

JORGE THIERER

### Estudio ASPREE: más evidencia que pone en duda la utilidad de la aspirina en prevención primaria

McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, Reid CM, Kirpach B, Wolfe R, et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1499-508. <http://doi.org/ct5g>

McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N*

*Engl J Med* 2018; 379:1509-18. <http://doi.org/ct5f>  
McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28. <http://doi.org/ct5h>

El empleo de aspirina en prevención secundaria de eventos cardio y cerebrovasculares es indiscutido. En cambio, en prevención primaria los datos son controvertidos, en cuanto a si es posible lograr un balance favorable entre la prevención de eventos isquémicos y la incidencia de sangrado atribuible a la medicación. Las indicaciones de las guías de tratamiento no son uniformes. Recientemente el estudio ARRIVE, en pacientes con riesgo estimado de eventos a 10 años entre 10 y 20% (si bien la incidencia real fue inferior al 10%) no pudo demostrar reducción significativa de eventos isquémicos, y sí mayor incidencia de eventos hemorrágicos. En la misma línea, en el estudio ASCEND en pacientes diabéticos el empleo de aspirina en prevención primaria evidenció reducción de eventos cardio y cerebrovasculares pero un incremento similar en episodios de sangrado. Conocemos ahora 3 publicaciones del estudio ASPREE, que vienen a cuestionar incluso más la utilidad de la aspirina en prevención primaria.

El ASPREE fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó pacientes de 70 o más años ( $\geq 65$  años si se trataba de negros o hispanos), en aparente buen estado de salud, con expectativa de vida de por lo menos 5 años, libres de enfermedad cardio y cerebrovascular, libres de demencia y con adecuada capacidad física para realizar actividades cotidianas (bañarse, vestirse, ir al baño, trasladarse, caminar y alimentarse). Se excluyó a pacientes con tensión arterial sistólica  $\geq 180$  mm Hg o diastólica  $\geq 105$  mm Hg; con alto riesgo de sangrado, anemia, indicación o contraindicación para el uso de aspirina, o anticoagulados. Se definió, en base a los eventos de interés (muerte, demencia e incapacidad marcada en al menos una de las actividades citadas) un punto final combinado: sobrevida libre de demencia y discapacidad. Los participantes, tras un período de *run in* en que se administró placebo durante un mes, fueron ingresados

al estudio si demostraban un consumo de al menos el 80% de las pastillas administradas. Se les indicó aleatoriamente, en relación 1:1, 100 mg de aspirina con cubierta entérica o placebo. Fueron incluidos en total entre 2010 y 2014 19.114 participantes (9.525 en la rama aspirina). La mediana de edad fue 74 años, y el 56,4% eran mujeres. El 87% de los participantes fue reclutado en Australia, y el resto en Estados Unidos. Poco más del 74% eran hipertensos, casi el 11% diabéticos y el 64% dislipémicos. Un 19% tenía historia de cáncer, y un 11% usaba aspirina antes de ingresar al estudio.

En junio de 2017 se decidió concluir el estudio, ya que los datos disponibles hacían sumamente dificultoso que se pudiera demostrar una reducción en la incidencia del punto final primario. Para entonces la mediana de seguimiento era de 4,7 años. En el último año de seguimiento el 62,1% de la rama aspirina y el 64,1% de la rama placebo continuaba tomando la medicación adjudicada. La incidencia anual del punto final combinado de muerte, demencia o discapacidad se presentó en el 21,5‰ en la rama aspirina, y 21,2‰ de la rama placebo (p NS). No hubo diferencias en diversos subgrupos definidos por edad, sexo, índice de masa corporal, factores de riesgo, etc. De los 3 componentes del punto final primario el más frecuente fue la muerte (50% de los casos), seguido por la demencia (30%) y la discapacidad (20%). No hubo diferencia en la aparición de demencia o discapacidad. La incidencia de hemorragia mayor fue más alta con aspirina: 3,8% vs 2,8%, HR 1,38 (IC 95% 1,18-1,62). La incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico fue similar en ambas ramas: 0,5% vs. 0,4%.

Pero el análisis específico de mortalidad arrojó un dato inesperado: la incidencia anual de mortalidad de todas las causas fue de 12,7‰ en la rama aspirina y 11,1‰ en la rama placebo (HR 1,14, IC 95% 1,01-1,29). La diferencia radicó fundamentalmente en la muerte por cáncer, que representó el 49,6% de todas las muertes: 6,7‰ anual en la rama aspirina frente a 5,1‰ anual en la rama placebo. Las curvas de mortalidad total y de mortalidad por cáncer comenzaron a diferir a partir del tercer año del seguimiento. No hubo predilección por una localización específica de cáncer, pero fue sustancial la contribución del cáncer gastrointestinal. No hubo tampoco diferencia en análisis de subgrupos. En población general apareada por edad, sexo, país y raza, la mortalidad anual fue mucho mayor que en la incluida en el estudio en la rama placebo: 34,9‰ vs 11,1‰. De igual modo fue mayor la incidencia de muerte por cáncer en la población general: 10,5‰ frente a 5,1‰ en el estudio.

