

### ¿Debe extenderse el empleo del implante percutáneo de válvula aórtica a pacientes de menor riesgo quirúrgico? Estudio PARTNER 2

Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20. <http://doi.org/bff4>

El implante de válvula aórtica protésica transcáteter (TAVI) fue testado inicialmente en estudios aleatorizados en pacientes de riesgo quirúrgico alto *versus* el reemplazo quirúrgico y en pacientes juzgados inoperables *versus* el mejor tratamiento médico. En la vida real, su empleo en pacientes de riesgo quirúrgico intermedio ha crecido en forma sostenida. Sin embargo, no había hasta ahora un ensayo clínico que evaluara su rendimiento en este contexto.

El estudio PARTNER 2 incluyó pacientes con estenosis aórtica grave sintomática, con riesgo quirúrgico intermedio (puntaje STS entre 4% y 8%, lo cual equivale a cifras similares de mortalidad quirúrgica), que fueron asignados aleatoriamente a TAVI o cirugía. Si el paciente tenía un puntaje STS inferior a 4% pero condiciones no consideradas por el modelo que implicaran un riesgo intermedio, también podía ser incluido, al igual que si tenía enfermedad coronaria no compleja que requiriera revascularización. El sistema empleado para el TAVI fue el de segunda generación SAPIEN XT, que respecto del SAPIEN, de primera generación, presenta una serie de mejoras en el perfil hemodinámico y el procedimiento de colocación. Tras evaluarse las arterias periféricas de los pacientes se asignaron de acuerdo con sus características a una de dos rutas de acceso, transfemoral o transtorácica, y dentro de cada cohorte se procedió a agruparlos aleatoriamente en TAVI o cirugía en una relación 1:1. En el grupo asignado a implante transtorácico pudieron a su vez emplearse la vía transapical o transaórtica. El punto final primario fue un compuesto de muerte o accidente cerebrovascular (ACV) incapacitante, definido por un puntaje  $\geq 2$  en la escala de Rankin, en un seguimiento de 2 años. El análisis primario se hizo por intención de tratar, pero hubo además un análisis por tratamiento en el que fueron incluidos aquellos en los que el procedimiento al menos fue iniciado. Se consideró una tasa de eventos en ambas ramas del 30% a los 2 años; se buscó demostrar la no inferioridad del TAVI respecto de cirugía, con un margen correspondiente al extremo superior del IC 95% del RR de 1,20 (lo cual implica aceptar que el riesgo con TAVI podía ser hasta un 20% mayor que con cirugía).

Entre 2011 y 2013 se incorporaron 2.032 pacientes en 57 centros de los Estados Unidos y Canadá, el 76,3%

( $n = 1.550$ ) en la cohorte transfemoral y el 23,7% ( $n = 482$ ) en la transtorácica. De estos últimos, los 236 asignados a TAVI recibieron implante transapical en 174 casos y transaórtico en los 62 restantes. La media del puntaje STS fue 5,8%, y si bien la mayoría de los pacientes tenían entre 4% y 8%, un 6,7% tuvo un puntaje  $< 4\%$  y un 12% un puntaje  $> 8\%$ . La edad promedio fue de 81,6 años; el 54,5% eran de sexo masculino y el 67,8% tenían coronariopatía concomitante. La mortalidad periprocedimiento fue del 0,9%, sin diferencia significativa entre TAVI y cirugía. En el 2,2% de los pacientes del grupo TAVI hubo que colocar una segunda prótesis por insuficiencia aórtica moderada o grave y en el 3,9% fue necesario realizar angioplastia coronaria. Entre los pacientes quirúrgicos, en el 9,1% fue necesario realizar procedimientos adicionales, entre ellos, agrandamiento de la raíz aórtica o cirugía de las válvulas mitral o tricúspide, y en un 14,5% de los casos se realizó cirugía de revascularización.

A los 2 años no hubo diferencia en el punto final primario, con RR de 0,92 (IC 95% 0,77-1,09) en el análisis por intención de tratar y RR de 0,90 (IC 95% 0,75-1,08) en análisis por tratamiento real. Como vemos, el extremo superior del IC 95% en ninguno de ambos casos alcanzó el margen de no inferioridad de 1,20, por lo que se cumplió el supuesto de no inferioridad del TAVI respecto de cirugía ( $p < 0,01$  en ambos casos). Específicamente, en el grupo de acceso transfemoral hubo disminución del punto final primario respecto de cirugía, con HR de 0,79 en análisis por intención de tratar ( $p = 0,05$ ) y de 0,78 en análisis por tratamiento real ( $p = 0,04$ ).

