

Estudio SECURE: ventajas de la administración de una polipíldora en prevención secundaria de eventos cardiovasculares

Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med* 2022;387:967-77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>

La enfermedad cardiovascular es, en todo el mundo, la principal causa de muerte y complicaciones. Pese a la existencia de distintas medidas farmacológicas efectivas en el campo de la prevención secundaria, la incidencia de nuevos eventos isquémicos tras un evento índice sigue siendo elevada. La falta de adherencia al tratamiento es una de las causas más importantes, y su incidencia se estima en alrededor del 50%. Una adherencia inadecuada al tratamiento prescrito se asocia a peor evolución. Entre las medidas propuestas para superar este problema se cuenta la adopción de una polipíldora, que, al reunir las drogas indicadas para prevención en un solo comprimido, simplifica la administración de las mismas. Un metaanálisis reciente demostró la ventaja de emplear una polipíldora en prevención primaria. Conocemos ahora los resultados del estudio SECURE, que exploró la utilidad de la estrategia en prevención secundaria.

SECURE fue un estudio multicéntrico, en fase 3, aleatorizado y controlado, en el que pacientes añosos con antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM) fueron asignados a una estrategia basada en la polipíldora, frente a una estrategia usual de administración de la terapia indicada para la prevención secundaria. Se llevó a cabo en 113 centros de España, Francia, Alemania, Polonia, República Checa y Hungría. Los pacientes debían tener el antecedente de un IAM tipo 1 de acuerdo con la Clasificación Universal (ruptura o erosión de placa y trombosis, con o sin elevación del segmento ST) y una edad >75 años, o ≥65 años con al menos una de las siguientes condiciones: diabetes, filtrado glomerular entre 30 y 60 mL/min/1,73 m², o antecedente de IAM, revascularización coronaria o accidente cerebrovascular (ACV). Se excluyó a los pacientes con anticoagulación oral y a aquellos en quienes estuviera programado un procedimiento de revascularización. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento farmacológico usual de acuerdo con las guías de práctica de la Sociedad Europea de Cardiología, o una polipíldora, AAR40, en tres presentaciones, que contiene aspirina 100 mg, atorvastatina 40 mg y

ramipril en dosis de 2,5, 5 o 10 mg. En los pacientes que no venían recibiendo previamente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), se inició el tratamiento con la polipíldora que contenía 2,5 mg de ramipril. En los que ya hubiera tratamiento previo con IECA se usó la polipíldora que tuviera la dosis equivalente de ramipril. El objetivo fue llegar a ramipril 10 mg. Si el médico tratante quería disminuir la dosis de atorvastatina podía pasar a la preparación AAR20, similar a las preparaciones de AAR 40, pero con 20 mg de atorvastatina. El seguimiento presencial se planeó a 6, 12 y 24 meses, con llamadas telefónicas a 18, 36 y 48 meses. Se evaluó la adherencia con la escala de 8 puntos de Morisky. El punto final primario del estudio fue un compuesto de muerte cardiovascular, IAM tipo 1 no fatal, ACV no fatal o revascularización urgente. El punto final secundario principal, un compuesto similar al primario, pero sin considerar la revascularización urgente. Fueron también puntos finales cada uno de los componentes por separado y la adherencia a 2 años.

El estudio fue diseñado para no inferioridad, y se asumió como margen de no inferioridad el extremo superior del IC 97,5% del HR de la relación entre polipíldora y tratamiento convencional, seteado en un valor de 1,373 (esto es, que se asumió hasta un 37,3% de exceso en la presentación del punto final primario, para aceptar no inferioridad). De demostrarse la no inferioridad, podría realizarse luego una prueba de superioridad. Si se demostraba superioridad para el punto final primario, podía luego explorarse para el punto secundario. Considerando una incidencia estimada del punto final primario de 7,2 % anual, se consideró que con 3206 pacientes con un mínimo de 2 años de seguimiento habría un 90% de poder para rechazar la hipótesis nula de no inferioridad, y 80% de poder para detectar una reducción del 21% en el punto final primario, con una pérdida del 5% en el seguimiento y un valor de p de 0,05. Posteriormente se cambió la estimación a una incidencia esperada del punto final primario en la rama control de 7,7%, con lo que, con 2514 pacientes, habría un poder de 78% para detectar superioridad. Se planteó análisis por intención de tratar, y, adicionalmente, análisis por protocolo para el punto final primario y el secundario principal.

Entre agosto de 2016 y diciembre de 2019 fueron incluidos en el estudio 2466 pacientes con datos del seguimiento, 1237 en la rama polipíldora. La mediana de tiempo desde el IAM hasta la inclusión fue de 8 días. La edad media fue de 76 años, el 31% eran mujeres, el 77,9% tenía hipertensión, el 57,4% diabetes y el 51,3%

tenía historia de tabaquismo. Al ingreso la media de tensión arterial sistólica era 129,1 mm Hg y la media de colesterol LDL, 89,2 mg/dL. En la rama polipíldora el 91,7% recibió la preparación con 40 mg de atorvastatina, frente a un 40,4% de uso de una estatina de alta intensidad en la rama tratamiento usual. En dicha rama, el 98,7% recibió aspirina (por diseño, todos recibieron aspirina en la rama polipíldora); y un segundo antiplaquetario fue empleado en más del 90% de los casos en ambas ramas.

La adherencia fue mayor en la rama polipíldora: a 6 meses 70,6% vs 62,7% (RR 1,13, IC 95% 1,06-1,20) y a 2 años 74,1% vs 63,2% (RR 1,17, IC 95% 1,10-1,25). La mediana de duración de seguimiento fue 3 años. Durante el mismo, la incidencia del punto final primario fue 9,5% en la rama polipíldora frente a 12,7% en la rama de tratamiento usual (HR 0,76, IC 95% 0,60-0,96; $p < 0,001$ para no inferioridad y 0,02 para superioridad). La incidencia del punto final secundario principal fue 8,2% vs. 11,7% respectivamente (HR 0,70, IC 95% 0,54-0,90; $p = 0,005$). Si bien todos los componentes del punto final compuesto contribuyeron a los resultados, resalta la reducción significativa de la muerte cardiovascular: 3,9% vs. 5,8%, HR 0,67, IC 95% 0,47-0,97. No hubo reducción significativa de la muerte de todas las causas. No hubo diferencia en la incidencia de eventos adversos (32,7% vs. 31,6%) ni en la de eventos adversos serios no fatales (19,2% vs 18,2%).

