

JORGE THIERER

¿Otro escenario más para el canto del cisne de la aspirina? Estudio TWILIGHT

Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-42. <http://doi.org/ggdq9p>

En el contexto del síndrome coronario agudo (SCA) y de la angioplastia coronaria (ATC) el empleo de doble antiagregación plaquetaria (DAP) con aspirina y un inhibidor P₂Y₁₂ ha demostrado, respecto de la monoterapia con aspirina reducir significativamente la incidencia de eventos isquémicos, a costa de mayor riesgo de sangrado. Diferentes estudios han evaluado esquemas diversos en cuanto a la duración de la DAP para lograr el balance óptimo de seguridad y eficacia entre ambos fenómenos. Tradicionalmente la suspensión de la DAP consiste en el abandono del inhibidor P₂Y₁₂, manteniendo la aspirina. En los últimos años el papel de este último agente ha sido puesto en tela de juicio, en lo que hace a su rol en la prevención primaria y secundaria. El estudio TWILIGHT plantea una vuelta de tuerca sobre la forma de implementar la suspensión de la DAP. ¿Qué tal si en vez de suspender el inhibidor P₂Y₁₂ se lo mantuviera y se suspendiera la aspirina?

TWILIGHT fue un estudio multicéntrico, aleatorizado. Incluyó pacientes sometidos a una ATC exitosa con colocación de por lo menos un stent liberador de droga. Los pacientes debían tener al menos un criterio clínico y uno angiográfico de alto riesgo de evento isquémico o sangrado. Entre los criterios clínicos se hallaban la edad ≥ 65 años, sexo femenino, diabetes, insuficiencia renal y troponina positiva. Entre los angiográficos se contaban la lesión de múltiples vasos, tronco de coronaria izquierda o proximal de la descendente anterior, lesión trombótica, lesión calcificada tratada con aterectomía o longitud del stent > 30 mm. Se excluyó a los pacientes con elevación del segmento ST, shock cardiogénico o con tratamiento anticoagulante oral. Se trató de pacientes en los que el médico tratante planeaba emplear DAP con aspirina y ticagrelor. Tras tres meses de tratamiento abierto con aspirina (80-100 mg diarios) y ticagrelor (90 mg cada 12 horas), de no haber presentado los pacientes accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM), revascularización o sangrado mayor, se los adjudicó aleatoriamente a recibir en los 12 meses siguientes aspirina o placebo en forma doble ciego, manteniendo en forma abierta el tratamiento con ticagrelor. El punto final primario del estudio fue la incidencia de sangrado BARC 2, 3 o 5.

Como sabemos la escala de sangrado BARC (Bleeding Academic Research Consortium) considera cinco grupos:

Tipo 0: Sin sangrado.

Tipo 1: Sangrado que no motiva la consulta del paciente, hospitalización o estudios

Tipo 2: Cualquier sangrado que no cumpla criterios de tipo 3, 4 o 5, pero con al menos uno de los siguientes: 1) requiere intervención médica no quirúrgica, 2) lleva a la hospitalización o 3) requiere evaluación inmediata.

Tipo 3: puede ser 3a (descenso de la hemoglobina de 3-5 g/dl o alguna transfusión), 3b (descenso de la hemoglobina ≥ 5 g/dl, sangrado que requiere compresión, intervención quirúrgica o taponamiento) o 3c (sangrado intraocular o intracraneal)

Tipo 4: Sangrado asociado con cirugía de revascularización coronaria

Tipo 5: Sangrado mortal. Puede ser 5a: Probable (sin confirmación pero con sospecha clínica), o 5b: Definitivo (confirmado por autopsia o imagen).

Respecto del punto final primario el estudio fue planteado como uno de superioridad. Asumiendo una tasa anual de sangrado BARC 2, 3 o 5 de 4,5% con la DAP, se consideró un tamaño de muestra de 8.200 pacientes para demostrar con poder del 80% y valor de $p < 0.05$ una reducción del 28% en la rama ticagrelor con placebo de aspirina. Fue punto final secundario un compuesto de muerte de cualquier causa, IAM no fatal o ACV no fatal. En este caso se consideró una hipótesis de no inferioridad. Asumiendo una incidencia anual de 8% con DAP, se consideró que 8.200 pacientes permitían, con poder de 80%, descartar un exceso de riesgo absoluto de 1,6% en la rama ticagrelor-placebo de aspirina, con p a una cola de 0.025.

