

JORGE THIERER

Un estudio de cohorte de grandes proporciones demuestra el valor adicional de la medición ambulatoria de la presión arterial respecto de la medición en consultorio

Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med* 2018;378:1509-20. <http://doi.org/cpqqm>

El monitoreo ambulatorio de la presión arterial durante 24 horas (MAPA) agrega información a los registros de presión arterial en consultorio, aunque el estándar a la hora de definir la presencia de hipertensión arterial (HTA) sigue siendo la determinación de la PA en consultorio. En tal sentido, las guías reservan la práctica de MAPA para situaciones particulares. Existe evidencia de que los datos obtenidos en el MAPA podrían agregar información pronóstica a las mediciones hechas en el consultorio, pero los estudios que lo sugieren han tenido, en general, baja cantidad de eventos, por lo que las conclusiones no son definitivas. Por otra parte, la implicancia pronóstica de patrones definidos de HTA tampoco está claramente establecida.

Presentamos un estudio prospectivo de cohorte de vastas proporciones realizado en España, que echa luz sobre esas dos cuestiones. Incluyó 63.910 pacientes en quienes se llevó a cabo MAPA entre 2004 y 2014. Tenían la indicación de dicho estudio por diversos motivos, como sospecha médica de HTA de guardapolvo blanco, HTA resistente o refractaria, HTA de alto riesgo, HTA lábil o HTA limítrofe, o bien para definir la respuesta al tratamiento o para estudiar el ritmo circadiano. Se definió la PA de consultorio como el promedio de 2 tomas en 5 minutos con el paciente sentado, empleando dispositivos oscilométricos validados en el 85% de los casos y esfigmomanómetros de mercurio en el 15% restante. El MAPA se llevó a cabo con dispositivos automáticos validados que registraron la PA cada 20 minutos durante el día y cada 30 minutos durante la noche. Se consideró el promedio de todas las lecturas para definir la PA de 24 horas; el promedio de todas las mediciones mientras el paciente estuvo despierto para definir la PA diurna, y el de las mediciones mientras estuvo dormido para definir la PA nocturna.

En los pacientes no tratados se definieron los siguientes fenotipos: HTA de guardapolvo blanco si en consultorio la presión arterial sistólica (PAS) era ≥ 140 mm Hg o la diastólica (PAD) era ≥ 90 mm Hg mientras que en el MAPA los valores correspondientes eran < 130 mm Hg y < 80 mm Hg respectivamente); HTA enmascarada (si en consultorio la PAS era < 140 mm Hg y la PAD < 90 mm Hg mientras que en

el MAPA los valores correspondientes eran ≥ 130 mm Hg o ≥ 80 mm Hg respectivamente); HTA sostenida (en consultorio PAS ≥ 140 mm Hg o PAD ≥ 90 mm Hg y en el MAPA valores correspondientes ≥ 130 mm Hg o ≥ 80 mm Hg respectivamente) y normotensión (en consultorio PAS < 140 mm Hg y PAD < 90 mm Hg y en el MAPA valores correspondientes < 130 mm Hg y < 80 mm Hg respectivamente).

En los pacientes tratados, las categorías homólogas fueron HTA incontrolada de guardapolvo blanco, HTA incontrolada enmascarada, HTA incontrolada sostenida e HTA controlada, respectivamente.

Se definió la asociación con el pronóstico alejado de los registros de TA en consultorio y ambulatoria, así como el de cada categoría de HTA sobre la base de los registros del Instituto Nacional de Estadísticas. La mediana de seguimiento fue de 4,7 años.

El 58% de los incluidos eran hombres; la media de edad fue de 58 años y el índice de masa corporal medio de 29,3 kg/m². El 11% tenía algún antecedente de patología cardiovascular. En consultorio, la media de PA fue 147,9 \pm 18,8 / 86,7 \pm 11,6 mm Hg. En el MAPA, los valores medios fueron 129,2 \pm 13,7 / 76,5 \pm 10,1 mm Hg (PA diurna 132,3 / 79,4 mm Hg, PA nocturna 120,2 / 68,4 mm Hg).

El 40,2% de los observados no recibía al momento de la inclusión ninguna medicación antihipertensiva. La prevalencia en ellos de normotensión fue de 16,4%; la de HTA de guardapolvo blanco, de 25,9%; la de HTA enmascarada, de 8,9%; y la de HTA sostenida, de 48,8%. Entre los pacientes tratados, la prevalencia de HTA controlada, HTA incontrolada de guardapolvo blanco, HTA incontrolada enmascarada e HTA incontrolada sostenida fue de 17,6%, 28,9%, 8% y 45,5%, respectivamente.

Ajustando por edad, sexo y factores de riesgo, cada incremento de 1 desvío estándar en las cifras de PAS en consultorio se asoció con un HR de 1,54 para mortalidad total y cardiovascular. El exceso de riesgo aparejado por un incremento de 1 desvío estándar en las cifras de PAD en consultorio fue mucho menor: HR de 1,02, y solo significativo para la mortalidad total. Pero al ajustar adicionalmente por las cifras de PAS y PAD en el MAPA, el valor pronóstico de las cifras en consultorio decayó notablemente: HR de 1,02 para la PAS y de 0,89 para la PAD (ambos solo significativos para mortalidad total).

Ajustando por edad, sexo y factores de riesgo, cada incremento de 1 desvío estándar en las cifras de PAS y PAD en la MAPA (24 horas, diurnas o nocturnas) se asoció con un HR de 1,55 a 1,58 para mortalidad total y cardiovascular. Al ajustar adicionalmente por las cifras de PAS y PAD en consultorio, el riesgo no varió, excepto

en el caso de la PAD diurna, que perdió significación estadística. Los modelos que incluyeron MAPA tuvieron mucha mejor capacidad discriminativa que aquellos que incorporaron las cifras medidas en consultorio.

Tomando como categoría de referencia a la normotensión, tras ajustar por edad, sexo, factores de riesgo y número de drogas empleadas, en términos de mortalidad total la HTA controlada se asoció con mejor pronóstico, mientras que las otras categorías de HTA, tanto en no tratados como en tratados, asociaron con peor evolución, con HR que variaron entre 1,3 y 2,9 (el peor pronóstico, el relacionado con la HTA enmascarada en no tratados). Al agregar al modelo predictivo las cifras de TAS y TAD en consultorio, perdieron poder pronóstico favorable la HTA controlada y desfavorable la HTA incontrolada de guardapolvo blanco. La HTA enmascarada en tratados y en no tratados fue la forma asociada con peor pronóstico (HR 1,96 y 2,83, respectivamente). Por ser una forma de HTA relativamente poco prevalente, sin embargo (8,9% en no tratados y 8% en tratados), la fracción atribuible poblacional (fracción de la mortalidad de la población que puede atribuirse específicamente a esta patología) fue menor que la de la HTA sostenida en tratados y no tratados (prevalencia entre 45 y 50% del total).

