

Finerenona en los pacientes con nefropatía diabética. FIDELITY, el análisis conjunto de los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD

Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474-84 [https:// doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777)

La nefropatía diabética (ND) es una entidad claramente asociada a mal pronóstico, no solo renal sino también cardiovascular. Alteraciones metabólicas, activación neurohormonal, inflamación y fibrosis son la base fisiopatológica que explica su tórpida evolución. Un pilar del tratamiento es el empleo de inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina (SRA), sean inhibidores de la enzima convertidora (IECA) o bloqueantes de la angiotensina II (BRA), pese a lo cual la incidencia de eventos graves sigue siendo elevada. La asociación de IECA y BRA fue testeada en el estudio NEPHRON-D, con malos resultados por mayor incidencia de eventos adversos, fundamentalmente hiperkalemia e insuficiencia renal aguda. En el estudio ALTITUDE, la adición de aliskiren, un inhibidor directo de la renina, a un IECA o BRA en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo de eventos renales o cardiovasculares, se asoció a mayor riesgo de hiperkalemia e hipotensión arterial, sin mejoría pronóstica. Como una alternativa superadora surgió la idea de sumar, a la dosis máxima tolerada de un inhibidor/antagonista del SRA, el empleo de un antialdosterónico. El más grande programa de investigación al respecto fue FIDELITY, la combinación de los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, en los que se testeó el empleo de finerenona, un antagonista no esteroide de los receptores mineralocorticoides.

Los resultados del estudio FIDELIO-DKD fueron publicados en 2020, y los comentamos en *Rev Argent Cardiol* 2020; 88:591-600. Brevemente, en pacientes con ND y microalbuminuria (índice albúmina creatinina urinaria, IACU, entre 30 y <300 mg/g) con un filtrado glomerular (FG) estimado por fórmula CKD Epi entre 25 y <60 mL/min/1,73 m²; o macroalbuminuria (IACU entre 300 y 5000 mg/g) con FG estimado entre 25 y <75 mL/min/1,73 m², la finerenona, comparada con placebo, generó una reducción significativa de un punto final primario renal compuesto (caída sostenida del FG ≥40% en 4 semanas, alcanzar un FG <15 mL/min/1,73 m², necesidad de diálisis durante al menos 3 meses, trasplante renal o muerte de origen renal). La incidencia anual fue 7,6% vs. 9,1%, HR 0,82 (IC 95% 0,73-0,93). Hubo además reducción significativa de un punto final secundario cardiovascular compuesto (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no

fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización por insuficiencia cardíaca, HIC), con incidencia anual de 5,1% vs. 5,9%, HR 0,86 (IC 95% 0,75-0,99). No se demostró reducción de la muerte cardiovascular ni de la muerte de todas las causas.

El estudio FIGARO-DKD fue publicado en 2021, lo comentamos en *Rev Argent Cardiol* 2021;89:372-381. Incluyó pacientes con ND, microalbuminuria con FG entre 25 y 90 mL/min/1,73 m² o macroalbuminuria con FG ≥60 mL/min/1,73m². En este estudio el punto final primario fue el cardiovascular compuesto del estudio anterior. Su incidencia anual fue 3,9% en la rama finerenona y 4,5% en la rama placebo, HR 0,87 (IC 95% 0,76-0,98), disminución traccionada por la reducción de la HIC, sin reducción significativa de los otros componentes del compuesto. La incidencia de un punto final secundario compuesto renal presentó una reducción en el límite de la significación estadística: 9,5% vs 10,8%, HR 0,87 (IC 95% 0,76-1,01).

Se publican ahora los resultados del análisis combinado de ambos estudios, el del programa FIDELITY. De acuerdo con los criterios de ingreso, fueron incluidos en total 13 026 pacientes, con ND, FG ≥25 mL/min/1,73 m², potasio plasmático ≤4,8 meq/L, y libres de IC con fracción de eyección ventricular izquierda reducida. Se tomaron en cuenta 2 puntos finales compuestos: el cardiovascular ya citado, y un punto final renal con los componentes que mencionamos, excepto por el hecho de considerar una caída del FG, no ≥40%, sino ≥57%, lo cual equivale a la duplicación de las cifras basales de creatinina, para conseguir resultados más robustos. La edad media fue 65 años, el 70% eran hombres. La duración media de la diabetes fue de 15,4 años, la media de HbA1c 7,7%. El 45% de los pacientes tenía antecedentes cardiovasculares, pero solo el 7,7 % de IC. La media de FG fue 57,6 ml/min/1,73 m², (un 60% tenía FG <60 ml/min/1,73 m²), la mediana de IACU 515 mg/g (un 67% con macroalbuminuria). Se trató de pacientes casi universalmente tratados con IECA/BRA, un 72% con estatinas. Casi el 60% recibía insulina, pero solo un 7,2% agonistas de los receptores GLP-1 y, dato a tener en cuenta, solo un 6,7% gliflozinas.

En un seguimiento mediano de 3 años la incidencia anual del compuesto cardiovascular fue 4,3 % con finerenona, y 5% con placebo (HR 0,86; IC 95% 0,78-0,95, p = 0,0018). Fue notable la reducción de la HIC (HR 0,78, IC 95% 0,66-0,92) y hubo tendencia a reducción de la muerte cardiovascular (HR 0,88, IC 95% 0,76-1,02). El número necesario a tratar (NNT) para reducir un evento cardiovascular en 3 años fue 46 (IC 95% 29-109). Respecto del punto final renal, la incidencia anual fue 2% con finerenona y 2,5% con placebo (HR 0,77, IC 95% 0,67-0,88, p = 0,0002) Cada uno de los componentes del punto final renal se vio reducido en forma significativa.

