

JORGE THIERER

¿Hay lugar para el tratamiento específico de la inflamación en la enfermedad cardiovascular? Estudio CANTOS

Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31. <http://doi.org/gbzv7g>

El tratamiento farmacológico destinado a enlentecer el proceso aterosclerótico apunta fundamentalmente a reducir los valores de colesterol plasmático. Sin embargo, sabemos que la compleja fisiopatología de la aterosclerosis no descansa exclusivamente en los niveles lipídicos. La activación inflamatoria, expresada por ejemplo por la elevación de los valores de proteína C reactiva (PCR) o interleuquina 6 (IL6), juega un papel fundamental en la progresión de la enfermedad. Las estatinas suman a su capacidad de reducir los niveles de colesterol la de atenuar la inflamación, pero ha sido motivo de debate si este efecto desempeña una función independiente del hipolipemiente en la capacidad para disminuir los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Hasta ahora no ha habido evidencia franca de que la reducción de la inflamación sin disminución asociada del colesterol se traduzca en mejoría pronóstica. El canakinumab (Can) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL 1 β (que dispara la vía inflamatoria de la IL 6). El empleo del Can se asocia con reducción de la PCR y la IL 6 sin modificar los valores de colesterol. Se ha aprobado su uso para tratar enfermedades reumatológicas.

El estudio CANTOS, recientemente publicado, exploró los efectos del Can en pacientes coronarios, con antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM), estables con tratamiento médico intensivo, pese lo cual tenían un valor de PCR \geq 2 mg/l, bajo la hipótesis de que sería capaz de mejorar el pronóstico cardiovascular. Se excluyó a pacientes con infección crónica o recurrente, tuberculosis, portadores de VIH, cáncer (excepto el basocelular de piel) o que estuvieran recibiendo tratamiento con algún otro agente antiinflamatorio. Se planteó inicialmente la comparación de placebo vs. tratamiento activo con dosis de 150 mg o 300 mg. Se incluyó posteriormente una rama de 50 mg. Para las dosis de 50 y 150 mg el esquema de administración fue la inyección subcutánea cada 3 meses; en el caso de la dosis de 300 mg las dos primeras inyecciones estuvieron separadas por solo dos semanas, y luego se continuó con un esquema cada 3 meses. El punto final primario (PFP) fue un compuesto de muerte cardiovascular, IAM no fatal y accidente cerebrovascular no fatal. Un punto secundario incluyó los componentes del primario más

la internación por angina inestable que llevara a un procedimiento de revascularización; otros fueron la incidencia de diabetes y la muerte por cualquier causa. Se planteó la adjudicación a placebo o cada una de las 3 dosis en relación 1,5:1:1. Se supuso una incidencia total de eventos de 1400 para el punto final primario; y se estima un poder del 90% para detectar una reducción del 20% para alguna de las dosis respecto del placebo, se planteó un total de 17.200 pacientes seguidos durante 5 años. Dificultades para reclutar esa cantidad llevaron luego el número requerido a 10.000 pacientes y se extendió 1 año el seguimiento. Como cada una de las ramas sería comparada con el placebo se planteó un valor necesario de p de 0,01058 para establecer la superioridad de la dosis de 300 mg respecto del placebo, y un valor de 0,02115 para las otras dos dosis. Se estableció que solo si se demostraba superioridad para el PFP podría explorarse para la dosis correspondiente el efecto sobre los puntos secundarios.

Los pacientes fueron enrolados entre 2011 y 2014, y el seguimiento concluyó en junio de 2017. Fueron incluidos 10.061 pacientes, con edad media de 61 años, el 25,7% mujeres y el 40% diabéticos. Casi el 67% habían sido sometidos a angioplastia coronaria, y un 14% a cirugía de revascularización. La mediana de PCR fue 4,2 mg/l, y la de colesterol LDL de 82,4 mg/dl. Eran pacientes muy bien tratados, con cifras superiores al 90% para el empleo de antiagregantes, hipolipemiantes y drogas antiisquémicas. A 48 meses el uso de Can se asoció a una reducción significativa de la PCR respecto del placebo, del orden de 26%, 37% y 41% adicional para las dosis de 50 mg, 150 mg y 300 mg, respectivamente. No hubo en cambio reducción de los valores de colesterol LDL. La tasa de abandono fue similar para Can y placebo, y rondó el 18%. En un seguimiento mediano de 3,7 años, la incidencia del PFP fue 4,5% anual en la rama placebo; 4,11% anual con la dosis de 50 mg (p NS respecto de placebo); 3,86% anual con la dosis de 150 mg (HR 0,85, p = 0,02075) y 3,9% anual para la de 300 mg (HR 0,86, p = 0,0314). Si bien se verificó una tendencia a la reducción de eventos con dosis crecientes de Can, de acuerdo con las reglas establecidas a priori sobre el valor de p necesario, se entendió que la diferencia era significativa para la dosis de 150 mg, pero no para la de 300 mg. Por ello, se analizó el PF secundario solo para la dosis de 150 mg y la diferencia fue significativa respecto del placebo. No hubo con ninguna dosis reducción de la mortalidad cardiovascular o la total. La diferencia entre Can en la dosis de 150 mg y el placebo radicó fundamentalmente en la menor incidencia anual de IAM (1,9% vs. 2,4%, p = 0,005) y de hospitalización por angina inestable que llevara a revascularización (0,44% vs. 0,69%, p = 0,02). Hubo,

como era de esperar, mayor incidencia de trombocitopenia y neutropenia con Can, y fue algo mayor la incidencia de muerte debida a infección o sepsis (0,31% vs. 0,18% anual), pero fue menor la incidencia de gota, osteoartritis y muerte debida a cáncer, especialmente cáncer de pulmón.

