



Revista Uruguaya de Cardiología

ISSN: 0797-0048

ISSN: 1688-0420

suc@adinet.com.uy

Sociedad Uruguaya de Cardiología

Uruguay

Ache, Yamel; Guamán, Carlos; Ramos, María Victoria

Lo mejor del Congreso 2020 de la Sociedad Europea de Cardiología: la experiencia digital

Revista Uruguaya de Cardiología, vol. 35, núm. 3, 2020, , pp. 322-336

Sociedad Uruguaya de Cardiología

Uruguay

DOI: <https://doi.org/10.29277/cardio.35.3.11>

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=479764858011>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org
UAEM

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Lo mejor del Congreso 2020 de la Sociedad Europea de Cardiología: la experiencia digital

Dres. Yamel Ache¹, Carlos Guamán², María Victoria Ramos³

Resumen

La necesidad de distanciamiento social impuesta por la actual pandemia por coronavirus obligó a las diferentes sociedades científicas a realizar sus actividades en formato completamente virtual. La Sociedad Europea de Cardiología no ha sido la excepción. Desde el 29 de agosto al 1 de septiembre de 2020 se celebró este evento sin precedentes que, además de contar con 125.000 profesionales de 213 países, permitió el acceso gratuito a todos los cibernautas. De esta manera, la actualidad en cardiología pudo llegar a todos los rincones del mundo, pese a las circunstancias tan complejas. Como ya es tradición de la revista, realizamos un resumen de los principales ensayos presentados durante el congreso:

- Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation (EAST-AFNET 4)
- Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure (The EMPEROR-Reduced Trial Investigators)
- Efficacy and Safety of Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (EXPLORER-HCM)
- Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared with Individualized Medical Therapy for Comorbidities in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction (The PARALLAX Trial)
- A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)
- Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation (POPULAR TAVI [Cohort A])
- Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease (The LoDoCo2 Trial Investigators)
- Pharmacological Blood Pressure-Lowering for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Across Different Levels of Blood Pressure (BPLTTC)
- Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (The BRACE CORONA Trial)
- Randomized Trial of Transfusion Strategies in Patients with Myocardial Infarction and Anemia (REALITY Trial)

Palabras clave:

EAST-AFNET 4
EMPEROR
EXPLORER-HCM
PARALLAX
DAPA-CKD
POPULAR-TAVI
LODOCO2
BPLTTC
BRACE CORONA
REALITY

1. Centro Cardiológico Americano. Montevideo, Uruguay.

2. Centro Cardiovascular Universitario, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

3. Centro Cardiovascular Casa de Galicia. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dra. Yamel Ache. Correo electrónico: yamelache@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido Ago 29, 2020; aceptado Set 1, 2020

The best of the 2020 European Society of Cardiology Congress: the digital experience

Summary

The need for social distancing imposed by the current coronavirus pandemic, forced the different scientific societies to carry out their activities in a completely virtual format. And the European Society of Cardiology has not been the exception. From August 29 to September 1 of 2020, this unprecedented event was held which, in addition to having 125,000 health professionals from 213 countries, allowed free access to all netizens. In this way, current affairs in cardiology could reach all corners of the world, despite such complex circumstances. As is the tradition of the magazine, we present a summary of the main essays presented during the congress:

- Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation (EAST-AFNET 4)
- Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure (The EMPEROR-Reduced Trial Investigators)
- Efficacy and Safety of Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (EXPLORER-HCM)
- Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared with Individualized Medical Therapy for Comorbidities in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction (The PARALLAX Trial)
- A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)
- Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation (POPULAR TAVI [Cohort A])
- Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease (The LoDoCo2 Trial Investigators)
- Pharmacological Blood Pressure-Lowering for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Across Different Levels of Blood Pressure (BPLTTC)
- Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (The BRACE CORONA Trial)
- Randomized Trial of Transfusion Strategies in Patients with Myocardial Infarction and Anemia (REALITY Trial)

Key words:

EAST-AFNET 4
EMPEROR
EXPLORER-HCM
PARALLAX
DAPA-CKD
POPULAR-TAVI
LODOCO2
BPLTTC
BRACE CORONA
REALITY

O melhor do Congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia 2020: a experiência digital

Resumo

A necessidade de distanciamento social imposto pela atual pandemia do coronavírus, obrigou as diferentes sociedades científicas a desenvolverem suas atividades de forma totalmente virtual. E a Sociedade Europeia de Cardiologia não foi exceção. De 29 de agosto a 1º de setembro 2020, foi realizado esse evento inédito que, além de contar com 125.000 profissionais de saúde de 213 países, possibilitou o acesso gratuito a todos os internautas. Dessa forma, a atualidade da cardiologia pode atingir todos os cantos do mundo, apesar de circunstâncias tão complexas. Como é tradição da revista, apresentamos um resumo dos principais ensaios apresentados durante o congresso:

- Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation (EAST-AFNET 4)
- Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure (The EMPEROR-Reduced Trial Investigators)
- Efficacy and Safety of Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (EXPLORER-HCM)
- Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared with Individualized Medical Therapy for Comorbidities in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction (The PARALLAX Trial)
- A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)

- Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation (POPULAR TAVI [Cohort A])
- Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease (The LoDoCo2 Trial Investigators)
- Pharmacological Blood Pressure-Lowering for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Across Different Levels of Blood Pressure (BPLTTC)
- Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (The BRACE CORONA Trial)
- Randomized Trial of Transfusion Strategies in Patients with Myocardial Infarction and Anemia (REALITY Trial)

Palabras clave:

EAST-AFNET 4
EMPEROR
EXPLORER-HCM
PARALLAX
DAPA-CKD
POPULAR-TAVI
LODOCO2
BPLTTC
BRACE CORONA
REALITY

Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation (EAST-AFNET 4)

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más común en adultos, y se encuentra asociada a una importante mortalidad y morbilidad⁽¹⁾. Su tratamiento se basa en el control de los factores de riesgo cardiovascular (CV), la adecuada anticoagulación oral, el control del ritmo y de la frecuencia cardíaca.

El estudio AFFIRM⁽²⁾ (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) comparó el control del ritmo con el control de la frecuencia cardíaca en 4.060 pacientes con FA. A los 5 años no encontró diferencias estadísticamente significativas, ni en mortalidad, ni para el porcentaje de pacientes con ataque cerebrovascular (ACV) isquémico. Un metaanálisis⁽³⁾ de cinco estudios randomizados, que comparaban las dos estrategias, tampoco encontró diferencias estadísticamente significativas para mortalidad por todas las causas ni para ACV. Por lo que la estrategia de control de ritmo ha sido usada preferencialmente con el objetivo de mejorar los síntomas asociados a la FA.

Sin embargo, en un análisis *post hoc*⁽⁴⁾ del estudio AFFIRM, la presencia de ritmo sinusal se asoció con menor riesgo de muerte (HR: 0,53; IC99%: 0,39 – 0,72), constituyendo un generador de hipótesis. Al ser la FA una enfermedad progresiva, los estudios han mostrado mayor eficacia del control del ritmo cuando es iniciado precozmente⁽⁵⁾, además, se ha encontrado que el riesgo de complicaciones cardiovasculares se encuentra aumentado durante el primer año luego de que la FA es diagnosticada (FA temprana)⁽⁶⁾.

Con estos antecedentes el Dr. Paulos Kirchhof y colaboradores diseñaron el estudio EAST-AFNET

4⁽⁷⁾ (Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation), que buscaba probar si la estrategia temprana de control del ritmo, que incluía ablación de FA, se podría asociar con mejores resultados en pacientes con FA temprana, en comparación al tratamiento contemporáneo basado en la evidencia. EAST-AFNET 4 fue un estudio basado en eventos, multicéntrico, randomizado, abierto (con comité de valoración de eventos ciego). Fue patrocinado por AFNET (Atrial Fibrillation NETwork), y apoyado por el Ministerio Federal de Educación e Investigación de Alemania, Department of Homeland Security (Alemania), The German Center for Cardiovascular Disease, European Heart Rhythm Association, Sanofi, y St. Jude Medical/Abbott. Se declaró que los financiadores no influyeron en el diseño, recolección de datos, análisis, o la decisión de publicar.