Este estudio, con gran cantidad de pacientes y un seguimiento adecuado, señala la importancia de la medición ambulatoria del MAPA, y sugiere que más allá de su utilidad para definir patrones de HTA o valorar respuesta al tratamiento, la información pronóstica que brinda es superior a la la mera medición en consultorio. Arroja, además, otros datos de interés. La PAS aparece como más determinante que la PAD. La HTA de guardapolvo blanco no entraña –como creen muchos médicos y pacientes– el mismo pronóstico que la normotensión, quizás porque da cuenta de un patrón de respuesta frente al estrés diario del que la HTA en consultorio es apenas una muestra. El mal pronóstico que supone HTA enmascarada (que solamente puede diagnosticarse con MAPA, o con medición domiciliar de la PA) implica, sin duda, menos seguimiento y subtratamiento de los pacientes. Por supuesto que el gran peso poblacional sigue residiendo en los pacientes con las formas sostenidas de HTA, que son los que, en virtud de su mayor número, siguen siendo la fuente más importante de eventos.

El estudio tiene sí algunas limitaciones, que son las de la práctica cotidiana. Se definió la PA en consultorio (y por ende, la patente de HTA al completarse con los datos del MAPA) solo con el promedio de 2 mediciones en el mismo día. ¿Qué hubiera sucedido si ese dato se determinaba en base a tomas de 2 o 3 visitas? ¿Hubiera sido el valor agregado del MAPA el mismo? No contamos tampoco con datos sobre el tratamiento instaurado y su progresión en el tiempo. Se establece el pronóstico a casi 5 años a partir de una determinación basal. Tal vez otra determinación en el seguimiento hubiera refinado el diagnóstico. El estudio tiene un sesgo de inclusión: considera solo pacientes en quienes había

indicación clínica de MAPA, lo cual parece lógico por tratarse de un estudio observacional. Pero más allá de estos reparos, debe reconocerse el enorme valor de la información que aporta, y que lleva a preguntarse si en el futuro no deberá complementarse la información de consultorio con datos ambulatorios o domiciliarios en todos los pacientes.

¿Es menor el impacto pronóstico del tratamiento intensivo para reducir el colesterol LDL de acuerdo con los valores basales? Un metaanálisis de los estudios aleatorizados de los últimos 25 años

Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA** 2018;**319**:1566-79. <http://doi.org/cpqn>

El apotegma “Cuanto más bajo, mejor” al referirnos a la terapia hipolipemiente se mantiene en pie y las cifras de colesterol LDL (C-LDL) parecerían no tener piso a la hora de definir la capacidad de lograr mejoría pronóstica.

Sin embargo, los estudios de los últimos años en que se comparó tratamiento de moderada versus alta intensidad con estatinas, o en que al tratamiento convencional se ha agregado un agente adicional, ezetimibe, o inhibidores de PCSK9 (iPCSK9) para lograr mayor reducción del C-LDL no han podido demostrar reducción de la mortalidad. Ello llevó a la realización de un metaanálisis que intenta ahondar en el fenómeno.

Fueron incluidos 34 estudios (270.288 pacientes) en el análisis de mortalidad total y cardiovascular, y de ellos, 32 (258.333 pacientes) en el análisis de eventos cardiovasculares mayores (ECM). En 26 estudios los pacientes del grupo tratamiento recibieron monoterapia con estatinas; en 3, estatinas y ezetimibe, y en los restantes 5 estatinas e inhibidores de la PCSK9. Ocho estudios fueron de prevención primaria, 16 de prevención secundaria y el resto de ambas. El valor medio basal de C-LDL fue descendiendo a lo largo del tiempo (192 mg/dl en el WOSCOPS, 92 mg/dl en el FOURIER). El seguimiento mediano fue de 3,9 años (desde 0,6 años en el SPIRE1 y 0,9 años en el programa OSLER hasta 6,7 años en el SEARCH). Se consideró como tratamiento más intensivo al más potente tratamiento farmacológico en cada estudio (estatinas en los estudios vs. placebo, altas dosis de estatinas en los que compararon dosis, combinación de estatinas con otras drogas en los que evaluaron ezetimibe o inhibidores de la PCSK9 combinados con estatinas vs. estatinas aisladas), y como tratamiento menos intensivo al grupo control de cada ensayo clínico.

En forma global, el tratamiento más intensivo se asoció con una reducción de la mortalidad del 9% (IC 95%: 4%-12%) por cada 40 mg/dl de incremento en los valores basales de C-LDL, e implicó una reducción absoluta de mortalidad de 1 por cada 1000 tratados por año.

La reducción fue en forma global del 8% considerando los 34 estudios, pero hubo una clara relación del efecto con los valores basales de C-LDL: fue del 28% (IC 95%: 16%-38%), con una reducción absoluta de mortalidad de 4,3 por cada 1000 tratados por año en los estudios en los que el C-LDL basal fue ≥ 160 mg/dl (4S, WOSCOPS, GREACE); del 9% (IC 95% 4%-14%) en los que el C-LDL basal se encontró entre 130 y 159 mg/dl; del 12% (IC 95% 2%-11%) en los que el valor osciló entre 100 y 129 mg/dl y de 0% cuando el C-LDL basal fue < 100 mg/dl.

En los estudios en los que el valor basal osciló entre 100 y 129 mg/dl, hubo heterogeneidad en los resultados según el tratamiento: la reducción de riesgo con el tratamiento más intensivo vs. el menos intensivo fue de 12% en los estudios de estatinas, de 62% en los de inhibidores de PCSK9, y no hubo reducción en el SHARP con la adición de ezetimibe al tratamiento con estatinas. La reducción del riesgo de mortalidad difirió según el monto de la reducción del C-LDL: en los estudios en que fue menor de 35 mg/dl, la reducción de la mortalidad total fue mínima y estuvo en el límite de la significación estadística; cuando estuvo entre 35 y 65 mg/dl hubo una reducción del orden del 10%; cuando fue mayor de 65 mg/dl la reducción de mortalidad fue del 30%. Sin embargo, el estudio de interacción no llegó a mostrar diferencia significativa ($p = 0,11$).

En lo que respecta a la mortalidad cardiovascular, los hallazgos fueron similares a los de mortalidad total: una reducción del orden del 14% por cada 40 mg/dl de incremento en el C-LDL basal con el tratamiento más intensivo, pero significativa solo en los estudios con valores basales ≥ 100 mg/dl. En el caso del infarto agudo de miocardio (IAM), el tratamiento intensivo, en cambio, se asoció con una reducción significativa en todo el rango de valores basales (10% por cada incremento de 40 mg/dl en el C-LDL), pero variable según el caso: fue de 16% en los estudios con valores basales < 100 mg/dl y de 36% en aquellos con valores ≥ 160 mg/dl. En lo referido a eventos cerebrovasculares, hubo reducción uniforme de eventos con tratamiento intensivo, pero no varió al aumentar el nivel de C-LDL basal; en lo atinente a procedimientos de revascularización, sí hubo una reducción significativa del 9% por cada aumento de 40 mg/dl del C-LDL. Si consideramos los eventos cardiovasculares mayores en forma global, la reducción fue del 10% con tratamiento más vs. menos intensivo por cada 40 mg/dl de incremento en el valor del C-LDL basal, y en este caso la reducción fue significativa en todo el rango de valores, pero de nuevo, menos notable en los estudios con C-LDL basal < 100 mg/dl.