La interleuquina 1 β promueve la aceleración del proceso aterosclerótico por diferentes mecanismos: es procoagulante, induce la adhesión de monocitos y leucocitos a las células endoteliales y el crecimiento del músculo liso vascular. Diferentes estímulos (hipoxia tisular, cristales de colesterol, alteración del flujo) llevan a su vez a un aumento en los niveles de esta interleuquina, que a su vez estimula la vía de la interleuquina 6, fuertemente vinculada en estudios observacionales con fenómenos aterotrombóticos. No había habido hasta ahora, sin embargo, evidencia de que una intervención específicamente antiinflamatoria pudiera mejorar la suerte de pacientes coronarios conocidos. En este sentido el estudio CANTOS es de extremo interés desde el punto de vista fisiopatológico: demuestra por primera vez que antagonizar la inflamación en pacientes adecuadamente tratados según los estándares, pero con actividad inflamatoria persistente (PCR elevada) genera una mejoría pronóstica adicional. Recordemos que la tasa de eventos mayores fue de más del 20% a 5 años en la rama placebo.

Sin embargo, algunos reparos pueden formularse. La reducción de eventos mayores fue de poco más de 3 por cada 100 pacientes tratados en seguimiento a 5 años y consistió en disminución de síndromes coronarios, no de ACV ni de mortalidad. Podemos preguntarnos si una reducción más intensiva de los valores de LDL no hubiera logrado resultados similares. De hecho en el estudio FOURIER el empleo de evolocumab redujo un punto final similar al primario de CANTOS en 1,5 eventos por cada 100 pacientes en seguimiento medio de 26 meses: la mitad de eventos en casi la mitad de tiempo. ¿En presencia de una fuerte disminución de los niveles de LDL se mantendrá el efecto beneficioso de antagonizar la inflamación? Y otras dos preguntas: ¿es la vía de la interleuquina 1 β la que debe ser antagonizada, o habrá otras más relevantes? ¿Es esta una intervención costo-efectiva? Pareciera en principio difícil poder sostenerlo. El costo de Can es muy elevado para cualquier sistema de salud que se plantee su uso habitual en una patología tan extendida como la cardiovascular. Por eso, más que ver en el estudio una indicación de tratamiento, reconocemos en él un avance notable en la comprensión de la enfermedad y sus mecanismos, y un estímulo para la investigación dirigida a vincular pragmáticamente la fisiopatología con la evolución de los pacientes.

Los anticoagulantes de acción directa golpean a la puerta de la prevención cardiovascular. Estudio COMPASS

Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with

or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30. <http://doi.org/gb4c98>

El empleo de antitrombóticos es parte esencial del tratamiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular. En el ámbito de la prevención secundaria, la aspirina ha demostrado reducción de los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, y de la mortalidad de dicho origen. El empleo de un inhibidor P2Y12 asociado a aspirina ha demostrado resultados dispares respecto de aspirina sola: en el estudio CHARISMA la asociación aspirina clopidogrel no fue mejor que aspirina para reducir un punto final primario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV); en el estudio PEGASUS la asociación aspirina ticagrelor fue superior a la aspirina para reducir ese punto final, pero sin efecto claro sobre la mortalidad, y con exceso de episodios de sangrado. Respecto del tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K, su asociación con aspirina ha evidenciado un exceso de riesgo de sangrado cerebral, razón por la cual no se recomienda para prevención secundaria en pacientes con enfermedad vascular. Más recientemente, el estudio ATLAS-TIMI 51 demostró que el empleo de un anticoagulante oral de acción directa, el rivaroxaban, asociado a la aspirina en pacientes después de un síndrome coronario agudo en dosis de 2,5 o 5 mg cada 12 horas, se traducía en disminución de la incidencia de eventos mayores, y que incluso la dosis de 2,5 mg cada 12 horas reducía la mortalidad cardiovascular.

Conocemos ahora los resultados del estudio COMPASS, que intentó responder a la pregunta de si la utilización de rivaroxaban en pacientes estables con enfermedad coronaria o vascular periférica es capaz de mejorar el pronóstico respecto del tratamiento convencional. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y doble *dummy*, con un diseño factorial 3 \times 2, en el que se testearon dos comparaciones: por un lado el empleo de rivaroxaban solo o asociado con aspirina vs. aspirina, y, por el otro, el uso de pantoprazol vs. placebo. Los resultados que conocemos son los de la primera comparación.

Fueron incluidos en 602 centros de 33 países pacientes estables, con enfermedad coronaria, vascular periférica o ambas. En el caso de los pacientes coronarios, si eran menores de 65 años debían tener adicionalmente compromiso de otros dos lechos vasculares, o dos factores de riesgo para eventos cardiovasculares (tabaquismo, diabetes, disfunción renal, insuficiencia cardíaca, o un ACV lacunar de más de 1 mes). Se excluyó a pacientes con alto riesgo de sangrado, antecedente de ACV hemorrágico, doble antiagregación, empleo de anticoagulantes, o filtrado glomerular < 15 ml/min. Los pacientes elegibles fueron incluidos inicialmente en una fase de *run in* con aspirina y placebo de rivaroxaban, para verificar si serían capaces de adherir al esquema de tratamiento. Solo quedaron fuera del *run in* los pacientes entre 4 y 14 días poscirugía de