El NNT para reducir un evento renal en 3 años fue 60 (IC 95% 38-142). También fue significativa la reducción de eventos al considerar una caída del FG $\geq 40\%$. La mortalidad total anual fue 2,76% con finerenona y 3,1% con placebo, con HR 0,89 (IC 95% 0,79-1,001, $p = 0,051$). El aumento del potasio plasmático con finerenona fue de 0,2 meq/L y 0,02 meq/l con placebo. La incidencia de eventos adversos relacionados con hiperkalemia fue mayor con finerenona, 14% vs 7%, pero la tasa anual de abandono del tratamiento por dicha causa fue de solo 0,66% con finerenona, y 0,22% con placebo. Lógicamente, hubo menos hipokalemia en la rama finerenona.

La ND es una de las complicaciones más temibles de la diabetes; es esperable en 40-45% de los pacientes con diabetes tipo I, y un 30% de los pacientes con diabetes tipo II. Su prevención pasa por un control estricto de la glucemia y de las cifras tensionales. Más allá de la ya conocida activación del SRA, la de los receptores mineralocorticoides es parte integral del cuadro, lo cual justifica sumar a los IECA/BRA, un antialdosterónico. En diferentes estudios en animales y humanos, el uso de drogas de esta familia se asocia a reducción de la microalbuminuria, retardo en el deterioro de la función renal y reducción de la fibrosis. Pero un riesgo cierto es el de la hiperkalemia, condición a la que los pacientes con diabetes están más predispuestos por la presencia frecuente de hipoaldosteronismo hiporreninémico. La finerenona es un antagonista no esteroide de los receptores mineralocorticoides, a diferencia de los esteroides espironolactona y eplerenona; su vida media es más corta y su efecto antiinflamatorio, antiproteinúrico y antifibrótico al menos tan potente como, y en muchos estudios superior, al de los esteroides citados. En un metaanálisis reciente se evidenció que su adición a IECA o BRA en pacientes con ND no aumenta el riesgo de hiperkalemia, frente a incrementos significativos con eplerenona y sobre todo con espironolactona. A diferencia de la eplerenona y la espironolactona, que tienden a acumularse más en el riñón que en el corazón, la distribución de la finerenona es balanceada entre ambos órganos. Todas estas son razones que podrían justificar la preferencia por este agente respecto de sus congéneres en el tratamiento de la ND.

Con estos datos en mente, no son inesperados los resultados del programa FIDELITY. Protección renal y vascular deben por fuerza traducirse en mejor pronóstico. De manera que contamos con un agente terapéutico que se suma a los inhibidores/antagonistas del SRA para el tratamiento de la ND. Si debemos reconocer que, más allá de la significación estadística, en términos absolutos la reducción de eventos es modesta. Debemos tratar a casi 140 pacientes durante un año para reducir un evento cardiovascular, casi con certeza un episodio de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; y a 180 pacientes durante 1 año para prevenir un evento de empeoramiento serio de la función renal. Como siempre sucede, cuanto más comprometidos los pacientes, mayor la ganancia con el tratamiento. Por eso el NNT anual para prevenir un evento cardiovascular

fue 125 en FIDELIO-DKD, y más de 170 en FIGARO-DKD; y para prevenir un evento renal, 66 en FIDELIO-DKD, pero más de 250 en FIGARO-DKD. Tal vez estas cifras podrían contribuir a tomar decisiones acertadas cuando el acceso a la medicación sea problemático.

Y, por supuesto, no podemos dejar de citar a los inhibidores del cotransporte sodio glucosa 2, las gliflozinas, que han demostrado largamente efectos beneficiosos en el campo de la diabetes y de la insuficiencia renal, como comentamos ya numerosas veces a raíz de los distintos estudios que hemos conocido en años recientes. Específicamente en el campo de la ND se impone traer a colación el estudio CREDESCENCE. En el mismo la canagliflozina, en pacientes con ND (media de FG 56 ml/min/1,73 m², mediana de IACU 927 mg/g; FG algo mejor, IACU algo peor que en FIDELIO-DKD) generó reducción del punto final renal compuesto, de la hospitalización por IC (reducción anual de 1% frente a 0,3% en FIDELIO-DKD) y una reducción de la muerte cardiovascular en el límite mismo de la significación estadística. Como no se trata de poblaciones estrictamente similares, no podemos establecer una comparación fehaciente entre la finerenona y la gliflozina, pero parecieran algo más notables los efectos de esta última. Es de lamentar que una muy escasa proporción de pacientes en FIDELITY estuviera tratada también con un inhibidor del cotransporte sodio glucosa 2 para poder extraer conclusiones acerca del sinergismo entre ambas intervenciones. Seguramente conoceremos en el futuro estudios de comparación entre ambas, pero también de su combinación. Mientras tanto, es de festejar que contemos con más herramientas para tratar una entidad tan compleja y ominosa como la ND.