En Rev Argent Cardiol 2021, vol 89 (5), comentamos un metaanálisis de datos individuales de 3 grandes estudios aleatorizados que exploraron el uso de la polipíldora (con algunas diferencias en los componentes) en prevención primaria: PolyIran, TIPS-3 y HOPE-3. En total incluyó 18 162 participantes, la mitad mujeres, con edad media de 63 años. El 49,8% eran hipertensos, el 23,4% fumadores o exfumadores y un 19,4% tenía diabetes. La media de presión arterial sistólica era 137,7 mm Hg y la media de colesterol LDL 121,7 mg/dL. El punto final primario del estudio fue un compuesto de muerte cardiovascular, IAM, ACV o algún procedimiento de revascularización. En comparación con el control, a una media de 2,1 años la media de colesterol LDL fue 22 mg/dL menor, y a 5 años la media de TAS fue 4,7 mm Hg menor en la rama polipíldora. En seguimiento mediano de 5 años el punto final primario aconteció en el 3% de la rama intervención y el 4,9% de la rama control (HR 0,62; IC95% 0,53-0,73; $p < 0,001$). El número necesario a tratar (NNT) para prevenir un evento fue 52 durante 5 años. Los efectos de mayor magnitud se evidenciaron respecto del IAM, el ACV y la revascularización, en todos los casos con HR entre 0,52 y 0,59; para la muerte cardiovascular el HR fue 0,65, IC95% 0,52-0,81. No hubo diferencias en la muerte de todas las causas. En el estrato con aspirina la incidencia del punto final primario fue 2,6% en la rama intervención y 4,8% en el control (HR 0,53, IC95% 0,41-0,67) con un NNT a 5 años de 37. Las principales diferencias se dieron respecto de IAM, ACV y muerte cardiovascular, sin diferencia en la muerte de todas

las causas. En el estrato sin aspirina la incidencia del punto final primario fue 3,3% en la rama intervención y 4,9% en el control (HR 0,68, IC95% 0,57-0,81) y el NNT a 5 años fue 66. Las principales diferencias se dieron respecto de IAM, ACV y revascularización, sin diferencia en la muerte de todas las causas.

El estudio SECURE presenta claramente diferencias con los citados: es un estudio de prevención secundaria, con pacientes 13 años mayores, con mayor prevalencia de factores de riesgo. Es lógico, por estas razones, que la incidencia de eventos mayores haya sido mayor en SECURE; es paradójico que las cifras basales de TA y colesterol LDL hayan sido menores que en los estudios de prevención primaria, pero, seguramente mayor tratamiento previo puede explicar la diferencia. Al igual que en los estudios citados la polipíldora resulta triunfante respecto de su comparador; pero algunas dudas surgen respecto de los mecanismos responsables. En SECURE, como vimos, la adherencia fue un 10% mayor con la polipíldora que con las drogas administradas en forma individual; hubiéramos esperado, por lo tanto, cifras menores de colesterol LDL y de TA en dicha rama. Sin embargo, ello no sucedió. A 2 años se verificó la misma TA en ambas ramas (135,2/74,8 mm Hg con polipíldora, 135,5/74,9 mm Hg con tratamiento usual) y lo mismo sucedió con el colesterol LDL (67,7 vs. 67,2 mg/dL). Entonces, la mayor adherencia no parece haber redundado en mejor control de los factores de riesgo más importantes (cuando este es uno de los argumentos más frecuentemente esgrimidos para justificar el uso del preparado); y, a su vez, pese a cifras similares de TA y colesterol LDL, la evolución de los pacientes fue mejor con la polipíldora. Dos incógnitas que todavía esperan respuesta. Mencionan los autores la posibilidad de que el efecto beneficioso pase en realidad por los efectos pleiotrópicos de estatinas e inhibidores de la enzima convertidora (argumento que se repite desde hace muchos años, sin evidencia contundente de que ese sea el verdadero responsable de la mejor evolución, aunque tampoco se debe desestimar un rol posible); y porque la mayor adherencia implica también mayor uso de la aspirina, que forma de la preparación, y que tiene indicación precisa en la prevención secundaria. Se han escuchado algunas voces que ante la falta de respuesta sólida a las dudas planteadas han sostenido el sinsentido de los resultados; creemos que la evidencia acumulada con miles de pacientes en prevención primaria y secundaria es una muy buena razón para justificar el uso de la polipíldora, si el acceso al tratamiento se facilita.

Volviendo al principio: la administración vespertina de la medicación antihipertensiva no es mejor que hacerlo por la mañana. Estudio TIME

Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-

endpoint clinical trial. **Lancet** 2022;400:1417-25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01786-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01786-X)

La presión arterial (PA) tiene normalmente un ritmo circadiano, con caída de los valores durante la noche e incremento con el despertar, por la mañana. A este patrón se lo llama patrón *dipper*. Cuando esa caída tensional está disminuida, o ausente, o, por el contrario, la presión arterial nocturna es más elevada que la diurna, el riesgo de eventos adversos cardiovasculares es mayor. Ello ha llevado a que diferentes ensayos clínicos hayan testeado cambiar el horario habitual de administración de la medicación antihipertensiva, pasando de la tradicional administración matutina a una vespertina, para asegurar un mejor descenso nocturno de la presión arterial. En algunos ensayos este cambio ha redundado en un mejor control tensional a lo largo de las 24 horas, y un grupo español ha demostrado en el estudio Hygia Cronoterapia una reducción significativa de eventos adversos cardiovasculares al llevar el horario de administración del tratamiento de la mañana a la noche. Algunos sin embargo han cuestionado los resultados del estudio Hygia, y han sostenido que el efecto observado es exagerado. A ello se suma el temor a mayor incidencia de complicaciones al administrar las drogas en horario nocturno (caídas, accidente cerebrovascular), y se señala también que la adherencia al tratamiento es menor cuando se deja la administración para la hora de la cena o el momento de acostarse. Todas estas razones llevaron a la realización de un nuevo ensayo clínico, el estudio TIME.

TIME fue un estudio aleatorizado, controlado, abierto, de grupos paralelos, con adjudicación ciega de eventos. Se llevó a cabo en Gran Bretaña, e incluyó pacientes hipertensos, tratados con al menos una droga administrada una vez por día. Se excluyó a pacientes que recibieran la medicación más de una vez por día, o que trabajaran durante la noche. Se los adjudicó aleatoriamente en relación 1:1 a recibir el tratamiento entre las 6:00 y las 10:00, o entre las 20:00 y las 24:00. El estudio no requirió visitas presenciales. Todos los procedimientos administrativos, incluyendo la adjudicación del horario de toma de la medicación, se hicieron a través de una plataforma electrónica. Se sugirió a los que tomaban diuréticos que los ingirieran a las 18:00 para prevenir la nocturia. Se envió a los pacientes cuestionarios en forma regular, al primer mes luego de la asignación aleatoria, y luego cada 3 meses. Se interrogó en cada uno acerca de la adherencia al tratamiento, y la incidencia de eventos adversos (intolerancia digestiva, mareos, caídas, fracturas, nocturia, insomnio, etc). A los que tenían un dispositivo para la medición domiciliar de la presión arterial, se los invitó a enviar registros periódicos de la misma. El punto final primario fue la incidencia de muerte de causa vascular, e infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV) no fatales. Inicialmente se estimó que, en 10 269 participantes seguidos por 5 años, se verificarían 631 eventos, necesarios para demostrar, con 80% de poder

y $p < 0,05$, un 20% de reducción del punto final primario en la rama administración vespertina respecto de la matutina. Pero la baja incidencia de eventos llevó a aumentar la población necesaria a casi 20 000 pacientes. El análisis se hizo por intención de tratar.