El C-LDL basal influyó en el efecto del tratamiento intensivo sobre la mortalidad total y cardiovascular. Esto explica, tal vez, que en estudios más recientes no se haya demostrado reducción de mortalidad total. Es claro que el efecto depende de los valores basales y del monto de la reducción. Se pueden lograr descensos mayores cuando el valor basal es mayor, cuando el seguimiento es más largo y cuando el agente es más potente

(reparemos en la diferencia entre PCSK9 y estatinas en los pacientes con C-LDL de riesgo intermedio). El estudio ODISEY OUTCOMES, recientemente presentado, duró más que el FOURIER y se llevó a cabo en pacientes con C-LDL promedio de 87 mg/dl. Demostró reducción de la mortalidad, pero sobre todo en aquellos con C-LDL > 100 mg/dl. El metaanálisis comentado apunta a reducciones absolutas de valores de C-LDL. Hubiera sido interesante ver el efecto en términos de porcentaje de reducción lograda.

La falta de efecto sobre la mortalidad total en los estudios con valores de C-LDL basal < 100 mg/dl no nos debe hacer olvidar que aunque no haya reducción de la misma, el tratamiento más intensivo demuestra reducción de IAM, de revascularización y de ECM en los mismos estudios. También es preciso notar que este no es un metaanálisis de datos individuales. Las cifras analizadas son las reportadas por los estudios, cada una como una medida sumaria de las mediciones de todos los pacientes incluidos en cada estudio. Debe entonces recordarse que la comparación entre estudios no es lo mismo que la comparación entre pacientes, y que el contexto y el cotratamiento juegan un papel fundamental: sin ir más lejos, era muy diferente la realidad y, por ejemplo, el uso de aspirina, en los estudios 4 S o WOSCOPS que en el FOURIER. No debería entonces tomarse el resultado del análisis como una expresión de futilidad en el tratamiento intensivo en pacientes con valores menores de C-LDL, pero sí como un dato de importancia a la hora de decidir si esa intensidad implicará el uso de medicaciones muy costosas. Y se debe tener en cuenta, por último, que el riesgo de los pacientes no depende solo del C-LDL, sino de un perfil completo. Frente a pacientes con riesgo elevado y con historia más florida, sin duda deben concentrarse esfuerzos más intensos aunque el C-LDL parezca "controlado"

Deberíamos buscar diferentes objetivos de tensión arterial según el perfil de riesgo: un subanálisis del estudio SPRINT

Phillips RA, Xu J, Peterson LE, Arnold RM, Diamond JA, Schussheim AE. Impact of Cardiovascular Risk on the Relative Benefit and Harm of Intensive Treatment of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:1601-10. <http://doi.org/gdctrh>

El estudio SPRINT fue un estudio aleatorizado, abierto y controlado que comparó, en pacientes hipertensos, dos estrategias de tratamiento con dos objetivos distintos: alcanzar una tensión arterial sistólica (TAS) < 140 mm Hg (tratamiento estándar -TE-) o < 120 mm Hg (tratamiento intensivo -TI-). Incluyó pacientes con TAS entre 130 y 180 mm Hg, mayores de 50 años y con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo cardiovascular: antecedente de patología cardiovascular clínica o subclínica (excepto ACV), riesgo de eventos a 10 años según el puntaje de Framingham de al menos 15%, insuficiencia renal con filtrado glomerular

entre 20 y 59 ml/min/1,73 m², edad de 75 años o más. Se excluyó a los sujetos diabéticos y los pacientes con antecedente de ACV. El punto final primario (PF1) fue compuesto de infarto agudo de miocardio (IAM), otros síndromes coronarios agudos, accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca (IC) aguda descompensada y muerte cardiovascular.

Los médicos intervinientes en cada rama tuvieron libertad para elegir el tratamiento farmacológico, aunque se los instó a emplear drogas avaladas por la evidencia. En la rama TE se planteó una TAS objetivo entre 135 y 139 mm Hg; frente a la demostración de valores menores durante el seguimiento se disminuían las dosis del tratamiento instaurado. El estudio, se inició en 2010 y finalizó el enrolamiento en 2013 con 9361 pacientes. En agosto de 2015, por recomendación del Comité de Seguridad, fue suspendido con un tiempo de seguimiento promedio de 3,26 años. La edad promedio de los participantes fue de 68 años (un 28% tenían 75 años o más), poco más del 64% eran hombres y un 28% tenían enfermedad renal crónica. La TA media al inicio del estudio fue de 139,7/78,1 mm Hg. La TAS media en la rama TE fue a lo largo del estudio de 134,6 mm Hg y en la rama TI fue de 121,5 mm Hg, con un número medio de drogas antihipertensivas utilizadas de 1,8 y 2,8, respectivamente.

La incidencia anual del PF1 fue del 1,65% en TI y del 2,19% en TE (HR 0,75; IC 95%: 0,64-0,89); esta diferencia se tornó significativa al cabo del primer año. No hubo diferencia significativa en la incidencia de IAM o ACV, pero sí en la de IC aguda, en la de muerte cardiovascular y en la de muerte de cualquier causa. Entre los pacientes con insuficiencia renal basal (poco más del 28%), no hubo diferencia en la evolución. La incidencia de eventos adversos serios no fue significativamente diferente, pero sí hubo diferencia significativa en la incidencia de hipotensión, síncope e insuficiencia renal; en todos los casos de entre el 2% y el 4% con TI y de entre el 1,5% y el 2,5% con TE.

A partir de estos resultados, surgió el año pasado la indicación de ACC/AHA de bajar las cifras con las que se diagnostica HTA a 130/80 mm Hg, y de plantear un tratamiento más intensivo a fin de lograr en pacientes con riesgo cardiovascular a 10 años > 10% un objetivo de TAS < 130 mm Hg. La discusión que planteó esta indicación incluyó consideraciones acerca de cómo se midió la TA en el SPRINT (con un dispositivo automático que tomaba 3 veces la TA tras 5 minutos de estar el paciente sentado en ausencia del médico, bien lejos de lo que sucede en la práctica habitual). Como esa forma de medición arroja resultados que están entre 5 y 10 mm Hg por debajo de la medición en consultorio, se entendió que el objetivo de < 120 mm Hg para la TAS corresponde a < 130 mm Hg en la práctica usual. Un interrogante que surge es, sin embargo, si puede plantearse un objetivo de TA más bajo que el habitual de 140/90 mm Hg en forma general, cuando este entraña también mayor incidencia de eventos adversos por la medicación.

Los autores de la publicación que presentamos trabajaron con la base de datos individuales del estudio SPRINT. A partir de las características basales de los pacientes establecieron para cada uno de ellos el riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años, aplicando la calculadora de riesgo de AHA/ACC, y así dividieron a la población en cuartiles de riesgo. Se definió para cada cuartile de acuerdo a los datos del estudio el riesgo de presentar el PF1 y el riesgo de presentar eventos adversos. Se pudo entonces definir la relación del beneficio vs. el riesgo de implementar el TI respecto de indicar el TE. El primer cuartile correspondió a aquellos con un riesgo basal de eventos mayores a 10 años < 11,5%; el segundo a aquellos con riesgo entre 11,5% y 18,1%; el tercero a aquellos con riesgo entre 18,2% y 28,9%; y el cuarto a aquellos con riesgo > 28,9%. Lógicamente, a medida que el riesgo aumentaba fueron mayores la edad, la TAS y la disfunción renal, y menores los valores de colesterol y el índice de masa corporal. La TAS promedio fue 133 mm Hg en el primer cuartile y 146 mm Hg en el cuarto. El 17,3% de los pacientes de edad ≥ 75 años se encontraban en el tercer cuartile, y el 79,8% en el cuarto.