revascularización miocárdica, en los que se considera que el riesgo de evento trombotico inicial es alto y no se quiso perder tiempo antes de la aleatorización. Los pacientes de este subgrupo y todos aquellos que pasaron el *run in* fueron adjudicados aleatoriamente a 3 ramas: rivaroxaban 2,5 mg cada 12 horas y aspirina 100 mg diarios; rivaroxaban 5 mg cada 12 horas y placebo de aspirina; aspirina 100 mg día y placebo de rivaroxaban 2 veces por día. El punto final primario de eficacia fue un compuesto de muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal. El punto final primario de seguridad se centró en el sangrado, y consideró el sangrado fatal, el sangrado sintomático en un órgano crítico, el sangrado perioperatorio que requiriera reoperación, y el que llevara a hospitalización. Considerando una incidencia de eventos de 3,3% anual en la rama con aspirina y placebo de rivaroxaban, un descenso esperado del 20% en cada una de las otras dos ramas, un poder del 90% y un valor de p de 0,05 a 2 colas, se estimó un tamaño de muestra de 27.400 pacientes. Se establecieron reglas para detener el estudio si al acontecer el 50% y el 75% de los eventos previstos había claras diferencias a favor de una rama respecto del control.

Entre 2013 y 2016 fueron incluidos 27.395 pacientes. Su edad media era 68 años, y el 22% eran mujeres. Poco más del 90% tenía enfermedad coronaria y un 27% enfermedad vascular periférica. El 90% estaba medicado con estatinas, un 70% con betabloqueantes y otro tanto con inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina. Cuando se alcanzó el 50% de los eventos y se llevó a cabo el primer análisis interino, se decidió la interrupción del estudio, al demostrarse neta superioridad de la rama rivaroxaban-aspirina respecto de aspirina sola. La incidencia anual del punto final primario fue de 4,1% con aspirina y rivaroxaban 2,5 mg cada 12 horas vs. 5,4% con aspirina y placebo de rivaroxaban (HR 0,76, IC 95% 0,66-0,86, p < 0,0001). La incidencia de mortalidad de todas las causas fue 3,4% vs. 4,1% (p = 0,01). Con la doble terapia la incidencia de sangrado mayor fue más elevada: 3,1% vs. 1,9%, HR 1,7, IC 95% 1,4-2,05, p < 0,0001. El riesgo combinado de eventos isquémicos y de sangrado fue menor con la terapia doble: 4,7% vs. 5,9%, HR 0,80, IC 95% 0,70-0,91, p < 0,0001.

La comparación entre rivaroxaban en dosis de 5 mg cada 12 horas con placebo de aspirina, vs. aspirina y placebo de rivaroxaban no arrojó diferencia significativa para el punto final primario de eficacia, pero sí exceso de sangrado: 2,8% vs. 1,9% (HR 1,5, p < 0,0001).

Este estudio demuestra resultados en pacientes crónicos similares a los que el TIMI 51 había demostrado en agudos: que la asociación de anticoagulación con dosis bajas de rivaroxaban (2,5 mg cada 12 horas, la cuarta parte de la dosis recomendada en fibrilación auricular) y aspirina es capaz de mejorar sensiblemente el pronóstico, lo que incluye una reducción significativa de la muerte cardiovascular y de la mortalidad por todas las causas. No hay asociación de doble antiagregación que en este contexto haya logrado los mismos resultados.

Incluso un metaanálisis de prevención secundaria en más de 33.000 pacientes con IAM previo demostró que la doble antiagregación puede, respecto de la aspirina aislada, reducir la mortalidad cardiovascular, pero no la total.

Ahora bien, la suspensión anticipada del estudio, si bien de acuerdo con reglas previamente establecidas, puede exagerar el beneficio de la intervención. En términos absolutos la reducción del punto final primario fue similar al exceso de sangrado mayor (1,3 vs. 1,2 por cada 100 pacientes por año), pero la reducción de la mortalidad y el beneficio clínico neto argumentan a favor de la intervención. Sí es cierto que en el contexto de la medicina actual las cifras de ganancia en término de eventos suelen ser escasas, y que, por ello, el análisis de costo-efectividad es fundamental a la hora de decidir la introducción de una nueva droga en el arsenal terapéutico. Estudios preliminares sugieren que en países desarrollados la asociación sería costo-efectiva, sobre todo en pacientes con enfermedad vascular periférica. Una selección adecuada de los pacientes que busque aquellos subgrupos en los que se maximice el beneficio potencial y se minimice el riesgo de sangrado podría garantizar mejores resultados. Más datos del mundo real serán necesarios para terminar de definir el lugar de una intervención que luce al menos como promisoría.

Estudio DETO2X-AMI: La administración rutinaria de oxígeno suplementario no mejora el pronóstico en el contexto del infarto agudo de miocardio

Hofmann R, James SK, Jernberg T, Lindahl B, Erlinge D, Witt N et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2017;377:1240-9. <http://doi.org/gbvvpv>

La administración de oxígeno (O₂) a los pacientes en las primeras horas de un infarto agudo de miocardio (IAM) es una medida rutinaria, recomendada en general por las guías de práctica clínica. Subyace a ella la idea de limitar el área isquémica disminuyendo el tamaño del IAM. Es de resaltar que no hay, sin embargo, evidencia firme de la utilidad de esta práctica, incluso puesta en duda por un metaanálisis de la Colaboración Cochrane. Con el objeto de lograr mayores certezas sobre el particular y aprovechando el hecho de contar en Suecia con un registro nacional de síndromes coronarios agudos, el SWEDHEART, un grupo de investigadores del Instituto Karolinska diseñó un estudio aleatorizado abierto, DETO2X-AMI. Pacientes con sospecha de IAM dentro de las 6 horas del comienzo de los síntomas y con una saturación de oxígeno por oximetría de pulso \geq 90% fueron adjudicados aleatoriamente a recibir durante 6 a 12 horas oxígeno suplementario con flujo de 6 l/min a través de una máscara, o aire ambiente. Se excluyó a los pacientes con indicación clara de oxigenoterapia y a los que se hubieran presentado con paro cardiorrespiratorio. Si los pacientes habían recibido oxígeno por menos de 20 min, podía suspenderse su administración y luego de 10 min proceder a la aleatorización. El punto

final primario fue mortalidad de cualquier causa a 1 año y, entre los secundarios, se contaron mortalidad a 1 mes y reinternación por IAM o insuficiencia cardíaca. Se planteó una mortalidad esperada al año de 14,4% y una reducción del 20% en la rama oxigenoterapia.