Entre 2011 y 2018 fueron incluidos en el estudio 21 104 pacientes (10 503 en la rama vespertina). La edad media era 65,1 años, el 42,5% eran mujeres, y el 12,9% tenían antecedentes cardiovasculares. La presión arterial sistólica media era 135 mm Hg, y la diastólica 79 mm Hg. La mediana de seguimiento fue de 5,2 años, y el seguimiento máximo de 9,3 años. Poco más del 4% de los pacientes de ambas ramas murieron antes de finalizar el seguimiento. Del 53,6% de los pacientes que reportaron cuál era el horario habitual de toma de la medicación antes de su asignación aleatoria, más del 85% lo hacía durante la mañana. El 11,6% de los pacientes abandonaron durante el estudio el seguimiento activo de respuesta de cuestionarios; casi el 63% de ellos pertenecía a la rama vespertina.

El punto final primario ocurrió en el 3,4% de la rama vespertina (0,69 eventos/100 pacientes año) y el 3,7% de la rama matutina (0,72 eventos/100 pacientes año), sin diferencia significativa. No hubo diferencia según los distintos subgrupos preespecificados, ni en la incidencia de los distintos componentes del punto final primario. El 30,7% de los participantes reportó no adherencia al tratamiento en algún momento, a una media de 1,7 años desde la aleatorización; la falta de adherencia fue mayor en la rama vespertina (39% vs. 22,5%, $p < 0,0001$); en la última visita era no adherente el 19,8% vs. el 7,1%. La rama vespertina tuvo una ligera menor incidencia de caídas (21,1% vs. 22,2%, $p = 0,048$) y de eventos adversos en general (69,2% vs. 70,5%, $p = 0,041$), pero no hubo diferencia en fracturas, hospitalización por fracturas o exacerbación de glaucoma. Alrededor del 80% de los poco más de 11 000 pacientes que reportaron tener un dispositivo de medición domiciliar de la presión enviaron al menos un reporte de la misma: la presión arterial matutina (en general tomada entre las 8:00 y las 9:00) fue menor (1,8 mm Hg para la sistólica y 0,4 mm Hg para diastólica) y la vespertina fue mayor en la rama que recibía tratamiento en la tarde-noche; en cambio, en el grupo con tratamiento matutino fue menor la presión arterial vespertina (1,1 mm Hg menor para sistólica y 0,9 mm Hg para la diastólica).

En Rev Argent Cardiol 2020, vol 88 (6), presentamos los resultados del estudio Hygia Cronoterapia, con 19084 pacientes hipertensos, con edad media de 60,5 años; el 55,6% hombres; el 24%, diabéticos, y el 29% con deterioro de la función renal. El seguimiento y control se hizo con monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA). La media de PA en consultorio fue 149/86 mmHg; en el MAPA 131/77 mm Hg. El 49,3% tenía patrón non dipper. Los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente a recibir el tratamiento a la mañana tras despertar o a la noche antes de dormir. En un seguimiento mediano de 6,3 años, en el MAPA,

fueron menores las medias de PA en la rama nocturna (124,3/72,2 mmHg vs. 125,6/73,1 mm Hg). Esto se logró por reducción de las medias nocturnas de PAS (114 mmHg vs. 118 mmHg) y PAD (64 mmHg vs. 66 mmHg), sin diferencia en las cifras diurnas. En la rama nocturna hubo un notable descenso en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (HR 0,55; IC 95% 0,50-0,61), mortalidad de todas las causas (reducción del 45%), mortalidad cardiovascular (reducción del 56%) y de cada uno de los componentes individuales del punto final (desde 34% para el riesgo de infarto agudo de miocardio, hasta un 61% para el de accidente cerebrovascular hemorrágico).

Sin embargo, muchas críticas se formularon a la forma en que había sido conducido el estudio. Se puso en duda que se hubiera cumplido con las reglas de un estudio aleatorizado; se cuestionó la limpieza de los procedimientos, se dudó de la forma de adjudicar los eventos. Se planteó la hipótesis de que en realidad Hygia sumaba pacientes de estudios previos; se discutió el brusco aumento del número de participantes, desde los 5000 inicialmente planteados hasta los más de 19 000 finalmente incluidos. También se discutió al MAPA como forma válida de evaluar los resultados, y específicamente al dispositivo de control empleado en el estudio, y la muy baja tasa de errores de medición reportados, que no coinciden con la práctica habitual.

En medio de esta polémica, el estudio TIME representa un nuevo golpe para los defensores de la administración nocturna de la medicación, ya que pone en tela de juicio su beneficio. A diferencia de Hygia Cronoterapia, no se ha discutido en los medios académicos el diseño del estudio ni la forma de llevarlo a cabo. Se trata de un estudio claramente pragmático: se indicó una conducta a los pacientes y se verificaron sus consecuencias. Justamente esta condición implica también lidiar con cierta falta de información: se cuenta con datos del comportamiento de la presión arterial en alrededor del 40% de los pacientes (el 80% del poco más de la mitad que contaba con un dispositivo domiciliario de toma de presión). El envío de los datos dependió de la voluntad de participación de los pacientes, y fue mayor en pacientes más ancianos, con mayor cantidad de drogas antihipertensivas. En los pacientes de la rama vespertina fue mayor el abandono del envío de formularios, y por ende puede estar subestimada la tasa de complicaciones asociadas. De cualquier manera, no parece que ninguna de estas diferencias haya influido sustancialmente en los resultados. Una declaración de la Sociedad Internacional de Hipertensión publicada hace poco más de un mes sostiene la necesidad de lograr un control adecuado de la PA las 24 horas, y recomienda la administración matutina de medicaciones de acción prolongada en una sola dosis en forma preferencial. Como siempre en medicina, entendemos que un estudio preciso de las condiciones de cada paciente y el comportamiento individual de la PA es esencial para implementar en cada caso el mejor esquema de administración; sin duda la administración rutinaria

del tratamiento antihipertensivo durante la noche ha perdido fuerza, debido a las razones señaladas para dudar de los resultados de Hygia, y la contundencia de los datos de TIME.

Estrategia invasiva en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. ¿Precoz o diferida? Un último metaanálisis

Kite TA, Kurmani SA, Bountziouka V, Cooper NJ, Lock ST, Gale CP et al. Timing of invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Eur Heart J** 2022;43:3148-61. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac213>

En el contexto de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST) una estrategia invasiva es recomendada por todas las guías de práctica clínica para la mayoría de los pacientes. No hay tanta uniformidad acerca del mejor momento para instaurarla. Se ha planteado una estrategia inicial de estabilización de la placa con agentes antitrombóticos y estatinas, con angiografía coronaria diferida, pero también una estrategia invasiva precoz con el objeto de yugular la isquemia presente y reducir el riesgo de una oclusión total del vaso. Dos metaanálisis (años 2016 y 2017) de 10 y 8 estudios aleatorizados (este último con análisis de datos individuales) no demostraron ventaja para una estrategia invasiva precoz respecto de una diferida. Desde entonces nuevos estudios fueron publicados, y se conocieron resultados de seguimiento a largo plazo de algunos de los estudios previos. Por ello, un nuevo metaanálisis acaba de publicarse.