La incidencia del PF1 fue mayor cuanto mayor fue el riesgo basal en ambas ramas de tratamiento. En todos los cuartiles, el riesgo fue menor en la rama con TI; el HR para TI respecto de TE fue < 1 en los 4 cuartiles, pero alcanzó significación estadística solo en el cuarto cuartile. El número necesario a tratar (NNT) para prevenir un evento pasó de 91 en el primer cuartile a 38 en el cuarto. En lo que respecta específicamente a mortalidad total, el HR fue siempre < 1 y no alcanzó significación estadística en ninguno de los 4 cuartiles, pero el NNT pasó de 333 en el primer cuartile a 45 en el cuarto.

La incidencia de eventos adversos aumentó también con el aumento del riesgo basal, pero el incremento de riesgo que implica emplear TI respecto del TE fue menor en los cuartiles más altos, de manera que el número necesario para generar daño (NND) pasó de 62 en el primer cuartile a 250 en el cuarto.

El modelo predictivo de la relación beneficio-daño arrojó valores de 0,5; 0,78; 2,13 y 4,80 para los distintos cuartiles desde el primero al cuarto, respectivamente. Una relación < 1 implica que hay más probabilidad de dañar que de beneficiar; una relación > 1, lo contrario. De manera que para los autores, este análisis sugiere que solo en pacientes como los del SPRINT con un riesgo calculado a 10 años ≥ 18,2% se justifica claramente el tratamiento intensivo.

Este análisis del estudio SPRINT ofrece bastante material para la discusión. Por empezar, se trata de un análisis post hoc, no especificado entre los objetivos del estudio al momento de iniciarse. Desde ese punto de vista podemos considerarlo un estudio observacional en la población incluida en el ensayo aleatorizado. De cualquier manera, en cada uno de los cuartiles de riesgo, la mayor parte de las variables de riesgo estuvieron igualmente repartidas entre TI y TE. Un punto que amerita consideración adicional es el relacionado con

los objetivos tensionales según la edad. En general se entiende que dichos objetivos pueden ser más altos en los pacientes añosos. El análisis del *SPRINT* parece inclinarse en sentido opuesto: el 97% de los mayores de 75 años se encontraban en los cuartiles 3 y 4, aquellos en que el *TI* ofreció una relación beneficio-daño más alta.

Traer a colación el concepto de riesgo cardiovascular basal, habitual cuando nos referimos a tratamiento hipolipemiante (hasta el punto de que su intensidad depende en algunas guías de dicho riesgo), no es común al referirnos al tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, parece razonable pensar que siendo la tensión arterial solo uno de los marcadores de riesgo y de los determinantes de eventos en un hipertenso, sería adecuado considerar la instauración de un tratamiento más o menos intenso en función de la probabilidad de beneficiar o de dañar. Y yendo incluso más allá, luce sensato pensar en el tratamiento adecuado según el patrón de variables basales. Subyace finalmente a estos hallazgos el concepto al que tiende la medicina, de personalización de los objetivos terapéuticos.

Otra evidencia del mundo real sobre el efecto beneficioso de las gliflozinas en diabéticos tipo 2: el registro EASEL

Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation* 2018;137:1450-59. <http://doi.org/gdc4cd>

Los inhibidores del cotransporte sodio glucosa 2 (SGLT2) son una familia de drogas empleadas en el tratamiento de la diabetes. Su acción básica favorece la diuresis osmótica y genera eliminación renal de sodio y glucosa. Estos agentes disminuyen la hemoglobina glicosilada, pero no más que otros, promueven un balance calórico negativo, disminuyen la masa grasa corporal y la grasa epicárdica, e inducen descenso de peso. También atenúan la rigidez arterial y generan una disminución ligera de la presión arterial. Tienen acción antiinflamatoria y antifibrótica. Aumentan los niveles de colesterol-HDL, protegen la función renal (al disminuir la presión de filtrado intraglomerular y, por ende, la hiperfiltración) y disminuyen la progresión de la albuminuria. Por su efecto natriurético, inducen disminución del volumen plasmático.

Hemos conocido hasta ahora dos grandes estudios aleatorizados en los que se evaluó este grupo de fármacos. En el estudio EMPA REG, el empleo de empagliflozina se asoció con la reducción de la mortalidad total y de la hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC) en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. En el programa CANVAS, en pacientes similares pero con un pronóstico ligeramente mejor, el uso de canagliflozina se tradujo en la reducción de un

compuesto de eventos cardiovasculares mayores y de la HIC, sin llegar a demostrar reducción de la mortalidad total. En ambos estudios se verificó la capacidad de estas drogas para retardar la aparición de empeoramiento de la función renal. En el programa CANVAS hubo con canagliflozina un exceso de amputaciones distales de miembros inferiores cuya causa no quedó clara, incluso se llegó a postular un efecto de chance.

Otro estudio observacional de grandes proporciones fue el registro CVD-REAL, que comprendió pacientes diabéticos tipo 2 con menor prevalencia de enfermedad cardiovascular. En ellos, el empleo de gliflozinas (fundamentalmente, de canagliflozina y dapagliflozina) generó respecto del empleo de otros hipoglucemiantes una reducción de la HIC del orden del 39%, y de la mortalidad total de un 51%.

Llega ahora a nosotros el estudio EASEL. Es un estudio de cohorte retrospectivo, llevado a cabo en el ámbito del Departamento de Defensa de los Estados Unidos. El sistema de salud de esta dependencia cubre a unas 10.000.000 de personas, y por tratarse de una cohorte se cuenta con datos prospectivamente recolectados de las características basales demográficas, clínicas, de tratamiento, etc. Estos datos pueden vincularse con las prescripciones de medicación a lo largo del tiempo y la evolución vital.

Fueron considerados inicialmente todos aquellos diabéticos tipo 2 que entre abril de 2013 y diciembre de 2016 recibieron la prescripción de iniciar tratamiento con una nueva droga hipoglucemiante. Se consideró nueva droga a aquella que no había sido indicada en el año previo a la prescripción (ni esta, ni ninguna otra de su familia). Se definieron así 111.576 nuevos usuarios de algún hipoglucemiante con enfermedad cardiovascular establecida, 13.757 de ellos en quienes se indicaron gliflozinas y 97.819 en quienes se indicó cualquier otra droga (desde sulfonilureas hasta insulina), excepto metformina. Para poder comparar estos grupos (ya que los que recibieron gliflozinas eran más jóvenes y con menos enfermedad cardiovascular y comorbilidades), se generó un puntaje de propensión para el uso de gliflozinas sobre la base de los predictores independientes de dicha prescripción. Se tuvieron en cuenta aproximadamente 1000 covariables en la generación del puntaje. Los pacientes fueron apareados 1:1 de acuerdo con ese puntaje, y quedaron definidos 12.629 pares de pacientes con características basales similares. La media de edad fue 66 años, el 44% eran mujeres. Aproximadamente el 23% tenía insuficiencia cardíaca, un 16% antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM) y casi un 11% de accidente cerebrovascular. El tiempo medio de evolución de la diabetes era de 5,6 años. Entre los usuarios de gliflozinas, el 58,1% inició canagliflozina, el 26,4% empagliflozina y el resto dapagliflozina.