El sacubitril valsartán tropieza con la insuficiencia cardíaca avanzada. Estudio LIFE

Mann DL, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Shah P, McNulty SE et al. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2022;7:17-25. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.4567>

El estudio PARADIGM-HF entronizó al sacubitril valsartán (SV) como droga de primera elección en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) reducida, ICFER, al demostrar, en comparación con el enalapril, una reducción significativa de la hospitalización por insuficiencia cardíaca, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total. Casi la totalidad de los pacientes de dicho estudio se encontraban en CF II-III. Los pacientes en CF IV representaron en PARADIGM-HF menos del 1% del total. Es cierto que el estudio PIONEER-HF demostró, en pacientes con ICFER internados, que el SV genera mayor reducción de los valores de NT-proBNP que el enalapril, y que ello puede vincularse con mejor evolución clínica en el seguimiento, pero bien sabemos que no podemos equiparar el momento de la descompensación de la IC a una CF IV persistente. Por ello, no

contábamos hasta ahora con datos certeros acerca de la utilidad del SV en pacientes con ICFER avanzada. El estudio LIFE pretendió aclarar este punto.

Incorporó pacientes con FEVI $\leq 35\%$, que hubieran tenido síntomas de IC en CF IV en la presentación o en los últimos 3 meses, con un mínimo de 3 meses de tratamiento de la IC de acuerdo a guías, con un dosaje de BNP ≥ 250 pg./mL, o NT-proBNP ≥ 800 pg./mL y al menos una manifestación adicional de IC avanzada (terapia inotrópica actual o uso de inotrópicos dentro de los 6 meses previos, ≥ 1 hospitalización por IC en los últimos 6 meses, FEVI $\leq 25\%$ en los últimos 12 meses, disminución del consumo de O₂ máximo en los últimos 12 meses, una distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos < 300 metros en los últimos 3 meses). Los pacientes fueron sometidos a una fase de *run in* inicial con SV en dosis de 50 mg cada 12 horas durante 3 a 7 días. Aquellos que toleraron el SV fueron posteriormente asignados en forma aleatoria a SV o valsartán, con dosis objetivo de 200 mg cada 12 horas o 160 mg cada 12 horas, respectivamente. En cada rama se administró además un placebo de la droga correspondiente a la otra, en lo que constituye un diseño doble *dummy*. En todos los pacientes se midió al inicio el valor de NT-proBNP, y se repitieron luego los dosajes en las semanas 2, 4, 8, 12 y 24. El punto final primario del estudio fue el área bajo la curva de los valores de NT-proBNP en el seguimiento en comparación con el valor inicial. Para el cálculo se consideró el cociente entre los valores en el seguimiento y el valor inicial. Como punto final secundario se consideró la cantidad de días vivo y libre de internación, inclusión en lista de trasplante o trasplante cardíaco, necesidad de inotrópicos por 7 o más días, asistencia ventricular, o 2 o más internaciones por IC en el seguimiento. Como puntos finales de seguridad se tomaron en cuenta la hiperkalemia, la hipotensión y el empeoramiento de la función renal. Se consideró que con 400 pacientes habría un 88% de poder para demostrar una diferencia de un 20% en el área bajo la curva de NT-proBNP favorable al SV.

El estudio se inició en marzo de 2017; en marzo de 2020 se decidió suspender el enrolamiento por el advenimiento de la pandemia por COVID-19. Se estableció que serían considerados para el análisis todos aquellos pacientes que hubieran sido asignados aleatoriamente hasta el 7 de diciembre de 2019, y cuya visita de semana 12 hubiera sido anterior al 1 de marzo de 2020. De 409 pacientes inicialmente considerados, el 18% no pasó la fase de *run in*. Ello restringió el análisis a 335 pacientes efectivamente asignados en la aleatorización, 167 de ellos a la rama SV. La edad mediana era 60 años, el 73% eran hombres. La FEVI media fue 20,4% y el 39% había tenido una internación por IC en los últimos 6 meses. Al momento de la inclusión un 25% de los pacientes estaba en CF II, un 41% en CF III y un 34% en CF IV. La media de tensión arterial sistólica era apenas superior a 112 mm Hg, la mediana de NT-proBNP cercana a los 1900 pg./mL y la media de filtrado glomerular 64 ml/min/1,73 m². El 78% recibía betabloqueantes, el 57% antialdosterónicos y un 65% tenía implantado un

cardiodesfibrilador, solo o asociado a resincronizador. Al cabo de 24 semanas, la mediana del cociente de los valores de NT-proBNP respecto del valor basal fue 1,08 (RIC 0,75-1,60) en la rama SV y 1,19 (RIC 0,91-1,64) en la rama valsartán, lo cual implica que no hubo modificación significativa de la concentración del péptido natriurético en cada rama, ni diferencia significativa entre ambas. Tampoco difirió el seguimiento en cuanto a los eventos clínicos considerados en el punto final secundario. La incidencia de hiperkalemia fue mayor en la rama SV: 17% vs 9% ($p = 0,04$). No hubo diferencias en la tasa de discontinuación, que osciló alrededor del 30%. Solo el 35% de los pacientes alcanzó la dosis objetivo de SV de 400 mg diarios.

El estudio LIFE parece poner un límite a la marcha triunfal del SV en el tratamiento de la ICFER. La comparación con el estudio PARADIGM-HF se impone si queremos comprender las causas.