Fueron incluidos estudios aleatorizados que hubieran comparado estrategia invasiva precoz con diferida en pacientes con SCASEST, con seguimiento mínimo de 30 días y reporte de datos de mortalidad de todas las causas. Se excluyó a los estudios que compararon una estrategia invasiva rutinaria, con una invasiva selectiva, o conservadora. Fueron incluidos 17 estudios, con 10 209 pacientes (5215 en la rama invasiva precoz y el resto en la diferida). La mediana de tiempo a la angiografía en la rama invasiva precoz fue 3,43 horas, y en la rama diferida 41,3 horas. Hubo heterogeneidad en las características basales y la definición de los puntos finales. En la mayoría de los estudios, tras la angiografía se decidió angioplastia, cirugía o tratamiento médico, salvo en 4, en que todos los pacientes fueron sometidos a angioplastia. La mediana de seguimiento fue de 12 meses.

Para el análisis de mortalidad de todas las causas fueron considerados 16 estudios, con 10 155 pacientes. No hubo diferencia en su incidencia, con RR 0,90, IC 95% 0,78-1,04. No hubo heterogeneidad en los resultados. En 6 de los estudios la mediana de tiempo a la angiografía en la rama diferida fue < 24 horas. Incluso al excluir estos estudios no hubo diferencia entre ambas estrategias. En 15 estudios se analizó la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y en 13 la de isquemia

recurrente. No se verificó diferencia en la incidencia de IAM, pero sí en la de isquemia recurrente a favor de la estrategia invasiva precoz (RR 0,57, IC 95% 0,40-0,81) aunque con alta heterogeneidad en los resultados. No se vio diferencia en la incidencia de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o sangrado mayor; la duración de la internación fue menor en la rama invasiva precoz (mediana de 22 horas menos).

Las guías de práctica clínica coinciden en recomendar en los pacientes con SCASEST de muy alto riesgo una estrategia invasiva inmediata (dentro de las 2 horas de la presentación) ¿Quiénes son esos pacientes? Aquellos con inestabilidad hemodinámica, insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico, arritmia ventricular maligna, dolor recurrente o refractario, complicaciones mecánicas o cambios extensos del segmento ST (depresión > 1 mm en 6 derivaciones, con elevación en aVR o V1). Estos pacientes han sido excluidos de los estudios aleatorizados que compararon una estrategia invasiva precoz con una diferida. En líneas generales, el metaanálisis que comentamos, pese a incrementar notablemente el número de pacientes considerados (más de 10 000 frente a 6400 en el más cuantioso de los anteriores) no cambia sustancialmente los conceptos que manejamos. No hay ventaja para una estrategia invasiva precoz (dentro de las 24 horas) respecto de la diferida si consideramos a todos los pacientes, en lo que hace a puntos finales duros (muerte, IAM; sangrado mayor). La reducción de la isquemia recurrente es notable, pero debe remarcar que es un punto más blando, con heterogeneidad en su definición y evaluación en los diferentes estudios. La disminución de un día en la duración de la internación es obvia, porque es poco menos que la diferencia en el momento de la implementación de la estrategia invasiva. Un metaanálisis de datos individuales publicado en 2017 por Jobs y col. En Lancet, sobre 8 estudios y 5334 pacientes (la mitad de estudios y pacientes que el actual) planteó que los subgrupos de pacientes con SCASEST que se beneficiaban especialmente con una estrategia invasiva precoz eran aquellos con biomarcadores cardíacos elevados al inicio (HR 0,76, IC95% 0,58-0,99), diabetes (HR 0,67, IC 95% 0,45-0,99), los mayores de 75 años (HR 0,65, IC 95% 0,46-0,93), o con un puntaje GRACE > 140 (HR 0,70, IC 95% 0,52-0,95), aunque las pruebas de interacción no fueron concluyentes. De hecho, la elevación de la troponina, un puntaje GRACE >140, y cambios dinámicos del segmento ST en derivaciones contiguas son los criterios actualmente recomendados para definir alto riesgo y por ende una conducta invasiva temprana. Vale la pena recordar dos cosas: que la evidencia a la que nos referimos proviene en su casi totalidad de estudios en los que se empleó troponina T convencional, no la ultrasensible; y que el puntaje GRACE citado surge del modelo para predecir mortalidad hospitalaria en pacientes con SCA, y no de los empleados para otros puntos finales, en cuyo caso el resultado obtenido podría diferir, y llevar a conductas distintas. Estudios más recientes se están llevado a

cabo para definir prospectivamente la utilización de este valor de corte.

Como limitación de este metaanálisis podemos mencionar que no es uno de datos individuales, que podría haber contribuido a definir mejor los subgrupos de riesgo en que una estrategia invasiva precoz ofreciera ventajas, por encima de los criterios ya mencionados; por eso, su valor es esencialmente confirmatorio de lo ya establecido, más que fuente de cambio y superación.

Diferencias en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, evolución temporal y pronóstico entre hombres y mujeres. Un subanálisis del Registro PURE

Walli-Attaei M, Rosengren A, Rangarajan S, Breet Y, Abdul-Razak S, Sharief WA et al. Metabolic, behavioural, and psychosocial risk factors and cardiovascular disease in women compared with men in 21 high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study. *Lancet* 2022;400:811-21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01441-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01441-6)

Una serie de factores metabólicos, conductuales y socioeconómicos, se asocian a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La asociación no tiene siempre la misma fuerza en hombres que en mujeres. Por ejemplo, se ha señalado que la hipertensión (HTA), la diabetes (DM) y el tabaquismo se asocian a mayor riesgo en mujeres que en hombres. Pero es cierto que estos datos provienen de países con altos ingresos (PAI). La carga de factores de riesgo es mayor en los países de ingresos intermedios (PII) o bajos (PIB), y la información proveniente de ellos más escasa. El estudio PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) es un estudio prospectivo de cohorte, que en diferentes etapas incluyó personas de países con diferente nivel de ingresos, y de localidades urbanas y rurales, con el propósito de reflejar la heterogeneidad existente en la distribución de los factores de riesgo y su asociación con la incidencia de los eventos cardiovasculares en la población mundial. En el análisis que presentamos se explora la relación de estos factores con la evolución cardiovascular en hombres y mujeres.

Los países se clasificaron como PAI, PII y PIB según la clasificación del Banco Mundial para 2006.