Otro análisis específico se llevó a cabo: el de la incidencia de eventos cardiovasculares y sangrado. Y nuevamente las noticias no fueron favorables a la aspi-

rina. Un punto final secundario pre especificado de enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria fatal, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular fatal y no fatal, e internación por insuficiencia cardíaca) presentó incidencia anual similar en ambos grupos: 10,7% vs 11,3%. Y la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio fatal o no fatal, accidente cerebrovascular fatal o no), aquellos en que se supone que es esencial el papel de la trombosis y por ende donde más se puede esperar un efecto beneficioso de la aspirina, tampoco difirió significativamente: 7,8% vs 8,8%. En cambio, si hubo diferencia notable en la incidencia de hemorragia mayor: 8,6% anual con aspirina frente a 6,2% con placebo (HR 1,38, IC 95% 1,18-1,62). Fue significativamente mayor con aspirina la incidencia de sangrado gastrointestinal (HR 1,87) y de hemorragia intracraneal (HR 1,50).

*El empleo de aspirina en prevención primaria ha sido cuestionado en los últimos años. Un metaanálisis de 2009 con 95.000 pacientes estableció una reducción relativa de un punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio y ACV del orden de 12%, a expensas de un aumento del riesgo de sangrado del 30%. La reducción de riesgo fue significativa solo para la incidencia de IAM, no para la de ACV ni para la de mortalidad cardiovascular o por todas las causas. Otro metaanálisis de 2012, con más de 100.000 pacientes confirmó la reducción de eventos, sobre todo de IAM, pero nuevamente con un aumento significativo del sangrado. Por ello la indicación de aspirina en este contexto difiere entre las guías de práctica, y se asume en general que depende del balance entre riesgo isquémico y hemorrágico. La guía de Prevención de la Sociedad Europea de Cardiología considera a la indicación de aspirina en prevención primaria como clase III (no debe llevarse a cabo). La actualización de 2016 de la guía de prevención de la SAC toma en cuenta el riesgo de eventos y el riesgo de sangrado. Solo cuando el riesgo de eventos a 10 años es > 20% y el riesgo de sangrado es bajo considera la guía a la aspirina en prevención primaria como una indicación II a. Con menor riesgo de eventos y/o mayor riesgo de sangrado la indicación es IIb o III.*

*Recientemente los resultados del estudio ARRIVE contribuyeron a enfriar el entusiasmo por el empleo de aspirina en prevención primaria. Los resultados de estas tres publicaciones del estudio ASPREE echan otra palada de tierra sobre el pozo en que parece haber caído la que fuera durante décadas una indicación indiscutible. En este sentido, los datos son más contundentes: en una población con buen estado de salud cardiovascular, pero expuesta a riesgo simplemente en virtud de la edad avanzada, el empleo de aspirina no solo no mejora el pronóstico cardiovascular, sino que ensombrece el pronóstico global. Este exceso de mortalidad total debe ser visto con precaución por tratarse de un punto final secundario, en un estudio en que el tamaño de la muestra no fue calculado en base al mismo. Pero por la cantidad de pacientes involucrados y la consistencia de*

*los hallazgos en distintos subgrupos, no es un dato despreciable. Llama profundamente la atención que dicho exceso radique en una mayor incidencia de muerte por cáncer, ya que hasta ahora la información disponible iba de cierto efecto preventivo a un efecto neutro. Es la primera vez que se adjudica a la aspirina un aumento en la incidencia de cáncer fatal y no fatal. Podría pensarse en un efecto de chance, pero los datos son concordantes para diferentes formas de la enfermedad, con mayor o menor significación de acuerdo al número de casos registrados. Habrá que estudiar en detalle qué mecanismos intrínsecos subyacen a este aumento. Serán necesarios también, entendemos, nuevos estudios de cohorte o aleatorizados que confirmen este riesgo. Y queda, como una defensa que esgrimen los amantes de la aspirina, la duda acerca de si un seguimiento más extenso hubiera podido traducirse en una disminución de la incidencia de cáncer; como si la droga tuviera una acción dual: aumento de la incidencia de cáncer por ciertos fenómenos más precoces, disminución de la incidencia por mecanismos que requieren más tiempo para manifestarse.*

*Más allá de estas especulaciones, todo el cuerpo de información disponible sugiere fuertemente que el empleo de aspirina no es una estrategia que debemos entender universal. En pacientes de bajo riesgo como los de los estudios ASPREE o ARRIVE hay más por perder que por ganar con una indicación indiscriminada. Tal vez, en pacientes de riesgo mayor, que los iguale o al menos acerque a los de prevención secundaria, y con medidas adecuadas para reducir el sangrado, haya todavía un lugar bajo el sol para la aspirina en prevención primaria. Pero es claro que el rango de pacientes tratables se ha estrechado mucho.*

*Y un dato extra, que revela cómo los pacientes que son incluidos en estudios aleatorizados muchas veces no representan a la población general: en una cohorte simulada apareada a la del estudio por edad, sexo, país de origen y raza, la mortalidad anual por todas las causas fue 34,9%, y la mortalidad anual por cáncer 10,5%, frente a cifras de 11,1% y 5,1% en la población del estudio.*

### **Nuevo fracaso de la terapia anticoagulante en los pacientes con insuficiencia cardíaca y baja fracción de eyección: Estudio COMMANDER HF**

Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JG, Fu M, Gheorghiade M, et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med* 2018;379:1332-42. <http://doi.org/gfdg5d>