En el estudio PARADIGM-HF un 20% de los pacientes inicialmente considerados no pasaron las dos fases sucesivas de run in con enalapril y SV, en las que, recordemos, las dosis empleadas fueron hasta 20 mg de enalapril y 400 mg de SV. De los 8442 pacientes finalmente incluidos, poco más del 70% estaban en CF II, un 24% en CF III y un 0,7% en CF IV. La media de FEVI era 29%; la de tensión arterial sistólica 122 mm Hg; la de filtrado glomerular 70 ml/min/1,73 m² y la mediana de NT-proBNP alrededor de 1600 pg./mL. En la rama SV la discontinuación a lo largo del estudio fue de casi el 18%, y la media de la dosis final alcanzada fue de 375 mg diarios.

En el estudio LIFE, de acuerdo a los datos presentados, un 18% de los pacientes no pasó un run in con solo 100 mg de SV; solo un 25% de los pacientes estaba en CF II. La FEVI era casi 10 puntos menor; la tensión arterial sistólica 10 mm Hg más baja; mayor el valor de NT-proBNP, menor el filtrado glomerular. Todo ello configura una firme evidencia acerca de pacientes mucho más comprometidos. Y es de destacar que justamente se ha descrito que en pacientes con IC más avanzada el efecto beneficioso de los péptidos natriuréticos decae, por diferentes mecanismos: disminución de la capacidad de respuesta de los receptores, por reducción en su número y desacople con las cascadas intracelulares que generan respuesta biológica (fenómeno similar al de los receptores beta), amén de sobreactivación de los sistemas vasoconstrictores (renina angiotensina aldosterona, endotelina). Por eso, tal vez el agregado al valsartán del sacubitril, que genera aumento de los péptidos natriuréticos no alcance a demostrar ventaja respecto de emplear simplemente valsartán. La dosis plena de SV solo pudo ser alcanzada en poco más la tercera parte de los pacientes. La tensión arterial más baja y la peor función renal seguramente tienen que ver, y explican también la mayor incidencia de hiperkalemia. Y, para concluir, un dato que en virtud del denostado análisis de subgrupos y el imperativo de considerar solo los resultados globales suele soslayarse: en PARADIGM-HF el efecto del SV sobre el punto final combinado muerte cardiovascular/hospitalización por IC fue mucho más marcado en los pacientes en CF I-II que en aquellos en

CF III-IV, con *p* de interacción 0,03. Tal vez en esa diferencia empezaban a esbozarse los resultados de LIFE.

Un reciente metaanálisis en red de tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2022;10:73-84. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>

A lo largo de los últimos 35 años asistimos a una verdadera revolución en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER). En forma sucesiva, diferentes drogas o familias de drogas demostraron mejorar el pronóstico de los pacientes, al disminuir la incidencia de mortalidad total y cardiovascular, y/o de hospitalización por insuficiencia cardíaca. Así, se fueron incorporando al arsenal terapéutico los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los bloqueantes de la angiotensina II (BRA), los betabloqueantes (BB) y los antialdosterónicos (AA). En general, cada nueva irrupción se testeó sobre el fondo de lo ya establecido. Una excepción es el sacubitril valsartán, un inhibidor dual de la neprilisina y la angiotensina II (ARNI), que en el estudio PARADIGM-HF fue comparado directamente con un IECA, el enalapril. En los últimos años, a esta pléyade de antagonistas neurohormonales se sumaron drogas con otros mecanismos de acción: un vasodilatador, el vericiguat (V), que estimula la guanidil ciclasa soluble y aumenta los niveles de GMPc; un inotrópico de acción novedosa, el omecamtiv mecarbil (OM), y los inhibidores del cotransporte sodio glucosa 2 (iSGLT2). Lógicamente esta profusión de drogas lleva a preguntarse cuál es la combinación ideal, cuál es suma de agentes que ofrece los mejores resultados. Para responder esta pregunta se llevó a cabo un metaanálisis en red de todos los estudios aleatorizados que hubieran testeado una intervención farmacológica en el contexto de la ICFER y hubieran sido publicados entre 1987 y principios de 2021. Como ya señalamos en comentarios anteriores, el metaanálisis en red considera las comparaciones droga vs. placebo y droga vs. droga/s de diferentes estudios. Si un estudio comparó una droga con un placebo, y otro esta droga con otra, el metaanálisis en red permite, a partir de las medidas de efecto de cada estudio, estimar el efecto de la última vs. placebo, aunque esa comparación nunca haya sido llevada a cabo. Lo mismo vale para la estimación del efecto de una droga respecto de otra, con la que nunca fue comparada cabeza a cabeza. Los resultados dependen entonces de evidencia directa (comparaciones efectivamente llevadas a cabo en ensayos clínicos) y de evidencia indirecta (resultados inferidos a partir de comparaciones sucesivas de ramas de diferentes estudios, sin que haya habido efectivamente tal comparación en un ensayo).