El seguimiento medio en un análisis por intención de tratar fue de 1,6 años. La incidencia anual de muerte de todas las causas o de HIC fue de 1,73% en el grupo gliflozinas frente a 3,01% en los tratados con otras dro-

gas (HR 0,57; IC 95%: 0,50-0,65). Hubo con gliflozinas reducción de la mortalidad total (HR 0,57; IC 95%: 0,49-0,66) y de la HIC (HR 0,57; IC 95%: 0,45-0,73). Las curvas de ambos eventos se separaron desde el inicio del tratamiento. Hubo también reducción de un punto final combinado de muerte, IAM no fatal y accidente cerebrovascular no fatal (HR 0,67; IC 95%: 0,60-0,75), a expensas de la reducción de muerte y la tendencia a la reducción de IAM no fatal (HR 0,81; IC 95%: 0,64-1,03). Paralelamente a estos efectos beneficiosos se verificó con las gliflozinas un exceso en la incidencia anual de amputación distal de miembros inferiores (0,17% vs. 0,09%; HR 1,99; IC 95%: 1,12-3,51). La incidencia pareció mayor con canagliflozina (0,19%) que con empagliflozina (0,12%) o dapagliflozina (0,09%), pero por escaso número de casos no se pudo hacer una comparación formal.

Un análisis por tratamiento real (solo con aquellos pacientes que cuando ocurrió el evento de interés estaban tomando la medicación) arrojó resultados cualitativamente similares a los del análisis por intención de tratar.

El registro EASEL confirma los datos del registro CVD-REAL en una población algo más enferma que la de este último. La magnitud de la reducción de la mortalidad es similar. Los puntos finales en los que se demuestra superioridad de las gliflozinas sobre otros tratamientos son los mismos que los de los estudios aleatorizados: mortalidad total y HIC. Queda para el estudio fisiopatológico la comprensión mecanística de los fenómenos involucrados en la reducción de la mortalidad y de la incidencia de HIC. Atribuir todo a la diuresis osmótica parece demasiado simplista. Mecanismos vinculados con la atenuación de la disfunción endotelial, la interacción con el intercambiador sodio-hidrógeno en el miocardio, así como cierto efecto anti-inflamatorio, son todas razones que pueden contribuir en tal sentido, aunque ninguno tenga la exclusividad. El registro confirma el mayor riesgo de amputación de miembros inferiores, y aunque este dato carezca de la potencia suficiente, sugiere que el exceso radica sobre todo en el uso de canagliflozina.

Por último, queda recordar que estamos frente a un registro donde los pacientes se aparearon por un puntaje de propensión construido a partir de variables conocidas, y donde no se puede suponer, como en un estudio aleatorizado, que las variables desconocidas están igualmente repartidas. En este déficit, el de no ser un estudio aleatorizado, radica sin embargo parte de su fortaleza, al entregarnos pacientes del mundo real y no hiperseleccionados. La coincidencia de hallazgos entre los ensayos clínicos y los registros permite, en este caso, aventar las dudas más frecuentes. A esta altura de los acontecimientos y con resultados parecidos en los ensayos clínicos y en los estudios observacionales en diabéticos tipo 2 de diferente perfil basal y riesgo de eventos cardiovasculares, la consideración de estas drogas como una alternativa de primera elección parece difícil de soslayar.

No todos los hipoglucemiantes aseguran la misma evolución. Un metaanálisis en red compara gliflozinas, análogos GLP 1 y gliptinas

Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA** 2018;319:1580-91. <http://doi.org/gdftpx>

En el tratamiento de la diabetes los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (gliptinas) figuran entre las drogas más empleadas. En los últimos años hemos asistido al surgimiento de otros agentes terapéuticos, como los inhibidores de SGLT2 o gliflozinas y de los análogos GLP1. Tradicionalmente, la respuesta a cualquiera de las drogas empleadas en el tratamiento de la diabetes pasa por la respuesta hipoglucemiante y la incidencia de eventos macro y microvasculares. Sin embargo, con el empleo de gliflozinas y de algunos análogos GLP1, se ha reportado disminución de la mortalidad, lo que ha cambiado sustancialmente el enfoque sobre lo que se busca al emplear una nueva droga contra esta enfermedad. Presentamos un metaanálisis en red que comparó el uso de los tres tipos de drogas y su efecto sobre la mortalidad de todas las causas en diabéticos tipo 2.

Un metaanálisis en red incluye los estudios que involucran los agentes terapéuticos considerados y permite hacer comparaciones entre ellos, directas e indirectas. De este modo, aporta información de estudios en los que efectivamente se compararon los agentes entre sí, pero también de los estudios en que los fármacos se compararon aisladamente contra un comparador común (un placebo, otra droga o no tratamiento), lo que permite aumentar el número de observaciones. Por ejemplo, a la hora de comparar A con B, usa desde ya la información de los estudios que plantearon A vs. B; pero también la de A vs. C y B vs. C, para obtener indirectamente más información sobre el efecto de A y B e incrementar la potencia de la comparación entre ambos.

En este caso fueron incluidos todos los estudios publicados en inglés en los que alguna de las tres familias de drogas fue comparada con otra de estas tres, con placebo o con no tratamiento, en estudios de al menos 1 año de seguimiento y informaron las cifras de mortalidad (aunque la misma no hubiera sido el punto final primario del estudio).

En total fueron considerados 236 artículos, que involucraron 258 comparaciones y 176.310 participantes, con 1,7 años de seguimiento promedio. Solo 23 estudios representaron comparaciones directas de los agentes entre sí: 14 compararon agonistas GLP 1 con gliptinas (7748 pacientes); 8 compararon gliptinas con gliflozinas (4145 pacientes) y solo 1 comparó agonistas GLP 1 con gliflozinas (458 pacientes). Como se ve, el grueso de los participantes estuvo involucrado en comparaciones de cada una de las familias con un control placebo o no tratamiento.

De los 236 estudios, 9 tuvieron como punto final primario eventos cardiovasculares mayores e incluyeron aproximadamente la mitad (87.162 participantes) de todos los sujetos considerados: estos fueron EMPAREG (empagliflozina), CANVAS (canagliflozina), ELIXA (lixisenatide), LEADER (liraglutide), SUSTAIN 6 (semaglutide), EXSCEL (exenatide), SAVOR TIMI 53 (saxagliptina), EXAMINE (alogliptina) y TECOS (sitagliptina). En las diferentes comparaciones, un 51% a 58% fueron hombres; la edad promedio osciló entre 53 y 58 años, y la HbA1c varió entre 8% y 8,2%.