Los criterios de inclusión fueron: a) adultos (≥ 18 años) con FA temprana (diagnosticada ≤ 12 meses antes del enrolamiento), que fuesen mayores de 75 años o hubieran tenido un ataque isquémico transitorio (AIT) o un ACV; o b) que presentaban al menos dos de los siguientes criterios: edad > 65 años, sexo femenino, insuficiencia cardíaca (IC), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad coronaria severa, enfermedad renal crónica (filtrado glomerular de 15 a 59 ml/min/1,73 m²), e hipertrrofia del ventrículo izquierdo (grosor diastólico del septum > 15 mm). Los criterios de exclusión fueron: esperanza de vida < 1 año, participación en otro estudio o previamente en el estudio EAST, embarazo o lactancia, abuso de drogas, ablación previa de FA, falla pre-

via de terapia con amiodarona, pacientes no adecuados para control del ritmo, estenosis mitral severa o prótesis mitral, disfunción hepática clínicamente relevante, disfunción tiroidea con manifestación clínica, y disfunción renal severa (estadio V).

Todos los pacientes recibieron tratamiento médico para sus condiciones cardiovasculares, anticoagulación y control de la frecuencia. Los grupos fueron randomizados 1:1, el grupo de control del ritmo recibía de forma temprana tratamiento con fármacos antiarrítmicos o con ablación, así como cardioversión de FA persistente, y el grupo asignado a tratamiento usual recibía tratamiento para control de la frecuencia cardíaca sin terapia para el control del ritmo.

El objetivo primario fue un compuesto de muerte CV, ACV (isquémico y hemorrágico), u hospitalización con empeoramiento de IC o síndrome coronario agudo, analizado por tiempo para el evento. El objetivo secundario fue el número de días de internación por año. El objetivo primario de seguridad fue un compuesto de muerte por todas las causas, ACV, o eventos adversos severos preespecificados de la terapia de control de ritmo.

Desde julio de 2011 a diciembre de 2016 fueron randomizados 2.789 pacientes, que fueron analizados por intención de tratar, asignados 1.395 al grupo de control de ritmo temprano y 1.394 al grupo de tratamiento usual, siendo enrolados en una media de 36 días luego del diagnóstico inicial de FA. Las características de los grupos fueron similares, a excepción de un uso más común de glucósidos digitálicos y betabloqueantes en el grupo de tratamiento usual. La edad media fue 70 años, 46% sexo femenino, CHA₂DS₂-VASc 3,4±1,3.

Del grupo de control de ritmo, 1.323 (94,8%) pacientes recibieron un antiarrítmico (35,9% flecainida, 19,6% amiodarona, 16,7% dronedarona, 7% propafenona, 7,6% otros) o ablación de la FA (8%). A los 2 años, 908 (65,1%) pacientes continuaban recibiendo el tratamiento, y 82,1% de los pacientes permanecían en ritmo sinusal (84,9% al año). Existió una pérdida de seguimiento de 225 pacientes (16,1%).

En el grupo de tratamiento usual, 1.335 (95,8%) pacientes manejaron la arritmia sin terapia de control de ritmo. A los 2 años, 1.191 (85,4%) pacientes aún no recibían terapia del control de ritmo (7% recibió ablación, 2,9% flecainida, 2,8% amiodarona, 1,9% otros). A los 2 años, 60,5% de los pacientes permanecía en ritmo sinusal (65,5% al año). Existió una pérdida de seguimiento de 189 (13,5%) pacientes.

El estudio fue terminado precozmente debido a eficacia, con una media de seguimiento de 5,1 años por paciente. El objetivo primario ocurrió en 249 (3,9 personas/año) pacientes asignados al grupo de control de ritmo y en 316 (5,0 personas/año) pacientes asignados al tratamiento usual (HR: 0,79; IC96%: 0,66-0,94; p=0,005), permaneciendo el resultado luego del ajuste de covariables relevantes y siendo consistente en los subgrupos. No existieron diferencias estadísticamente significativas en el objetivo secundario ni en el objetivo primario de seguridad. La mortalidad fue similar en los dos grupos, y ocurrieron menos ACV en el grupo de control temprano del ritmo (40 en el grupo de control de ritmo y 62 en el de tratamiento usual; HR: 0,65; IC96%: 0,44-0,97). Durante el seguimiento de 5 años, los eventos adversos secundarios a los antiarrítmicos se presentaron en 68 (4,9%) pacientes del grupo de control de ritmo y en 19 (1,4%) pacientes del grupo de tratamiento usual. Al finalizar el seguimiento, no existieron diferencias entre grupos en la función del ventrículo izquierdo (VI), en los síntomas asociados a FA, ni en la calidad de vida.

Entre las limitaciones del estudio se destacan, su diseño abierto, el porcentaje de pérdida de pacientes, el ser una población muy seleccionada y poco sintomática para que puedan ser randomizados a ambos grupos, y el no haber recolectado información detallada sobre la recurrencia de FA, por lo que los datos de los pacientes en ritmo sinusal pueden encontrarse sobreestimados.

Al finalizar su exposición, el Dr. Kirchhof concluyó que el inicio temprano de terapia de control de ritmo disminuyó los eventos cardiovasculares en pacientes con FA temprana, y que como se esperaba, esta estrategia se asoció a más eventos adversos asociados a los antiarrítmicos. Sin embargo, la seguridad global de ambos tratamientos fue comparable. Enfatizó que estos resultados tienen el potencial de mejorar el cuidado de los pacientes con FA temprana.

Luego de la presentación del estudio, la Dra. Tatjana Potpara (Universidad de Belgrado, Serbia) realizó su análisis en el que destacó que la tasa de eventos fue marcadamente baja, incluyendo el ACV y la muerte cardiovascular, en comparación con otros estudios y registros de FA, siendo el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular y la anticoagulación “casi ideal” en el grupo de control de ritmo, con un seguimiento estructurado e intenso, que no se dio en el grupo de tratamiento usual. Dejó así abierta la pregunta ¿fue realmente el control temprano del ritmo lo que dio la diferencia?

Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure (The EMPEROR-Reduced Trial Investigators)

El uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2, por su sigla en inglés) redujo el riesgo de hospitalización por IC y eventos renales adversos en pacientes con DM tipo 2⁽⁸⁾. Estos beneficios a nivel cardíaco y renal no pueden explicarse por el efecto hipoglucemante, dado que no se han observado con el uso de otros fármacos antidiabéticos. En el estudio DAPA-HF⁽⁹⁾ se observó una reducción en el riesgo de muerte CV u hospitalización por IC en pacientes portadores de disfunción sistólica del VI de grado leve a moderado que recibieron dapagliflozina, independientemente de la presencia o ausencia de DM.

EMPEROR-Reduced⁽¹⁰⁾ evaluó el uso de empagliflozina en pacientes portadores de IC con fracción de eyección (FE) del VI $\leq 40\%$, con o sin DM. Se trató de un estudio randomizado, multicéntrico (520 centros en 20 países), doble ciego, paralelo y controlado por placebo. Contó con el apoyo de sponsors: Boehringer Ingelheim y Eli Lilly. Se incluyeron individuos >18 años, con IC clase funcional (CF) II, III o IV bajo tratamiento médico óptimo. Con el objetivo de enrolar pacientes en riesgo de eventos serios por IC, se limitó el número de aquellos con FEVI $>30\%$: sólo fueron incluidos quienes presentaran historia de hospitalización por IC en los 12 meses previos o niveles particularmente altos de péptidos natriuréticos.

Luego de un período de screening de 4 a 28 días, se randomizó a 3.730 pacientes, 1:1, a recibir empagliflozina 10 mg/día (n= 1.863) versus placebo (n= 1.867). Las características basales de ambos grupos fueron similares: predominó el sexo masculino; 75% se encontraba en CF II, 73% presentaba FEVI $\leq 30\%$ y aproximadamente 50% era portador de DM. En 48% de los pacientes el filtrado glomerular estimado fue <60 ml/min/1,73 m². Se realizó evaluación bimestral o trimestral mediante visitas, para determinar presencia de eventos adversos, peso

corporal, hemoglobina glicosilada, péptidos natriuréticos y función renal.