En los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (ICFER) hay activación de la cascada de la coagulación. Es indiscutible la indicación de terapia anticoagulante cuando estos pacientes presentan fibrilación auricular (FA); sin embargo no hay evidencia firme para indicarla cuando se encuentran en ritmo sinusal. De hecho, en la última década

se realizaron varios estudios que testearon el empleo de warfarina en pacientes con ICFER y ritmo sinusal, ninguno de los cuales demostró efecto beneficioso de la intervención. En los últimos años conocimos una nueva clase de agentes anticoagulantes, los anticoagulantes orales de acción directa, que demostraron eficacia superior a la warfarina en el contexto de la FA, y efecto beneficioso en el tratamiento de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo de pulmón. Uno de ellos, el rivaroxaban, en dosis más bajas que las empleadas en FA, demostró en el estudio COMPASS la capacidad de reducir, combinado con aspirina, la incidencia de muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con enfermedad coronaria o vascular periférica estable. Y en el estudio ATLAS, el rivaroxaban, también en dosis bajas y asociado a doble terapia antiagregante, redujo el mismo punto final en pacientes con un síndrome coronario agudo. En ambos estudios el subgrupo de pacientes con antecedente de insuficiencia cardíaca presentó mayor tasa de eventos, y obtuvo mayor beneficio absoluto con el empleo de rivaroxaban. Los hechos mencionados constituyen el sustrato para la realización del estudio COMMANDER HF.

Este estudio, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, incluyó pacientes con historia de ICFER (FE ventricular izquierda  $\leq 40\%$ ) de al menos 3 meses, de etiología coronaria, que hubieran sido tratados por descompensación de sus estados dentro de los 21 días previos a su incorporación. Debían encontrarse en ritmo sinusal, con una tasa de filtrado glomerular  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y no tener indicación o contraindicación precisa para anticoagulación. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en relación 1:1 a recibir rivaroxaban en dosis de 2,5 mg. dos veces por día o placebo. El punto final primario de eficacia fue un combinado de muerte por todas las causas, IAM no fatal o ACV no fatal. El punto final primario de seguridad, un combinado de sangrado fatal o sangrado en un espacio crítico con el potencial de causar incapacidad permanente (por ejemplo, intracraneal, intraespinal o intraocular).

Entre 2013 y 2017 fueron incluidos 5.022 pacientes (2.507 en la rama rivaroxaban) en 628 centros de 32 países. El 77% eran hombres, casi el 41% diabéticos, un 75% hipertensos, y el 75,7% tenía antecedente de IAM. La mediana de FE ventricular izquierda era 34%; la CF habitual de la NYHA era II en el 44% y III en el 49% de los casos. Más del 90% de los pacientes estaban tratados con diuréticos, betabloqueantes y antagonistas o inhibidores del sistema renina angiotensina, y casi el 77% con antialdosterónicos.

En seguimiento mediano de 21,1 meses (rango intercuartilo 12,9-32,8 meses) la incidencia del punto final primario de eficacia fue 25 % en la rama rivaroxaban y 26,2 % en el placebo (p NS). El evento más frecuente del punto final compuesto fue la muerte (21,8% en la rama rivaroxaban y 22,1% en placebo). La incidencia de IAM no fatal fue de 3,9% y 4,7%; y la de ACV no fatal de 2% y 3% respectivamente. Ningunas

de estas diferencias fueron estadísticamente significativas. No hubo tampoco diferencia en un punto final secundario de muerte cardiovascular o internación por insuficiencia cardíaca (37,2% vs. 36,9%). La incidencia del punto final primario de seguridad fue similar en ambos grupos (0,7% vs. 0,9%) pero fue más frecuente en la rama rivaroxaban el sangrado mayor (3,3 % vs. 2%), sobre todo por caída de la hemoglobina  $> 2$  g/dl.

*La insuficiencia cardíaca es una entidad trombogénica: favorece la formación de trombos y la existencia de eventos tromboembólicos. Se cumple la alteración de la triada que ya describió Virchow: hay dilatación de las cámaras cardíacas con trastornos de motilidad, anomalías reológicas con incremento de la viscosidad sanguínea, alteraciones de la coagulación con incremento de los niveles de fibrinógeno, y activación neurohormonal y disfunción endotelial con liberación de sustancias trombogénicas. Al mismo tiempo, disminución en la formación de óxido nítrico y vasoconstricción que favorece, justamente, la existencia de fenómenos vasculares trombóticos; y finalmente anomalías plaquetarias que tienen que ver con incremento de su volumen, disminución de su sobrevida e incremento de su adhesividad. Todos estos factores propenden, entonces, a la formación de trombos a nivel de las cavidades cardíacas y la trombosis intravascular.*

*Sin embargo, estudios como WATCH y WARCEF no llegaron a demostrar efecto beneficioso de la anticoagulación oral. ¿Era esperable que los resultados fueran muy diferentes con rivaroxaban? En un dato no menor reside gran parte de la respuesta: más del 90% de los eventos mayores fueron muertes, y más del 70% de todos los eventos mayores específicamente muertes de origen cardiovascular. Comparemos estos datos con los de COMPASS, donde en pacientes coronarios o vasculares periféricos estables la muerte cardiovascular representó solo poco más del 40% de los eventos mayores. Sabemos que la muerte en el contexto de la insuficiencia cardíaca reconoce la mayor parte de las veces un mecanismo vinculado a la progresión de la enfermedad o a la ocurrencia de eventos arrítmicos, y que se asocian a disminución de la mortalidad el empleo de antagonistas neurohormonales y en casos seleccionados la terapia eléctrica. Por ello, si el punto final primario se alcanza primordialmente a expensas de la muerte, y no es la terapia anticoagulante aquella capaz de disminuir dicho evento en este contexto, el resultado del estudio COMMANDER HF no resulta en modo alguno inesperado.*

#### **Estudio ATTR-ACT: Una esperanza para pacientes con miocardiopatía amiloidótica por transtiretina**

Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. **N Engl J Med** 2018;379:1007-16.