La mortalidad a los 2 años fue del 16,7% con TAVI y del 18% con cirugía, y la incidencia de ACV incapacitante fue del 6,2% y 6,4%, respectivamente. La incidencia de eventos adversos difirió según el procedimiento: más complicaciones vasculares a los 30 días con TAVI (7,9% *vs.* 5%), menos sangrado grave (10,4% *vs.* 43,4%), lesión renal (1,3% *vs.* 3,1%) o fibrilación auricular (9,1% *vs.* 26,4%), en todos los casos con  $p < 0,01$ . No hubo diferencia significativa en la necesidad de marcapasos definitivo dentro de los 30 días (8,5% *vs.* 6,9%). El hallazgo ecocardiográfico de insuficiencia aórtica al menos leve fue significativamente mayor en la rama TAVI a los 30 días (22,5% de insuficiencia leve, 3,7% de insuficiencia moderada a grave) y a los 2 años. Como contrapartida, la mejoría del área valvular y del gradiente fue también mayor con TAVI que con cirugía. La mediana de duración de internación fue menor con TAVI: 6 *vs.* 9 días ( $p < 0,001$ ).

*El estudio PARTNER 1 ya había demostrado la no inferioridad del TAVI respecto de la cirugía en el tratamiento de la estenosis aórtica grave de riesgo qui-*

*rúrgico alto. Este estudio extiende el hallazgo a cuadros de menor riesgo (con mortalidad periprocedimiento y alejada claramente inferiores a las del estudio previo). La diferente incidencia de complicaciones según el procedimiento replica los hallazgos del PARTNER 1: más lesión vascular con el implante percutáneo, más sangrado y fibrilación auricular con la cirugía. No deja, sin embargo, de llamar la atención que se reporte sangrado grave en más del 40% de las cirugías, sin duda por ser la necesidad de transfusión uno de los componentes de la definición. El hallazgo de mejores resultados con el implante por vía transfemoral respecto de la cirugía es desafiante, en el límite de la significación (valor de  $p$  de justo 0,05), pero deberá confirmarse prospectivamente en futuros estudios.*

*Mientras tanto, algunas consideraciones pueden formularse. A medida que progresa la técnica es factible que se obtengan mejores resultados; de hecho, el sistema empleado en este estudio ya se ha reemplazado por otro, el SAPIEN 3. Emplear TAVI en pacientes de menor riesgo quirúrgico y por ende con menos enfermedad sistémica y vascular implica también mayor probabilidad de emplear vía transfemoral, donde tal vez, como vimos, logre ventaja. La menor duración de la internación es otro dato para tener en cuenta. Pero debemos ser cuidadosos. Faltan, por empezar, estudios con seguimiento adecuado para conocer durabilidad y necesidad de reintervención en un seguimiento prolongado. En este sentido, es claro que contamos con información clara con cirugía y, por razones obvias, no con TAVI. Faltan también estudios de costo-efectividad que justifiquen una indicación más liberal del procedimiento. La participación de equipos multidisciplinarios (heart teams) en la toma de decisiones parece la forma más adecuada de indicar en cada caso la mejor opción.*

### **Así crecieron la obesidad y la diabetes en los últimos 40 años en el mundo: resultados de dos grandes estudios colaborativos**

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. **Lancet 2016;387:1377-96. <http://doi.org/bd2d>**

La obesidad y la diabetes son factores de riesgo cardiovascular cada vez más extendidos, al punto de ser consideradas ambas entidades verdaderas epidemias. Es objetivo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) detener su crecimiento poblacional, de modo de tener en 2025 cifras de prevalencia similares a las de 2010. ¿Será esto posible? Dos estudios colaborativos de enormes proporciones recientemente publicados, llevados a cabo por el mismo grupo, NCD-RisC, nos permite conocer qué es lo que ha sucedido en los últimos 40 años, y cuáles son las expectativas sobre la evolución futura.

Respecto de la obesidad, consideraron 1.698 estudios poblacionales realizados entre 1975 y 2014 en los

que fuera posible determinar el índice de masa corporal (IMC, calculado como  $\text{kg/m}^2$ ) por haberse medido peso y altura de cada participante. En total se incluyeron 19,2 millones de personas (9,9 millones de hombres, 9,2 millones de mujeres) de 186 países, y merced a modelos estadísticos que consideran datos locales, ingresos, nivel socioeconómico, proporción de población urbana y consumo de alimentos se pudo estimar el IMC en 200 países y territorios.

En los hombres, el IMC medio aumentó de 21,7 en 1975 a 24,2 en 2014, con un incremento medio de 0,63 por década. En 2014, el menor IMC (21,4) correspondió a África central y el sudeste asiático, y el mayor (29,2) a Polinesia y Micronesia. La prevalencia de IMC bajo ( $< 18,5$ ) cayó del 13,8% en 1975 al 8,8% en 2014. En cambio, la prevalencia de obesidad ( $\text{IMC} > 30$ ) aumentó del 3,2% al 10,8%; en 2014, la prevalencia de obesidad mórbida fue del 0,64%. Se estimó para 2014 alrededor de 266 millones de hombres obesos, 58 millones de ellos con obesidad mórbida ( $\text{IMC} > 35$ ). En 1975, los cinco países con mayor prevalencia de hombres obesos eran Estados Unidos (el 22,5% de las cifras globales), Rusia, Alemania, Reino Unido y Francia. En 2014, China desplazó a Estados Unidos al segundo lugar, seguidos por Brasil, Rusia e India. La Argentina pasó del puesto 9 al 16, y en 2014 aporta el 1,4% de los hombres obesos del mundo. Los países con mayor proporción de hombres con IMC bajo no han variado: India, China, Indonesia, Bangladesh y Pakistán.