Los resultados fueron presentados en la primera jornada del congreso por el Dr. Milton Packer (autor principal) y publicados simultáneamente en *New England Journal of Cardiology*. El objetivo primario de muerte por causa CV u hospitalización por IC, fue significativamente menor en el grupo de empagliflozina comparado con placebo (19,4% versus 24,7%, HR: 0,75; IC95%: 0,65-0,86; p <0,001), siendo consistente en aquellos con y sin DM. El número necesario a tratar con empagliflozina para prevenir un evento primario fue 19. Los objetivos secundarios (hospitalización por IC, incluyendo primer evento y recurrentes; y declinación en el filtrado glomerular estimado) también favorecieron al grupo de empagliflozina, de forma estadísticamente significativa. Un análisis preespecificado de resultados renales (diálisis crónica o trasplante renal o reducción sostenida en el filtrado glomerular) ocurrió en 1,6% del grupo empagliflozina vs. 3,1% en el grupo placebo (HR: 0,50, IC95%: 0,32-0,77).

Los autores concluyen que, con el uso de empagliflozina el riesgo de muerte CV u hospitalización por IC fue 25% menor a expensas de un marcado descenso en las hospitalizaciones (31%). Estos beneficios fueron consistentes en pacientes que recibían cualquiera de las drogas actualmente recomendadas para el tratamiento de IC, e independientemente de la presencia o ausencia de DM. Dentro de los aportes de este estudio, se extiende el beneficio de los SGLT2 a individuos con IC en etapa más avanzada y el enlentecimiento observado en la declinación estimada del filtrado glomerular.

“Creemos que los resultados concordantes de DAPA-HF y EMPEROR-Reduced serían suficientes para establecer a los inhibidores SGLT2 como un nuevo standard de tratamiento para pacientes con IC y FE reducida”⁽¹¹⁾, expresó Packer.

Efficacy and Safety of Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (EXPLORER-HCM)

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad primaria del miocito que se caracteriza por alteraciones genéticas a nivel de proteínas sarcoméricas, responsables del desarrollo de hipercontractilidad muscular cardíaca. Además de proporcionar sustrato para arritmias potencialmente fatales y FA, la MCH es causa de síntomas muchas veces invalidantes⁽¹²⁾. Las terapias farmacológicas disponi-

bles (betabloqueantes, calcioantagonistas no dihidropiridínicos y disopiramida) no son específicas para la enfermedad y resultan frecuentemente mal toleradas por los pacientes que no logran el beneficio clínico esperado, ni cambios en la evolución natural de la enfermedad. Las estrategias de reducción del septum interventricular para alivio de la obstrucción, por vía quirúrgica o ablación con al-

cohol, son procedimientos invasivos, no exentos de riesgo y que requieren entrenamiento⁽¹³⁾. Buscando optimizar el resultado en pacientes con MCH obstructiva (70% de los casos de MCH), es que se presenta el estudio EXPLORER-HCM, el ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, más grande publicado en pacientes con MCH.

Mavacamten es un inhibidor selectivo de la miosina ATPasa cardíaca, que reduce la formación de puentes cruzados de actina-miosina, buscando disminuir la hipерcontractilidad característica de esta enfermedad. El fármaco se encuentra respaldado por un estudio previo en fase II, PIONEER-HC⁽¹⁴⁾ realizado en pacientes con MCH obstructiva, donde demostró mejorar los gradientes en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI), la capacidad de ejercicio y los síntomas frente al ejercicio. Además, fue una opción terapéutica bien tolerada, con efectos adversos leves o moderados y autolimitados.

EXPLORER-HCM fue presentado este 29 de agosto por su investigador principal, Iacopo Olivotto del Hospital Universitario Careggi (Florencia, Italia) y publicado simultáneamente en *The Lancet*⁽¹⁵⁾. El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de mavacamten como tratamiento médico dirigido de la MCH obstructiva. Participaron 68 centros de 13 países, incluyendo pacientes con MCH con un gradiente en el TSVI ≥ 50 mmHg y CF de la New York Heart Association (NYHA) II-III. Se incluyó un total de 251 pacientes que fueron aleatorizados 1:1 a recibir mavacamten a partir de 5mg (123 pacientes) o placebo (128 pacientes) una vez al día durante 30 semanas. Fueron excluidos pacientes con antecedentes de síncope o taquicardia ventricular sostenida con el ejercicio en los 6 meses previos, QT corregido > 500 ms, FA paroxística o intermitente, y FA persistente o permanente no anticoagulada o sin adecuado control de frecuencia en 6 meses previos. Los pacientes continuaron la terapia médica estándar, excepto disopiramida, que fue suspendida por razones de seguridad.

El objetivo primario fue un aumento $\geq 1,5$ ml/kg/min en el consumo máximo de oxígeno (VO₂) medido a través de prueba de esfuerzo cardiopulmonar y una reducción de la CF NYHA, o un aumento $\geq 3,0$ ml/kg/min del VO₂ sin que la CF NYHA empeorara

rara en la semana 30 de seguimiento. Los objetivos secundarios incluyeron cambios en la capacidad de ejercicio, mejoría de síntomas, grado de obstrucción del TSVI por ecocardiograma Doppler, estado funcional y calidad de vida de acuerdo al cuestionario de Kansas City (KCCQ-CSS) y la subpuntuación de dificultad respiratoria del cuestionario de síntomas de MCH (HCMSQ-SoB). Como criterios adicionales se valoraron las concentraciones séricas de la fracción N terminal de propéptido natriurético (NTproBNP) y troponina I cardíaca de alta sensibilidad. Se valoró la seguridad mediante la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos emergentes del tratamiento, y los eventos adversos graves.

Respecto a los resultados, 37% del grupo mavacamten versus 17% del grupo placebo cumplieron el criterio de valoración principal ($p=0,0005$). Los pacientes que recibieron mavacamten tuvieron mayores reducciones del gradiente en el TSVI posejercicio (-36 mmHg, $p<0,0001$), mayor aumento en VO₂ ($p=0,0006$) y mejoría sintomática ($p<0,0001$). Asimismo, un 34% más de pacientes en el grupo de mavacamten mejoraron al menos un grado su CF NYHA (80 vs. 40 pacientes en el grupo de placebo, $p<0,0001$). Además, se demuestran mejoras relevantes en las medidas de NTproBNP y troponinas en el grupo mavacamten. No hubo diferencias en la seguridad y tolerancia entre mavacamten y placebo. Los eventos adversos reportados fueron generalmente leves, aunque 7 pacientes con mavacamten (3 durante el tratamiento y 4 al final del mismo) y 2 con placebo tuvieron una disminución transitoria de la FEVI a menos del 50% y debieron abandonar el tratamiento.

Como conclusión, los autores destacan que el tratamiento con mavacamten mejoró de forma sorprendente la capacidad de ejercicio, la obstrucción del TSVI, la CF NYHA y el estado de salud en pacientes con MCH obstructiva. “Los resultados de este ensayo fundamental, respaldan el papel de la terapia específica para la MCH obstructiva que trata la causa en lugar de solo controlar los síntomas”, dijo Iacopo Olivotto durante la presentación.

Una extensión del estudio proyectada a 5 años proporcionará, sin dudas, más datos respecto a la eficacia y seguridad de esta alternativa terapéutica.

Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared with Individualized Medical Therapy for Comorbidities in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Trial

Contrariamente a lo que ocurre con la IC con FEVI disminuida, hasta el momento, no existe ninguna terapia aprobada que reduzca la morbi-mortalidad en

los pacientes con IC y FEVI preservada. Las recomendaciones de tratamiento se basan en el alivio sintomático mediante diuréticos y el uso de inhibidores

del sistema renina-angiotensina para tratar la HTA⁽¹⁶⁾. Los resultados del ensayo PARAGON-HF⁽¹⁷⁾ sugirieron que la asociación sacubitril/valsartán podría reducir las hospitalizaciones por IC, en comparación con valsartán.

Con el objetivo de determinar la superioridad de sacubitril/valsartán sobre la terapia óptima individualizada (enalapril, valsartán o placebo), se diseñó el ensayo PARALLAX: randomizado, paralelo, doble ciego y estratificado por dosis de los fármacos administrados⁽¹⁸⁾. Se incluyeron pacientes ≥ 45 años con FEVI $>40\%$, CF NYHA II-IV con requerimiento de diuréticos, tratados con inhibidores de la enzima conversora de angiotensina o bloqueantes del receptor de angiotensina por HTA, score KCCQ-CSS <75 (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) y niveles de NT-proBNP >200 pg/ml en ritmo sinusal y >600 pg/ml en FA. Se excluyeron aquellos individuos con IC descompensada, distancia de marcha limitada por otras comorbilidades, diagnósticos alternativos para los síntomas (como enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y presión arterial sistólica <110 mmHg, o >180 mmHg.