Fueron enrolados en el estudio 9.006 pacientes, de los cuales 7.119 fueron efectivamente asignados en forma aleatoria 3 meses después de la ATC a DAP o ticagrelor con placebo de aspirina. La edad media fue de 65 años, el 23,8% eran mujeres, el 36,8% diabéticos. En casi el 65% de los casos la indicación de la ATC fue por SCA, en el resto predominantemente por angina estable. La adherencia al ticagrelor en el año de estudio fue similar en ambas ramas, en el orden del 86,5%. La incidencia anual del punto final primario (sangrado BARC 2, 3 o 5) fue 4% en la rama ticagrelor-placebo de aspirina frente a 7,1% en la rama DAP (HR 0,56; IC 95% 0,45-0,68, $p < 0.001$). La incidencia anual de sangrado BARC 3 o 5) fue 1% en la rama ticagrelor-placebo de aspirina frente a 2% en la rama DAP (HR 0,49; IC 95% 0,33-0,74, $p < 0.001$). La incidencia del punto final secundario se evaluó en análisis por protocolo en los 7.039 pacientes que recibieron la medicación y no desviaron del protocolo, y fue similar en ambos grupos, 3,9%, p NS. No hubo diferencias en la incidencia de muerte, IAM o trombosis del stent.

El estudio TWILIGHT parece señalar que el empleo

de aspirina podría acotarse significativamente tras la realización de una ATC. En el estudio abierto GLOBAL LEADERS un mes de DAP seguido de monoterapia por ticagrelor durante 23 meses no fue mejor que DAP convencional. Las diferencias con TWILIGHT pueden deberse a que la población de GLOBAL LEADERS incluyó a todos los pacientes y no solo a los de alto riesgo, a que el estudio era abierto y no doble ciego, a la forma de adjudicar los eventos, a la duración del seguimiento. Como limitaciones debe señalarse que los pacientes incluidos eran, en principio, de acuerdo con los criterios de inclusión, de alto riesgo de eventos, y en ellos se había planeado el uso de ticagrelor. Por ello las conclusiones no pueden extrapolarse a pacientes diferentes o al empleo de otro inhibidor P₂Y₁₂. Pero, por otra parte, pese al riesgo calculado, la incidencia de eventos isquémicos fue menor que la prevista, y no hubo poder suficiente para detectar aumento en la incidencia de ACV (0,5% con ticagrelor, 0,2% con DAP). Que se sangre menos con un solo antiagregante que con dos es lógico. ¿Son las conclusiones sobre la ausencia de exceso de riesgo de evento isquémico definitivas? Podemos discutirlo; con una incidencia similar de 3,9% en cada rama es difícil suponer una diferencia significativa con mayor cantidad de pacientes, pero, por otra parte, podría esgrimirse que tal vez en pacientes con mayor riesgo isquémico las conclusiones no serían las mismas. Es cierto sin embargo que, tras décadas de reinado en la prevención primaria y secundaria, el uso universal de aspirina parece ir perdiendo terreno.

Efecto del tratamiento antihipertensivo en casi 5 millones de pacientes. Estudio LEGEND HTN

Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, You SC, Chen R, Pratt N, et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. *Lancet* 2019 ;394:1816-26. <http://doi.org/ggbsxn>

En el tratamiento antihipertensivo las guías de práctica y consensos reconocen como drogas de primera elección a los diuréticos tiazídicos (DT), los inhibidores del sistema renina angiotensina (IECA), los bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) y los calcioantagonistas (CA). La evidencia sobre el empleo de estas drogas proviene de ensayos aleatorizados que son de larga data (la mayor parte anteriores al año 2000) y que testearon no clases sino agentes individuales. No contamos con evidencia reciente sobre la efectividad comparativa de estas drogas en el mundo real. En este sentido el estudio LEGEND HTN constituye un aporte notable. Se trata de un estudio observacional que consideró 9 bases de datos de grandes dimensiones, 6 administrativas y 3 de sistemas de registro electrónico de datos de salud, de 4 países (6 de Estados Unidos, 1 de Alemania, 1 de Japón y 1 de Corea del Sur). En cada caso se individualizó retrospectivamente a los nuevos usuarios de cada uno de los agentes terapéuticos citados

(pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial que comenzaran a emplear como monoterapia alguna de estas drogas, tras al menos 1 año de no haberlas utilizado). Fueron incluidos en total 4.893.591 pacientes, de los cuales el 48% fue nuevo usuario de IECA, 17% de DT, 16% de CA dihidropiridínicos, 15% de BRA y 3% de CA no dihidropiridínicos. El agente individual más empleado entre los IECA fue el lisinopril, entre los DT la hidroclorotiazida, entre los BRA el losartán, entre los CA dihidropiridínicos la amlodipina y entre los no dihidropiridínicos el diltiazem. La tensión arterial basal más elevada se vio entre los usuarios de DT (mediana de 142/88 mm Hg) y la más baja entre los usuarios de CA no dihidropiridínicos (mediana de 133/80 mm Hg). Los nuevos usuarios de IECA fueron, en comparación con los nuevos usuarios de DT más frecuentemente hombres, diabéticos, con enfermedad aterosclerótica y cardiopatía. Entre los nuevos usuarios de CA no dihidropiridínicos fue más frecuente la fibrilación auricular. El estudio planteó la comparación entre los distintos agentes terapéuticos de a pares, y su influencia sobre 9 puntos de efectividad, los más importantes, infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC): y 46 puntos de seguridad, considerando desde los efectos adversos más comunes hasta los más extraños. En cada base de datos se hizo la comparación entre los distintos agentes. Como lógicamente las características basales de los usuarios de cada tipo de droga eran diferentes, y eso puede influir en la evolución más allá del agente empleado, se generaron por puntaje de propensión cohortes de pacientes comparables (tomando en cuenta edad, comorbilidades y tratamiento cardiovascular y general) al contrastar cada par de agentes. Considerando entonces 5 clases de drogas, 10 comparaciones de a dos drogas cada una, 55 puntos finales entre los de efectividad y los de seguridad, y 9 bases de datos, se generaron más de 22.000 comparaciones entre cohortes apareadas por puntajes de propensión, que fueron posteriormente meta analizadas.

Los DT demostraron consistentemente asociarse a mejor evolución que los IECA, con reducción de IAM, ACV y HIC entre 16% y 17%, en todos los casos con $p = 0.01$. Tanto los DT como los IECA, los BRA y los CA dihidropiridínicos se asociaron a mejor evolución que los CA no dihidropiridínicos, con menor incidencia de IAM, ACV y HIC, con diferencias estadísticamente significativas en todos los casos. El resto de las comparaciones no arrojó diferencias. En lo que hace a la incidencia de efectos adversos, el nuevo uso de DT se vinculó con mayor riesgo de hipokalemia (con HR de 2,8 a 2,9 en la comparación con IECA y BRA, y de 1,8 a 1,9 en la comparación con los diversos CA) e hiponatremia, mientras que los IECA se asociaron a exceso de riesgo de angioedema, trastornos gastrointestinales y disfunción renal.

El estudio LEGEND HTN vuelve a poner en el centro de la discusión la diferencia entre estudios aleatorizados y observacionales. Por ejemplo, hasta el

momento conocíamos un meta análisis de 3 estudios aleatorizados que, con casi 30.000 pacientes no demostraba diferencia en la incidencia de IAM entre el empleo de DT o IECA. En este caso, con cifras cercanas a los 2.300.000 nuevos usuarios de IECA y 800.000 nuevos usuarios de DT, la diferencia a favor de los DT se hace evidente. Puede discutirse que no habiendo aleatorización ciertas diferencias basales no consideradas pueden ser las verdaderas responsables del fenómeno. De hecho, debe resaltarse que al ajustar por la tensión arterial basal en las bases en las que se dispuso del dato (y ese es quizás el punto que más debe lamentarse, la ausencia del valor de cifras tensionales en algunas de las bases administrativas), la relación de riesgo para IAM en la comparación citada pierde apenas la significación estadística, alcanzando un HR 0,85, IC 95% 0,70-1,03. Pero la gran cantidad de observaciones y la inclusión amplia y comprensiva de las covariables tenidas en cuenta a la hora de generar los puntajes de propensión hacen a las conclusiones de este estudio difíciles de rebatir. Sus resultados son una invitación a tener más en cuenta a los DT a la hora de seleccionar el tratamiento inicial de la hipertensión arterial, teniendo desde ya en cuenta el riesgo de alteraciones electrolíticas que deberán pesquisar periódicamente.