En las mujeres, el IMC medio aumentó de 22,1 en 1975 a 24,4 en 2014, con un incremento medio de 0,59 por década. En 2014, el menor IMC (21,8) correspondió al sudeste asiático, y el mayor (32,2) a Polinesia y Micronesia. La prevalencia de IMC bajo ( $< 18,5$ ) cayó del 14,6% en 1975 al 9,7% en 2014. En cambio, la prevalencia de obesidad aumentó del 6,4% al 14,9%; en 2014, la prevalencia de obesidad mórbida fue del 1,6%. Se estimó para 2014 alrededor de 375 millones de mujeres obesas, 126 millones de ellas con obesidad grave. En 1975, los cinco países con mayor prevalencia de mujeres obesas eran Rusia (el 17% de las cifras globales), Estados Unidos, Ucrania, Alemania e Italia. En 2014, los cinco países con mayor proporción de mujeres obesas son China, Estados Unidos, India, Rusia y Brasil. La Argentina no aparece entre los primeros 20 países. Los países con mayor proporción de mujeres con IMC bajo son los mismos citados en el caso de los hombres.

De mantenerse la tendencia actual, la probabilidad de alcanzar el objetivo de la OMS es menor del 10% para los hombres en 194 países y para las mujeres en 174. Es más, se estima para 2025 una prevalencia de obesidad del 18% en hombres y de algo más del 21% en mujeres.

Diferentes han sido las definiciones empleadas al tiempo de reportar la prevalencia de diabetes en distintos estudios poblacionales en las últimas décadas: desde el autorreporte, pasando por los valores de glucemia en ayunas (en general 126 mg/dl, pero antes 140 mg/dl)

hasta tomar en cuenta los resultados de la prueba oral de tolerancia a la glucosa o los valores de hemo-globina glicosilada, HbA1c. Ello no permite tener clara noción de la evolución temporal en la prevalencia de la enfermedad. El mismo grupo colaborativo autor del estudio que presentamos sobre obesidad llevó a cabo un estudio similar sobre diabetes. Tomó en cuenta estudios poblacionales llevados a cabo en todo el mundo que hubieran reportado la prevalencia de diabetes, publicados entre 1980 y 2014. Se definió la presencia de diabetes en base a un valor de glucemia en ayunas de 126 mg/dl. Mediante complejos procedimientos de regresión que tomaron en cuenta factores individuales y del medio, en aquellos estudios que hubieran empleado algún otro de los criterios citados (38% de los casos) se estableció la prevalencia esperada de acuerdo con el criterio seleccionado en esta revisión. Se ajustó en todos los casos la prevalencia por edad.

Se incluyeron 751 estudios con 4.372.000 participantes de 18 o más años de edad de 146 países. En base a datos regionales y de composición poblacional, se estimó la prevalencia esperada de diabetes en 54 países restantes sin datos concretos. La prevalencia ajustada de diabetes creció según la estimación en el mundo del 4,3% al 9% en los hombres y del 5% al 7,9% en las mujeres entre 1980 y 2014. Más de la mitad de los diabéticos del mundo viven en cinco países: China, India, Estados Unidos, Brasil e Indonesia. Países de ingresos bajos a medios como Egipto, Pakistán y México desplazaron a países europeos (Alemania, Italia, Reino Unido, Ucrania) de la lista de los primeros 10. Las cifras más bajas de prevalencia en 2014 tanto en hombres como en mujeres (menos del 5% para las mujeres, 5,8% para los hombres) se dieron en Europa noroccidental, y las más altas (encima del 20% para ambos sexos) en Polinesia y Micronesia. En ningún país hubo disminución de la prevalencia en el período estudiado; por el contrario, las cifras al menos se duplicaron en 120 países para los hombres y en 87 para las mujeres. De mantenerse las actuales tendencias, la prevalencia en 2025 será del 12,8% (IC 95% 8,3-19,6) para los hombres y del 10,4% (IC 95% 7,1- 15,1) para las mujeres; habrá en el mundo más de 700 millones de diabéticos. La probabilidad de lograr en el caso de la diabetes el objetivo de la OMS en 2025 es inferior al 1% para los hombres y para las mujeres es del 1%.