La transtiretina (TTR) es una proteína sintetizada por el hígado que transporta tiroxina y vitamina A. Su



estructura es normalmente tetramérica, pero patológicamente puede disociarse en oligómeros y monómeros “mal plegados” que se depositan como fibrillas amiloides en distintas estructuras corporales, entre ellas el corazón, dando origen a la miocardiopatía amiloidótica (MA). El origen de la amiloidosis por TTR puede ser una mutación en el gen de la TTR (ATTRm) que se hereda en forma autosómica dominante, o la deposición de TTR denominada de “tipo salvaje” (wt por su sigla en inglés) determinada por la presencia del alelo más extendido, llamado normal, salvaje o silvestre. La ATTRwt es lo que se denominaba tradicionalmente amiloidosis senil. La MA por TTR predomina en hombres > 60 años, y sus manifestaciones más frecuentes son insuficiencia cardíaca, hipotensión, síncope, arritmias y trastornos de conducción. El pronóstico es pobre a corto plazo; la supervivencia promedio no supera los 3 años y medio. La prevalencia es mayor que la supuesta, encontrándose ATTRwt en 10 a 15% de los casos de estenosis aórtica e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (FEP) y un 5% de los casos diagnosticados como miocardiopatía hipertrófica. Recientemente se ha desarrollado un compuesto, el tafamidis, que es capaz de estabilizar a la TTR previniendo su disociación, y que ha demostrado efectos beneficiosos en la polineuropatía por amiloide.

El estudio ATTR-ACT, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, seleccionó pacientes con MA por TTR y los asignó aleatoriamente a tafamidis en dosis de 80 o 20 mg diarios, o placebo en una relación 2:1:2. Debían tener demostración de sustancia amiloidea en biopsia cardíaca o no cardíaca, y en el caso de la ATTRwt, confirmación inmunohistoquímica, o en estudios de medicina nuclear o espectrometría de masa. Eran criterios de inclusión historia de insuficiencia cardíaca, espesor del septum interventricular en el ecocardiograma > 12 mm, un valor de NT pro BNP > 800 pg./ml y una caminata de 6 minutos > 100 mts. Se excluyó a pacientes en CF IV, con filtrado glomerular < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con amiloidosis por cadenas livianas. Se calculó un número de 400 participantes para tener un poder de 90% para demostrar una reducción de mortalidad de 30%, y una reducción de 2,5 a 1,5 internaciones de causa cardiovascular promedio por persona en un seguimiento de 30 meses. En el análisis se consideró jerárquicamente la mortalidad seguida por la internación de causa cardiovascular.

Fueron incluidos 441 pacientes entre 2013 y 2015, en 48 centros en 13 países, 264 de ellos en la rama tafamidis. La mediana de edad fue 75 años, y el 90% eran hombres. El 76% presentaban ATTRwt y el resto ATTRm. El 68% de los pacientes estaban en CF I-II, y el 32% en CF III. La tensión arterial media en posición supina era 115/70 mm Hg, sin variación al incorporarse. La frecuencia cardíaca promedio en posición supina fue de 70 lat./min, y aumentó 3 a 4 lat./min en posición de pie. En el seguimiento medio de 30 meses la mortalidad fue de 42,9% en la rama placebo y 29,5% con tafamidis (HR 0,70, IC 95% 0,51-0,96), y la internación cayó de

0,70 a 0,48 /paciente/año (RR 0,68, IC 95% 0,56-0,61). La diferencia de mortalidad se hizo ostensible a partir del mes 18. Ya desde el mes 6 se notaron diferencias en el score de calidad de vida y en la caminata de 6 minutos, y desde los 9 meses en la incidencia de internación. Los resultados de mortalidad fueron similares en distintos subgrupos; en lo que hace a la internación hubo en cambio interacción con la CF; el empleo de tafamidis se asoció a reducción de internación en CF I-II y en cambio a aumento en CF III. No hubo diferencias en la incidencia de efectos adversos.

*El hallazgo de amiloidosis cardíaca resulta cada vez más frecuente en la práctica clínica. El desarrollo de los métodos de imágenes con la posibilidad de hacer un diagnóstico no invasivo ha contribuido sin duda a este fenómeno. Como sucede cada vez que el diagnóstico se facilita, o que aparece alguna alternativa terapéutica, se piensa más frecuentemente en la patología y por ende se la encuentra más. El estudio ATTR-ACT confirma el mal pronóstico que la patología entraña: más del 40% de mortalidad a 2 años y medio en la rama placebo, e incluso casi el 30% en la rama con tratamiento activo. ¡Y estamos hablando de una población que no es la que vemos habitualmente a la hora de diagnosticar MA! Veamos: un 70% de los pacientes en CF I-II, y sin evidencia de ortostatismo (la misma tensión arterial en posición supina o de pie, y casi sin cambio en la frecuencia cardíaca). Es claro que en la práctica habitual llegamos tarde la mayor parte de las veces, porque solemos hacer el diagnóstico con pacientes en peor estado.*