Fueron excluidos los estudios en los que otra condición afectara a toda la población y amenazara la

vida, más allá de la ICFER (por ejemplo, disfunción ventricular post infarto, o diabetes); se consideraron solo estudios con pacientes ambulatorios. Se consideró como tratamiento basal en cada estudio a aquel que estuviera presente previo a la asignación aleatoria del producto de investigación en al menos el 50% de la población incluida; en el caso del sacubitril valsartán ello no ocurre aún (en ningún estudio reciente el empleo de esta droga alcanza en condiciones basales este porcentaje), pese a lo cual el análisis principal al tomar en cuenta los estudios de vericiguat, omecamtiv mecarbil y gliflozinas se hizo considerando como sustrato el uso de ARNI, y en forma alternativa el de IECA. El punto final primario del análisis fue la mortalidad de todas las causas, ya que el punto final combinado muerte cardiovascular/hospitalización por insuficiencia cardíaca comenzó a utilizarse más recientemente. Para definir la confianza en los resultados se consideraron entre otros la presencia de sesgos inherentes al diseño, el sesgo de reporte, la imprecisión (cuando los IC 95% son muy amplios), la heterogeneidad en los resultados y la incoherencia (cuando los resultados obtenidos por evidencia directa difieren significativamente de los que surgen de evidencia indirecta).

Se incluyeron en el análisis 75 estudios con 95 444 pacientes (la mayoría en clase funcional II) y 199 978 pacientes años de seguimiento. La mediana del mismo fue de 11 meses. En forma global estudios citados presentaron resultados confiables al tomar en cuenta los parámetros mencionados. En comparación con un placebo real o hipotético los ARNI (HR 0,75; IC 95% 0,66-0,85) y los AA (HR 0,76; IC 95% 0,67-0,85) se asociaron con la mayor reducción de la muerte por todas las causas, seguidos por los BB (HR 0,78; IC 95% 0,72-0,84), los IECA (HR 0,89; IC 95% 0,82-0,96), los iSGLT2 (HR 0,88; IC 95% 0,78-0,99) y los BRA (HR 0,95; IC 95% 0,88-1,02). El V (HR 0,94; IC 95% 0,79-1,11) y el OM (HR 1,0; IC 95% 0,92-1,09) no redujeron dicho riesgo.

Respecto de la asociación de drogas, y en comparación con un placebo hipotético, la mejor combinación fue ARNI-BB-AA-iSGLT2 (HR 0,39; IC 95% 0,31-0,49), seguida por ARNI-BB-AA-V (HR 0,41; IC 95% 0,32-0,53) y ARNI-BB-AA-OM (HR 0,44; IC 95% 0,36-0,55), sin diferencias significativas entre las tres. La combinación ARNI-BB-AA se asoció también a un HR 0,44; IC 95% 0,37-0,54; el agregado del iSGLT2 a esta triple terapia implicó mejoría significativa (HR de la cuádruple respecto de la triple terapia, 0,88, con IC 95% 0,78-0,99). Cuando en cada caso en la combinación se reemplazó el ARNI por un IECA, se mantuvo la reducción significativa de la mortalidad, pero menor a la lograda con el primero. Es interesante señalar que la combinación IECA-BB-digoxina-hidralazina nitratos se asoció a un HR 0,46; IC 95% 0,35-0,61; y la combinación IECA-BB-AA-ivabradina a un HR 0,48; IC 95% 0,39-0,58. Al analizar muerte cardiovascular (resultados disponibles en 43 estudios) o muerte cardiovascular/hospitalización por insuficiencia cardíaca (16 estudios) los resultados presentaron en general magnitud y dirección similares.

Para definir el beneficio a lograr en el mundo real, los resultados del metaanálisis fueron aplicados a 7376 pacientes con ICFER de 2 estudios observacionales: BIOSTAT-CHF y ASIAN-HF, con un 77% de uso de IECA/BRA, 82% de BB y 55% de AA. En comparación con la ausencia de tratamiento se estimó que el uso de ARNI-BB-AA-iSGLT2 permitiría extender la vida en 7,9 años a los 50 años y en 5 años a los 70; en comparación con el tratamiento efectivamente recibido, la ganancia sería de 4,9 y 3,3 años respectivamente.

Este metaanálisis en red condensa los resultados de los estudios aleatorizados de intervención farmacológica llevados a cabo en la ICFER en los últimos 35 años. No ofrece sorpresas en las conclusiones salientes: la cuádruple terapia (ARNI-BB-AA-iSGLT2), que Vaduganathan y col, a partir de un análisis en que se consideraron los estudios EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF y DAPA-HF, y que comentamos en Rev Argent Cardiol 2020;88:401-411, definieron como el estándar de cuidado en la ICFER, es acá corroborada en un contexto mucho más amplio, en el que otras combinaciones y drogas clásicas y recientes son también tenidos en cuenta. Se confirma que el agregado de iSGLT2 a la triple terapia (ARNI-AA-BB) mejora los resultados de esta última. La combinación de ARNI-AA-BB con V u OM es apenas un poco menos efectiva que con iSGLT2 (dato llamativo, si consideramos que en los estudios VICTORIA, con V, y GALACTIC-HF, con OM, no hubo reducción de mortalidad). Son desafiantes los resultados de la combinación IECA-BB-digoxina-hidralazina nitratos. Los autores del metaanálisis llaman a atenuar el optimismo (¡por fin una combinación económica, y con efecto notorio!), al señalar que la reducción de mortalidad con hidralazina nitratos surge de un solo estudio, A-HeFT, en pacientes afroamericanos. Respecto de los años de vida ganados, los datos también repiten el mensaje de lo reportado en el estudio de Vaduganathan.