Con un seguimiento medio de 24 semanas se enrolaron 2.572 pacientes, randomizados 1:1 a recibir sacubitril/valsartán (n= 1.286) versus terapia médica individualizada (n= 1.286). Fueron asignados a uno de tres estratos: 1) sacubitril/valsartán 93/103 mg cada 12 horas versus enalapril 10 mg cada 12 horas; 2) sacubitril/valsartán 93/103 mg cada 12 horas versus valsartán 160 mg cada 12 horas; y 3) sacubitril/valsartán 93/103 mg cada 12 horas versus placebo. Concordantemente con la epidemiología de los pacientes con IC y FEVI preservada, 50%

correspondió al sexo femenino y 39% presentaba DM. Las características basales fueron comparables en ambos grupos.

Los resultados fueron presentados por el Dr. Burkert Pieske⁽¹⁹⁾. Dentro de los objetivos co-primarios, el cambio en los niveles de NT-proBNP (desde el basal a la semana 12) fue favorable para sacubitril/valsartán versus terapia médica individualizada (relación de media geométrica ajustada 0,84; p<0,0001), sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los grupos en términos de mejoría de la distancia recorrida en 6 minutos a las 24 semanas (diferencia media ajustada -2,5; p=0,24). Dentro de los objetivos secundarios, aunque la calidad de vida mejoró en ambos grupos y aún más en el de sacubitril/valsartán, no alcanzó una diferencia significativa. En un análisis *post hoc*, sacubitril/valsartán redujo el riesgo de hospitalización por IC en 50% (p=0,005)^(19,20). También sacubitril/valsartán se asoció a una declinación significativamente menor del filtrado glomerular a las 24 semanas (p=0,016).

“La IC con FEVI preservada sigue siendo un verdadero desafío en términos de terapia eficaz”, dijo el Editor en jefe de ACC.org, Kim Eagle. *“Parte de esto puede deberse a la noción de que este tipo de enfermedad del músculo cardíaco tiene tantos mecanismos subyacentes potenciales: isquemia, fibrosis, hipertrofia, inflamación y problemas vasculares relacionados. El fracaso del fármaco de estudio para mejorar los resultados funcionales en este ensayo es decepcionante. Necesitamos un mejor fenotipado y mejores agentes terapéuticos que los que tenemos ahora”*⁽²⁰⁾.

A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease: DAPA-CKD

Los inhibidores de SGLT2 han demostrado beneficio en IC, eventos CV y renales; en pacientes con o sin DM2. Sin embargo, aún era necesario profundizar la evidencia sobre eventos renales y mortalidad CV en pacientes portadores de enfermedad renal crónica (ERC)⁽²¹⁾.

DAPA-CKD fue un estudio multicéntrico (386 centros en 21 países)⁽²⁾, randomizado, doble ciego y controlado por placebo. Desde febrero 2017 a marzo de 2020 se incluyeron 4.304 pacientes >18 años, portadores de ERC evidenciada por un filtrado glomerular ≥ 25 y ≤ 75 ml/min/1,73m² en la primera visita, razón albúmina/creatinina urinaria: ≥ 200 mg/g y ≤ 5.000 mg/g, que recibieran dosis estables y las máximas toleradas de un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (IECA) o antagonistas

de los receptores de angiotensina (ARA II), por al menos cuatro semanas.

Se excluyeron pacientes con enfermedad poliquística, vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos o nefritis lúpica; terapia citotóxica o historia de trasplante, DM tipo 1, o eventos CV (infarto agudo de miocardio [IAM], angina inestable, ACV o isquémico transitorio) en los 12 meses previos al enrolamiento⁽¹⁾.

Los pacientes fueron randomizados 1:1 a dapagliflozina 10mg (n= 2.152) o placebo (n= 2.152) asociados a la medicación standard. Las características basales fueron similares en ambos grupos. Predominó el sexo masculino (66,9%) y 2.906 pacientes eran portadores de DM2 (67,5%)⁽²⁾.

Los resultados fueron presentados el segundo día del Congreso por el Dr. Hiddo Heerspink⁽³⁾. Durante el seguimiento de 2,4 años, el objetivo primario compuesto de: 1) declinación sostenida del filtrado glomerular $\geq 50\%$; 2) enfermedad renal en estadio final; 3) muerte CV o renal, ocurrió en 197 pacientes del grupo dapagliflozina versus 312 del grupo placebo (HR: 0,61; IC95%: 0,53-0,88; $p=0,000000028$). Este beneficio fue consistente en individuos con y sin DM2.

Dapagliflozina también redujo todos los objetivos secundarios comparada con placebo, a saber: declinación sostenida del filtrado glomerular o, enfermedad renal en estadio final (filtrado glomerular sostenido $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, diálisis crónica o trasplante renal) o, muerte de causa renal (HR: 0,56; IC95%: 0,45-0,68; $p<0,0001$); hospitalización por IC o muerte CV (HR: 0,71; IC95%: 0,55-0,92; $p=0,0089$); y mortalidad por todas las causas (HR:

0,69; IC95%: 0,53-0,88; $p=0,0035$). La seguridad y tolerancia de la droga en estudio, se evidenció por una proporción similar de abandono del tratamiento en ambos grupos. No se reportaron episodios de cetoacidosis diabética en el grupo dapagliflozina.

“DAPA-CKD mostró que la dapagliflozina redujo el riesgo de empeoramiento de la función renal o muerte por enfermedad cardiovascular o renal en pacientes con enfermedad renal crónica con y sin diabetes tipo 2”, expresó Hiddo JL Heerspink. *“Los resultados destacan el potencial del medicamento para beneficiar a los pacientes con enfermedad renal crónica que necesitan mejores opciones de tratamiento”*⁽²²⁾. Sin dudas, la evidencia adicional presentada posiciona a los inhibidores SGLT2 como drogas prometedoras en el tratamiento de tres enfermedades prevalentes y habitualmente asociadas: IC, DM2 y ERC.

Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation (POPULAR TAVI [Cohort A])

El tratamiento antitrombótico posterior al implante percutáneo de la válvula aórtica (TAVI) en pacientes sin indicación de anticoagulación, era empírico hasta la fecha. La mayoría de los estudios eran observacionales y de bajo poder estadístico, y no habían determinado si el tratamiento con antiagregación simple (SAPT) o doble (DAPT) era el más apropiado, por lo cual las indicaciones en las guías de práctica clínica se basan en opinión de expertos.

Un metaanálisis⁽²⁴⁾ de dos estudios randomizados y dos estudios observacionales (672 pacientes) mostró que no había diferencia estadísticamente significativa entre el uso de SAPT o DAPT posterior a TAVI con respecto a los eventos adversos netos o sus componentes en 30 días. Sin embargo, existió una tendencia a mayor sangrado en los pacientes con DAPT. Mangieri y colaboradores⁽²⁵⁾ demostraron que el tratamiento con DAPT por aproximadamente 5 meses ($n=331$) en comparación con el tratamiento con SAPT ($n=108$) no determinó diferencias en los eventos clínicos y la trombosis valvular al año.

Con estos antecedentes, el Dr. Jorn Brouwer y colaboradores diseñaron POPULAR TAVI, Cohorte A⁽²⁶⁾, con la hipótesis de que el uso aislado de ácido acetil-salicílico (AAS) podría determinar menor incidencia de sangrado respecto a su combinación con clopidogrel por 3 meses, y podría ser no inferior con respecto al objetivo compuesto de sangrado o eventos tromboembólicos y al compuesto de eventos

tromboembólicos, en pacientes que recibieron TAVI y que no tuvieran una indicación establecida de anticoagulación oral a largo plazo. Durante el Congreso, el Dr. Jurriën Ten Berg, investigador *senior* del estudio, indicó que no se realizó una comparación con la terapia con clopidogrel por razones logísticas, dado que usualmente la mayoría de pacientes ya reciben AAS. Este grupo presentó previamente la Cohorte B del estudio, en la que encontraron que el uso de clopidogrel más anticoagulantes orales se asoció a mayor incidencia de sangrado, sin disminución de los eventos isquémicos en comparación con el uso de anticoagulación aislada, en pacientes con indicación establecida de uso de anticoagulantes.