Los factores de riesgo metabólicos considerados fueron la HTA, la presión arterial sistólica (PAS), la diabetes, la glucosa en ayunas, el índice cintura cadera, la obesidad abdominal y el colesterol no HDL. Los factores de riesgo conductuales el tabaquismo, el consumo de alcohol, la actividad física (autorreportada y llevada a una escala de MeTS por semana, con un valor de corte en 600) y la dieta (evaluada con un score propio del estudio). Fueron factores de riesgo psicosociales los síntomas de depresión y un bajo nivel de educación (primaria o menos). Se agregaron como factores de riesgo a analizar la fuerza de prensión (evaluada con un dinamómetro) y la polución en el hogar (definida por cocinar con kerosene o combustibles sólidos). El punto

final primario fue la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, un compuesto de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal e insuficiencia cardíaca. El punto final secundario incluyó los tres primeros.

De todos los participantes en PURE, para este análisis fueron seleccionados 155 724, de entre 35 y 70 años, sin antecedente de enfermedad cardiovascular, con al menos 3 años de seguimiento. De ellos el 58,4% eran mujeres, con una edad media de 49,8 años al ingreso, frente a 50,8 años en los hombres. Al momento del ingreso poco más del 37% tanto de hombres como de mujeres vivían en PIA, o entre la mitad superior de acuerdo al nivel de ingresos de los PII (Argentina, Brasil, Canadá, Chile, Malasia, Polonia, Arabia Saudita, Sudáfrica, Suecia, Turquía y Emiratos Árabes Unidos), y el resto en PII de ingresos más bajos, o en PIB (Bangladesh, China, Colombia, India, Irán, Pakistán, Palestina, Filipinas, Tanzania, y Zimbabue). Poco menos de la mitad de los hombres y las mujeres vivía en comunidades rurales.

La mediana de seguimiento fue 10,1 años. Durante el mismo el 4,7% de las mujeres y el 7,6% de los hombres alcanzaron el punto final primario, con una incidencia anual estandarizada por edad de 5% para las mujeres y 8,2% para los hombres. Las cifras de PAS y glucemia aumentaron con la edad, y tendieron a ser menores en las mujeres; el índice cintura cadera fue significativamente menor en las mujeres, mientras que el colesterol no HDL aumentó con la edad en las mujeres, pero no en los hombres. En los hombres fue mayor la prevalencia de tabaquismo, consumo de alcohol y pobre actividad física; en las mujeres la presencia de depresión y menor nivel educativo. En ambos sexos fue similar la dieta, la fuerza de prensión y la exposición a polución. Los niveles de colesterol total y LDL fueron mayores entre los 35 y los 44 años en los hombres, similares en ambos sexos entre los 45 y los 54 años, y mayores en las mujeres a partir de los 55 años. Los valores de triglicéridos fueron mayores en los hombres hasta los 54 años, y similares a los de las mujeres a partir de los 55 años.

Vayamos ahora a la fuerza de asociación de cada uno de los factores de riesgo con la evolución cardiovascular. Entre los factores metabólicos la fuerza de asociación con la evolución fue similar para todos en hombres y mujeres, excepto para el colesterol no HDL, que fue más fuerte predictor en los hombres (HR 1,28 en hombres, 1,11 en mujeres, $p = 0,0037$). La elevación del colesterol total (≥ 200 mg/dL), colesterol LDL (≥ 130 mg/dL) y triglicéridos (≥ 150 mg/dL) no implicó aumento de riesgo en las mujeres (HR 1,01 en todos los casos) pero sí en los hombres (HR 1,19 para los triglicéridos, 1,26 para el colesterol LDL y 1,30 para el colesterol total). Hubo tendencia a mayor peso para el tabaquismo en los hombres (HR 1,30 vs 1,15 en las mujeres, $p = 0,06$). La dieta de menor calidad fue un factor de riesgo más pesado en las mujeres, la depresión en los hombres. La asociación de los factores de riesgo con la evolución fue similar en todos los niveles de ingresos de los países. La fracción

atribuible poblacional, FAP, (cuánto de la enfermedad cardiovascular en la población se puede atribuir a cada factor de riesgo) fue similar para la HTA en hombres y mujeres, así como en el caso de la diabetes; pero la obesidad y la dieta de pobre calidad se asociaron a mayor FAP en las mujeres, y el tabaquismo y la elevación del colesterol LDL a mayor FAP en los hombres. En el caso del IAM la FAP fue similar en hombres y mujeres para los factores de riesgo considerados en su conjunto: 69,1% en mujeres, 68,3% en hombres; en el caso del ACV la FAP fue mucho menor en las mujeres; 47,1% vs 63,1% en hombres; para la muerte cardiovascular la diferencia en la FAP fue exigua: 79,3% vs 82,5%.

Este análisis del registro PURE ratifica algunos conceptos previos acerca de las diferencias en el perfil y la evolución cardiovascular entre hombres y mujeres, pone otros en discusión. Confirma que el pronóstico cardiovascular global es peor en los hombres, que tienen desde etapa más temprana un peor perfil de factores de riesgo, con cifras mayores (significativamente o con tendencia) de tensión arterial, lípidos y glucemia. En ellos la prevalencia de tabaquismo y alcoholismo es mayor; en ellas son más frecuentes síntomas de depresión y menor nivel educativo. El paso de los años tiende a atenuar las diferencias; incluso las cifras de colesterol LDL terminan siendo mayores en las mujeres. La asociación de los factores metabólicos con el pronóstico en PURE es similar en hombres y mujeres, excepto para la dislipidemia, que pesa más en los hombres. Esto coincide con un metaanálisis que demuestra que la reducción de 1 mmol/l (38,6 mg/dL) de colesterol LDL disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares un 15% en las mujeres, pero un 28% en los hombres. Donde encontramos discrepancia respecto de datos previos es en el peso relativo de la diabetes en la determinación de riesgo. Metaanálisis con casi 1 millón de pacientes confirman el mayor riesgo de mortalidad cardiovascular que la diabetes acarrea en las mujeres que en los hombres en todo el rango etario, sobre todo entre los 35 y los 65 años. De igual modo, el tabaquismo había sido señalado como un factor de riesgo mayor en mujeres que en hombres, y en PURE se verificó una tendencia opuesta. Es interesante que el consumo de alcohol aparece como un factor protector, más en mujeres que en hombres. Debe señalarse, sin embargo, que ello se refiere específicamente al riesgo cardiovascular, y no exime al alcohol del mayor riesgo de cáncer, accidentes y mortalidad de todas las causas.