*Un punto que merece mayor investigación es el del aumento en la incidencia de internación con tafamidis en los pacientes en CF III. Sostienen los autores que la ausencia de efecto beneficioso sobre la internación en este subgrupo demuestra que el tratamiento debe instituirse precozmente, porque cuando la enfermedad está avanzada la capacidad para torcer el rumbo es menor. Pero si solo se tratara de eso, esperaríamos que la droga tuviera un efecto neutro, no diferente del placebo. En el estudio se ha visto en cambio un efecto perjudicial, que debiera estudiarse más en detalle. En conclusión, debemos festejar la aparición de una terapia específica en una patología seguramente mortal a corto y mediano plazo, que debemos aprender a buscar con mayor asiduidad. El análisis cuidadoso de las características basales asociadas a mayor tasa de respuesta permitirá en el futuro una selección adecuada de los candidatos a tratamiento.*

### **La telemedicina se asocia a mejoría pronóstica en insuficiencia cardíaca: Estudio TIM-HF 2**

Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan BA, et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 2018;392:1047-57. <http://doi.org/gfcdgr>

El progreso y diseminación de los medios de comunicación digital han generado como una de sus tantas

consecuencias el desarrollo de sistemas de telemedicina, que facilitan el cuidado remoto de pacientes con patología crónica, facilitando la toma de conductas diagnósticas y terapéuticas. En el contexto específico de la insuficiencia cardíaca se han conocido diversos estudios que no han permitido extraer conclusiones definitivas.

Conocemos ahora los resultados del estudio alemán TIM-HF 2, prospectivo, aleatorizado, controlado y abierto, que exploró el efecto de la telemedicina en pacientes con insuficiencia cardíaca CF II-III, con antecedente de una internación por dicha causa en los últimos 12 meses. Debían tener fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)  $\leq 45\%$ , pero se aceptó pacientes con FEVI  $> 45\%$  si estaban tratados con diuréticos. Se excluyó a pacientes con depresión mayor o en hemodiálisis. Los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente a recibir tratamiento convencional para insuficiencia cardíaca, o una estrategia que a dicho tratamiento sumara manejo remoto de la patología. Dicho manejo consistió en la provisión de sistemas de telemonitoreo para obtener registros electrocardiográficos, de presión arterial, saturación capilar periférica de  $O_2$  y peso. Los datos eran transmitidos diariamente a través de una tableta digital al centro coordinador que funcionaba las 24 horas los 7 días de la semana. A cada paciente en la rama de telemonitoreo se le entregó un teléfono celular para comunicarse con el centro coordinador ante cualquier emergencia. En ambas ramas los pacientes tuvieron una visita médica inicial seguida de otras a los 3, 6 y 9 meses, y una visita final entre los 12 y los 13 meses, hacia el final del seguimiento; pero en la rama de telemonitoreo hubo además un programa de educación médica a cargo de enfermeras mediante entrevistas telefónicas estructuradas de frecuencia mensual. Cada 3 meses se hizo una medición de proadrenomedulina, y en base a dicho valor y los datos diarios se categorizó a los pacientes como de alto o bajo riesgo. El punto final primario del estudio fue el porcentaje de días perdidos en el seguimiento debidos a muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Para calcular el porcentaje de días perdidos por muerte, se dividía a los días desde la ocurrencia de la misma hasta el final del seguimiento previsto, por los días de seguimiento previsto desde el inicio del estudio. Por ejemplo, en un seguimiento previsto de 365 días, una muerte que ocurriera 73 días antes del final implicaba una pérdida de 20%. Para calcular el porcentaje de los días perdidos por internación, se dividía el número de días internado, por los días de seguimiento previsto. En un seguimiento de 365 días, una internación de 15 días implica una pérdida del 4%.

Fueron incluidos entre 2013 y 2017 1.571 pacientes, de los cuales finalmente se usaron datos de 765 en la rama telemonitoreo y de 773 en la rama tratamiento usual. La edad media fue 70 años, y el 70% eran hombres. El 28% vivía solo, y el 60% en medio urbano. Poco más de la mitad de los pacientes estaba en CF II y el resto en CF III. La FEVI media era 41%, y un

35% tenía FEVI  $> 45\%$ . La etiología era isquémica en el 40% de los casos, y el 45% eran diabéticos. Un 83% estaba tratado con inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina, un 92% con betabloqueantes y un 55% con antialdosterónicos.

En el seguimiento de hasta 393 días, el 97% de los pacientes de la rama telemonitoreo cumplió con al menos el envío del 70% de los datos previstos. Fueron transmitidos una mediana de 1.421 datos por paciente. El 35% de los pacientes de la rama telemonitoreo y el 38% de los pacientes de la rama tratamiento usual presentaron el punto final de muerte o internación por insuficiencia cardíaca. El porcentaje de días perdidos por una u otra causa fue 4,88% en la rama telemonitoreo y 6,64% en la rama tratamiento usual ( $p = 0.046$ ), lo que corresponde a medias de 17.8 y 24.2 días respectivamente. Hubo en la rama telemonitoreo menor mortalidad (7,9% vs. 11,2% anual, HR 0,70, IC 95% 0,50-0,96) y menor porcentaje de días perdidos por hospitalización por insuficiencia cardíaca: 1,04% vs. 1,53% ( $p = 0.007$ ).