POPULAR TAVI (Cohorte A) es un estudio iniciado por el investigador, multicéntrico (17 centros de Europa), randomizado, abierto (con comité ciego para la evaluación de objetivos clínicos), de un año de seguimiento. Patrocinado por el Hospital San Antonio (Holanda) y apoyado por la Organización Holandesa para la Investigación en Salud y el Desarrollo (ZonMw). Los autores declararon que no existió participación de la industria. Incluyó a todos los pacientes que recibieron TAVI sin indicación de anticoagulación oral a largo plazo y que firmaron el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: implante de un stent coronario liberador de drogas en los 3 meses previos, o implante de un stent metálico en el mes previo a TAVI.

Los pacientes fueron randomizados 1:1, al menos 1 día y no más de 90 días antes de TAVI, a recibir AAS (80-100 mg/día) en forma aislada, o AAS (80-100 mg/día) más clopidogrel (dosis carga de 300 mg el día previo a TAVI seguido de 75 mg/día por 3 meses luego del TAVI). En ambos grupos se continuó con AAS en forma indefinida. En pacientes que no habían usado AAS previamente, se administró una dosis de carga de 300 mg el día previo a TAVI. En pacientes que recibían clopidogrel por otras razones médicas los investigadores consultaron a su médico tratante la posibilidad de cambiar a AAS. Si el cambio no era aceptado, los pacientes recibían una dosis de 75 mg de clopidogrel por día. Todos los agentes antiplaquetarios fueron descontinuados al menos 5 días previos a TAVI. Se realizó seguimiento médico a los 3, 6 y 12 meses, y ecocardiografía transtorácica a los 6 meses posteriores a TAVI.

Los dos objetivos primarios, evaluados por superioridad, fueron todos los sangrados (menor, mayor, y potencialmente mortal o incapacitante) y el sangrado no asociado al procedimiento, en un periodo de 12 meses. Los objetivos secundarios se evaluaron por no inferioridad. El primer objetivo secundario fue un compuesto de sangrado o eventos tromboembólicos, y consistió en muerte por causas cardiovasculares, sangrado no asociado al procedimiento, ACV por todas las causas, o IAM. El segundo objetivo secundario fue un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, ACV isquémico, o IAM. Para la clasificación de las complicaciones hemorrágicas utilizaron la clasificación del *Bleeding Academic Research Consortium Definition for Bleeding* (BARC) según el *Valve Academic Research Consortium* (VARC).

Desde diciembre 2013 a marzo 2019 fueron randomizados 690 pacientes, de los cuales 25 fueron excluidos (la mayoría porque TAVI no se inició, fue abortado o convertido a procedimiento abierto). Incluyeron 665 pacientes al análisis por intención de tratar modificada, 331 en el grupo de AAS y 334 en el de AAS más clopidogrel. La edad media fue de $80,0 \pm 6,3$ años. El 48,7% de los pacientes fueron mujeres, el score de riesgo STS medio fue de 2,6%, existió enfermedad coronaria en 40%, un 26% tenía FEVI <50%, en 90% fue usado el acceso femoral, se implantó la prótesis Sapien 3, Edwards Lifesciences en 45% de los pacientes y la prótesis CoreValve Evolut R/Pro, Medtronic en 38%, y se utilizaron dispositivos de protección embólica en 5% de los pacientes.

Dentro del grupo de AAS, 16 (4,8%) pacientes recibieron clopidogrel solo. Durante el estudio, 8 pacientes del grupo de AAS y 2 pacientes del grupo de AAS más clopidogrel, sufrieron cruzamiento en-

tre grupos. No existió pérdida de seguimiento. Dentro del grupo de AAS más clopidogrel, existió una adherencia de 89,2% al clopidogrel durante los 3 meses, con un uso medio de este fármaco de 92 días (rango IQ: 90 a 92 días). Se inició anticoagulación oral en 44 (13,3%) pacientes del grupo de AAS y en 32 (9,6%) pacientes del grupo de AAS más clopidogrel, dentro de una media de 12 días y 6 días luego de TAVI, respectivamente. La principal razón para el inicio de anticoagulación oral fue la aparición de fibrilación auricular.

A los 12 meses, existió sangrado de cualquier tipo en 50 (15,1%) pacientes del grupo AAS (en 17 pacientes fue mayor, incapacitante o amenazó la vida) y en 89 (26,6%) pacientes del grupo de AAS más clopidogrel (en 36 pacientes fue mayor, incapacitante o amenazó la vida) (RR: 0,57; IC95%: 0,42-0,77; p=0,001). El sangrado no asociado al procedimiento ocurrió en 50 pacientes (15,1%) y en 83 (24,9%) pacientes, respectivamente (RR: 0,61; IC95%: 0,44-0,83; p=0,005). Existió sangrado del acceso en 29 de los 50 pacientes que recibieron AAS y en 48 de los 89 pacientes que recibieron AAS más clopidogrel, pero al no cumplir el criterio BARC de sangrado no fueron clasificados como asociados al procedimiento. Con estos resultados el grupo de AAS cumplió el criterio de superioridad.

El primer objetivo secundario ocurrió en 76 (23,0%) pacientes del grupo AAS y en 104 (31,1%) pacientes del grupo AAS más clopidogrel, cumpliendo tanto el criterio de no inferioridad como el de superioridad (RR: 0,74; IC95%: 0,57-0,95; p=0,04; p de no inferioridad <0,001). El segundo objetivo secundario ocurrió en 32 (9,7%) pacientes del grupo AAS y en 33 (9,9%) pacientes del grupo AAS más clopidogrel, cumpliendo el criterio de no inferioridad, pero no el de superioridad (RR: 0,98; IC95%: 0,62-1,55; p=0,93; p de no inferioridad=0,004).

De otros eventos se destaca que ocurrió ACV en 17 (5,1%) pacientes que recibieron AAS y en 19 (5,7%) pacientes que recibieron AAS más clopidogrel, los cuales fueron incapacitantes en 6 (1,8%) pacientes y en 5 (1,5%) pacientes, respectivamente. Ocurrió una hemorragia cerebral en el grupo de AAS más clopidogrel. Encontraron trombosis sintomática de la válvula aórtica en 3 (0,9%) pacientes del grupo AAS y en 1 (0,3%) paciente del grupo AAS más clopidogrel, además, existió aumento del gradiente valvular (>10 mmHg) en 10 (3,0%) pacientes y en 11 (3,3%) pacientes, respectivamente. El Dr. Jurriën Ten Berg comentó que, si se hubiera tratado de una población de mayor riesgo, por ejemplo, como en la que se realizaba TAVI hace 10 años, el uso de AAS con clopidogrel podría haber sido útil, pero en la población TAVI

actual, el uso de AAS es suficiente, “*creo que el beneficio de agregar clopidogrel no es tan importante como los sangrados que infringimos, por lo que, al final la conclusión es la misma: no usar clopidogrel en estos pacientes*”.

De las limitaciones del estudio se destacan: 1) su diseño abierto, tanto los pacientes como los investigadores conocían los tratamientos asignados; 2) que el estudio fue diseñado para el compuesto de sangrado o eventos tromboembólicos y no para el análisis de eventos tromboembólicos solo, por lo que no se pueden hacer inferencias clínicas sobre este dato; 3) que no se utilizó tomografía computarizada para la detección de trombosis subclínica, y 4) que

no se utilizó una definición de sangrado diseñada para la población de TAVI.

Los autores concluyeron que el uso aislado de AAS (en comparación con el uso de AAS más clopidogrel por 3 meses), redujo la tasa de eventos de sangrado, incluyendo los sangrados mayores, que amenazan la vida e incapacitante, y no aumentó la tasa de eventos tromboembólicos.

Al finalizar la exposición el Dr. Jurriën Ten Berg manifestó que: “estas dos cohortes muestran definitivamente que el esquema AAS o de anticoagulación oral aislada debería de ser el empleado en estos pacientes”, y que este resultado va a cambiar las guías de práctica clínica.

Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease: The LoDoCo2 Trial Investigators

Los pacientes con enfermedad coronaria crónica mantienen un riesgo elevado de eventos CV agudos, aun cuando se realice una adecuada prevención secundaria. La inflamación cumple un rol central en la progresión de la enfermedad. El estudio CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study)⁽²⁷⁾ demostró reducción de eventos CV recurrentes en pacientes bajo tratamiento con Canakinumab e historia previa de IAM con niveles elevados de proteína C reactiva. La colchicina es una droga antiinflamatoria con amplios efectos celulares, que incluyen la alteración de la respuesta leucocitaria. Dos estudios previos, que evaluaron eventos CV en pacientes con IAM reciente y enfermedad coronaria crónica (COLCOT⁽²⁸⁾ –Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial– y LoDoCo⁽²⁹⁾, respectivamente), demostraron menos eventos CV en pacientes bajo tratamiento con colchicina versus placebo. Sin embargo, LoDoCo incluyó un número bajo de individuos (n=532), requiriendo confirmación de sus resultados.

Con este objetivo, LoDoCo2⁽³⁰⁾ comenzó su reclutamiento en agosto 2014 hasta noviembre 2018. Fue un estudio randomizado, controlado por placebo y doble ciego. Se incluyeron pacientes de 35-82 años con evidencia de enfermedad coronaria documentada por cineangiocoronariografía o tomografía coronaria (o score de calcio ≥ 400 unidades Agatston) y condición clínica estable ≥ 6 meses. Los criterios de exclusión fueron: insuficiencia renal moderada o severa, IC severa, valvulopatía severa o efectos adversos conocidos a colchicina. Luego de

un período de *run-in* de 30 días (para valorar tolerancia y estabilidad clínica), se randomizaron 5.522 pacientes 1:1 a recibir colchicina 0,5 mg (n=2.762) versus placebo (n=2.760). Las características basales de los pacientes se encontraban balanceadas en ambos grupos, predominando el sexo masculino (aproximadamente 85%). La amplia mayoría de los pacientes (84%) tenía historia de síndrome coronario agudo previo y revascularización.

Los resultados fueron presentados por el Dr. Mark Nidorf (autor principal)⁽³¹⁾ y publicados simultáneamente en *New England Journal of Medicine*⁽³⁰⁾. La duración media del seguimiento fue de 28,6 meses. El objetivo primario (compuesto de muerte CV, IAM, ACV isquémico, o isquemia derivada de la revascularización) fue significativamente menor en el grupo colchicina (6,8%) versus el grupo placebo (9,6%) (HR: 0,69; IC95%: 0,57-0,83; $p < 0,001$). El beneficio se observó fundamentalmente a expensas de reducción en IAM o isquemia derivada de la revascularización. Dentro de los objetivos secundarios, los eventos fueron significativamente menores en el grupo colchicina, excepto en muerte por cualquier causa. En cuanto a los eventos adversos, no se observaron diferencias significativas en los grupos (incluyendo hospitalización por infección o alteraciones gastrointestinales, neutropenia, o miotoxicidad). Sin embargo, la discontinuación por efectos secundarios fue frecuente con colchicina, dado que 15,4% no ingresó a la randomización (abandono durante la fase de *run-in*, por molestias gastrointestinales).

Pharmacological Blood Pressure-Lowering for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Across Different Levels of Blood Pressure (BPLTTC)

El grupo “Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration” (BPLTTC, colaboración de ensayos clínicos de tratamiento para reducir la presión arterial [PA]) se inició en 1995 como una colaboración entre los investigadores principales de los más importantes ensayos clínicos para reducir la PA en ese momento. Han tenido diferentes fases de colaboración exitosa, proporcionando evidencia confiable de los beneficios de la reducción de la PA para la prevención de eventos CV. En 2014, se amplió el BPLTTC con nuevos investigadores. La tercera (y actual) fase de colaboración incluye a más de 352.000 pacientes de 51 ensayos⁽³²⁾.

Este grupo de investigadores desarrolló un metaanálisis con el objetivo de investigar el efecto del tratamiento antihipertensivo en personas con o sin enfermedad CV e independientemente de la PA sistólica (PAS) inicial⁽³³⁾. A partir de los ensayos clínicos de su tercera fase, seleccionaron aquellos con un mínimo de 1.000 personas-año de seguimiento en cada grupo randomizado, y que comparara los diferentes grupos farmacológicos (fármaco contra placebo, o un grupo farmacológico contra otro) o un régimen más intenso contra uno menos intenso. Se seleccionaron 48 ensayos clínicos randomizados con información individual de 348.854 pacientes, siendo hasta la fecha el mayor análisis realizado sobre este tema. Su objetivo primario fue eventos CV: ACV fatal o no fatal, IAM, cardiopatía isquémica fatal o no fatal, o IC que provoque muerte o que requiera hospitalización. Los pacientes se dividieron en dos grupos en base a la presencia o no de diagnóstico previo de enfermedad CV, y luego fueron estratificados en siete grupos de PAS: <120 mmHg, 120-129 mmHg, 130-139 mmHg, 140-149 mmHg, 150-159 mmHg, 160-169 mmHg, ≥170 mmHg.

El Dr. Kazem Rahimi (Universidad de Oxford, Reino Unido) presentó los resultados en el congreso. Encontraron que por la reducción de cada 5 mmHg en la PAS debido al tratamiento antihipertensivo, existía una reducción del riesgo relativo de 10% del objetivo primario a los 5 años de seguimiento, tanto en los pacientes con enfermedad CV preexistente como sin la misma. El Dr. Rahimi dijo: “La

presencia o ausencia de enfermedad CV no jugó un rol al determinar la reducción del riesgo relativo para el objetivo compuesto”.

De los resultados se destaca que por la reducción de cada 5 mmHg de la PAS se encontró una reducción del riesgo relativo de ACV en 13%, de IC en 14%, de cardiopatía isquémica en 7% y de muerte por enfermedad CV en 5%. Rahimi concluyó: “*No hubo evidencia de que los efectos proporcionales variaran según los valores de la PA inicial, hasta la categoría de PAS más baja de <120 mmHg, tanto en el grupo de prevención primaria como secundaria. Pero, el hecho de que los efectos relativos sean similares para todos no significa que todos los pacientes deban ser tratados*”.

Durante el congreso, el Dr. Hans Reitsma (University Medical Center, Utrecht, Holanda) realizó un análisis de las fortalezas y debilidades del estudio. Destacó que es importante considerar la adherencia terapéutica y compartir con los pacientes las decisiones sobre el inicio de tratamiento antihipertensivo. Además, recalcó la necesidad de centrarse en los efectos absolutos del tratamiento más que en los beneficios relativos, dijo: “*Necesitamos análisis independientes para obtener tales estimaciones de forma individual para los pacientes, y más datos sobre los efectos secundarios, porque al final, es un equilibrio de los beneficios y los efectos secundarios lo que definirá la decisión*”.

El Dr. Robert Carey (Universidad de Virginia, Charlottesville) comentó: “*Cuando se administra un tratamiento antihipertensivo a una persona con PAS perfectamente normal, ¿se está provocando algún daño o un efecto secundario grave, como hipotensión, caídas o injuria renal? Hasta donde llega mi conocimiento, estas presentaciones no responden a esa pregunta, por lo que aún hay trabajo por hacer. Creo que vamos a necesitar ensayos clínicos randomizados que se dirijan específicamente a este tema para asegurarnos de que la eficacia y la seguridad están realmente ahí. Este es un buen metaanálisis, es un buen estudio generador de hipótesis, pero no creo que por sí solo cambie las guías de práctica clínica*”⁽³⁴⁾.

Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) – (The BRACE CORONA Trial)

Los individuos portadores de comorbilidades y enfermedad por coronavirus (COVID-19) presentan peor pronóstico en comparación con aquellos sin comorbilidades. Los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRAA) son frecuentemente utilizados en el tratamiento de la HTA, IC y enfermedad coronaria. Tanto los IECA como los ARA II podrían incrementar la expresión de la enzima conversora de angiotensina (ECA2). Dado que el virus SARS-CoV-2 ingresa a las células del huésped a través de su unión a ECA2, se ha postulado que el peor pronóstico observado en pacientes con enfermedad CV podría explicarse por efecto de estas drogas. Sin embargo, el abandono del tratamiento con inhibidores del SRAA implica riesgo aumentado de complicaciones CV⁽³⁵⁾.