*Hemos asistido en las últimas cuatro décadas a un aumento explosivo en la prevalencia de obesidad y diabetes. Estos estudios colaborativos de gran complejidad y trascendencia tienen el enorme mérito de no basarse en datos de autorreporte, de dar un panorama universal de lo sucedido con ambas patologías y lo que nos espera de no modificarse las tendencias actuales y de ofrecer datos incluso de aquellos países donde escasean o no los hay. En esta línea, es difícil ya hablar de esfuerzos individuales para detener la epidemia. El crecimiento de la obesidad es un problema social, que tiene que ver con el acceso a una alimentación saludable, la disponibilidad de tiempo y espacio para hacer actividad física, el hacinamiento. Aunque algunos consideran*

*que no es el IMC la medida de obesidad más adecuada para hablar de pronóstico, las diferencias respecto de otras estimaciones sobre prevalencia en estudios epidemiológicos no son relevantes. En cuanto a la diabetes, su aumento notable en el mundo se puede atribuir a una serie de factores: envejecimiento de la población, crecimiento de la obesidad y el sedentarismo y factores alimentarios. No deja de ser notable que los países con más obesidad sean también los que tienen mayor proporción de diabetes; no deja de llamar la atención que en países con menor desarrollo económico se haya verificado un crecimiento más acelerado de la patología, sin duda de la mano de un estilo de vida menos sano y una alimentación más rica en grasas y harinas.*

**Final de partida para el aliskiren en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: Estudio ATMOSPHERE**  
McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, Dickstein K, Køber LV, Desai AS, et al; ATMOSPHERE Committees Investigators. Aliskiren, enalapril, or aliskiren and enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2016;**374**:1521-32. <http://doi.org/bjhh>

En el modelo de antagonizar/inhibir al sistema renina-angiotensina (SRA) en el contexto de la insuficiencia cardíaca (IC), los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) han demostrado por separado su capacidad de mejorar el pronóstico. La asociación de ambos ha mostrado resultados disímiles en diferentes estudios aleatorizados, pero podemos concluir que en el mejor de los casos se asocia con cierta reducción de la internación, a costa de una incidencia mayor de efectos adversos. El aliskiren (A) es un inhibidor directo de la renina que ofrece otra forma de modular los efectos de la activación del SRA.

El estudio ATMOSPHERE, internacional, aleatorizado, doble ciego y doble *dummy* (en una comparación entre dos drogas, los pacientes reciben una droga activa y placebo de la otra) planteó la comparación de A, enalapril (E) y la combinación de ambos (C) en el tratamiento de pacientes con IC crónica. Debían encontrarse en clase funcional II-IV, tener fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 35% o menor y valores de BNP  $\geq 150$  pg/ml o NT-proBNP  $\geq 600$  pg/ml, o, si habían estado internados por IC en el último año, valores  $\geq 100$  pg/ml o 400 pg/ml, respectivamente. Al momento de ser asignados a las diversas ramas, su tensión arterial sistólica debía ser  $\geq 90$  mm Hg, el filtrado glomerular  $\geq 35$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y la potasemia  $< 5,2$  mEq/L. Era condición de ingreso estar tratado con al menos 10 mg diarios de E o dosis equivalente de otro IECA. Los pacientes pasaron primero por una fase de *run-in* en que recibieron 5 mg cada 12 horas de E durante 1 a 4 semanas, y de ser bien tolerado, 10 mg cada 12 horas en las siguientes 2 a 4 semanas. De esta manera se definió un estrato de dosis baja y uno de dosis alta de E, con 10 o 20 mg diarios. En la segunda fase de *run-in*, los pacientes recibieron 150 mg

diarios de A en adición al E. De tolerar esta segunda droga, se asignaban en forma aleatoria a recibir E (en la dosis que hubieran tolerado) y placebo de A; A en dosis de 150 mg diarios y placebo de E; o la C de ambos (con 10 o 20 mg diarios de E según tolerancia). A las 2 semanas, la dosis de A fue aumentada a 300 mg diarios en las ramas correspondientes. El estudio testeó dos hipótesis: la superioridad o al menos no inferioridad de A respecto de E y la superioridad de la C sobre el E aislado. El punto final primario fue un compuesto de muerte cardiovascular o internación por insuficiencia cardíaca.

Entre marzo de 2009 y diciembre de 2013 se incluyeron 2.336 pacientes en la rama E y 2.340 pacientes en cada una de las otras ramas. Durante el desarrollo del estudio se conocieron los datos de otros dos ensayos con aliskiren que ya comentamos en esta sección: ALTITUDE (Rev Argent Cardiol 2013;81:91-4), específicamente en pacientes diabéticos, que debió ser suspendido por exceso de eventos adversos, y ASTRONAUT (Rev Argent Cardiol 2013;81:289-93), en pacientes incluidos a la salida de una internación por IC descompensada, con resultados neutros, por efectos aparentemente favorables en pacientes no diabéticos y, por el contrario, perjudiciales entre los diabéticos. Ello llevó a que los diabéticos debieran discontinuar el protocolo y sus datos fueran censurados al momento de la enmienda.