Entre 2013 y 2015 fueron incluidos 6.629 pacientes, adjudicados en relación 1:1 a oxigenoterapia o aire ambiente. La edad mediana fue 68 años, el 69% eran hombres, y la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas a la aleatorización osciló entre 245 y 250 minutos. La mediana de saturación de O₂ en ambos grupos fue al inicio del estudio 97%; con oxigenoterapia llegó a 99% y permaneció igual en el grupo con aire ambiente. Completó el protocolo el 91% de los adjudicados a oxigenoterapia y el 97% del otro grupo. El diagnóstico definitivo fue IAM en el 75,6% de los pacientes; angina, en el 5,6%; otra cardiopatía, en el 7,7%; enfermedad respiratoria, en el 0,5%; dolor inusual, en el 7,4%; y patología no cardiovascular, en el 3,2% restante. Un 4,8% de los pacientes debió recibir aporte suplementario de O₂ por hipoxemia de diferentes causas, el 1,7% de la rama oxigenoterapia y el 7,7% de la rama aire ambiente.

Al cabo de 1 año la mortalidad fue 5% con oxigenoterapia y 5,1% con aire ambiente. En aquellos que cumplieron íntegramente con el protocolo las cifras de mortalidad fueron 4,7% y 5,1%, respectivamente. La rehospitalización por IAM se dio en 3,8% y 3,3%. Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa.

¡Otro golpe a lo que era el tratamiento rutinario del IAM! Desde hace años asistimos, merced al resultado de estudios observacionales y metaanálisis, al derrocamiento del uso habitual en dicha patología de la lidocaína, la nifedipina, los opiáceos. Ahora un estudio aleatorizado sencillo, pragmático, basado en un registro (forma de generar estudios que aumenta notablemente la representatividad y validez externa) viene a cuestionar hasta al oxígeno. Y es que lo que parece indiscutible desde la fisiopatología o el sentido común (¿cómo no tratar de aumentar el aporte de oxígeno a un tejido que sufre la interrupción aguda de este?, ¿cómo no mantener adecuadamente oxigenado al paciente en un momento en que fracasa la bomba que justamente asegura la llegada de oxígeno a toda la economía corporal?) no encuentra finalmente asidero en los hechos puros y duros. El estudio DETO2X-AMI confirma lo que ya sugería un metaanálisis previo: la falta de utilidad de la intervención, que, por otra parte, y como mero consuelo, tampoco importa daño. Es cierto que un 24% de los pacientes no tenían finalmente IAM, pero los resultados de ambas ramas son tan similares que es prácticamente imposible suponer beneficio aun sin considerarlos. Sí es importante remarcar que por tratarse de un estudio aleatorizado, fueron incluidos solo aquellos en los que la administración de oxígeno suplementario no fue considerada esencial por los médicos tratantes: un 22% del total de los registrados en SWEDEHEART en el período citado. De hecho la

mortalidad de los pacientes contemporáneos al estudio que no fueron incluidos fue mayor que la de los incorporados. Es decir que no podemos recomendar de ahora en más la administración universal de oxígeno en el contexto del IAM. No debemos, tampoco, desestimar su uso si por el cuadro del paciente lo juzgamos necesario.

Antiagregación-anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y angioplastia coronaria: Cuando menos es más. Estudio RE-DUAL PCI

Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24. <http://doi.org/gch2h4>

En pacientes con fibrilación auricular (FA) el empleo de anticoagulación oral reduce significativamente el riesgo de eventos embólicos cerebrales y periféricos. En pacientes sometidos a angioplastia coronaria el empleo de doble antiagregación plaquetaria con aspirina y un inhibidor P2Y₁₂ reduce la incidencia de eventos mayores cardiovasculares y cerebrovasculares, así como de trombosis del *stent*. Corolario: en pacientes con fibrilación auricular a quienes se realiza una angioplastia coronaria, será necesario aplicar un triple esquema (TE) de tratamiento: anticoagulación oral y doble antiagregación. Pero el TE asocia también a un riesgo incrementado de sangrado. Este hecho ha llevado a investigar si la utilización de un doble esquema (DE) con un anticoagulante oral y un solo antiagregante plaquetario podrá preservar la capacidad protectora de eventos del TE, pero con riesgo disminuido de sangrado. El estudio WOEST comparó en pacientes con indicación de angioplastia que debían estar anticoagulados (casi un 70% con FA) un TE con warfarina, aspirina y clopidogrel vs. un DE con warfarina y clopidogrel. El DE se asoció a una incidencia significativamente menor de sangrado, sin que pudiera evidenciarse exceso de eventos isquémicos (si bien no había poder suficiente para encontrarlo). En el estudio PIONEER AF PCI, en pacientes con FA llevados a angioplastia coronaria, un DE con rivaroxaban en dosis de 15 mg diarios y un inhibidor P2Y₁₂, así como un DE con rivaroxaban 5 mg diarios más doble antiagregación, resultaron superiores a un TE convencional con un antagonista de vitamina K más doble antiagregación para la disminución de sangrado mayor, sin exceso de eventos isquémicos.