*Este estudio consagra una verdad irrefutable: un monitoreo permanente de los signos vitales, sumado a una estrategia de educación del paciente y el acceso irrestricto al sistema de salud aseguran mejor pronóstico que una estrategia usual de consultas trimestrales en el contexto de la insuficiencia cardíaca. Debe remarcar-se que parece más fuerte el efecto sobre mortalidad que sobre la internación: la mortalidad total baja de 11 a 8% (diferencia de 3%), mientras que el punto final combinado de muerte y reinternación lo hace de 38% a 35% (también 3%, lo que permite inferir que la incidencia de internación es prácticamente similar en ambas ramas).*

*El punto a discutir es si esta estrategia puede ser imitada o tenida como ejemplo a seguir. Es sin duda una estrategia factible en una sociedad rica y en la que todo funciona. ¿Es, desde un punto de vista económico la mejor? Un análisis exhaustivo de la información recabada permitiría definir cuáles son los datos que motivaron más frecuentemente cambios en el tratamiento o consultas médicas extra o incluso internaciones. Podríamos saber qué datos fueron predictores de eventos inesperados, o cuáles aquellos cuya obtención fue manifiestamente fútil. Y podríamos incluso llegar a demostrar que tal vez no fuera necesario tanto; y que entre una consulta cada 3 meses y una obtención diaria de datos vitales debe haber sin duda estadios intermedios (¿qué tal una visita cada 2 meses, o cada mes?). ¿Cuánto influyó en la mejor evolución el acceso facilitado al sistema de salud, y cuánto el programa de educación continua de los pacientes? Aun cuando los pacientes incluidos en el estudio tenían riesgo aumentado de eventos (todos con internación en el año previo) y por lo tanto eran pacientes en los que una conducta más activa está justificada, las consideraciones formuladas apuntan a encontrar un punto de equilibrio entre lo deseable y lo posible, en una situación en la que, por otra parte, debe haber tantas soluciones como sistemas y coberturas médicas.*

## Harmony Outcomes y Declare TIMI 58: dos nuevos estudios que demuestran efecto favorable de los análogos GLP 1 y los inhibidores SGLT2 sobre los eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2

Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;39:P1519-29. <http://doi.org/gfb3ss>

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018 <http://doi.org/cw4m>

Los análogos GLP-1 son drogas hipoglucemiantes que actúan estimulando la secreción de insulina y disminuyendo la de glucagon. Estudios aleatorizados con puntos finales cardiovasculares han mostrado efectos no homogéneos. Así, mientras el exenatide y el lixisenatide no demostraron superioridad sobre el placebo, el semaglutide en el estudio SUSTAIN demostró reducción significativa de la incidencia de accidente cerebrovascular, y el liraglutide en el estudio LEADER se asoció a reducción significativa de un punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal y accidente cerebrovascular (ACV) no fatal. Incluso en este estudio el liraglutide demostró reducción de la mortalidad de todas las causas.

Conocemos ahora los resultados del estudio HARMONY Outcomes, con otro análogo GLP 1, el albiglutide, que surge de la fusión genética de 2 copias en tándem de GLP1 humano modificado con albúmina. Se genera así una proteína que puede ser inyectada semanalmente en forma subcutánea. HARMONY Outcomes fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego. Incluyó pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o vascular periférica conocida, con HbA1c > 7% y una tasa de filtrado glomerular de al menos 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Excluyó pacientes con factores de riesgo para pancreatitis, antecedente de pancreatitis, carcinoma medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple tipo 2. Los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente a recibir una inyección semanal de albiglutide en dosis inicial de 30 mg que podía subir a 50 mg en caso de no alcanzarse el objetivo de hemoglobina glicosilada definido localmente para cada paciente, o una inyección de placebo. El punto final primario del estudio fue un compuesto de muerte cardiovascular, IAM o ACV. Fueron puntos finales secundarios el primario más revascularización urgente por angina inestable y cada uno de los componentes del punto final primario por separado. Como otros estudios del mismo tenor, el estudio fue planteado como de no inferioridad, aceptando un extremo superior del IC95% del HR en la comparación droga activa vs. placebo de 1,30, lo cual

implica aceptar la no inferioridad aun cuando la incidencia del punto final primario fuera un 30% mayor en la rama albiglutide. De demostrarse la no inferioridad, se pasaría luego a un test para demostrar superioridad. Se hizo un cálculo inicial de 611 eventos necesarios para demostrar con 90% de poder la no inferioridad de albiglutide, considerando una tasa esperada de eventos de 2% a 3% anual. Ello implicaba la necesidad de reclutar 9.400 pacientes y seguirlos durante 2,2 a 3,2 años. Iniciado el estudio se verificó una incidencia de eventos mayor que la esperada, que permitía suponer un seguimiento medio de solo 1,1 años. Para asegurar un tiempo de exposición mayor que permitiera tener certeza respecto de la seguridad de la intervención, se decidió que el seguimiento fuera al menos de 1,5 años.

Entre julio de 2015 y noviembre de 2016 fueron incluidos efectivamente en el estudio 9.463 pacientes, 4.731 de ellos en la rama albiglutide. La edad media era 64, 1 años, el 69% eran hombres. Tenían antecedentes de enfermedad coronaria el 71%, de enfermedad cerebrovascular el 25% y de enfermedad vascular periférica un porcentaje similar. Un 20% tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca. La duración media de la diabetes era de 14 años, y la media de HbA1C era de 8,7%. El 73% estaba medicado con biguanidas, fundamentalmente metformina, un 59% con insulina, un 28% con sulfonilureas y un 15% con gliptinas.