Con esta disyuntiva planteada y la dificultad en obtener evidencia de calidad en plena pandemia, los autores de BRACE CORONA⁽³⁵⁾ plantearon la hipótesis de que, continuar la administración de IECA/ARA II es beneficioso durante la infección por SARS-CoV-2, comparado con la suspensión de estos fármacos. Fue un estudio paralelo y randomizado, que tuvo lugar en 29 centros de Brasil⁽³⁶⁾. Contó con sponsor: Instituto de Investigación y Educación D'or e Instituto Brasilero de Investigación Clínica. Se incluyeron 659 pacientes mayores de 18 años, hospitalizados con COVID-19 y uso crónico de IECA o ARA II. Se excluyeron individuos con requerimiento de hospitalización por IC el último año, necesidad de más de 3 agentes antihipertensivos, uso de sacubitril/valsartán o inestabilidad hemodinámica en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario⁽³⁷⁾. Se realizó randomización 1:1 a una suspensión temporal (30 días) del tratamiento con IECA/ARA II (n= 334) versus continuar con el mismo (n= 325)⁽³⁸⁾. Dentro de las características básicas de los pacientes se destaca: edad promedio 55

años, 100% presentaba HTA, 41% sexo femenino y 33% portador de DM. El porcentaje de IC y enfermedad coronaria fue extremadamente bajo (2,2% y 4,8%, respectivamente). La severidad clínica en las primeras 24 horas (basada en la saturación de oxígeno y la extensión de los infiltrados pulmonares) fue de grado leve a moderado (57% y 43%, respectivamente)⁽³⁹⁾.

Los resultados fueron presentados por el Dr. Renato Lopes (autor principal del estudio) en la cuarta y última jornada del Congreso⁽⁵⁾. Durante el seguimiento de 30 días, el objetivo primario (promedio de días con vida y fuera del hospital) fue 21,9 días en el grupo que suspendió los fármacos inhibidores del SRAA, versus 22,9 días en el grupo que continuó con el tratamiento (proporción promedio de días de vida 0,95; IC95%: 0,90-1,01; p=0,09). El objetivo secundario de mortalidad por todas las causas tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas (p=0,95).

“Estos son los primeros datos aleatorizados que evalúan el papel de continuar o suspender los IECA o los ARA II en pacientes con COVID-19”, dijo el profesor Lopes. *“En pacientes hospitalizados con COVID-19, suspender estos fármacos durante 30 días no afectó la cantidad de días con vida y fuera del hospital”.* *“Debido a que estos datos indican que no existe ningún beneficio clínico al interrumpir rutinariamente estos medicamentos en pacientes hospitalizados con COVID-19 leve a moderado, generalmente deben continuarse en aquellos con indicación”* concluyó⁽³⁹⁾.

Sin embargo, es importante destacar algunas limitaciones, dentro de las que se incluyen: la edad de los pacientes, la baja frecuencia de IC y enfermedad coronaria y, el corto seguimiento. Sin lugar a dudas, durante los próximos meses surgirá más evidencia que respalde o contradiga estos resultados.

Randomized Trial of Transfusion Strategies in Patients With Myocardial Infarction and Anemia – (REALITY Trial)

La anemia es un conocido factor de mal pronóstico cuando se asocia a la enfermedad CV. Se trata de una afección frecuente en el contexto del IAM, asociada a peores resultados clínicos⁽⁴⁰⁾. Hay escasa evidencia respecto a la estrategia transfusional más adecuada en la anemia moderada o severa durante el IAM. Los mayores ensayos al respecto, han sido

realizados en cirugía cardíaca o no cardíaca, y han excluido pacientes en el curso de un IAM. Los estudios disponibles en pacientes con IAM son pequeños y controversiales^(41,42). Aunque la anemia sea un factor pronóstico adverso, las transfusiones distan de ser una terapia inocua, asociándose a riesgo aumentado de agregabilidad plaquetaria, injuria pul-

monar, vasoconstricción, infecciones, y mayores costos en salud⁽⁴³⁾.

El estudio *Randomized Trial of Transfusion Strategies in Patients With Myocardial Infarction and Anemia (REALITY)* fue presentado durante la última jornada del Congreso, por el Dr. Philippe Gabriel Steg (Hospital Bichat. París, Francia) y sus resultados aún no han sido publicados⁽⁴⁴⁾. Tuvo como objetivo general evaluar la seguridad y eficacia de dos estrategias tranfusionales en pacientes con IAM y anemia: transfusión restrictiva versus liberal. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico, llevado a cabo en 26 centros de Francia y 9 de España. El punto final primario fue un combinado de eventos cardíacos adversos mayores (MACE) a los 30 días: muerte por todas las causas, reinfarto, ACV, y revascularización de emergencia. El punto final secundario incluyó cada uno de los puntos primarios por separado. Asimismo, se incluyó un objetivo de seguridad que valoró injuria renal aguda, infección, lesión pulmonar aguda, IC, reacciones alérgicas y hemólisis. Se realizó un análisis de rentabilidad mediante el índice de rentabilidad a los 30 días.

Se incluyeron 668 pacientes con IAM (con y sin elevación del segmento ST) y hemoglobina (Hb) entre 7-10 g/dl, en cualquier momento del ingreso hospitalario. Fueron excluidos pacientes con shock cardiógenico, aquellos con IAM peri-procedimiento, transfusión previa en los últimos 30 días, enfermedades hematológicas o sangrado masivo que comprometieran la vida a juicio del investigador. Los participantes fueron aleatorizados 1:1 a recibir transfusión con Hb \leq 10 g/dl hasta una meta Hb $>$ 11 g/dl (estrategia liberal, 342 pacientes), o a recibir transfusión con Hb \leq 8 g/dl, con un objetivo de Hb 8-10 g/dl (estrategia restrictiva, 324 pacientes). Las estrategias se mantuvieron hasta el alta hospitalaria o durante 30 días, lo que sucediera primero.

No hubo diferencias en las características basales de los grupos, siendo casi 60% de sexo masculino con una edad media de 77 años y más de 60% de los casos cursaba un IAM sin elevación del segmento ST. Tampoco fueron diferentes los niveles de Hb entre los grupos al ingreso y al momento de la randomización. Existió diferencia significativa en la Hb al alta. Un 35,7% recibió transfusión en la estrategia restrictiva versus 86,7% en el grupo liberal ($p < 0,0001$). La estrategia de transfusión restrictiva no fue inferior en la prevención de MACE a los 30 días. El punto final primario ocurrió en 36 pacientes (11%) en el grupo de estrategia restrictiva versus 45 pacientes (14%) en el grupo de estrategia liberal ($p < 0,05$). No logró demostrarse diferencia estadísticamente significativa en el análisis de superioridad.

La estrategia restrictiva ahorró más de 400 volúmenes de glóbulos rojos. Esto significó una probabilidad de 84% de ahorro con mejores resultados clínicos, dado que la estrategia restrictiva resultó más segura que la liberal: menor probabilidad de desarrollar infección o lesión pulmonar aguda. Por lo tanto, los autores concluyen que la estrategia restrictiva no es inferior en pacientes con IAM y anemia para prevenir MACE a 30 días, ahorra sangre y es segura.

De acuerdo a lo afirmado por el investigador principal durante la presentación: “*La sangre es un recurso precioso, la transfusión es costosa, engorrosa y tiene efectos secundarios... La estrategia restrictiva ahorra sangre, es segura y es al menos tan efectiva en la prevención de eventos cardíacos a 30 días como una estrategia liberal, ahormando dinero*”. Se encuentra en marcha un estudio que buscará demostrar la superioridad de la estrategia restrictiva, y estamos expectantes de conocer sus resultados.

Yamel Ache, <https://orcid.org/0000-0001-9956-4081>
Carlos Guamán, <https://orcid.org/0000-0002-1065-1988>
María Victoria Ramos,
<https://orcid.org/0000-0002-6349-2781>

Este artículo fue aceptado para su publicación por: Editor jefe Dr. Gerardo Soca.

