta mayo de 2023, 5020 pacientes fueron aleatorizados, 95,4 % en Suecia. La mediana de edad fue de 65 años, el 22,5 % eran mujeres y el 35,2 % tuvo un IAM con elevación del segmento ST. El 46,2 % tenía hipertensión, el 14 % diabetes, el 7,1 % tenía IAM previo. El 11,6% de los pacientes ya venía recibiendo betabloqueantes. La mediana de tensión arterial sistólica fue 150 mm Hg. El 55,4 % tenía enfermedad de un vaso, el 27 % de dos y el 16,6% enfermedad de tres vasos o tronco de coronaria izquierda. En el 95,5 % se realizó intervención coronaria percutánea y en el 3,9 % bypass coronario. Al alta, el 97,4 % estaba recibiendo aspirina, el 95,8 % un inhibidor del receptor P2Y12, el 80,2 % un inhibidor o antagonista del sistema renina angiotensina y el 98,5 % una estatina.

De los 2508 pacientes asignados a betabloqueantes 62,2 % recibieron metoprolol (se alcanzó en ellos una dosis mediana de 100 mg diarios) y el resto bisoprolol (alcanzaron dosis mediana de 5 mg diarios).

La mediana de seguimiento fue de 3,5 años (rango intercuartílico, 2,2 a 4,7) en cada grupo del ensayo. El punto final primario ocurrió en el 2,4 % anual en la rama con betabloqueantes y en el 2,5 % anual en la rama sin betabloqueantes (HR 0,96, IC 95% 0,79-1,16; $p = 0,64$). No hubo tampoco reducción de la incidencia de cada uno de los puntos finales secundarios. El ajuste por edad, diabetes o IAM previo no cambió los resultados. No hubo diferencia en la incidencia de los puntos finales de seguridad.

El estudio REDUCE-AMI pone en entredicho la conducta de indicar betabloqueantes a todo paciente con IAM, ya que señala que en pacientes con IAM y FEVI $\geq 50\%$ no hay beneficio claro con la intervención. Si bien no descarta un pequeño efecto beneficioso o perjudicial, las curvas de tiempo hasta el evento estuvieron superpuestas durante todo el seguimiento y no hubo diferencia en el punto final primario ni en cada uno de los puntos finales secundarios, lo que hace muy poco probable una diferencia clínicamente relevante. Es interesante recordar que también en el caso de la insuficiencia cardíaca con FEVI preservada el beneficio de los betabloqueantes está en discusión, y aparece reducido respecto de otras intervenciones.

Pero queremos hacer algunas salvedades. Las dosis de betabloqueantes que se utilizaron en este ensayo fueron más bajas que en ensayos anteriores. El 14% de los asignados al grupo sin betabloqueantes se cruzaron de rama, y estaban tomando betabloqueantes después de 1 año de seguimiento. No podemos descartar la posibilidad de que este cruce pueda haber contribuido al efecto nulo de la intervención. Y queremos remarcar que fueron incluidos pacientes con una mediana elevada de tensión arterial sistólica, alta prevalencia de lesión de un vaso, dos tercios con IAM sin supradesnivel del segmento ST y tratamiento de revascularización casi universalmente aplicado. Esto es, una población con bajo riesgo de eventos, con muy baja probabilidad pretest de obtener beneficio con el tratamiento betabloqueante. Más allá de que es claro el efecto favorable de estas drogas en los pacientes con FEVI $\leq 40\%$ (hecho confirmado por diferentes metaanálisis en el contexto del IAM o de la insuficiencia cardíaca) ni siquiera debiéramos extrapolar los resultados de este estudio a pacientes con IAM y FEVI entre 41% y 49%, donde algunos análisis sugieren beneficio. Otros ensayos en curso (entre ellos BETAMI y REBOOT) están justamente examinando el tratamiento a largo plazo con betabloqueantes en pacientes con IAM y una definición más amplia de FEVI preservada con un valor de corte en 40%. Es de suponer que cuanto más baja la FEVI de los pacientes incluidos mayor sea el beneficio del tratamiento.

Un último comentario sobre el diseño: un estudio basado en registros (datos fácilmente accesibles) y pragmático (reducción de la complejidad de los procedimientos), como forma de facilitar la investigación de temas clínicamente relevantes, con menores costos.