Algunas reflexiones deben sin embargo formularse. El metaanálisis presentado es de estudios considerados como agregados de pacientes. No es un metaanálisis de datos individuales, con lo que la precisión en la estimación de los efectos es algo menor, aunque no se discute la dirección de las asociaciones descriptas. Es claro, porque está en la naturaleza del diseño, que estamos en muchos de los casos en presencia de estimaciones, no de resultados reales de una comparación efectivamente llevada a cabo. Por ejemplo, debe recordarse que, en el caso de los ARNI, su utilización en los estudios con V, OM e iSGLT2 no superó el 20%; los pacientes tratados con ARNI no son similares a los que los no los reciben; hay, sin duda, pacientes en los que la cuádruple terapia o la combinación de triple terapia con OM o V no resulta factible. Lo mismo vale para el resto de las drogas. Estamos citando en cada caso el efecto esperado si la combinación se aplica, pero ello no siempre puede hacerse. En algunos pacientes la hipotensión puede limitar el uso de ARNI o BB, en otros la bradicardia o trastornos de conducción el de BB, en muchos la disfunción renal significativa el de AA, ARNI o

iSGLT2. Y es menester recordar que la información del metaanálisis surge de estudios aleatorizados, que, como veremos en el comentario siguiente, no son siempre un fiel reflejo de la realidad, ya que incluyen pacientes libres de comorbilidades significativas, y hemodinámicamente estables, en los que alcanzar dosis óptimas y combinaciones es más factible que en el tan mentado "mundo real".

Otro punto a destacar es que las comparaciones presentadas señalan la potencia de una combinación respecto de un placebo, no la de una respecto de otra; ello se traduce en reducciones de riesgo sin duda más llamativas; debemos tener en cuenta que en general no nos enfrentamos a pacientes absolutamente vírgenes de medicación, salvo en casos de un comienzo o diagnóstico muy reciente de la enfermedad, por lo que es útil saber en cada caso cuánto podemos esperar mejorar el pronóstico con la introducción de un nuevo agente respecto de lo que el paciente ya viene recibiendo. Y, por otra parte, recordar que las cifras que se nos presentan se refieren a la reducción relativa de riesgo, y que sería muy informativo conocer también la reducción absoluta esperada (que es la que define el número necesario a tratar), y en cuánto un nuevo agente sumado a una combinación basal prolonga la vida respecto de esta. Sobre todo, cuando se proponen medicaciones costosas con beneficio marginal, aunque la reducción del HR vaya acompañada de una $p < 0,05$.

Y, por último, debemos recordar el, en general dejado de lado, tema del acceso. Como contraparte de los resultados logrados en el mundo del estudio aleatorizado, en el que la disponibilidad de las drogas más costosas no es un problema para los pacientes incluidos, en los consultorios y centros de atención chocamos de frente con la inequidad en la distribución de los recursos y con las limitaciones económicas de pacientes y coberturas, por lo que el beneficio de las terapias múltiples parece restringido para muchos enfermos al mundo de la literatura, médica, sí, pero literatura al fin.

Diferencias entre los estudios aleatorizados y el mundo real. Los ejemplos del estudio DAPT y el shock cardiogénico.

Butala NM, Faridi KF, Tamez H, Strom JB, Song Y, Shen C et al. Estimation of DAPT Study Treatment Effects in Contemporary Clinical Practice: Findings From the EXTEND-DAPT Study. *Circulation* 2022;145:97-106. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056878>

Megaly M, Buda K, Alaswad K, Brilakis ES, Dupont A, Naidu S et al. Comparative Analysis of Patient Characteristics in Cardiogenic Shock Studies: Differences Between Trials and Registries. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:297-304. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.11.036>

Cuando se clasifica la evidencia sobre la que se formulan recomendaciones en las guías de práctica clínica, la mayor fuerza de evidencia, rotulada como A, es la

que corresponde a datos derivados de al menos 2 estudios clínicos aleatorizados (ECA) o meta análisis. La evidencia B es la que se desprende de un solo estudio aleatorizado o estudios no aleatorizados de grandes dimensiones (cohorte, caso control), y la C la que corresponde a consenso de opinión de expertos, reporte de casos o estándar de cuidado. Está instalada, entonces, ya desde la clasificación, la preeminencia de los estudios de intervención aleatorizados sobre los estudios observacionales. Algunas dudas surgen naturalmente al examinar la lógica de implementación de los estudios aleatorizados. Es cierto sí que la aleatorización elimina el sesgo de selección. Pero no es menos cierto es que se selecciona la población que participará del ensayo. Y esa población seleccionada es sin duda aquella donde la intervención tiene más probabilidad de demostrar su efecto beneficioso, si lo hubiera. Procedimientos de control y seguimiento estrecho, pacientes que acuden a todas las visitas, y libres de comorbilidades que amenacen la evolución y el cumplimiento más allá de la patología de interés, análisis frecuentes, etc. Los centros, procedimientos, médicos y pacientes de la vida diaria en general no aseguran tanta perfección. Dos publicaciones recientes ilustran sobre las diferencias entre estudios aleatorizados en dos situaciones clínicas diferentes, y su contracara observacional.