En lo atinente a la mortalidad total, demostraron reducción significativa respecto del control las gliflozinas, con un HR de 0,80 (IC95%: 0,71-0,89) y los análogos GLP 1, con un HR de 0,88 (IC95%: 0,81-0,94). No hubo, en cambio, efecto de las gliptinas: HR 1,02 (IC 95%: 0,94-1,11). En la comparación con las gliptinas, tanto las gliflozinas (HR 0,78) como los análogos GLP 1 (HR 0,86) demostraron reducir significativamente la mortalidad total. No hubo diferencia significativa entre gliflozinas y análogos GLP 1. Las mismas conclusiones se obtuvieron al analizar específicamente mortalidad cardiovascular. Si nos referimos a drogas individuales, solo demostraron reducción de mortalidad total empagliflozina, liraglutide y exenatide.

Con respecto a la incidencia de insuficiencia cardíaca (IC) se confirmó el efecto beneficioso de las gliflozinas: la redujeron significativamente respecto del control (HR 0,62), de las gliptinas (HR 0,55) y de los análogos GLP 1 (HR 0,67). No hubo diferencia significativa de los análogos GLP 1 o las gliptinas respecto del control, pero comparados entre sí, los análogos GLP 1 se asociaron a menor incidencia: HR 0,82.

Por último y en lo referente a infarto agudo de miocardio (IAM), solo las gliflozinas demostraron respecto del control reducción significativa de la incidencia de IAM en general (HR 0,86) e IAM no fatal (HR 0,84).

Los tres tipos de agentes terapéuticos se asociaron con un exceso de riesgo de hipoglucemia (HR de 1,24 con gliflozinas; de 1,29 con gliptinas y de 1,44 con análogos GLP 1), pero no hubo diferencia significativa para hipoglucemias mayores o graves. Las gliflozinas se asociaron con una disminución significativa de eventos adversos serios de entre 8% y 10% respecto del control y las otras dos familias de drogas. En cambio, el empleo de análogos GLP 1 entrañó un aumento de dicho riesgo.

En un subanálisis considerando solo los 9 estudios que tuvieron como punto final primario eventos cardiovasculares, se repitieron los hallazgos citados, excepto que las gliflozinas no demostraron reducción del IAM y los análogos GLP 1 no redujeron la incidencia de IC respecto de las gliptinas.

Los metaanálisis en red son un formidable artificio para generar información sobre comparaciones que nunca se han hecho en un ensayo clínico. Desde este punto de vista, la información que aportan es invaluable. Como en todo metaanálisis, cabe señalar la posibilidad de cierto sesgo de publicación que favorece a los estudios con resultados positivos, pero el hecho de considerar tantos

estudios y gran cantidad de comparaciones aleja bastante esta posibilidad. Estamos frente a un metaanálisis de datos de estudios, no de pacientes individuales, por lo que la fuerza de las conclusiones puede ser algo menor. Es interesante volver a verificar que las gliflozinas y los análogos GLP 1 disminuyen significativamente la mortalidad total respecto de una de las familias de drogas hipoglucemiantes más empleadas en el tratamiento de la diabetes tipo 2, las gliptinas. Y que estas últimas no tienen efecto alguno sobre la mortalidad al ser comparadas con control o placebo.

Un nuevo paradigma va creciendo en la terapéutica de los diabéticos: la importancia de una droga ya no se mide por su capacidad de generar reducción de la hemoglobina glicosilada, sino por su capacidad real para reducir eventos cardiovasculares. ¿Significa esto que las gliptinas u otras drogas que no mejoran el pronóstico serán retiradas de la terapéutica habitual? Sin duda no, pero con certeza, a la hora de elegir, serán, con el correr del tiempo, más bien drogas acompañantes que la primera elección en muchos casos. No deberíamos olvidar el beneficio que genera el tratamiento con las drogas usuales sobre la enfermedad microvascular. Y por último, habrá que esperar a los estudios que exploren el tratamiento combinado con gliflozinas y análogos GLP1 en pacientes de alto riesgo. ¿Serán sus efectos aditivos?

Una nueva valoración de la capacidad del NT pro-BNP para diagnosticar insuficiencia cardíaca: el estudio ICON RELOADED

Januzzi JL, Jr., Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1191-200. <http://doi.org/gc74t3>

A la hora de diagnosticar insuficiencia cardíaca aguda (ICA), la medición del péptido natriurético cerebral N-terminal (NT pro-BNP) es mencionada como un recurso al que debe prestarse atención. No todas las sociedades cardiológicas dan igual fuerza de recomendación a esta determinación. Para la European Society of Cardiology (ESC), la indicación es IA en todo paciente en quien se sospecha ICA para ayudar a diferenciar de causas no cardíacas de disnea aguda. Para AHA/ACC, la indicación es también IA, especialmente cuando hay incerteza sobre el diagnóstico. Para la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), en cambio, la indicación es II a B. Más allá de eso, los puntos de corte para excluir o confirmar el diagnóstico varían según el contexto. Para excluir el diagnóstico, la ESC plantea un valor de 300 pg/ml. La FDA reconoce el hecho de que los valores de NT pro-BNP aumentan con la edad, y por eso, en menores de 75 años plantea un valor de corte de 125 pg/ml y en mayores de esa edad, uno de 450 pg/ml.

Hace ya varios años, dos estudios observacionales, ICON y PRIDE, plantearon valores de corte no para

excluir el diagnóstico, sino para confirmarlo: 450 pg/ml en menores de 50 años, 900 pg/ml entre los 50 y 75 años, y 1800 pg/ml en los mayores de 75 años. Sin embargo, esos valores de corte no fueron luego validados, y es posible que la epidemiología de la ICA haya variado de tal manera que ahora no sean útiles. Para valorar el rédito diagnóstico de los valores de corte de ambos estudios, entre 2015 y 2016 se llevó a cabo en 19 centros de Estados Unidos y Canadá un nuevo estudio, el ICON RELOADED. Se consideraron de acuerdo a la edad los valores ya citados para diagnosticar ICA, y un valor de corte independiente de la edad para excluir el diagnóstico: 300 pg/ml. Como se comprenderá, se apuntó a la especificidad (E) y al valor predictivo positivo (VPP) de los puntos de corte para diagnosticar ICA, y a la sensibilidad (S) y al valor predictivo negativo (VPN) del punto de corte señalado para excluirla. Se previó una prevalencia de ICA de 50%, un VPP de 85% y un VPN de 98,5%.

Fueron incluidos 1461 pacientes que llegaron a guardia refiriendo disnea. Sobre la base de los datos de la historia, el examen clínico y los estudios complementarios, un grupo de investigadores ciegos al valor de NT pro-BNP determinado al ingreso adjudicó el diagnóstico de ICA. La población de estudio tenía una media de edad de 56,4 años; el 49,1% eran mujeres; el 63,3% era hipertenso y casi el 25% tenía antecedente de infarto de miocardio. La prevalencia de ICA fue bastante menor que la esperada: solo 19%. Las medianas de concentración de NT pro-BNP fueron significativamente diferentes en los pacientes con y sin ICA: 2844 pg/ml vs. 98 pg/ml ($p < 0,0001$).