Llega ahora a nosotros un estudio de mayores dimensiones, RE-DUAL PCI, que explora el mismo problema. Incluyó pacientes con FA paroxística, persistente o permanente, en quienes se hubiera practicado una angioplastia coronaria exitosa con *stent* convencional o liberador de drogas en los últimos 5 días. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 3 estrategias: DE con dabigatran 110 mg cada 12 horas más un inhibidor P2Y₁₂ (rama D110), DE con dabigatran 150 mg cada 12 horas más un inhibidor P2Y₁₂ (rama D 150), o TE con warfarina (con un objetivo de RIN entre 2 y 3), aspirina y un inhibidor P2Y₁₂. En este último caso, la aspirina

se suspendió después del primer mes en los casos de *stent* convencional, y de 3 meses en los casos con *stent* liberador de drogas. El inhibidor P2Y12 se mantuvo durante al menos 12 meses en todos los casos y en las 3 ramas. La aleatorización se hizo estratificando a los pacientes según su edad. Se consideraron dos categorías: añosos y no añosos. En Japón se consideró como valor de corte 70 años, en el resto de los países participantes 80 años. En Estados Unidos todos los pacientes, sin importar la edad, fueron asignados aleatoriamente a cualquiera de las 3 estrategias. Fuera de los Estados Unidos y por razones regulatorias, solo los pacientes no añosos pudieron ser asignados a cualquiera de las 3 estrategias, mientras que los añosos solo pudieron ser asignados al DE con dabigatran 110 mg cada 12 horas, o al TE. Por esa razón, al momento de las comparaciones, el grupo de DE con dabigatran en dosis de 150 mg cada 12 horas fue comparado con pacientes en TE de características similares en cuanto a la edad.

El estudio fue planteado como de no inferioridad. El punto final primario fue de seguridad. Se buscó demostrar que cualquiera de los DE era no inferior al TE en cuanto a la ocurrencia de sangrado mayor, o no mayor pero clínicamente relevante. Se asumió como margen de no inferioridad que el extremo superior del IC 95% del HR fuera 1,38; es decir que se aceptaban resultados hasta un 38% peores con DE respecto de TE. Asumiendo una tasa esperada de sangrado mayor o relevante del 14%, un número de 2500 pacientes fue considerado suficiente para demostrar no inferioridad con un poder de casi el 84%. Se consideró, además, un punto secundario de eficacia: eventos embólicos o isquémicos, revascularización no planeada o muerte. Fueron incluidos finalmente 2725 pacientes: 981 en la rama DE con D 110, 763 en la rama DE con D 150 y 981 en la rama TE. La edad media fue 70,8 años, más del 75% eran hombres; la razón de la angioplastia fue síndrome coronario agudo en el 50,5%, y el *stent* fue liberador de drogas en el 82,6% de los pacientes. En el 88% de los casos, el inhibidor Y2P12 empleado fue clopidogrel. En la rama TE, el tiempo en rango terapéutico (RIN entre 2 y 3) fue del 64%. La duración media de tratamiento fue 12,3 meses, y el seguimiento medio de 14 meses.

En la comparación entre DE con D 110 y TE, la incidencia del punto final primario fue de 15,4% vs. 26,9% (HR 0,52, IC 95% 0,42-0,63; $p < 0,001$ para no inferioridad y $p < 0,001$ para superioridad). La incidencia del punto secundario de eficacia fue 15,2% vs. 13,4%, HR 1,13, IC 95% 0,90-1,43, $p = 0,30$.

En la comparación entre DE con D 150 y TE, la incidencia del punto final primario fue de 20,2% vs. 25,7% (HR 0,72, IC 95% 0,58-0,88; $p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,002$ para superioridad). La incidencia del punto secundario de eficacia fue 11,8% vs. 12,8%, HR 0,89, IC 95% 0,67-1,19, $p = 0,44$.

Si bien con cada estrategia de DE no se pudo demostrar por separado no inferioridad para el punto secundario de eficacia respecto del TE, la combinación de ambos DE sí pudo hacerlo, con una incidencia de

13,7% vs. 13,4% con TE (HR 1,04, IC 95% 0,84-1,29, $p = 0,005$ para no inferioridad). La incidencia de trombosis del *stent* en la comparación de DE con D 110 vs. TE fue 1,5% vs. 0,8%, y en la de DE con D 150 vs. TE fue 0,9% en ambas ramas.

El estudio RE DUAL PCI confirma lo que ya habían demostrado WOEST y PIONEER AF PCI: el DE asegura mayor seguridad y disminución de sangrado respecto del TE. Vale la pena recordar que el TE duró 3 meses, tiempo suficiente para que la diferencia fuera notable. La ventaja es mayor para el empleo de D110 respecto de la disminución de sangrado.

Un punto que, sin embargo, merece ser considerado es el de la incidencia de eventos tromboembólicos. Dijimos que la consideración conjunta de ambos DE aseguró no inferioridad respecto del TE para un punto final amplio. Pero si consideramos un punto final combinado de eventos tromboembólicos y muerte (dejando de lado la revascularización no planeada), la incidencia fue del 9,6% con ambos DE vs. 8,5% con TE, con un HR de 1,17 (IC 95% 0,9-1,53, p NS para no inferioridad). Es decir que para puntos más duros no podemos excluir incluso un exceso de riesgo del 53%. Y si nos centramos en la rama con mayor disminución de sangrado, la de DE con D110, no es inesperado que sea también la que apareció asociada a mayor riesgo de tromboembolia o muerte: 11% vs. 8,5%, HR 1,30, IC 95% 0,98-1,73, $p = 0,07$.