En seguimiento mediano de 1,6 años un 24% de los pacientes en la rama albiglutide y un 27% de la rama placebo abandonaron el tratamiento. El punto final primario aconteció en el 7% de la rama albiglutide y el 9% de la rama placebo (4,57% vs. 5,87% anual, HR 0,78, IC 95% 0,68-0,90; p < 0.0001 para no inferioridad y 0.0006 para superioridad). La diferencia radicó en una reducción significativa el IAM fatal o no fatal (2,43% vs. 3,26% anual) sin evidenciarse disminución de la muerte de causa cardiovascular (1,6% vs. 1,7% anual) ni del ACV (1,25% vs. 1,45% anual). No hubo tampoco reducción de la mortalidad por todas las causas (2,44% vs 2,56% anual). Hacia el final del estudio se verificó con albiglutide mayor reducción de la HbA1c (0,52% menos) y de peso (0,8 kg menos) que con placebo. El único efecto adverso más frecuente con la droga fue la reacción en el sitio de inyección.

Los inhibidores de SGLT2 o gliflozinas son drogas que inhiben el cotransporte sodio glucosa a nivel del tubo contorneado proximal, generando de esa manera natriuresis (con disminución de tensión arterial, peso y rigidez vascular) y glucosuria (con caída de la HbA1C, balance calórico negativo y disminución de la actividad inflamatoria). Estudios aleatorizados con empagliflozina y canagliflozina han demostrado, en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad vascular establecida la capacidad de reducir un punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal y accidente cerebrovascular (ACV) no fatal, de disminuir significativamente la internación por insuficiencia cardíaca y de retardar el empeoramiento de la función renal. En el estudio EMPA-REG



OUTCOME la empagliflozina demostró además reducción específica de la mortalidad cardiovascular y de la mortalidad por todas las causas. Resultados similares se han visto en estudios observacionales, como los grandes registros CVD Real 1 y 2. En dichos registros las gliflozinas más empleadas han sido la canagliflozina y la dapagliflozina, mientras que el empleo de la empagliflozina no ha llegado al 10% de los casos.

Acaban de presentarse en el congreso AHA los resultados del estudio aleatorizado DECLARE-TIMI 58. Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo que testeó el empleo de dapagliflozina en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad aterosclerótica cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo para el desarrollo de la misma. Inicialmente planteado como un estudio de seguridad para demostrar que no incrementaba la incidencia de eventos adversos mayores cardiovasculares (EAMC), la publicación de los resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME llevó a enmendar el protocolo y plantear 2 puntos finales primarios de eficacia: la incidencia de EAMC (muerte cardiovascular, IAM o ACV) y la incidencia de un punto final combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Fueron incluidos pacientes de edad  $\geq 40$  años, con HbA1c  $\geq 6,5\%$  y  $< 12\%$ , con una tasa de filtrado glomerular  $\geq 60$  ml/min. Debían tener enfermedad aterosclerótica establecida (coronaria, cerebrovascular o vascular periférica), o múltiples factores para el desarrollo de la misma (edad  $\geq 55$  años en hombres o  $\geq 60$  años en mujeres, y uno de los siguientes: hipertensión, dislipidemia o tabaquismo). Tras un período de *run in* de 4 a 8 semanas durante la cual todos recibieron placebo, aquellos que siguieron siendo elegibles fueron adjudicados aleatoriamente a recibir dapagliflozina en dosis de 10 mg. diarios o placebo. El punto final primario de seguridad fue la incidencia de EAMC; los dos puntos finales de eficacia los anteriormente descriptos. Fueron puntos finales secundarios de eficacia uno vinculado al deterioro significativo de la función renal y la mortalidad por todas las causas. El análisis previsto fue jerárquico. Debía demostrarse inicialmente la no inferioridad de la droga respecto del placebo, con un margen de no inferioridad del IC 95% de 1,3. De demostrarse la no inferioridad serían testeados los dos puntos finales primarios de eficacia exigiendo un valor de  $p < 0.023$ . Si alguno de los 2 puntos finales era significativo con ese valor de  $p$ , se volvería a testear el otro aceptando un valor de  $p < 0.046$ . Si ambos puntos finales eran significativos, se testearían los puntos finales secundarios, con un valor de  $p$  significativo de 0.046.

Durante la fase de *run in* fueron incluidos 25.698 pacientes. Superaron esa fase 17.160; el 40,6% tenía enfermedad aterosclerótica ya establecida, y el 59,4% múltiples factores de riesgo. La edad media era 64 años; el 62,5% eran hombres. La mediana de duración de la diabetes era de 11 años; la media de HbA1c de 8,3%. Tenía historia de enfermedad coronaria el 33%,

de enfermedad cerebrovascular el 7,6% y de enfermedad vascular periférica el 6%. El 82% estaba medicado con metformina, el 41% con insulina, el 42,6% con sulfonilureas y el 16,8% con gliptinas. La mediana de seguimiento fue de 4,2 años, y durante el mismo abandonó el tratamiento el 21,1% de los pacientes de la rama dapagliflozina y el 25,1% de la rama placebo. El empleo de droga activa respecto de placebo se tradujo en una caída de 0,4% de la HbA1c, de 1,8 kg. de peso, de 2,7 mm Hg en la tensión arterial sistólica y 0,7 mm Hg de la tensión arterial diastólica.