Bibliografía

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics - 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-528. doi: 10.1161/CIR.00000000000659
2. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347(23):1825-33. doi: 10.1056/NEJMoa021328.
3. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis. *Arch Intern Med*. 2005;165(3):258-62. doi: 10.1001/archinte.165.3.258.
4. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109(12):1509-13. doi: 10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11
5. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Johnson DL, Weiss JP, Crandall BG, et al. Increasing time between first diagnosis of atrial fibrillation and catheter ablation ad-

- versely affects long-term outcomes. *Heart Rhythm*. 2013;10(9):1257-62. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.013
6. **Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silberschatz H, Kannel WB, Levy D.** Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98(10):946-52. doi: 10.1161/01.cir.98.10.946
 7. **Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al.** Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2019422
 8. **Kato E, Silverman M, Mosenzon O, Zelniker T, Cahn A, Furtado R, et al.** Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139 (22): 2528-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130
 9. **McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, Kober L, Kosiborod M, Martínez F, et al.** Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
 10. **Packer M, Anker S, Butler J, Filipatos G, Pocock S, Carson P, et al.** Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
 11. **Hot Line EMPEROR-Reduced.** ESC Congress 2020, The Digital Experience. [Internet] Consulta 28 de Agosto. Disponible en: https://esc2020.escardio.org/detail/video/ref:S31327?_ga=2.19403594.1961796636.1598711333-1518914350.1586214957
 12. **Maron BJ.** Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 655-68. doi: 10.1056/NEJMra1710575.
 13. **Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege A, Lafont A, et al.** 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
 14. **Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, Owens A, Wang A, Zhang D, et al.** Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial. *Ann Intern Med*. 2019 Jun 4;170(11):741-8. doi: 10.7326/M18-3016. Epub 2019 Apr 30.
 15. **Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Willa R, Abraham T, Masri A, García-Pavia P, et al.** Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; Epub ahead of print. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)
 16. PARALLAX meets one primary endpoint in heart failure with preserved ejection fraction. PARALLAX trial presented in a Hot Line Session today at ESC Congress 2020. [Internet] Consultado 31 de Agosto. Disponible en: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/PIESKE>
 17. **Solomon S, McMurray J, Anand I, Phil D, Ge J, Lam C, et al.** Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
 18. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared with Individualized Medical Therapy for Comorbidities in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction – PARALLAX. American College of Cardiology [Internet] Consultado 31 de Agosto. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2020/08/28/17/06/parallax>
 19. Hot Line PARALLAX. Sacubitril/Valsartan versus Individualized RAAS Blockade in Patients with HFpEF. ESC Congress 2020 The Digital Experience [Internet] Consultado 31 de Agosto. Disponible en: https://esc2020.escardio.org/detail/video/ref:S31198?_ga=2.72859859.1928621301.1598883778-1518914350.1586214957
 20. PARALLAX: Sacubitril/Valsartan Compared with Optimized Background Therapy in HFpEF Patients. American College of Cardiology [Internet] Consultado 31 de Agosto. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/08/26/15/52/sun-1030am-parallax-sacubitril-valsartan-individualized-raas-blockade-hfpef-patients-esc-2020>
 21. A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (Dapa-CKD). ClinicalTrials.gov [Internet] Consultado 31 de Agosto. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036150>
 22. DAPA-CKD trial meets primary endpoint in patients with chronic kidney disease. DAPA-CKD trial presented in a Hot Line Session today at ESC Congress 2020. [Internet] Consultado 31 de Agosto. Disponible en: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/DAPA>
 23. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease DAPA-CKD. ESC Congress 2020 The Digital Experience. [Internet] Consultado 31 de Agosto. Disponible en: https://esc2020.escardio.org/detail/video/ref:S31326?_ga=2.107276738.1928621301.1598883778-1518914350.1586214957
 24. **Hassell M, Hildick-Smith D, Durand E, Kikkert W, Wiegerinck E, Stabile E, et al.** Antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2015 Jul;101(14):1118-25. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307053
 25. **Mangieri A, Jabbour R, Montalto C, Pagnesi M, Regazzoli D, Ancona M, et al.** Single-Antiplatelet Therapy in Patients with Contraindication to

- Dual-Antiplatelet Therapy After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2017 Apr 1;119(7):1088-1093. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.11.065
26. **Brouwer J, Nijenhuis V, Delewi R, Hermanides R, Holvoet W, Dubois C, et al.** Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med.* 2020 Aug 30. doi: 10.1056/NEJMoa2017815. Online ahead of print.
27. **Ridker P, Everett B, Thuren T, MacFayden J, Chang W, Ballantyne C, et al.** Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119-31. 10.1057/NEJMoa1707914
28. **Tardif J, Kouz S, Waters D, Bertrand O, Diaz R, Maggioni A, et al.** Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019; 381: 2497-2505. 10.1056/NEJMoa1912388
29. **Nidorf S, Eikelboom J, Budgeon C, Thompson P.** Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 404-10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
30. **Nidorf S, Fiolet A, Mosterd A, Eikelboom J, Schut A, Opstal T, et al.** Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020; Aug 31 [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa2021372
31. Hot Line LoDoCo2. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. ESC Congress 2020 The Clinical Experience. [Internet] Consultado 31 de Agosto. Disponible en: https://esc2020.escardio.org/detail/video/ref:S31329?_ga=2.127839821.1928621301.1598883778-1518914350.1586214957
32. **Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration [Internet].** N.d. BPLTTC. [Consultado 1, setiembre, 2020]. Disponible en: <http://www.bplttc.org/#home>
33. **Rahimi K, et al.** Pharmacological blood pressure-lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant meta-analysis of 48 randomized clinical trials and 348,854 participants. Abstract. ESC Congress 2020.
34. **Wood S [Internet].** Agosto 31, 2020. Antihypertensives Cut CV Events Across BP Levels, Regardless of Prior CVD: BPLTTC. [Consultado 1, setiembre, 2020]. Disponible en: <https://www.tctmd.com/news/antihypertensives-cut-cv-events-across-bp-levels-regardless-prior-cvd-bplttc>
35. **Lopes R, Vieira A, Melo P, Junqueira R, Feldman A, D'Andréa G, et al.** Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) – The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J* 2020; 226: 1-10. 10.1016/j.ahj.2020.05.002
36. First randomized trial backs safety of common heart drugs in COVID-19 patients. BRACE CORONA trial presented in a Hot Line Session today at ESC Congress 2020. European Society of Cardiology. [Internet] Consultado 1 de Septiembre. Disponible en: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/LOPES>
37. Continuing versus Suspending Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers – BRACE CORONA. American College of Cardiology 2020. [Internet] Consultado 3 de Septiembre. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2020/08/29/13/05/brace-corona>
38. BRACE CORONA: Does Temporarily Suspending RAAS Inhibitors Show Clinical Benefit in Hospitalized COVID-19 Patients? American College of Cardiology 2020. [Internet] Consultado 3 de Septiembre. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/08/29/02/40/tues-8am-brace-corona-continuing-suspending-ace-inhibitors-arbs-esc-2020>
39. BRACE CORONA: Continuing versus Suspending ACE Inhibitors and ARBs in COVID-19. ESC Congress 2020 The Digital Experience. [Internet] Consultado 3 de Septiembre. Disponible en: <https://esc2020.escardio.org/detail/video/ref:P224200>
40. **Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, et al.** Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2005; 26;111(16):2042-9. Epub 2005 Apr 11.
41. **Yeh RW, Wimmer NJ.** Blood transfusion in myocardial infarction: opening old wounds for comparative-effectiveness research. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Aug 26;64(8):820-2. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.041.
42. **Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D.** Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med.* 2013 Jan 28;173(2):132-9. doi: 10.1001/2013.jamainternmed.1001
43. **Silvain J, Pena A, Cayla G, Brieger D, Bellémaison-Appaix A, Chastre T, et al.** Impact of red blood cell transfusion on platelet activation and aggregation in healthy volunteers: results of the TRANSFUSION study. *Eur Heart J.* 2010 Nov;31(22):2816-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehq209. Epub 2010 Jun 29.
44. REALITY - A Trial of Transfusion Strategies for Myocardial Infarction and Anemia in a Hot Line Session. ESC Congress, 2020. Professor Philippe Gabriel Steg (Paris, France) [Internet] Consultado 1 de Setiembre.