La primera se refiere al estudio DAPT. Como recordaremos, el estudio DAPT, internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, evaluó la seguridad y eficacia de continuar doble antiagregación plaquetaria (DAP) más allá del año en pacientes a los que se les hubiera colocado un stent liberador de drogas (DES). Tras ser tratados con DAP en forma abierta durante 1 año, si al cabo del mismo no habían presentado eventos mayores cardiovasculares o cerebrovasculares, revascularización repetida o sangrado moderado a grave, se los asignó aleatoriamente a continuar con DAP hasta los 30 meses, o a seguir solo con aspirina y placebo del inhibidor P2Y12. Una vez concluidos los 30 meses se observó a los pacientes durante 3 meses adicionales para ver el efecto de la suspensión de la tienopiridina en los que habían recibido DAP en forma prolongada. Los puntos finales coprimarios de eficacia fueron la trombosis del stent (TS) y la incidencia de eventos mayores: muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV) entre los 12 y los 30 meses; el punto final primario de seguridad fue la incidencia de sangrado moderado o grave. Se incluyeron 9961 pacientes, con edad promedio algo inferior a los 62 años, el 75% hombres, el 31% diabéticos. El 26% fue sometido a la angioplastia en el contexto de un IAM, y casi un 17% adicional por angina inestable. El 65% de los pacientes recibió clopidogrel, el resto prasugrel. En el 47,2% de los casos el stent liberaba everolimus y en el 26,7%, paclitaxel; en el resto de los casos, sirolimus o zotarolimus.

En el seguimiento de 18 meses, el grupo que continuó con DAP presentó una incidencia menor de TS (0,4% vs. 1,4%; HR 0,29, IC 95% 0,17-10,48) y de eventos mayores (4,3% vs. 5,9%; HR 0,71, IC 95% 0,59-0,85).

Fue menor la incidencia de IAM, vinculado o no a TS. La reducción de eventos mayores pareció más marcada cuando el DES era de paclitaxel que de everolimus, aunque debe recordarse que la elección del SLD no fue aleatoria. La incidencia de muerte de causa cardíaca, muerte de causa vascular y ACV no difirió significativamente entre ambos grupos. La muerte de cualquier causa fue más incidente en la rama DAP prolongada (2% vs. 1,5%; HR 1,36, IC 95% 1-1,85; $p = 0,05$). En un análisis secundario que consideró seguimiento hasta el mes 33 (incluyendo los 3 meses posteriores a la suspensión de la tienopiridina), las cifras de mortalidad fueron 2,3% vs. 1,8%; $p = 0,04$. Las muertes de causa no cardiovascular fueron responsables de las diferencias observadas, sobre todo las debidas a sangrado mortal (11 vs. 3, la mayor parte en el contexto de trauma) y las vinculadas a cáncer (31 vs. 14). Un análisis post hoc mostró que pese a la aleatorización había habido desequilibrio en la cantidad de pacientes con cáncer entre los dos grupos, con mayor número en la rama DAP prolongada. Al excluir a esos pacientes, las diferencias de mortalidad desaparecieron. Fue mayor con DAP prolongada la incidencia de sangrado al menos moderado (2,5% vs. 1,6%; HR 1,61, IC 95% 1,21-2,16; $p = 0,001$), sin diferencia en la incidencia de sangrado grave o mortal.

Un punto que debe resaltarse es que la población seleccionada era de riesgo bajo: tuvo un primer año tras la colocación del stent sin complicaciones ni eventos mayores. Los pacientes que tal vez más se hubieran beneficiado (por haber presentado evento mayor en el primer año) no fueron incluidos.

En el análisis que comentamos ahora, EXTEND-DAPT, se seleccionaron del estudio DAPT los 8864 pacientes enrolados entre 2009 y 2011 en EEUU. En un segundo paso se consideraron los 568 540 pacientes enrolados en un registro de EEUU de angioplastia, el NCDR CathPCI, entre mediados de 2016 y mediados de 2017, que recibieron un DES y fueron dados de alta con un inhibidor P2Y12. Por presentar un patrón de covariables (edad, sexo, factores de riesgo, comorbilidades, historia cardiovascular, características del stent y del procedimiento) similar al del registro, 5743 pacientes del estudio pudieron ser vinculados con el mismo. Se ponderó mediante procedimientos estadísticos la probabilidad de cada participante de formar parte del estudio, de acuerdo a su semejanza a los pacientes del registro. Se aumentó la representación de los participantes más similares a los del registro, y se disminuyó la de aquellos menos similares al mundo real. En comparación con los 8864 pacientes iniciales, los 5743 de esta cohorte ponderada eran 3 años mayores, con mayor prevalencia de sexo femenino, enfermedad cardio y cerebrovascular y antecedente de cirugía de revascularización. En ellos fueron más frecuentes el síndrome coronario agudo como forma de presentación, y la lesión de tronco de coronaria izquierda. Fue en ellos mucho mayor la probabilidad de recibir un stent de segunda generación (100% vs 58%).

En el estudio DAPT el uso prolongado de DAP, como vimos, se había asociado a una reducción significativa

del 71% (1% en términos absolutos) en la incidencia de TS. Al aplicar el efecto visto en el estudio a la cohorte ponderada similar registro, esta reducción significativa dejó de verificarse. Algo similar sucedió con la incidencia de eventos mayores cardio y cerebrovasculares. De una reducción absoluta del 1,6% en el estudio original, se pasó a la ausencia de efecto al considerar la cohorte vinculada al registro. En cambio, no varió el exceso de riesgo de sangrado al considerar la cohorte ponderada. La exclusión del tipo de stent como variable de vinculación no modificó lo dicho respecto de la falta de efecto sobre los eventos cardio y cerebrovasculares combinados y el mantenimiento del exceso de sangrado con la DAP extendida; pero, en cambio, se recuperó el efecto visto en el estudio en lo que hace a la reducción de la TS y la incidencia de IAM.