El estudio demostró la no inferioridad de dapagliflozina respecto de placebo. Se verificó también la superioridad para el punto final primario muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (1,22% vs. 1,47% anual, HR 0,83, IC 95% 0,73-0,95), específicamente por reducción de la hospitalización (0,62% vs 0,85% anual) sin verificarse reducción de la muerte cardiovascular. El efecto fue similar en el grupo de pacientes con enfermedad vascular establecida y en el de pacientes con factores de riesgo (HR de 0,83 y 0,84 respectivamente) aunque con cifras mayores lógicamente entre los pacientes con enfermedad vascular presente.

En cambio, en lo que respecta al punto final EAMC, no hubo diferencia significativa entre ambas ramas: 2,26% vs. 2,42% ( $p = 0.17$ ). Ello aconteció en ambos grupos, nuevamente con mayor incidencia entre los pacientes ya con compromiso vascular. Hubo reducción significativa del punto final renal (aunque por el diseño del estudio ya citado este dato no es definitivo) y no se verificó reducción de la mortalidad total (1,51% vs 1,64% anual). No hubo exceso de riesgo de amputación o fracturas, pero sí más cetoacidosis diabética (0,3% vs 0,1%) e infecciones del tracto genital (0,9% vs 0,1%) con dapagliflozina.

*El estudio HARMONY Outcomes vuelve a demostrar efectos beneficiosos de un análogo GLP 1, pero también a poner sobre el tapete la cuestión de si podemos realmente hablar de un efecto de clase. Ya vimos que exenatide y lixisenatide no demostraron efectos favorables en diabéticos con enfermedad cardiovascular. En este sentido los resultados del HARMONY se acercan más a los del estudio LEADER. En el estudio LEADER la incidencia anual del punto final primario muerte cardiovascular, IAM o ACV no fatales fue en la rama placebo 3,9%, y con liraglutide 3,4%. En el estudio HARMONY la incidencia anual del mismo punto final fue 5,87% en la rama placebo y 4,57% con albiglutide. En ambos casos la reducción fue significativa. Puede suponerse que la población de HARMONY era más enferma; sin embargo la data de diabetes y la media de HbA1c eran similares, y la mortalidad anual la misma en la rama placebo de ambos estudios: 2,5%. En ambos hubo reducción significativa de la incidencia de IAM, pero solo el liraglutide alcanzó a demostrar disminución de la mortalidad total. En resumen, que puede suponerse para algunos análogos GLP 1 un efecto beneficioso en diabéticos con enfermedad cardiovascular*

establecida, centrado por lo que parece en la reducción de la incidencia de IAM; pero pareciera haber algunas diferencias en la capacidad para lograr efectos aún más notables: solo el liraglutide hasta ahora ha demostrado la capacidad de reducir la mortalidad. ¿Se basa esto en diferencias estructurales de las moléculas? ¿Tiene que ver con diferente perfil de las poblaciones incluidas en los estudios? ¿Es simplemente efecto de chance? ¿Conspiró contra el albiglutide el muy corto tiempo de seguimiento, menos de la mitad en HARMONY que en LEADER? Un tiempo de seguimiento mayor, ¿hubiera contribuido a demostrar efectos beneficiosos más allá de la reducción de la incidencia de IAM? Interrogantes que tal vez un meta análisis de datos individuales podría contribuir a aclarar, explorando si es real la heterogeneidad de los resultados.

En lo que hace a las gliflozinas, el estudio DECLARE con dapagliflozina confirma la capacidad de esta droga para reducir la incidencia de insuficiencia cardíaca y de deterioro de la función renal, como lo habían hecho la empagliflozina en el estudio EMPA-REG y la canagliflozina en el estudio CANVAS. También en este caso pareciera sacar la empagliflozina una luz de ventaja a sus compañeras de clase, por ser la única que en un estudio aleatorizado demostró reducción de la mortalidad total. Acá, sin embargo, la situación es diferente a lo que sucedió en los estudios con liraglutide y albiglutide (igual mortalidad anual de la

rama placebo, diferencias en las ramas de tratamiento activo): la mortalidad anual de la rama placebo en EMPA-REG era cercana al 3%; en CANVAS al 2%, y en DECLARE de 1,6%. ¿Debemos en este caso suponer diferencia en los efectos de las drogas o podemos pensar que cuanto más bajo el riesgo basal, más difícil demostrar reducción significativa de la mortalidad total? En los grandes estudios observacionales (registros CVD Real 1 y 2, Registro EASEL) no se ha visto diferencia en la capacidad de reducir la mortalidad entre las diferentes gliflozinas, pero pudiera haber confundidores involucrados. Lo que si es cierto es que el estudio DECLARE, en una población de menor riesgo basal, y donde casi el 60% tiene factores de riesgo y no enfermedad vascular establecida, confirma la utilidad de estos agentes terapéuticos y permite suponer una expansión de la indicación, incitando a mayor precocidad de la misma.

Vale por ultimo recordar que el reciente consenso de la Asociación Americana y la Sociedad Europea de Diabetes consideran a la metformina como la primera línea de tratamiento en los diabéticos tipo 2; e instan a utilizar como segunda droga un análogo GLP 1 o una gliflozina si el paciente tiene evidencia de enfermedad aterosclerótica, por su efecto demostrado sobre los eventos cardiovasculares, marcando incluso ligera preferencia por las gliflozinas si el paciente tiene insuficiencia cardíaca.