Esta publicación de los autores de PURE confirma el valor de los estudios observacionales de grandes dimensiones y la importancia de pensar en la diferente exposición de hombres y mujeres a los factores de riesgo y su repercusión específica. Cuando la asociación coincide con la vista en otros estudios, podemos verla como un dato confirmatorio. Cuando hay discrepancias, entendemos que podemos dudar. ¿Cómo definir si la verdad radica en este Registro, o en los que muestran otra realidad? Así como hemos entendido que los estudios aleatorizados son una muestra sesgada de la

realidad, debemos reconocer que también los Registros lo son: tienen cada uno sus propios criterios de inclusión y exclusión, que definen en cada caso una población determinada (por ejemplo, acá hablamos de personas entre 35 y 70 años), sus definiciones, sus mecanismos específicos para acceder a la información, sus métodos de seguimiento. El mérito indudable del artículo es remarcar que hombres y mujeres no son iguales; que debemos aprender a reconocer las diferencias biológicas, socioeconómicas y conductuales. No hay, aún, en las guías de enfermedad cardiovascular, indicaciones específicas que diferencien las conductas según el sexo. Sin llegar a tanto, es de desear que al menos consideraciones especiales en los casos más notables, a la hora de encontrar en cada caso el mejor tratamiento.

Profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa: cuándo y cómo. Datos de un gran registro poblacional.

Thornhill MH, Gibson TB, Yoon F, Dayer MJ, Prendergast BD, Lockhart PB et al. Antibiotic Prophylaxis Against Infective Endocarditis Before Invasive Dental Procedures. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1029-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.030>

La endocarditis infecciosa (EI) es una entidad asociada a elevada mortalidad y complicaciones. Un 30% a 40% de los episodios de EI causados por estreptococos orales se atribuyen a procedimientos dentales invasivos (PDI). Ya en 1955 la AHA estableció la indicación de profilaxis antibiótica (PA) en caso de realizarse un PDI. Sin embargo, la verdadera eficacia de la PA para prevenir EI en este contexto nunca fue testeada en un ensayo clínico, y se llegó a postular que el riesgo de EI puede ser mayor en situaciones no vinculadas estrictamente con PDI, sino simplemente con el cepillado dental o la masticación, en condiciones de mala higiene bucal. El riesgo de promover resistencia a los antibióticos ante un uso no controlado de los mismos llevó a las agencias reguladoras a promover el uso de PA solo en el caso de PDI en pacientes con alto riesgo de EI, e incluso en Gran Bretaña se desaconsejó la PA. Un análisis retrospectivo de una gran base de datos de Medicare en los EE.UU., vinculada con una de procedimientos odontológicos entre sus beneficiarios, contribuye a aclarar el tema.

Incluyó individuos de al menos 18 años, con datos de ambas bases, relacionados por al menos 16 meses. Fueron identificadas todas las internaciones por EI entre 2000 y 2015. Se definió en cada caso si el paciente tenía riesgo de EI alto (Historia previa de EI, válvula cardíaca protésica, reparación valvular con material protésico, cardiopatía congénita cianótica no reparada, cardiopatías congénitas con derivaciones o conductos paliativos, defecto cardíaco congénito completamente reparado con material protésico o dispositivo, durante los primeros 6 meses después del procedimiento), moderado (cardiopatía reumática, valvulopatía no reumática, anomalías valvulares congénitas, miocardiopatía

hipertrofica), o bajo/desconocido. Los procedimientos odontológicos llevados a cabo fueron clasificados como a) PDI: aquellos que implican la manipulación del tejido gingival o la región periapical de los dientes, o perforación de mucosa oral (extracciones, procedimientos quirúrgicos, escalamiento o limpieza profunda supragingival o subgingival), y procedimientos de endodoncia; es decir, aquellos procedimientos que la AHA recomienda que “debería” ser cubierta por PA; b) procedimientos dentales intermedios, aquellos procedimientos dentales restaurativos que pueden requerir PA solo si hay manipulación gingival, y c) procedimientos no invasivos, por ejemplo examen dental de rutina, radiografías dentales o colocación de prótesis removible u ortodoncia, para los que no se recomienda PA. Para cada visita se consideró el procedimiento más invasivo como índice; en un tratamiento que requirió varias visitas cada una fue considerada en forma independiente. Se consideró un episodio de EI como nuevo si estaba separado por al menos 6 meses de uno previo. En cada caso de procedimiento odontológico se consideró la incidencia de EI en los 30 días y 4 meses posteriores al mismo. La incidencia cruda de EI en cada grupo de riesgo fue ajustada por edad, sexo y el índice de comorbilidad de Charlson.

De 7 951 972 enrolados en la cobertura, el 0,46% tenía alto riesgo de EI; el 7,09% riesgo moderado, y el resto riesgo bajo o desconocido. En total, 3 774 personas (475 casos por millón) fueron internadas por EI; un 34,2% con riesgo alto de EI, un 22% con riesgo moderado y un 43,8% con riesgo bajo/desconocido. La incidencia ajustada de EI en los 30 días posteriores a un procedimiento odontológico fue de 467,6; 24,2 y 3,8 por millón de personas respectivamente. En los pacientes de alto riesgo de EI, y tomando como referencia los procedimientos no invasivos, en forma global los procedimientos intermedios o los PDI no implicaron aumento significativo del riesgo de EI; pero específicamente las extracciones (OR 9,22) y los procedimientos quirúrgicos (OR 20,18) marcaron situaciones de alto riesgo. En los pacientes de riesgo moderado de EI, y tomando como referencia los procedimientos no invasivos, los procedimientos intermedios y los PDI no implicaron aumento significativo del riesgo de EI; pero de nuevo las extracciones (OR 3,25) se asociaron a exceso de riesgo. Y entre los pacientes con riesgo bajo/desconocido se repitió la situación: en general, los procedimientos intermedios o los PDI no marcaron significativamente mayor respecto de los procedimientos no invasivos, pero las extracciones (OR 2,41) y los procedimientos quirúrgicos (OR 3,74) marcaron situaciones de riesgo significativo.

Se prescribió PA en el 32,6%, 9,5% y 2,9% de los PDI en los pacientes de alto, moderado y bajo riesgo de EI respectivamente. Los antibióticos más usados fueron amoxicilina 2 g (75% de los casos) y clindamicina 600 mg (en el 17%). La PA redujo significativamente la incidencia de EI en el caso de los PDI en pacientes de alto riesgo (OR 0,38, IC 95% 0,22-0,62), sobre todo en

las extracciones (OR 0,13) y en otros procedimientos quirúrgicos (OR 0,09). No hubo efecto de la PA en pacientes de menor riesgo, o en procedimientos intermedios o no invasivos.