Sin impacto de la empagliflozina en el pronóstico del infarto agudo de miocardio: estudio EMPACT-MI

Butler J, Jones WS, Udell JA, Anker SD, Petrie MC, Harrington J et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2024;390:1455-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314051>

En las últimas décadas el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) experimentó una serie de avances que disminuyeron notablemente la mortalidad hospitalaria y alejada: antiagregantes plaquetarios, el tratamiento de reperfusión precoz (con fibrinolíticos y ahora fundamentalmente con angioplastia), el uso

de antagonistas neurohormonales (inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina, betabloqueantes, antagonistas de los receptores mineralocorticoides) y de estatinas en tratamiento de alta intensidad. Desde hace una década los inhibidores del cotransporte sodio-glucosa 2 (iSGLT2) o gliflozinas, han demostrado efectos contundentes en pacientes con diabetes, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal sobre los eventos adversos cardiovasculares y específicamente la insuficiencia cardíaca, la progresión de la disfunción renal y la mortalidad cardiovascular. Era de esperar que se planteara el estudio del efecto de los iSGLT2 en el contexto del IAM. Recordemos que los pacientes cursando un IAM o con un IAM muy reciente fueron excluidos de los estudios con gliflozinas en diabetes, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. Los mecanismos por los cuales estas drogas podrían ser beneficiosas en el IAM son múltiples: disminución de la entrada de sodio al interior de la fibra miocárdica, el aumento del contenido de calcio mitocondrial, la atenuación de injuria de reperfusión y la necrosis celular, el fenómeno de remodelado reverso, la mejoría energética al promover el consumo de cuerpos cetónicos, la disminución de la fibrosis, la reducción de la grasa epicárdica y la mejoría de la función diastólica. Además, la atenuación de la disfunción endotelial, la mejoría del flujo coronario, la disminución del estrés oxidativo, la atenuación de fenómenos inflamatorios y la activación neurohormonal, la promoción de la autofagia, y la disminución de la hiperfiltración glomerular, la restauración del *feedback* tubuloglomerular, el aumento en la producción de eritropoyetina con incremento del aporte de oxígeno a los tejidos. En diferentes estudios observacionales acerca del uso de gliflozinas en pacientes con IAM, el sesgo de publicación llevó a que en general se conocieran resultados positivos de la intervención, sobre todo en pacientes con IAM y diabetes, en los que ha llegado a plantearse reducción de la reestenosis intrastent, del tamaño del IAM, y hasta de la mortalidad cardiovascular.

Tras la publicación de los ensayos aleatorizados EMMY (empagliflozina vs placebo en pacientes con IAM de gran tamaño, en que el uso de la droga generó disminución de los valores de péptidos natriuréticos y ligero aumento de la fracción de eyección ventricular izquierda, FEVI) y DAPA-MI (dapagliflozina vs placebo en pacientes sin diabetes, con IAM en general con FEVI $< 50\%$, en que la gliflozina no llegó a demostrar efecto claro sobre puntos finales clínicos relevantes, y sí reducción de la incidencia de diabetes y reducción de peso), conocemos ahora los resultados del estudio EMPACT-MI

EMPACT-MI fue un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de la empagliflozina en pacientes con riesgo alto de desarrollar insuficiencia cardíaca después de un IAM con o sin supradesnivel del segmento ST. El IAM debía haber ocurrido dentro de los 14 días previos a la admisión en el estudio, y coincidir con signos y/o síntomas de congestión pulmonar que requirieran tratamiento, o nuevo desarrollo de disfunción ventricular, con FEVI $< 45\%$. Además, se requirió la presencia de al menos

un factor de enriquecimiento: edad ≥ 65 años; que la nueva FEVI fuera $< 35\%$; infarto de miocardio previo al actual; filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m²; fibrilación auricular; diabetes tipo 2; péptidos natriuréticos elevados; ácido úrico $\geq 7,5$ mg/dL; presión pulmonar sistólica ≥ 40 mm Hg; paciente no revascularizado por el IAM, y sin planes de hacerlo; lesión coronaria de 3 vasos; enfermedad vascular periférica. Se excluyó a los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca o FEVI reducida antes del IAM índice, a aquellos con filtrado glomerular estimado < 20 ml/min/1,73 m², a los pacientes con shock cardiogénico y a los que tenían planeado iniciar tratamiento con gliflozinas.

El punto final primario fue un compuesto de tiempo a la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte de cualquier causa. Fueron puntos finales secundarios establecidos en forma jerárquica los tiempos a todas las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o muerte de cualquier causa; todas las hospitalizaciones de causa cardiovascular no programadas o muerte de cualquier causa; todas las hospitalizaciones de cualquier causa o muerte de cualquier causa; todas las hospitalizaciones por IAM o muerte de cualquier causa. Se estableció que continuaría hasta que se registraran 532 eventos del punto final primario, con lo que se aseguraría, con una incidencia anual del punto final primario en la rama placebo de 12,5 % y una reducción relativa del 23 % con empagliflozina, un poder de 85 % con un valor de p a 2 colas de 0,05. Considerando una pérdida anual del 1 % de los pacientes incluidos, se estimó que 3312 pacientes eran necesarios, con un período de inclusión de 12 meses y uno similar de seguimiento. El análisis se hizo por intención de tratar. Se planteó que si la inclusión de pacientes era más lenta que lo esperado, o la tasa de eventos inferior a la prevista, podría incrementarse el número de pacientes incluidos a 5000. Ello se acompañó de una extensión de los períodos de inclusión y seguimiento. Pese a todo, se hizo necesario finalmente para alcanzar la potencia deseada llevar el número de pacientes incluidos a 6500.