El VPP para el diagnóstico de ICA específico por grupo etario no fue alto. El VPP de 450 pg/ml en menores de 50 años ($n = 462$) fue 53,6%; el de 900 pg/ml entre los sujetos de 50 a 75 años ($n = 833$) fue de 58,4%; y el de 1800 pg/ml en mayores de 75 años ($n = 166$) fue de 62%. La capacidad discriminativa de los valores de corte específicos fue menor cuanto mayor fue la edad: 0,97, 0,89 y 0,84, respectivamente. El VPN de 300 pg/ml para excluir el diagnóstico de ICA fue de 98%. Al igual que en estudios previos, el valor del NT pro-BNP ajustado por edad fue la variable más fuertemente predictiva de ICA, con un OR de 11,8 frente a un OR de 4,7 para los hallazgos radiológicos; de 3,95 para el edema periférico; de 2,67 para el diagnóstico previo de IC y de 2,56 para la auscultación de rales. No hubo diferencia significativa en la capacidad de discriminar diagnóstico según la fracción de eyección, la función renal o el género, pero fue menor en los pacientes obesos y en aquellos con fibrilación auricular. Las áreas bajo la curva, que estiman la capacidad de discriminar, fueron muy buenas: oscilaron entre 0,96 en los menores de 50 años y 0,84 en los mayores de 75.

El valor de los péptidos natriuréticos está sometido a una serie de factores, amén de la presencia o no de insuficiencia cardíaca. El deterioro de la función renal, la anemia, la patología inflamatoria y la extensión de la enfermedad cardiovascular son algunos de ellos.

El hecho de definir diferentes valores de corte según la edad contribuye a atenuar parte de estas fuentes de error: con la edad aumenta la prevalencia de cada uno de los factores citados, y usar valores de corte progresivamente mayores contribuye a lograr mayor especificidad al disminuir la tasa de falsos positivos. Sin embargo, notemos que el VPP no es deslumbrante: oscila entre 54% y 62% según la edad, es decir que entre el 38% y el 46% de las veces, frente a valores por encima del de corte correspondiente, se estará diagnosticando como insuficiencia cardíaca una condición que no lo es. Este bajo VPP es atribuido por los autores a la baja prevalencia de ICA, solo 19%, pero puede que otros factores (entre ellos, los citados) estén involucrados.

El estudio confirma el excelente VPN del NT pro-BNP para descartar el diagnóstico de ICA: en presencia de valores bajos (< 300 pg/ml en este estudio), casi con certeza excluimos su presencia. A esta elevada sensibilidad podemos atribuir que el área bajo la curva sea tan buena, aun cuando la especificidad sea menos satisfactoria.

El NT pro-BNP contribuye fuertemente, más a descartar que a confirmar el diagnóstico de ICA, pero la utilización de valores de corte diferenciales ayuda a mejorar su desempeño. Aun cuando el OR para diagnosticar IC sea mayor que el de los hallazgos tradicionales, solo un interrogatorio y examen cuidadosos, la valoración de los antecedentes, el auxilio del ecocardiograma (no considerado en este estudio aun cuando por cierto no siempre es factible en una guardia) y la interpretación correcta de los péptidos en este contexto contribuirán a fallar lo menos posible a la hora de definir la presencia o ausencia de ICA.

Evidencia contra el empleo de sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a falla izquierda en un estudio aleatorizado

Bermejo J, Yotti R, Garcia-Orta R, Sanchez-Fernandez PL, Castano M, Segovia-Cubero J, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. **Eur Heart J 2018;39:1255-64.** <http://doi.org/cps6>

La forma más frecuente de hipertensión pulmonar (HTP) es la secundaria a la cardiopatía izquierda, fundamentalmente a la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) o deteriorada (ICFED), así como a la enfermedad valvular (EV) mitral o aórtica. Muchas veces sucede que tras la corrección quirúrgica de la EV mitral o aórtica persiste cierto grado de HTP. Y si bien las guías de tratamiento desaconsejan en estos pacientes la terapia específica contra la HTP empleada en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar o hipertensión pulmonar tromboembólica (como los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, los bloqueantes de la endotelina o las prostaciclina), el sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5, es muchas veces utilizado, de todos modos, en este contexto.

En el ensayo clínico que presentamos fueron incluidos pacientes con EV en los que, tras una cirugía valvular de reemplazo o reparación exitosa realizada al menos 1 año antes, persistía la HTP. Para que no quedaran dudas sobre el diagnóstico, se seleccionó a aquellos que en un cateterismo derecho efectuado en el último mes, tenían una presión media pulmonar (PMP) ≥ 30 mm Hg. En los pacientes que no contaban con dicho estudio reciente, pero sí con un ecocardiograma que revelaba una presión sistólica pulmonar (PSP) ≥ 50 mm Hg, se llevó a cabo un cateterismo para confirmar el diagnóstico. Se excluyó a los pacientes con disfunción protésica o EV residual, disfunción renal significativa o expectativa de vida < 2 años.

Los participantes del estudio fueron asignados aleatoriamente a sildenafil en dosis de 40 mg cada 8 horas o placebo. El punto final primario fue un puntaje clínico construido sobre la base de 3 dominios: eventos clínicos (muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca), clase funcional y la propia valoración del paciente sobre su estado desde el inicio del estudio. El puntaje clínico consideró 3 evoluciones posibles: empeoramiento (si ocurría un evento, empeoraba la clase funcional o el paciente manifestaba estar peor); mejoría (si no se registraban eventos, mejoraba la clase funcional o en la autovaloración el paciente indicaba estar mejor) o ausencia de cambio. El puntaje fue evaluado a los 6 meses de la inclusión. Se estimó que la proporción de empeoramiento, mejoría y sin cambio sería, respectivamente, de 15%, 20% y 65%. Considerando que habría con sildenafil un aumento absoluto del 10% en la incidencia de mejoría, se planteó un número de 354 pacientes para encontrar, con un poder del 80%, una diferencia con el placebo que arrojará un valor de $p < 0,05$. En el curso del estudio, se encontró una incidencia mayor de lo esperado de empeoramiento del cuadro clínico, que llevó a disminuir el número de pacientes a 198.

Fueron incorporados finalmente entre 2009 y 2015, 200 pacientes, asignados aleatoriamente a sildenafil ($n = 104$) o placebo. La mediana de edad fue 72 años; un 47,5% se encontraba en clase II y un 43,5% en clase III. El 77% presentaba fibrilación auricular. En el cateterismo derecho, la mediana de presión en aurícula derecha fue 12 mm Hg, la de PMAP fue de 38 mm Hg, la de presión de enclavamiento de 23 mm Hg y la de gradiente diastólico transpulmonar de 2 mm Hg. Este patrón implica un cuadro típico de hipertensión pulmonar poscapilar.

Al cabo de 6 meses, en el grupo sildenafil empeoraron 33 pacientes (24 de ellos con evento clínico) frente a solo 14 en el grupo placebo (12 eventos). En cambio, mejoraron con sildenafil 27 frente a 44 en el grupo placebo. El OR para mejoría con sildenafil respecto de placebo fue 0,39 (IC 95%: 0,22-0,67). Hubo 31 internaciones por insuficiencia cardíaca en el grupo sildenafil frente a 22 en el grupo placebo ($p = 0,035$).

El empleo de sildenafil en el contexto de la ICFEP ha tenido hasta ahora evidencia contradictoria. En

algunos estudios, no pudo demostrar superioridad respecto del placebo; en otros casos se asoció con mejoría de la capacidad de esfuerzo. Se ha señalado muchas veces que la presencia de HTP sería uno de los criterios para prescribir sildenafil en el contexto de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, este ensayo clínico abre la puerta a la idea de que, por el contrario, podríamos estar perjudicando a los pacientes con esta condición.