La edad promedio de los pacientes fue de poco más de 63 años y la FEVI media, apenas superior al 28%. En seguimiento mediano de 36 meses (46 en los no diabéticos, 24 en los diabéticos) no hubo diferencia en la incidencia del punto final primario: 12,4% anual en la rama E, 12,1% en la rama A y 11,7% en la rama C. No se pudo demostrar la superioridad de C sobre E ni la superioridad o no inferioridad de A respecto de E. La tasa de eventos fue uniformemente superior en los diabéticos, pero, pese a las hipótesis surgidas de los estudios previos, no hubo diferencia entre las ramas C y E en diabéticos o no diabéticos. Hipotensión, disfunción renal e hiperpotasemia fueron más frecuentes con la C que con E.

*Este estudio parece ser el canto del cisne para el aliskiren como droga individual, para la inhibición de la renina como una línea en la que merezca seguir ahondándose, y para la hipótesis de que asociar dos drogas en la inhibición del sistema-renina angiotensina es mejor que emplear una sola en dosis adecuadas. Por otra parte, el argumento de que los malos resultados obtenidos hasta ahora con el aliskiren se debían a su utilización en diabéticos queda rebatido por los datos de ATMOSPHERE: a diferencia de lo visto en ASTRONAUT (efecto de chance tal vez), no se evidenció un efecto diferente entre estos y los no diabéticos. Este triunfo para los IECA respecto de un eventual competidor llega, paradójicamente, cuando un nuevo compuesto de acción dual, sacubitril-valsartán, viene a discutir su primacía en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.*

### ¿Hacia falta más tiempo? Un seguimiento más prolongado del estudio STICH parece terminar con la ambigüedad de los resultados a 5 años

Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511-20. <http://doi.org/bjhm>

El estudio STICH, publicado en 2011, intentó responder si en pacientes con disfunción ventricular izquierda de etiología coronaria [fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 35%] la cirugía cardíaca era superior al tratamiento médico exclusivo. Comparó la revascularización aislada, la revascularización asociada con cirugía de reconstrucción ventricular y el tratamiento médico en pacientes con lechos adecuados, y en diferentes estratos según la factibilidad de llevar a cabo los diferentes tipos de cirugía.

En una de las ramas del estudio, 602 pacientes fueron asignados a tratamiento médico y 610 a tratamiento médico más cirugía de revascularización. La edad promedio fue de 60 años, la inmensa mayoría de los pacientes eran de sexo masculino, casi el 80% tenían infarto previo, un 40% eran diabéticos, un 37% de los pacientes se encontraban en insuficiencia cardíaca CF III-IV y el resto en CF I-II. La FEVI promedio fue del 28%; casi el 20% de los pacientes tenían insuficiencia mitral moderada a grave. De los pacientes aleatorizados a tratamiento médico, el 17% terminó siendo sometido a cirugía en el seguimiento, en una media de 142 días posaleatorización. De los pacientes del grupo cirugía, el 91% se operó y un 9% finalmente quedó en tratamiento médico.

La mediana de seguimiento fue de 56 meses. El punto final primario fue muerte de cualquier causa, y no hubo diferencia significativa entre tratamiento médico y cirugía de revascularización. La mortalidad fue del 41% con tratamiento médico, 36% con cirugía de revascularización, con reducción del riesgo del 14%, no significativa en el análisis por intención de tratar. Dentro de los 30 días de la cirugía, la mortalidad fue mayor en el grupo quirúrgico por los riesgos propios de la intervención. La muerte cardiovascular, punto final secundario, se redujo con cirugía del 33% al 28%, en el límite de la significación estadística.

Hubo otros dos análisis que hicieron los autores del trabajo. El primero fue un análisis por protocolo: consideró a los pacientes que fueron asignados a cirugía y que efectivamente fueron operados y a los pacientes asignados a tratamiento médico y que efectivamente quedaron en tratamiento médico. En este análisis, la cirugía de revascularización mejoró el pronóstico: el HR fue de 0,76, una reducción del riesgo del orden del 24%, con significación estadística. El otro análisis fue por tratamiento real. Consideró a los pacientes asignados a cirugía que efectivamente se operaron, sumándoles también los asignados a tratamiento médico que terminaron operándose, comparados con todos los que quedaron en tratamiento médico: los asignados a tra-

tamiento médico que quedaron en tratamiento médico, más los asignados a cirugía que pasaron a tratamiento médico. En este análisis por tratamiento real también hubo una diferencia claramente significativa a favor de la cirugía, con una reducción del 30% en la mortalidad.

La crítica que puede hacerse a estos dos análisis es que fueron *post hoc*, y por lo tanto deben ser vistos conservadoramente. En general, cuando se hace un estudio aleatorizado se entiende que el análisis válido es el análisis por intención de tratar, debiéndose comprender que compara estrategias: la estrategia de ofrecer cirugía *versus* la estrategia de ofrecer tratamiento médico.