El otro ejemplo se refiere a los estudios de shock cardiogénico (SC) en el contexto de un IAM. Como sabemos el SC es la forma más grave de presentación del IAM, y acarrea un pronóstico ominoso. La inclusión de pacientes con SC en ECA y ello tiene que ver con la inestabilidad hemodinámica y el peligro de mala evolución inmediata, que dificulta la decisión de participar por parte del médico, el paciente y la familia, así como la toma del consentimiento informado. Todos sospechamos que ello favorece la selección de los pacientes menos comprometidos y por ende conspira contra la representatividad en los estudios de pacientes del mundo real. Un metaanálisis recientemente publicado confirma estos reparos.

Incluyó estudios publicados en idioma inglés, 14 ECA publicados entre 2005 y 2020 (n = 2154), y 12 registros publicados entre 2012 y 2021, para que los pacientes fueran más cercanos a la realidad actual (n = 133 617, la mayor parte de ellos procedentes del registro CathPCI ya citado). Comparados con los pacientes de los registros, los pacientes de los ECA fueron más frecuentemente hombres (73% vs 67,7%), con menos prevalencia de factores de riesgo coronario, enfermedad vascular periférica y antecedente de cirugía de revascularización miocárdica. Menos frecuentemente se presentaron con IAM con elevación del segmento ST (72,4% vs 79,3%), y al ingreso fueron en ellos menor el lactato (medias de 4,7 vs 5,9 mmol/L) y mayor la tensión arterial sistólica (medias de 73 vs 62,5 mm Hg). Fue notable la diferencia en los tratamientos instituidos. Los pacientes de los ECA fueron más frecuentemente sometidos a angioplastia coronaria (95,8% v 58,4%), angioplastia de múltiples vasos (31% vs 27,4%) y la utilización de oxigenación por membrana extracorpórea, ECMO (11,6% vs 3,4%). Los pacientes de los ECA tuvieron menor mortalidad hospitalaria, 23,9% (IC 95% 18-29,9%) vs 38,4% (IC 95% 29,2-47,5%), p < 0,001. Fue también en ellos menor la mortalidad a 30 días: 39,9% (IC 95 % 33,1 -46,6 %) vs. 45,9% (IC 95 % 33-58,9%), p < 0,001.

Ambos estudios señalan discrepancias francas entre el mundo del ECA y el mundo real, y ponen en tela de juicio si los beneficios esperables de una intervención a partir de los resultados del ensayo clínico lo son

tanto cuando la aplicamos a los pacientes de “todos los días”. ¿Son los estudios observacionales la solución? Los estudios observacionales, en los que se comparan pacientes efectivamente tratados de diferente manera, pero en los que la indicación no ha sido aleatoria, merecen, a su vez, una serie de críticas. Son estudios sujetos a gran cantidad de sesgos: sesgo de selección, de observación e inmortalidad (para empezar a recibir una medicación es necesario estar vivo; si se adjudica a los que reciben dicha intervención el tiempo desde que ingresaron a una cohorte hasta que iniciaron el tratamiento, se sobreestima el beneficio de la misma). Hay en estos estudios confusión por indicación (se indica determinada conducta o tratamiento en los que pueden recibirla, y por tanto tienen condiciones que se vinculan con la evolución más allá de lo que se haga) y confusión residual (factores que influyen en el pronóstico y que no son tomados en cuenta en el análisis de las características basales). Por supuesto que también en el caso de los estudios observacionales hay limitaciones económicas: mantener un registro aceitado no es sencillo y demanda grandes esfuerzos. La vinculación de diferentes bases administrativas es una forma de implementar un seguimiento adecuado de los pacientes, pero por su naturaleza puede haber errores en la forma de caratular diversos eventos.

Enfrentamos entonces un dilema que parece insoluble. Parece cada vez más claro que no podemos reposar exclusivamente en estudios que incluyen pacientes seleccionados, y es igualmente claro que aceptar ciegamente “lo que vemos” puede llevarnos a conclusiones erróneas. ¿Qué hacer frente a esta contradicción? La realización de ECA pragmáticos, que conserven la aleatorización, pero con un diseño simple y con criterios de inclusión y exclusión más laxos, y que reproduzcan las condiciones normales de seguimiento de los pacientes con la frecuencia habitual de visitas y prácticas es una opción. Otra, la realización de ECA basados en registros, donde en principio todos los incluidos pueden ser sometidos al estudio con amplia validez externa. Parece excesivo entender como “evidencia” solo lo que proviene de ECA. En realidad, la Medicina Basada en la Evidencia fue, en sus orígenes, la idea de basar nuestra conducta en la mejor evidencia disponible. Esa información puede derivar de estudios aleatorizados u observacionales. Y unos y otros pueden ser de mejor o peor calidad, más o menos creíbles, con conclusiones más o menos extrapolables a todos nuestros pacientes. Instrumentos como PRECIS y GRADE apuntan en esa dirección. De acuerdo a las palabras de Sir Michael Rawlins, cabeza de NICE (the National Institute for Health and Care Excellence): “Experimento, observación y matemáticas individual y colectivamente tienen un rol crucial en proveer la base de evidencia para la moderna terapéutica. Argumentos sobre la importancia relativa de cada uno son una distracción innecesaria. Las jerarquías de evidencia deberían ser reemplazadas por aceptar e incluso abrazar una diversidad de aproximaciones”.