Entre fines de 2020 y marzo de 2023 fueron asignados aleatoriamente a empagliflozina en dosis de 10 mg diarios o placebo 6522 pacientes en 451 centros de 22 países. La mediana de edad fue 64 años. El 75,1 % eran hombres. El 74,3 % correspondió a IAM con supradesnivel del segmento ST. El 69,1 % tenía antecedente de hipertensión arterial, el 31,7 % de diabetes. El 78,3 % de los pacientes cumplió con el criterio de inclusión de FEVI $< 45\%$, y el 56,9 % con el criterio de congestión que requiriera tratamiento. Hubo en el 35,6 % de los casos superposición de ambos criterios. En el 75,8 % de los pacientes en que hubo medición exacta de la FEVI la media de la misma fue 40 %.

El 29,2 % de los pacientes tenía un criterio de enriquecimiento, el 28,1 % dos, el 20,7 % tres, el resto entre 4 y 7. Los factores de enriquecimiento más frecuentes fueron la edad ≥ 65 años, la diabetes tipo 2 y la lesión de 3 vasos. La mediana desde la internación hasta la asignación aleatoria fue de 5 días. En el 89,3 % de los casos se llevó a cabo algún procedimiento de revascularización (casi todos ellos angioplastia coronaria) y en el 10,7 % se emplearon trombolíticos. El tratamiento al

alta consistió en inhibidores /antagonistas del sistema renina angiotensina o sacubitril valsartán en el 82 % (la mayor parte de los casos un inhibidor de la enzima convertidora), betabloqueantes en el 86% y antagonistas de los receptores mineralocorticoides en el 47,2 %; diuréticos de asa en el 37,8 % y algún diurético en el 64,7 %. El 97,9 % recibió terapia antiagregante plaquetaria, un 90 % doble antiagregación, y el 94,7 % estatinas.

En un seguimiento mediano de 17,9 meses la incidencia anual del punto final primario fue de 6,6 % en la rama placebo y 5,9 % en la rama empagliflozina (HR 0,90; IC 95% 0,76-1,06; p=0,21). No hubo diferencias en ninguno de los subgrupos considerados (según edad, FEVI; diabetes, función renal, tensión arterial, congestión, etc.) El desglose del punto final primario combinado muestra ausencia de diferencia en la incidencia anual de mortalidad (3,8 % vs 3,6 %) y sugiere efecto en la incidencia de la hospitalización por insuficiencia cardíaca (3,4 % en el placebo, 2,6 % en la rama empagliflozina, HR 0,77; IC 95% 0,60-0,98). Debe aclararse, sin embargo, que la hospitalización por insuficiencia cardíaca no era un punto final preespecificado. En ningún punto final secundario se alcanzó significación estadística. El total de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (un punto exploratorio) se redujo francamente, de 207 a 148 (RR 0,67; IC 95% 0,51-0,89).

Si bien DAPA-MI y EMPACT-MI comparten características comunes (pacientes de edad similar, con prevalencia equivalente de sexo masculino e infartos con supradesnivel del segmento ST, y, en general tratamientos parecidos y cercanos a la perfección), EMPACT-MI incluyó pacientes más graves: no descartó a los pacientes con diabetes, la FEVI fue algo menor, el filtrado glomerular algo más bajo. Pero lo más importante: las cifras de mortalidad anual y la incidencia anual de hospitalización por insuficiencia cardíaca en la rama placebo duplicaron las de DAPA-MI. Sin embargo, al igual que en este, la gliflozina no modificó la incidencia del punto final primario combinado, básicamente porque la mortalidad de todas las causas (más de la mitad de los eventos del punto final primario combinado) no experimentó variación con la gliflozina, muy probablemente por lo excelente del tratamiento instituido, lo que hace muy difícil que una intervención específica genere una reducción adicional y significativa de la mortalidad. El efecto sobre la hospitalización por insuficiencia cardíaca no fue punto final preespecificado, por lo que, desde el punto de vista metodológico, solo alcanza para generar hipótesis. Como es altamente improbable que se repitan estudios como los citados, deberemos descansar en análisis post hoc para tomar una conducta. En este sentido, los pacientes que sabemos que se benefician más con las gliflozinas (disfunción renal, diabetes, insuficiencia cardíaca persistente) pueden ser eventualmente candidatos a recibir tratamiento en el post IAM. Queda claro, desde ya, que no hay lugar con la información disponible para una indicación universal de las gliflozinas en el tratamiento del IAM, así como que sin duda hay pacientes candidatos. Los ensayos clínicos no han podido darnos una respuesta definitiva.