Nos enteramos ahora que antes de que los resultados a los 5 años fueran reportados se decidió extender el seguimiento 5 años más. Los resultados de este seguimiento extendido (en un estudio al que denominan STICHES) son los que ahora conocemos. El seguimiento mediano fue de 9,8 años. En el análisis por intención de tratar, el punto final primario ocurrió en el 58,9% en la rama cirugía y en el 66,1% en la rama tratamiento médico (HR 0,84, IC 95% 0,73-0,93;  $p = 0,02$ ). La mediana de supervivencia fue de 7,7 años con cirugía y de 6,3 años con tratamiento médico. El número necesario a tratar fue de 14 para evitar una muerte. Hubo también reducción de la muerte cardiovascular y de un combinado de muerte o internación por insuficiencia cardíaca. Análisis por protocolo y por tratamiento real también fueron favorables a la cirugía.

*Los resultados del estudio STICH en su publicación inicial fueron para muchos decepcionantes o poco creíbles en cuanto a su validez externa: la tasa de inclusión de pacientes fue baja, se demoró mucho en poder reclutar la cantidad de pacientes que se buscaba y hubo que recurrir a una disminución en el número de pacientes y extensión del tiempo de seguimiento. Los pacientes incluidos en el estudio representaban solo una parte muy pequeña del total de los pacientes vistos en los centros, solo aquellos en los que efectivamente entendía el médico que era lo mismo un tratamiento que el otro. En muchos de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada esto no sucede, hay clara preferencia por un tratamiento determinado, considerando las características individuales de los pacientes, la presencia de comorbilidades, la calidad de los lechos, etc. Por otra parte, el cruce de pacientes de una rama a la otra influyó claramente en los resultados del estudio. Por ello, la cirugía de revascularización siguió pareciendo para muchos, cuando era factible, mejor opción que el tratamiento médico. Pero lo cierto es que el estudio aleatorizado en el análisis más puro, por intención de tratar, no coincidía con esta creencia.*

*La extensión del seguimiento a 10 años parece poner las cosas en el lugar que la mayoría suponía. Es cierto que no era ese el seguimiento inicialmente planeado, que de su prolongación pocos sabían, que dicha prolongación aparece como un intento de probar la hipótesis inicial (¿en cuántos otros estudios de intervención que concluyen con diferencias "casi significativas" no po-*

*dría plantearse la misma conducta?) y que las dudas respecto de la representatividad de la población incluida persisten. Ciertamente es también que estos pacientes fueron incluidos entre 2002 y 2007 y que algunas cosas han cambiado en la práctica quirúrgica y el tratamiento médico. Pero, creemos, con todas estas salvedades, podemos asumir que, de ser factible, en centros capacitados para operar a este tipo de pacientes (y en pacientes con expectativa de vida adecuada), la cirugía de revascularización asociada al tratamiento médico parece ofrecer mejor evolución que el tratamiento médico exclusivo.*

### **Prevención primaria con estatinas y antihipertensivos en pacientes de riesgo intermedio. Estudio HOPE 3**

Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009-20. <http://doi.org/bjht>

Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31. <http://doi.org/bjhw>

Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032-43. <http://doi.org/bjhw>

El tratamiento antihipertensivo y con estatinas ha demostrado en personas de riesgo alto de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares que reduce significativamente la incidencia de estos. Es menos claro el beneficio de la prevención primaria con estas drogas en personas de riesgo intermedio. A explorar esta hipótesis se consagró el estudio HOPE 3 (internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, factorial 2 × 2).

Se trató de un estudio que incorporó hombres de al menos 55 años y mujeres de al menos 65 años que tuvieran además por lo menos 1 factor de riesgo entre los siguientes: índice cintura-cadera elevado, tabaquismo corriente o reciente, colesterol HDL bajo, glucosa alterada en ayunas o intolerancia a la glucosa, diabetes temprana, hipertensión, antecedentes familiares de coronariopatía precoz o disfunción renal inicial. También pudieron ingresar mujeres de 60 años o más con al menos 2 de los factores de riesgo citados. Debían estar libres de enfermedad vascular clínicamente evidente, presentar un riesgo anual de eventos cardiovasculares de aproximadamente el 1%, y no tener indicación o contraindicación expresa para el uso de estatinas, candesartán o hidroclorotiazida. Si bien hubo mediciones de tensión arterial y valores de laboratorio al inicio del estudio, y en algunos durante el seguimiento, no se definieron valores específicos para decidir la inclusión o que fueran objetivo del tratamiento.

Los pacientes fueron sometidos inicialmente a una fase de *run-in* simple ciego de 4 semanas, en la que recibieron rosuvastatina 10 mg/día, candesartán 16 mg/día e hidroclorotiazida 12,5 mg/día. Los que mostraron buena adherencia (tomando  $\geq 80\%$  de las pastillas) y toleraron el tratamiento fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos: a) terapia combinada (TC, n = 3.180): tratamiento activo con las tres drogas citadas en las dosis mencionadas; b) rosuvastatina y placebo de las drogas antihipertensivas (R, n = 3.181); c) candesartán e hidroclorotiazida con placebo de rosuvastatina (CH, n = 3.176) y d) placebo de todas las drogas citadas (P, n = 3.168). El diseño factorial permitió establecer comparaciones específicas entre TC *vs.* P, el tratamiento con rosuvastatina (grupos TC y R) *vs.* placebo (grupos CH y P), y el tratamiento antihipertensivo (grupos TC y CH) *vs.* placebo (grupos R y P). Hubo dos puntos finales (PF) coprimarios: 1) un compuesto de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal o accidente cerebrovascular (ACV) no mortal; y 2) los anteriores más paro cardíaco resucitado, insuficiencia cardíaca o revascularización.