En otro tipo de análisis, se consideraron específicamente los 3774 episodios de EI, y se evaluó la relación de los procedimientos odontológicos en el mes previo, con lo ocurrido en los 12 meses anteriores a ese mes. Se verificó una asociación significativa entre los PDI en los 30 días previos y la internación por EI (OR 2, IC 95% 1,59-2,52)

Este que presentamos es otro estudio observacional de enorme valor, que contribuye a sugerir conductas en una condición que difícilmente vaya a ser explorada en estudios aleatorizados. Un primer dato que remarcar: la clasificación de riesgo de EI funciona. En población de Medicare (> 65 años, o menores de esa edad, con discapacidad), menos del 0,5% tiene alto riesgo, pero genera una tercera parte del total de las EI hospitalizadas (más de 60 veces lo esperado bajo la hipótesis nula). Un 7% tiene riesgo moderado, y origina poco más del 20% de los casos (3 veces lo esperado); y del resto (más del 92%), de riesgo bajo o desconocido, proviene poco menos de la mitad de los casos (la mitad de los esperado si el riesgo fuera el mismo en las 3 categorías). Las extracciones y la cirugía oral implicaron aumento del riesgo de EI entre los pacientes de alto riesgo; si en forma global los PDI no mostraron asociación significativa con la incidencia de EI, ello se debió a que los procedimientos de limpieza profunda presentaron, inesperadamente, asociación negativa con dicha incidencia. Suponen los autores que los pacientes que se someten a limpieza dental profunda cumplen más estrictamente con la limpieza bucal, y ello puede disminuir el riesgo, mientras que en general las extracciones son procedimientos más imperiosos, con menos tiempo para tener la boca en condiciones de ser sometida a una intervención sin riesgo. Aún con menor riesgo en general, las extracciones en los pacientes de riesgo intermedio o bajo, y la cirugía en los de riesgo bajo implicaron exceso significativo de riesgo de EI. El empleo de PA fue bajo: fue en general del 3,7%, e incluso en los PDI en los pacientes de alto riesgo (la combinación más riesgosa), no alcanzó el 33%. Aún así, se confirmó el efecto beneficioso de la PA en este tipo de pacientes, lo cual soporta la recomendación de la AHA y la ESC. Numerosas limitaciones pueden citarse, las más importantes la falta de datos microbiológicos y el hecho de que la prescripción de PA se basa en datos administrativos: no puede afirmarse con certeza si cada vez que se indicó fue efectivamente administrada, y si cuando no se indicó algunos pacientes no accedieron a ella por otras vías (por ejemplo, porque tenían antibiótico en la casa, y recibieron una indicación verbal). Para el final, un dato que surge de una encuesta entre odontólogos en los EE. UU: el 63% entiende que son el clínico o el cardiólogo los que deben indicar la PA, no el odontólogo (tal vez por entender que son ellos quienes pueden definir el riesgo de EI de un paciente antes de un procedimiento odontológico); solo un 30% cree que

las condiciones y procedimientos que deben recibir PA están suficientemente claros. En la práctica cotidiana recibimos con frecuencia el pedido del odontólogo de decidir tipo y dosis de la PA; conocer los datos que anteceden contribuye sin duda a que dudemos y erremos menos a la hora de hacerlo.

Nueva demostración del efecto de las gliflozinas en los pacientes con insuficiencia renal: estudio EMPA-KIDNEY

Empa-Kidney Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>

Primero un poco de historia. En los últimos meses de 2020 conocimos el estudio DAPA CKD, que incluyó pacientes de al menos 18 años, con o sin diabetes, con un filtrado glomerular estimado entre 25 y 75 mL/min/1,73 m² y un índice albúmina creatinina urinaria (IACU) entre 200 mg/g y 5000 mg/g. Debían estar medicados con algún inhibidor de la enzima convertidora e angiotensina (IECA) o bloqueante de los receptores de angiotensina (BRA) en dosis máxima tolerada. Fueron excluidos los pacientes con diabetes tipo I, riñón poliquistico, insuficiencia cardíaca en CF IV, y aquellos con eventos vasculares o revascularización en los últimos 2 meses. Los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente y en forma doble ciego a dapagliflozina 10 mg día o placebo. El punto final primario fue un compuesto de: a) caída del filtrado glomerular estimado $\geq 50\%$; b) insuficiencia renal terminal (un filtrado < 15 mL/min/1,73 m² sostenido durante al menos 28 días, necesidad de diálisis por al menos 20 días o trasplante renal; c) muerte de origen cardiovascular o renal. Fueron puntos finales secundarios un punto final renal, compuesto por los ya citados, excepto la muerte cardiovascular; un compuesto de muerte cardiovascular o internación por insuficiencia cardíaca; y la muerte de cualquier causa. En febrero de 2017 se incluyó el primer paciente, y en marzo de 2020, cuando habían sido asignados aleatoriamente 4304 pacientes y habían acontecido 408 puntos finales (el 60% de los planeados) el estudio fue suspendido por ser notoria la superioridad de la rama dapagliflozina. La edad media de los pacientes fue 62 años, el 67% eran hombres. Un 67,5% padecía diabetes, el 10,9% insuficiencia cardíaca; la tensión arterial sistólica media fue 137 mmHg. El 97% estaba tratado con IECA o BRA. El filtrado glomerular estimado promedio era 43 mL/min/1,73 m², y la mediana de IACU 950 mg/g. La incidencia del punto final primario fue 9,2% en la rama dapagliflozina y 14,5% en la rama placebo (HR 0,61; IC 95% 0,51-0,72, p = 0,00000028). Hubo una reducción muy significativa de la caída del filtrado glomerular estimado $\geq 50\%$ (HR 0,53; IC 95% 0,42-0,67) y de la incidencia de insuficiencia renal terminal (HR 0,64; IC 95% 0,50-0,82), tanto por caída de la incidencia de filtrado

<15 mL/min/1,73 m² como por la necesidad de diálisis por al menos 20 d (HR 0,66; IC 95% 0,48-0,90). La media de caída de filtrado glomerular anual fue de 2,86 mL/min/1,73 m² en la rama dapagliflozina y 3,79 mL/min/1,73 m² en el placebo, una diferencia anual de 0,93 mL/min/1,73 m² (IC 95% 0,61-1,25 mL/min/1,73 m²). Hubo reducción importante del punto final renal (6,6% vs 11,3%, HR 0,56; IC 95% 0,45-0,68, p = 0,00000018); del compuesto de muerte cardiovascular e insuficiencia cardíaca (4,6% vs. 6,4%, HR 0,71; IC 95% 0,55-0,92, p = 0,0089) y de la muerte de todas las causas (4,7% vs. 6,8%, HR 0,69; IC 95% 0,53-0,88, p = 0,0035). En análisis de subgrupos no hubo diferencias de acuerdo con la edad, sexo, diabetes, filtrado glomerular o índice albúmina creatinina. La incidencia de eventos adversos serios fue menor en la rama dapagliflozina. También difirió la incidencia de hipoglucemia de significación (0,7% vs. 1,3%, p = 0,03).