Un estudio en conglomerados demuestra la efectividad de una estrategia sencilla para tratar la hipertensión arterial. Estudio HOPE 4

Schwalm JD, McCreedy T, Lopez-Jaramillo P, Yusoff K, Attaran A, Lamelas P, et al. A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 ;394:1231-42. <http://doi.org/dg74>

Si bien disponemos de diversas opciones a la hora de elegir un tratamiento antihipertensivo, lo cierto es que menos del 20% de los hipertensos tienen su cuadro controlado. Diferentes barreras de toda índole (desde la conciencia de la importancia de diagnosticar y tratar la hipertensión, hasta factores culturales, socioeconómicos, de acceso) conspiran contra el objetivo de lograr cifras tensionales normales. Una realidad similar puede reconocerse respecto de la dislipemia. Los estudios aleatorizados están en general centrados en el impacto terapéutico de un agente en particular, y tradicionalmente la asignación aleatoria considera individuos. Existe un tipo particular de estudios aleatorizados, los que consideran *clusters* o conglomerados a la hora de asignar una intervención. En este caso se trata de grupos (centros hospitalarios, escuelas, unidades sanitarias, localidades) las que son asignadas aleatoriamente a recibir una intervención determinada que suele implicar una serie de acciones que se aplican a todos los integrantes del *cluster*.

El estudio HOPE 4 fue un estudio abierto que asignó aleatoriamente a comunidades urbanas y rurales de Colombia y Malasia al cuidado usual de

pacientes hipertensos versus una estrategia basada en el conocimiento de las barreras locales, la acción de trabajadores de la salud no médicos (TNM) respaldados por médicos, con provisión libre de medicación antihipertensiva y estatinas, y guías sencillas de tratamiento a las que se accedía en una *tablet*. Diferentes estrategias (desde la visita puerta a puerta hasta la realización de actos públicos) sirvieron para reclutar a los participantes. Los mismos debían tener al menos 50 años, con alguna de estas condiciones: una tensión arterial sistólica (TAS) promedio ≥ 160 mm Hg en una visita; o TAS promedio entre 140 y 159 mm Hg en una visita, con diagnóstico de hipertensión o tratamiento para la misma; o TAS promedio entre 140 y 159 mm Hg en dos visitas separadas por al menos un día; o TAS promedio ≥ 130 mm Hg en pacientes diabéticos. Las comunidades fueron asignadas aleatoriamente en relación 1:1, estratificando por país y por categoría de urbana o rural, a que los pacientes hipertensos de las mismas fueran adjudicados al tratamiento estándar, o a la estrategia citada. En ambos grupos fueron los TNM los encargados de diagnosticar y reclutar a los participantes, pero en el grupo control el tratamiento de la hipertensión fue el usual, mientras que en el grupo intervención se combinó la acción de los TNM guiados por algoritmos sencillos expuestos en la *tablet* para diagnosticar y sugerir el tratamiento luego prescripto por los médicos, con la provisión gratuita de píldoras que combinaban dos antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora con diuréticos o antagonistas cálcicos) y una estatina (10 mg de rosuvastatina o 20 mg de atorvastatina). A ello se sumaba la acción de un familiar o amigo que favorecía la adhesión a hábitos de vida saludable y el cumplimiento de las indicaciones. La estrategia se testeó durante 1 año y el punto final primario fue el cambio en el puntaje de Framingham de riesgo cardiovascular a 10 años al final de la intervención. Fueron puntos finales secundarios los cambios en los valores de TAS, colesterol, triglicéridos y glucemia.

Fueron incluidas 30 comunidades (15 de cada país) asignadas aleatoriamente 16 de ellas (con 727 pacientes) a la rama control y 14 (644 pacientes) a la rama intervención. La edad promedio de los pacientes fue de 65 años; el 69% era analfabeto o tenía educación primaria; solo un 4% era universitario. Más de la mitad de los incluidos eran mujeres, un 9% tabaquistas, un 36% diabéticos. La media de tensión arterial fue 151/85 mm Hg; la de colesterol de 208 mg/dl, la de colesterol LDL de 131 mg/dl. El 73,5% de los pacientes eran hipertensos ya conocidos, con mala respuesta a la medicación, el resto hipertensos diagnosticados en el contexto del estudio.

Al cabo de 1 año fue significativamente mayor la proporción de pacientes tomando 2 o más antihipertensivos (84% vs 65%) y una estatina (84% vs 38%) en la rama intervención. La reducción del puntaje de riesgo de Framingham fue de 6,4% en la rama control y 11,2% en la rama intervención ($p < 0.0001$). Hubo una reducción significativa de la tensión arterial sistólica

alcanzada a 12 meses de 11,4 mm Hg, de 17 mg/dl en el colesterol total y de 16 mg/dl en el colesterol LDL de la rama intervención respecto de la rama control.