Con ligeras diferencias entre los cuatro grupos, la edad promedio fue algo superior a los 65 años, el 46% eran mujeres, aproximadamente un 38% hipertensos, un 6% diabéticos, un 13% con intolerancia a la glucosa, un 36% con HDL bajo, un 26% con historia familiar, un 28% tabaquistas o exabaquistas recientes y un 87% con índice cintura-cadera elevado. Poco más del 46% tenían 2 factores de riesgo y un 24%, 3 o más. El puntaje INTERHEART promedio era 14,5 (un puntaje entre 10 y 15 corresponde a riesgo intermedio). La tensión arterial sistólica (TAS) media fue de 138,1 mm Hg y el promedio de LDL colesterol, de 127,8 mg/dl.

El seguimiento promedio fue de 5,6 años. La tensión arterial sistólica cayó 6,2 mm Hg y la diastólica 3,2 mm Hg en los grupos con tratamiento antihipertensivo activo *versus* placebo; el colesterol LDL, 33,7 mg/dl en los grupos con rosuvastatina *vs.* placebo.

En la comparación entre los grupos que recibieron candesartán e hidroclorotiazida (CH y TC, n total = 6.356) *versus* placebo (R y P, n total = 6.349), los primeros presentaron en el seguimiento valores menores de tensión arterial sistólica y diastólica, de  $6 \pm 13$  y  $3 \pm 8$  mm Hg, respectivamente. No hubo en el seguimiento diferencias en la incidencia del PF coprimario 1 (4,1% *vs.* 4,4%) ni del coprimario 2 (4,9% *vs.* 5,2%). Al llevarse a cabo un análisis preespecificado según terciles de TAS basal, se evidenció en el tercil superior (TAS > 143,5 mm Hg, con una media de 154 mm Hg) una reducción significativa del PF coprimario 1 (4,8% *vs.* 6,5%, HR 0,73, IC 95% 0,56-0,94) y del PF coprimario 2 (5,7% *vs.* 7,5%, HR 0,76, IC 95% 0,60-0,96). En cambio, en el tercil medio (TAS entre 131,6 y 143,5 mm Hg) no hubo diferencia en la incidencia de eventos con el tratamiento activo (HR 1,08 para el PF coprimario 1 y 1,02 para el PF coprimario 2) y en el tercil inferior (TAS < 131,6 mm Hg) se evidenció tendencia a aumento en la incidencia de eventos, sin

llegar a la significación estadística (HR 1,16 y 1,25 para los PF coprimarios 1 y 2, respectivamente).

Si bien la incidencia de hipotensión y mareos que llevó a la suspensión fue mayor en los que tuvieron tratamiento activo (3,4% *vs.* 2%), finalmente la tasa de discontinuación fue similar en ambos grupos, rondando el 25%, y no hubo diferencia en la incidencia de disfunción renal o hiperpotasemia.

En la comparación entre los grupos que recibieron rosuvastatina (TC y R, n total = 6.361) *versus* placebo (CH y P, n total = 6.344), los primeros presentaron en el seguimiento valores menores de colesterol LDL, triglicéridos y proteína C reactiva (descensos de 34,6 mg/dl, 21,2 mg/dl y 0,19 mg/L, respectivamente). La incidencia del PF coprimario 1 fue del 3,7% y 4,8%, respectivamente (HR 0,76, IC 95% 0,64-0,91; p = 0,002), lo cual implica un número necesario a tratar (NNT) de 91 para prevenir un evento. La incidencia del PF coprimario 2 fue del 4,4% y 5,7%, respectivamente (HR 0,75, IC 95% 0,64-0,88; p < 0,001), con un NNT de 73 para prevenir un evento. No hubo reducción significativa de la muerte de origen cardiovascular (2,4% *vs.* 2,7%, HR 0,89, IC 95% 0,72-1,11), pero sí del IAM mortal o no mortal (0,7% *vs.* 1,1%, HR 0,55, IC 95% 0,32-0,93) y del ACV mortal o no mortal (1,1% *vs.* 1,6%, HR 0,70, IC 95% 0,52-0,95). También fue menor la necesidad de revascularización en el seguimiento (0,9% *vs.* 1,3%, HR 0,68, IC 95% 0,48-0,95). No hubo diferencia en la mortalidad total ni en la incidencia de diabetes (alrededor del 4% en ambos grupos). Entre los pacientes tratados con rosuvastatina hubo solo 1 caso de rabdomiólisis y 1 de miopatía. Hubo sí con la estatina mayor incidencia de cirugía de cataratas (3,8% *vs.* 3,1%; p = 0,02).