Acabamos de conocer el estudio similar, correspondiente a la misma patología, con empagliflozina, el estudio EMPA-KIDNEY. Incluyó pacientes con filtrado glomerular entre 20 y <45 mL/min/1,73 m² con cualquier valor de IACU, o entre 45 y <90 mL/min/1,73 m², con IACU de al menos 200 mg/g. Los pacientes debían estar recibiendo IECA o BRA, pero podían ser incluidos si el médico de cabecera juzgaba que no serían tolerados. Hubo una fase de run in de hasta 15 semanas, en que los pacientes recibieron placebo y el tratamiento basal se consolidó. Tras al menos 6 semanas de run in se tomaron muestras de sangre y orina, y una vez que se juzgó que los pacientes estaban en condiciones, se los adjudicó aleatoriamente a empagliflozina en dosis de 10 mg o placebo. El punto final primario fue la aparición de progresión de la enfermedad renal o la muerte por causas cardiovasculares. Se definió como progresión de la enfermedad renal la enfermedad renal en etapa terminal (inicio de diálisis de mantenimiento o trasplante renal), una disminución sostenida en el filtrado a menos de 10 mL/min/1,73 m², una disminución sostenida en el filtrado glomerular de al menos el 40%, o la muerte de causa renal. Fueron puntos finales secundarios un compuesto de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca, la hospitalización de cualquier causa, la muerte de cualquier causa y un compuesto de enfermedad renal terminal y muerte de cualquier causa. Se definió que 1070 eventos del punto final primario darían un poder del 90% al estudio con p<0,05 a 2 colas para demostrar una reducción del 18% con empagliflozina. Se planteó que si al haber ocurrido 624 eventos se encontraba un HR con empagliflozina de 0,778 para el punto final primario (con p <0,0017) y el mismo HR para el punto final secundario de insuficiencia renal terminal y muerte de cualquier causa (con p<0,05), el estudio podría ser suspendido.

Entre febrero de 2019 y abril de 2021 fueron sometidos a screening 8544 pacientes; 8184 entraron a fase de pre randomización, y 6609 fueron efectivamente aleatorizados. Su edad media era 63,8 años, el 66,8%

eran hombres y el 46% tenía diabetes. El filtrado glomerular estimado promedio era 37,3 ± 15,5 mL/min/1,73 m², y la mediana de IACU 329 mg/g. El 85% estaba medicado con IECA o BRA. En marzo de 2022 el análisis interino demostró, con 624 eventos, que las dos condiciones citadas para interrumpir el estudio se habían cumplido. El seguimiento se completó en julio, con una mediana de 2 años. Al cabo del primer año de seguimiento el 90% de los pacientes de ambas ramas habían tomado más del 80% de los comprimidos adjudicados. En la última visita el 16,9% de la rama empagliflozina y el 19,4% de la rama placebo habían discontinuado el tratamiento.

El punto final primario ocurrió en el 13,1 % de la rama empagliflozina y el 16,9% de la rama placebo (HR 0,72; IC 95% 0,64-0,82; p <0,001). La tasa de la primera y posteriores hospitalizaciones por cualquier causa fue menor con empagliflozina (24,8 vs. 29,2 hospitalizaciones por 100 paciente-años; HR, 0,86; IC 95%, 0,78 -0,95; p = 0,003). Hubo reducción significativa de la progresión de la enfermedad renal (11,6% vs 15,2%, HR 0,71, IC 95 %, 0,62- 0,81). En cambio, no hubo disminución significativa del compuesto hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte de causa cardiovascular (4% vs 4,6%), de la muerte cardiovascular (1,8% vs. 2,1%) ni de la muerte por cualquier causa (4,5 % vs. 5,1 %).

Como en todos los estudios con empagliflozina en diferentes contextos se verificó una atenuación en la caída del filtrado glomerular con el empleo de la droga. Considerando la pendiente desde el inicio del estudio la diferencia anual fue de 0,75 mL/min/1,73m². Si se consideran los cambios a partir de los 2 meses de la randomización, y se descarta la caída inicial del filtrado glomerular por reducción de la hiperfiltración, la diferencia fue mayor: 1,37 mL/min/1,73m². Globalmente en la rama empagliflozina se verificó una reducción de peso de 900 g, de tensión arterial sistólica y diastólica de 2,6 y 0,5 mm Hg, y del IACU de un 19% respecto del placebo.

Ya habíamos verificado el efecto nefroprotector de las gliflozinas en los estudios en diabetes, y en el contexto de la insuficiencia cardíaca. Los resultados de EMPA-KIDNEY confirman los de DAPA-CKD acerca de su efecto beneficioso en la evolución de los pacientes con insuficiencia renal. Algunas diferencias entre ambos estudios merecen destacarse. La presencia de diabetes fue menor en EMPA-KIDNEY (46% vs 67% en DAPA-CKD). Ello coincidió con un IACU significativamente menor en EMPA-KIDNEY (329 mg/g vs 950 mg/g). En cambio, el filtrado glomerular promedio fue menor (37 vs 43 ml/min/1,73m²), y, de hecho, en DAPA-CKD solo un 14,5% tenía filtrado <30 mL/min/1,73m², frente a un 34,5% en EMPA-KIDNEY. Peor filtrado glomerular, pero menos albuminuria y diabetes en EMPA-KIDNEY... ¿qué cabía esperar respecto del pronóstico?

La incidencia anual del punto final compuesto de empeoramiento de la función renal, muerte renal y muerte cardiovascular fue, en las ramas placebo, de 7,5% en DAPA-CKD, y 8,9% anual en EMPA-KIDNEY.

En ambos casos la reducción fue significativa con la droga testada. La incidencia de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca fue 3% anual en DAPA-CKD (con reducción significativa de 29% anual con dapagliflozina) y 2,4% en EMPA-KIDNEY (sin efecto significativo de la empagliflozina); la de muerte cardiovascular 1,7% en DAPA-CKD y 1,06% en EMPA-KIDNEY (en ambos casos sin reducción significativa con las gliflozinas) y la muerte de todas las causas 3,1% en DAPA-CKD (con reducción significativa con dapagliflozina) y 2,6% en EMPA-KIDNEY (sin efecto significativo de la empagliflozina).

En resumen, los pacientes de EMPA-KIDNEY parecen haber tenido mayor incidencia de los puntos finales renales clínicos (tener en cuenta que la definición no fue similar en ambos estudios; en DAPA-CKD se consideró una caída persistente del filtrado glomerular al menos 50%, frente a 40% en EMPA-KIDNEY) pero ligeramente mejor pronóstico cardiovascular y global que los de DAPA-CKD. La reducción del punto final primario

con empagliflozina se dio fundamentalmente en los pacientes con IACU >300 mg/g; un 48% de los pacientes tenía valores por debajo. La albuminuria ha demostrado ser, en distintos metaanálisis, un predictor incluso más fuerte que el filtrado glomerular en el contexto de la insuficiencia renal. Es posible que la menor tasa de eventos cardiovasculares en EMPA-KIDNEY respecto de DAPA-CKD se vincule con un IACU claramente menor, y por ende con menor chance de demostrar un efecto significativo sobre la hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular, y la muerte de todas las causas. Informan los autores que un metaanálisis en plan de publicación, considerando los grandes estudios con gliflozinas en insuficiencia renal, confirma una reducción global del 23% para el compuesto de muerte cardiovascular o insuficiencia cardíaca y del 14% para la muerte cardiovascular. Ello parece cerrar el círculo acerca del efecto notable de esta familia de drogas en los pacientes con insuficiencia cardíaca, diabetes e insuficiencia renal.