La anatomía patológica y la hemodinamia de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar difieren de las que presentan aquellos con hipertensión pulmonar secundaria a falla izquierda. En los primeros predominan los cambios patológicos en las arterias pulmonares distales, con hipertrofia de la media, proliferación de la íntima, engrosamiento de la adventicia y fibrosis. En esos pacientes la hemodinamia señala, fundamentalmente, aumento de la resistencia pulmonar; con presiones de lleno del ventrículo izquierdo normales. En los segundos es notable la dilatación y el engrosamiento de las venas pulmonares, con edema intersticial y hemorragia alveolar. Desde el punto de vista hemodinámico, lo esencial es el aumento de las presiones de lleno del ventrículo izquierdo, y si bien puede haber en algunos individuos incremento de la resistencia vascular pulmonar (la llamada hipertensión pulmonar con componente pre- y poscapilar), ello no alcanza para equiparar este cuadro a la hipertensión arterial pulmonar.

¿Por qué el sildenafil es deletéreo en este contexto? Puede considerarse que al generar vasodilatación pulmonar, favorece el retorno venoso pulmonar a un ventrículo izquierdo rígido, poco complaciente y con presión de lleno ya elevada, lo cual lleva al empeoramiento del cuadro clínico. Algunos postulan, además, un posible efecto inotrópico negativo. Sea cual sea la razón, el empleo de sildenafil en pacientes con HTP secundaria a falla izquierda parece ser desaconsejable. ¿Aparecerá nueva evidencia que contradiga la presente?

Nuevo análisis sobre el empleo de digoxina y el mayor riesgo de muerte

Lópes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1063-74. <http://doi.org/ge52zb>

Hemos conocido en los últimos años varias publicaciones que aluden a un exceso de riesgo de mortalidad con el empleo de digoxina en el tratamiento de la fibrilación auricular (FA) o la insuficiencia cardíaca (ICC). La información procede de estudios retrospectivos de cohorte, o del análisis de ensayos aleatorizados de otras intervenciones, en los que en un análisis secundario se ha comparado a los tratados con digoxina y a aquellos que no reciben dicha droga. Vale destacar que no se trata de comparaciones en que el tratamiento con digoxina haya sido asignado aleatoriamente.

Presentamos ahora un subestudio del ya conocido estudio ARISTOTLE, en el que se comparó apixaban con warfarina en pacientes con FA. De 17.897 pacientes incluidos y de los que se dispuso de datos sobre el empleo de digoxina y la presencia de IC, el 32,5% estaba medicado basalmente con digoxina y un 37,4% tenía IC. Si bien la mortalidad anual fue mayor en los tratados con digoxina, ajustando por las características basales (antecedentes socio demográficos, historia, características de la FA, tratamiento adicional, datos de laboratorio y biomarcadores) no hubo diferencia significativa (HR 1,09, IC 95% 0,96-1,23). Este resultado se dio en los pacientes tanto con, como sin ICC basal. En el 76% de los tratados con digoxina se pudo medir la concentración plasmática de la droga. La misma fue mayor en los que murieron durante el estudio que en aquellos que sobrevivieron (medianas de 0,62 ng/ml vs. 0,55 ng/ml, $p < 0.001$). En los pacientes con digoxinemia $< 0,9$ ng/ml no hubo exceso de mortalidad respecto de los no tratados; en aquellos con digoxinemia entre 0,9 y 1,2 ng/ml el HR fue 1,16, sin significación estadística. En los pacientes con digoxinemia $\geq 1,2$ ng/ml, hubo en cambio, respecto de los no tratados con digoxina un HR de 1,56 (IC 95% 1,20-2,04, $p = 0.0011$). Considerando a la digoxinemia como variable continua cada incremento de 0,1 ng/ml se asoció a un exceso de riesgo de mortalidad de 4 %, similar en pacientes con o sin ICC.

De los 12.703 pacientes no medicados con digoxina al inicio del estudio, el 6,9% inició tratamiento con la droga durante el desarrollo del estudio. De estos nuevos usuarios, 779 fueron apareados con 2.337 controles, considerando características basales, status clínico, presencia o no de ICC y contexto en el que comenzó el tratamiento (ambulatorio o en alguna internación). El inicio de tratamiento con digoxina implicó un exceso claro de riesgo de muerte en el seguimiento: HR 1,78, IC 95% 1,37-2,31 (HR 1,58 en los pacientes con, y 2,07 en los pacientes sin ICC). El nuevo uso de digoxina duplicó el riesgo de muerte súbita (con exceso de riesgo temprano desde el inicio de la medicación, y un número necesario de pacientes tratados para generar 1 evento de 180 a 1 año y solo 56 a 2 años). Aumentó además un 70% el riesgo de internación por ICC, pero esto solo en los pacientes con ICC previa.

Este estudio observacional entrega datos que coinciden con los de sus antecesores. Que el empleo basal de

digoxina no se asocie mayor mortalidad tras ajustar por las condiciones basales puede tener dos explicaciones contrapuestas. Puede implicar que la droga no es en sí un factor de riesgo, sino simplemente un marcador de pacientes más enfermos. Al considerar este hecho en el análisis, el efecto deletéreo desaparece. Pero puede significar, por el contrario, que los pacientes que están recibiendo la medicación cuando el ensayo clínico comienza son los que ya han sobrevivido al efecto perjudicial. La asociación de la digoxinemia creciente con la peor evolución señala un efecto dosis respuesta, que sumado a la plausibilidad biológica de los hallazgos (efecto arritmogénico del tratamiento) hacen posible suponer una relación causal. También este punto es, sin embargo, discutible: como la digoxinemia no se adjudica en forma aleatoria, podemos suponer que pacientes más adelgazados, con peor función renal o enfermedades concomitantes son los más pasibles de tener concentración sérica mayor.

El claro exceso de riesgo de los nuevos usuarios abona la teoría del efecto perjudicial. Llama la atención la precocidad en la separación de las curvas de supervivencia y sobre todo el aumento notable del riesgo de muerte súbita, confirmando la relación con la incidencia de arritmias graves potencialmente debidas al tratamiento (que ya el estudio DIG, el único aleatorizado por otra parte, había demostrado en pacientes con ICC en ritmo sinusal). En cambio, es menos comprensible la mayor incidencia de internación por ICC (hallazgo opuesto a lo demostrado en el DIG), y aquí sí podemos suponer que en realidad, y a pesar del ajuste estadístico, el empleo de la droga señala pacientes más comprometidos.

En conclusión, como en todo estudio observacional, es posible traer a colación una serie de sesgos, y después del análisis multivariado, incluso suponer que ha habido factores no considerados, lo que llamamos confusión residual. Pero es necesario que esa confusión residual sea muy grande para que, después de analizar tantas variables, se pueda explicar una duplicación del riesgo. Y, realmente, parece mentira que sigamos citando este tipo de estudios y no haya aún en el contexto de la FA (o en el de la ICC, más de 20 años después del DIG) un estudio aleatorizado sobre posibles beneficios y riesgos del empleo de digoxina. Mientras tanto, atender a mantener una digoxinemia que no llegue a 1 ng/ml parece un consejo atinado.