Finalmente, en la comparación de los grupos TC *versus* P, la incidencia del PF coprimario 1 fue del 3,6% y 5%, respectivamente (HR 0,71, IC 95% 0,56-0,90; p = 0,005), lo cual implica un NNT de 72 para prevenir un evento. La incidencia del PF coprimario 2 fue del 4,3% y 5,9%, respectivamente (HR 0,72, IC 95% 0,57-0,89; p = 0,003), lo cual implica un NNT de 63 para prevenir un evento. No hubo reducción significativa de la muerte de origen cardiovascular (2,4% *vs.* 2,9%, HR 0,82, IC 95% 0,60-1,11), pero sí del IAM mortal o no mortal (0,7% *vs.* 1,2% HR 0,55, IC 95% 0,32-0,93) y del ACV mortal o no mortal (1% *vs.* 1,7%, HR 0,56, IC 95% 0,32-0,93). También fue menor con TC la necesidad de revascularización en el seguimiento (0,8% *vs.* 1,4%, HR 0,59, IC 95% 0,37-0,95).

En un análisis *post hoc* en que la TAS basal fue dividida en terciles se evidenció que la TC se asoció con un efecto más marcado para el PF coprimario 1 en el tercil superior (TAS > 143,5 mm Hg, HR 0,59, IC 95% 0,40-0,85) que en los dos terciles inferiores (HR 0,82, IC 95% 0,59-1,12). Si bien la incidencia de debilidad muscular y mareos fue mayor con TC que con P (exceso de 0,9% y 2,2%, respectivamente), la tasa de discontinuación permanente fue similar en ambos grupos: 26,3% *versus* 28,8%, respectivamente. No

hubo diferencias en la incidencia de diabetes, cáncer, disfunción renal o hepática.

*El estudio HOPE 3 exploró el efecto de emplear en prevención primaria estatinas y drogas antihipertensivas en base a un riesgo calculado de eventos cardiovasculares del 1% anual, 10% a 10 años. Es interesante señalar que valores de colesterol LDL o TAS no fueron criterio de ingreso ni objetivo del estudio. En este sentido, HOPE 3 planteó un esquema basado en criterios clínicos (edad y factores de riesgo), que impresiona destinado a favorecer la indicación de tratamiento y seguimiento de los pacientes. Tal vez por eso también las dosis testeadas de cada uno de los agentes terapéuticos fueron dosis no elevadas.*

*En cuanto al uso de estatinas, la guía ACC/AHA de 2014 las recomienda en prevención primaria en pacientes no diabéticos, de 40 a 75 años, con LDL de 70-189 mg/dl, con un riesgo calculado de eventos del 7,5% a 10 años. Los resultados del estudio confirman lo certero de la indicación, al demostrar una reducción significativa de eventos. Si bien la disminución del PF coprimario 1 es de solo el 1,1% en 5 años y medio (2 eventos por cada 1.000 pacientes por año, sin reducción de la mortalidad cardiovascular), el esquema sencillo de administración, la falta de necesidad de controles de laboratorio, la muy baja incidencia de eventos adversos serios y el beneficio proyectado cuando se piensa en términos de salud pública son todos factores que juegan a favor de la indicación.*

*Distinto es el caso del tratamiento antihipertensivo. Es siempre desafiante la idea de emplearlo independientemente de la TAS basal. No recordamos guía que haya planteado su uso en normotensos. Y de hecho, el análisis por terciles de TAS basal señala beneficio en los hipertensos (TAS > 143 mm Hg) y tendencia al daño en los que tienen TAS normal. Vale la pena señalar que en el estudio SPRINT, que comentamos en esta sección (Rev Argent Cardiol 2016;84:102-8), la TAS media fue apenas superior a la de HOPE 3 (139,7 vs. 138,1 mm Hg), pero los pacientes tenían un riesgo de eventos a los 10 años mayor (de hecho, con tratamiento estándar la tasa anual de eventos fue superior al 2%). En este contexto, un tratamiento intensivo fue claramente ventajoso. ¿Hubieran sido iguales los resultados en HOPE 3 en pacientes con riesgo menor? ¿O la incidencia de más eventos adversos hubiera diluido la presunta ventaja?*

*Por último, algunos han visto en este estudio, por el empleo combinado de tres drogas en dosis fijas, la sencillez de indicación y seguimiento y la falta de determinaciones complejas o costosas, un argumento para el uso de una polypill. Entendemos que no es así. Las drogas fueron administradas por separado, lo cual permitió que un porcentaje pequeño de los pacientes asignados a TC tomaran en el seguimiento alguna de ellas y no otras. Por otra parte, los resultados presentados pueden justificar el uso de estatinas en todos los pacientes, pero de antihipertensivos solo en los hipertensos.*