Este estudio pragmático en conglomerados entrega varias enseñanzas. Demuestra que intervenciones centradas en la comunidad permiten una detección activa de pacientes hipertensos; que la intervención de trabajadores de la salud no médicos guiados por algoritmos sencillos y accesibles puede jugar un rol importante en el diagnóstico y tratamiento de la patología; que la administración de tratamiento combinado y económico puede repercutir más favorablemente sobre el control de factores de riesgo que la prescripción usual de la medicación, logrando mayor alcance y mejores resultados. No significa de ninguna manera dejar a los médicos fuera de la atención; de hecho, la actividad no médica consistió en el diagnóstico y la sugerencia, pero fue el médico el que rubricaba la indicación. Medidas sencillas, involucramiento de personal médico y no médico, aporte de los familiares, acceso a la medicación. Un mensaje para escuchar en los tiempos que corren.

Metformina y su efecto sobre la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda.

Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, Mordy I, Singh J, Gandiy S, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. *Eur Heart J* 2019;40:3409-17. <http://doi.org/dg9j>

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es una condición que afecta adversamente la evolución de los pacientes con o sin hipertensión arterial. Su presencia se ha asociado en diferentes publicaciones a exceso de riesgo de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, deterioro cognitivo y mortalidad. Entre los factores vinculados a su desarrollo se cuentan la hipertensión arterial, la obesidad y el incremento de la resistencia a la insulina. Entre las drogas que reducen dicha resistencia la metformina ocupa un lugar de privilegio. Estudios en animales de laboratorio y algunos estudios observacionales no aleatorizados han señalado la capacidad de la metformina para generar reducción de la masa ventricular izquierda. Acaba de publicarse un estudio aleatorizado que aporta nueva información en este sentido.

Incluyó 68 pacientes con enfermedad coronaria conocida, con pre diabetes o resistencia a la insulina incrementada y HVI. Se definió a HVI como un valor de masa ventricular (g) /altura^{1.7} (m) > percentil 95 para sexo y edad. Se entendió por resistencia a la insulina incrementada un valor en ayunas de (glucosa × insulina/25) > 2,7. Se definió como prediabetes un valor de hemoglobina glicosilada entre 5,7 y 6,4%. Los pacientes podían ser hipertensos, pero con valores actuales ≤ 140/85 mm Hg. Se evaluó la masa ventricular izquierda con resonancia magnética nuclear. Los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente en un esquema doble ciego a recibir metformina de liberación prolongada o placebo en dosis de 500 mg cada 12 horas durante dos semanas, y en caso de ser tolerada, a 1000 mg cada 12 horas hasta completar un año de tratamiento.

Los pacientes incluidos tenían una edad media de casi 65 años; el 79% eran pre diabéticos, un 70% tenía resistencia a la insulina incrementada y un 51% compartía ambas condiciones. El 70% de los pacientes estaba medicado con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 81% con betabloqueantes y 91% con estatinas. Al cabo de 1 año el grupo tratado con metformina experimentó, respecto del placebo una reducción de 1,37 g/m^{1.7} (p = 0.033), sin diferencias en volúmenes ventriculares o fracción de eyección del ventrículo izquierdo. El empleo de metformina se asoció además a una reducción significativa respecto del placebo de 9 mm en la tensión arterial sistólica, 3,6 kg de peso corporal, 6,4% del tejido adiposo subcutáneo, y un marcador de stress oxidativo.

En una época en la que el empleo de metformina en el tratamiento de la diabetes es discutido por la escasa evidencia de estudio aleatorizado que lo sustente, y en la que no está clara su indicación en etapas previas, este estudio viene a confirmar que en pacientes prediabéticos o con resistencia a la insulina incrementada la metformina ejerce una serie de efectos beneficiosos: reducción de peso, de tensión arterial y una discreta regresión de la HVI. Los mecanismos involucrados pueden pasar por el efecto sobre el peso y la presión arterial, por la reducción de la resistencia a la insulina, por el alivio del stress oxidativo y por efectos específicos sobre la síntesis proteica, la fibrosis, la apoptosis y la disponibilidad de óxido nítrico. Estudios con mayor número de pacientes y puntos finales clínicos podrá terminar de definir el rol de la metformina en estos pacientes.