En resumen, que es promisorio la disminución de sangrado. Pero sería esperable un resultado menos ambiguo en lo que hace al exceso de riesgo de evento tromboembólico significativo. Una razón bien fuerte para que la selección de la mejor estrategia sea individualizada según riesgo de sangrado y de tromboembolia en cada paciente. Otro punto que considerar: ¿cuál será la mejor combinación de un anticoagulante y un antiagregante en un esquema de DE? Es de suponer que veremos en el futuro estudios destinados a responder esta pregunta.

Foramen oval permeable y accidente cerebrovascular criptogénico: ¿Caso cerrado?

Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011-21. <http://doi.org/gbxbns>

Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med*; 2017;377:1022-32. <http://doi.org/gbw5z8>

Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2017; 377:1033-42. <http://doi.org/gbw87k>

Más del 25% de los accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos son criptogénicos. Frente a la presencia de un foramen oval permeable (FOP) en pacientes con ACV criptogénico surge la duda sobre la mejor estrategia terapéutica. Tradicionalmente existen tres opciones: el cierre con un dispositivo percutáneo (CP), el tratamiento antiagregante (AA) y el tratamiento anticoagulante (AC). Tres estudios aleatorizados (CLOSURE, PC y RESPECT) no pudieron demostrar individualmente la ventaja de una estrategia sobre las otras. Si bien un metaanálisis de estos tres estudios sugiere ventaja para el CP en cuanto a la reducción de un punto final combinado de accidente isquémico transitorio y ACV, el tema parece lejos de estar resuelto, y diferentes guías y consensos sugieren decidir sobre la base de características propias de cada paciente y disponibilidad de recursos. Conocemos ahora tres publicaciones que agregan información relevante.

El estudio CLOSE se llevó a cabo en 32 centros de Francia y 2 de Alemania entre 2007 y 2016. Seleccionó pacientes entre 16 y 60 años, con ACV isquémico en los últimos 6 meses, portadores de un FOP con criterios anatómicos y funcionales definidos: presencia de un aneurisma de septum interauricular (ASIA) con excursión del septum primum > 10 mm o un cortocircuito derecha izquierda que en un eco con solución salina agitada generara el pasaje de más de 30 microburbujas a aurícula izquierda después de haber transcurrido 3 ciclos cardíacos desde la opacificación de la aurícula derecha. El estudio fue aleatorizado y abierto. Se generaron 3 grupos de aleatorización. En el primero, los pacientes fueron adjudicados a CP con AA concomitante, tratamiento AA solo o tratamiento AC solo. Si los pacientes tenían contraindicación para recibir AC entraban al grupo de aleatorización 2, en el que se los adjudicaba a CP y AA, o AA sola. Y los pocos pacientes con contraindicación para el CP entraron al grupo 3, en el que se los aleatorizó a AA o AC. Los pacientes adjudicados a CP debían recibir durante 3 meses doble AA (aspirina y clopidogrel), tras lo cual quedaban con un solo agente, a elección entre aspirina, clopidogrel, o aspirina-dipiridamol. Los adjudicados a AC podían recibir antagonistas de vitamina K o AC directos.

El punto final primario de eficacia fue la incidencia de ACV fatal o no fatal. El punto final primario de seguridad, la incidencia de complicaciones del procedimiento o de sangrado mayor. Se planteó inicialmente un tamaño de muestra de 900 pacientes, para demostrar con poder del 80% una reducción del 50% en la incidencia de ACV con CP-AA respecto de tratamiento AA solo en seguimiento a 5 años. Como no fue posible incorporar la cantidad prevista de pacientes, debió extenderse el tiempo de seguimiento. La comparación de mayor interés fue la de CP y AA vs. AA sola, se consideró a los pacientes de ambas ramas de los grupos de aleatorización 1 y 2. Secundariamente, se planteó la comparación entre AA y AC, con los pacientes de ambas ramas de los grupos 2 y 3. Fueron incluidos finalmente 663 pacientes: 524 en el grupo 1 (173 adjudicados a

CP y AA, 180 a AC y 171 a AA); 129 en el grupo 2 (65 a CP y AA, 65 a AA); y 10 en el grupo 3 (7 a AC y 3 a AA). En dos terceras partes de los pacientes el FOP presentó cortocircuito significativo sin ASIA. En el resto de los casos, se verificó la presencia de ASIA con *shunt* de diversa gravedad. La edad media fue de casi 44 años, y poco más del 40% eran mujeres.

En el grupo CP-AA, 11 dispositivos diferentes fueron empleados. El implante fue exitoso en el 99,6% de los casos, y se logró el cierre efectivo del FOP en el 88,6%. En los grupos con AA, se empleó aspirina en casi el 87% de los casos y clopidogrel en un 10% adicional. En los pacientes adjudicados a AC, más del 90% fueron tratados con antagonistas de la vitamina K. En seguimiento medio de alrededor de 5,3 años, hubo clara diferencia en la incidencia de ACV: ningún caso en el grupo CP-AA frente a 14 casos (4,9% a 5 años) en el grupo AA aislada (HR 0,03, IC 95% 0-0,26, $p < 0,0001$). También fue menor la incidencia de un punto combinado de ACV, accidente isquémico transitorio o embolia sistémica: 3,4% vs. 8,9%, $p = 0,01$. La incidencia de ACV fue mayor en los pacientes con ASIA que en aquellos sin este: 12,2% vs. 3,1%. En un análisis por protocolo, que consideró solo a los pacientes en quienes se cumplió con el tratamiento indicado en la asignación aleatoria, se mantuvo la diferencia a favor del CP-AA para la incidencia de ACV: HR 0,04, IC 95% 0-0,27. En cambio, fue mayor con CP-AA la incidencia de fibrilación auricular (FA): 11 pacientes vs. 2 (4,6% vs. 0,9%, $p = 0,02$). Casi todos los casos de FA aparecieron dentro del primer mes del procedimiento. En la comparación entre AA y AC, no se pudo verificar por la cantidad de pacientes y la baja manifestación del evento, diferencias respecto de la incidencia de ACV.

El estudio RESPECT fue un estudio aleatorizado, abierto, llevado a cabo entre 2003 y 2011 en 69 centros de Estados Unidos y Canadá. Incluyó 980 pacientes con ACV criptogénico dentro de los últimos 9 meses y la presencia de un FOP considerado la única causa posible del ACV. Los pacientes fueron adjudicados en relación 1:1 a CP con dispositivo Amplatzer o tratamiento médico (TM) con AA o AC. El 48,8% de los pacientes tenía un cortocircuito significativo de derecha a izquierda; y un 35,7% ASIA. En la rama CP, se empleó doble AA con aspirina y clopidogrel el primer mes, aspirina sola los siguientes 5 meses y, luego, tratamiento a elección del médico de cabecera. En la rama TM, se utilizó terapia con aspirina, clopidogrel, aspirina-dipiridamol o warfarina. El punto final primario fue un compuesto de nuevo ACV isquémico fatal o no fatal, y muerte precoz (dentro de los 45 días de la aleatorización o 30 del implante del dispositivo). Un algoritmo diagnóstico permitió clasificar al ACV incidente en el seguimiento como debido a un mecanismo determinado o indeterminado, así como criptogénico o no criptogénico. Los resultados iniciales forman parte del cuerpo de información que se conocía hasta ahora. A ello se suma ahora una extensión del seguimiento que llegó a una mediana de 5,9 años. La pérdida de pacientes

en el seguimiento fue de 20,8% en la rama CP frente a 33,3% en la rama TM. Por eso el seguimiento fue más extenso en la primera rama.

La incidencia anual de nuevo ACV isquémico fue de 0,58% en la rama CP y 1,07% en la rama TM (HR 0,55, IC 95% 0,31-0,99, $p = 0,046$). El 28,3% de los ACV fue considerado debido a un mecanismo determinado, y el 71,7 % a uno indeterminado. El CP generó una reducción significativa del ACV de origen indeterminado (0,32% anual *vs.* 0,86% anual, $p = 0,007$), pero no del vinculado a mecanismos determinados (0,19% *vs.* 0,25%, p NS). El beneficio del CP fue mayor en los pacientes con ASIA, con cortocircuito significativo y entre aquellos tratados con AA más que con AC. Paralelamente, también fue mayor con CP la incidencia de embolia pulmonar (0,41% anual *vs.* 0,11% anual, $p = 0,04$), pero no se verificó aumento en la manifestación de FA.

El último estudio que presentamos es el REDUCE, aleatorizado y abierto, llevado a cabo en 63 sitios en Estados Unidos, Canadá, Reino Unido y los países escandinavos. En este caso, los pacientes debían tener entre 18 y 59 años, con un ACV criptogénico y un FOP con cortocircuito derecha-izquierda. Se definió la gravedad del FOP según el pasaje de microburbujas de derecha a izquierda en un ecocardiograma con salina agitada: pequeño si en 3 ciclos pasaban 1 a 5 microburbujas, moderado si pasaban 6 a 25, grande si eran más de 25. Se realizó un estudio de imágenes inicial en el 99,8% de los pacientes, en casi todos los casos una resonancia magnética. Se asignó a los pacientes aleatoriamente en relación 2:1 a CP con uno de dos dispositivos (HELEX o GSO) combinado con terapia con AA (aspirina, aspirina-dipiridamol o clopidogrel); o a tratamiento AA exclusivamente. El seguimiento se extendió entre 2 y 5 años. Hubo dos puntos finales coprimarios. El primero fue la libertad de evidencia clínica de nuevo ACV isquémico. El otro punto final fue nuevo infarto cerebral, definido clínicamente o por el hallazgo de un estudio de imágenes a 2 años de la inclusión en el ensayo. El cálculo de tamaño de la muestra se hizo estimando una tasa de libertad de nuevo ACV del orden de 92% a 2 años en la rama AA. Se planteó que el CP-AA sería superior a la AA exclusiva, si se verificaba una reducción del 55%. Durante el curso del estudio otros ensayos demostraron que la incidencia de ACV era en esta población menor que la esperada, y, por eso, se decidió establecer el punto final que consideraba también la incidencia de infartos cerebrales silentes.

Entre 2008 y 2015 fueron incluidos 664 pacientes (441 en la rama CP-AA), el 81% con cortocircuitos moderados o grandes. El cierre del FOP fue completo en el 73,2% de los pacientes asignados a la rama CP-AA. La mediana de seguimiento fue 3,2 años. Un 6,6% de la rama AA cruzaron a la rama CP-AA. Abandonaron el estudio el 8,8% de los pacientes de la rama CP-AA y el 14,8% de la rama AA exclusiva. La incidencia anual de nuevo ACV clínicamente evidente fue 0,39% en la

rama CP-AA y 1,71% en la rama AA (HR 0,23, IC 95% 0,09-0,62). La incidencia de infarto cerebral, clínicamente evidente o hallazgo en el estudio de imágenes fue de 5,7% *vs.* 11,3%, respectivamente (RR 0,51, IC 95% 0,29-0,91). La diferencia en este punto final radicó en la incidencia de evento clínico, ya que no hubo diferencia en la de infartos silentes. En este estudio, no hubo diferencia en la incidencia de embolia de pulmón o trombosis venosa profunda, y sí en la de FA, más frecuente en la rama CP-AA (6,6% *vs.* 0,4%, $p < 0,001$), sobre todo en los primeros 45 días posprocedimiento.

Estos tres estudios (dos novedosos, el otro un seguimiento extendido de un estudio ya conocido) parecen zanjar la discusión acerca de la utilidad relativa de las diferentes alternativas terapéuticas en los casos de ACV criptogénico y FOP. El CP aparece como la alternativa preferible: en los 3 estudios hay una reducción significativa en la incidencia de ACV con esta intervención. Algunas características parecen señalar la población que más se beneficia: la presencia de ASIA, un cortocircuito derecha izquierda significativo. ¿Por qué ahora sí se evidencia la superioridad del CP, y antes no? Excepto por RESPECT, los otros dos estudios incorporaron pacientes hasta 2015 y 2016. Podemos suponer entonces una curva de aprendizaje, y mejoría en los dispositivos utilizados. Pero, además, es claro que seleccionaron pacientes en los que la prevalencia de ASIA y cortocircuito significativo fue elevada. Ello implica mayor probabilidad de que la intervención percutánea saque ventaja a un tratamiento puramente farmacológico. Ninguno de los tres estudios hizo un seguimiento ECG prolongado para excluir la FA como causa de nuevo ACV, pero es interesante destacar que pese a que en 2 de los 3 estudios el CP se asoció a mayor incidencia de FA (sobre todo en la etapa inicial), ello no se tradujo en exceso de ACV. La incidencia a 5 años de un nuevo ACV osciló entre el 5% y el 8% con TM, y la reducción con CP osciló entre el 45% y el 97%. Debe tenerse en cuenta que se trata de una población joven en la que un ACV implica una pérdida significativa de años económicamente activo. La realización de un metaanálisis que considere los resultados de estos nuevos estudios bastará probablemente para establecer la primacía del tratamiento invasivo en las guías de práctica clínica.

El aumento de la mortalidad tras una internación por insuficiencia cardíaca podría ser una consecuencia no deseada del programa para reducir las reinternaciones

Fonarow GC, Konstam MA, Yancy CW. The Hospital Readmission Reduction Program Is Associated With Fewer Readmissions, More Deaths: Time to Reconsider. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1931-4. <http://doi.org/gbw87k>

No es habitual que presentemos en esta sección una nota de opinión, pero, dada la importancia de los datos que se presentan y la jerarquía de los firmantes, decidimos hacerlo. Gregg Fonarow, Marvin Konstam

y Clyde Yancy firman una nota en la página del editor invitado en JACC. Señalan que, en la última década, hubo una serie de iniciativas para reducir la reinternación en los primeros 30 días tras una admisión por insuficiencia cardíaca en los pacientes de Medicare. Se estableció así el Programa de Reducción de la Readmisión Hospitalaria, que incluye el reporte público de las tasas estandarizadas de readmisión de los hospitales involucrados, así como penalidades económicas para aquellos centros que presenten indicadores peores que los esperados. El reporte se inició en 2010, y desde 2012 rigen las penalidades, que comenzaron siendo la quita del 1% del reembolso que corresponde al centro y que subieron, luego, al 3%. Como el ajuste del modelo se basa en datos administrativos, existe la queja acerca de que factores vinculados con gravedad y complejidad de la patología no sean adecuadamente considerados. Los centros académicos y los que trabajan con población más comprometida desde el punto de vista socioeconómico están más expuestos a sufrir penalidades. Determinantes francos del acceso al sistema de salud, medicación, intervenciones y seguimiento adecuado, como la etnia, situación social, y conocimiento de la enfermedad no son tenidos en cuenta. Y como el proceso está centrado en prevenir la reinternación en el primer mes, es posible que, aun con la buena intención de lograr un buen resultado en este ítem, se posterguen internaciones necesarias, y se mantenga al paciente en estatus ambulatorio o con visitas a guardia en las que no se puede implementar el tratamiento necesario.

Entre 2008 y 2014, la tasa ajustada de reinternación a 30 días en los hospitales adscriptos al programa bajó del 23,5% al 21,4%. Pero paralelamente aumentó en esos hospitales la mortalidad ajustada a 30 días luego del alta, del 7,9% al 9,2%, un 16% en términos relativos. Vale señalar que en la década previa a la implementación del programa venía registrándose un descenso lento pero sostenido en la mortalidad a 30 días luego del alta. No pueden los autores señalar claramente que el Programa sea responsable del aumento de mortalidad, pero sí remarcan la coincidencia temporal, y el hecho de que las cifras ya están ajustadas por edad, sexo, comorbilidades y duración de internación.

Los datos presentados son llamativos, pero no inesperados. Incluso podríamos preguntarnos si una tasa de reinternación superior al 20% a 1 mes no está reflejando una internación inicial que puede haber sido más corta que lo aconsejable. Seguimos pensando que uno o más días de internación "en exceso" destinados a completar el tratamiento de la congestión y a ajustar la medicación son la clave para prevenir reinternaciones precoces. La internación debe ser vista como una oportunidad para mejorar la prestación médica. Evitarla por una motivación fundamentalmente económica puede ser engañosamente rendidor; pero es claro que lo que se ahorra en forma espuria es lo que termina pagando de cualquier manera el sistema más temprano que tarde, y, como vemos, también lo que paga el paciente, y no solo con dinero. Como terminan afirmando los autores: Primum non nocere.