

JORGE THIERER^{MTSAC}

Angioplastia “preventiva” en el infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST: más allá de la arteria culpable. Estudio PRAMI

Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1115-23. <http://doi.org/pzd>

Las guías de práctica clínica sostienen que en el contexto del infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST (IAMCEST) y lesión de múltiples vasos, la angioplastia coronaria (AC) como estrategia de reperfusión debe ceñirse a la “arteria culpable”. Realizar una angioplastia de las otras lesiones siempre se consideró una fuente potencial de complicaciones, con riesgos que superaban el posible beneficio. El estudio PRAMI viene a desafiar esta percepción.

Realizado en 5 centros del Reino Unido entre 2008 y 2013, incluyó pacientes consecutivos con IAMCEST en los que, tras la AC exitosa de la arteria culpable, quedaran lesiones $\geq 50\%$ en otros territorios arteriales factibles de ser intervenidas. Se excluyó a los pacientes con shock cardiogénico, aquellos con lesión $\geq 50\%$ en el tronco de la coronaria izquierda, el ostium de las arterias descendente anterior o circunfleja, o en los que la única lesión de la arteria no relacionada con el IAM fuera una oclusión crónica. Fueron asignados aleatoriamente a ser sometidos en el momento a AC de las otras lesiones (la llamada angioplastia preventiva) o no. El diseño fue rígido: en los pacientes aleatorizados a no recibir angioplastia preventiva se exigió la presencia de angina con evidencia objetiva de isquemia y falta de respuesta a tratamiento médico para justificar la AC de otra arteria en los días subsiguientes al IAM. El punto final primario fue un compuesto de muerte de origen cardíaco, IAM no mortal o angina refractaria, y se consideró también cada componente por separado.

En enero de 2013, cuando habían sido incluidos 465 pacientes (234 en la rama AC preventiva y 231 en la rama de tratamiento habitual) el estudio se suspendió por hallarse una diferencia muy significativa a favor del grupo con AC de múltiples vasos. En el seguimiento medio de 23 meses, el punto final primario ocurrió en el 9% de los pacientes con angioplastia preventiva frente al 23% con tratamiento usual (HR 0,35, IC 95% 0,21-0,58; $p < 0,001$). La diferencia entre ambos grupos se hizo evidente ya a los 6 meses. La reducción del riesgo fue similar para los componentes del punto final por separado y para la incidencia de nuevos procedimientos de revascularización. No hubo

diferencia en la incidencia de complicaciones. Los resultados no fueron afectados por la edad, el sexo, la diabetes, la localización del IAM o el número de arterias con lesión.

Estudios previos con menos pacientes y por ende menor poder habían preanunciado el resultado de este ensayo, que va a contramano de lo que sostienen las guías de práctica. Frente a la AC exclusiva del vaso culpable (con intervención en otras arterias solo frente a casos extremos de angina refractaria), la AC de todas las arterias con lesión significativa podría ofrecer mejor evolución. Puede, sin embargo, plantearse un reparo: no se exploró la posibilidad de AC de las arterias no culpables en forma diferida, alejada del día del IAM, en la misma internación o incluso en forma programada tras la internación inicial. Tal vez esta estrategia intermedia, que deberá evaluarse en futuros ensayos, ofrecería la ventaja de la revascularización completa sin los riesgos de varios procedimientos el día mismo del IAM. Tampoco queda claro si una estrategia intermedia, basada en la AC precoz sólo de las lesiones no culpables con repercusión funcional (reserva fraccional de flujo) no sería la mejor conducta. Por todo ello, una conducta definitiva no puede aún recomendarse.

Mejora pronóstica en hipertensión pulmonar con macitentan, un antagonista de la endotelina.

Estudio SERAPHIN

Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809-18. <http://doi.org/pzf>

El tratamiento habitual de la hipertensión pulmonar (HTP) del grupo 1 (que incluye la HTP idiopática o heredable, la secundaria a enfermedad del tejido conectivo, fármacos y toxinas, HIV o cardiopatías congénitas), comprende el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5, antagonistas de la endotelina y prostanoides. Todas estas drogas han demostrado fundamentalmente que mejoran la capacidad funcional en una prueba de la caminata de 6 minutos. Este punto final es cada vez más cuestionado por su relación no del todo clara con la evolución. De hecho, la capacidad del tratamiento farmacológico para mejorar el pronóstico sigue en entredicho, con metaanálisis de resultados contradictorios. El estudio SERAPHIN representa un avance en este sentido, al demostrar que el macitentan, un antagonista de la endotelina, puede influir positivamente sobre la tasa de eventos.

El estudio incluyó 742 pacientes con HTP del grupo 1, en clase funcional (CF) II a IV, con una caminata de 6 minutos \geq 50 m. Los pacientes podían estar medicados con inhibidores de la fosfodiesterasa 5, prostanoides orales o inhalados, calcioantagonistas o L-arginina; no con antagonistas de la endotelina o prostanoides intravenosos o subcutáneos. Fueron asignados aleatoriamente a placebo (n = 250) o macitentan en dosis oral diaria de 3 mg (n = 250) o 10 mg (n = 242). El punto final primario del estudio (que lo diferencia de lo publicado hasta ahora) fue muerte de cualquier causa o empeoramiento de la HTP, definido por empeoramiento clínico (progresión de la CF o aparición de signos de falla derecha con pobre respuesta a los diuréticos por vía oral), caída del 15% en la caminata de 6 minutos y necesidad de tratamiento adicional para la HTP.

El 76,5% eran mujeres, la edad media fue de 45,6 años. El 55% tenía HTP idiopática y el 30%, colagenopatía. El 52,4% estaba en CF II y el 45,6% en CF III. La mediana de seguimiento fue de 115 semanas y la incidencia del punto final primario fue del 46,4% con placebo, del 38% con macitentan 3 mg (HR respecto de placebo 0,70, IC 97,5% 0,52-0,96) y del 31,4% con macitentan 10 mg (HR respecto del placebo 0,55, IC 97,5% 0,32-0,76). La diferencia radicó en el empeoramiento de la HTP y la necesidad de internación, en tanto que fue similar la mortalidad de cualquier causa como primer evento (6,8%, 8,4% y 6,6%, respectivamente). Hubo tendencia a menor incidencia de muerte en la rama 10 mg diarios. La mejora pronóstica se acompañó de diferencias significativas a los 6 meses en la caminata de 6 minutos (de -9,4 m con placebo a +12,5 m con 10 mg), en la mejoría de la CF (13% con placebo, frente a 20% y 22% con dosis de 3 y 10 mg, respectivamente) y en parámetros hemodinámicos. La tasa de eventos adversos no difirió entre placebo y droga y osciló entre el 10,7% y el 13,6%; los efectos adversos más comunes de la medicación fueron anemia, cefalea y nasofaringitis.

Este estudio supera a ensayos previos en HTP centrados en la mejora de puntos finales paraclínicos, al demostrar que una terapéutica específica es capaz de mejorar paralelamente la evolución clínica. No deben interpretarse los hallazgos en el sentido de entender que el macitentan es mejor que otras drogas empleadas en el tratamiento de la HTP, por no haber planteado una comparación cabeza a cabeza con ellas.

Vacunación antiinfluenza y riesgo de eventos cardiovasculares: un metaanálisis

Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshkar-Jahromi M, Gaughran F, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. **JAMA** 2013;310:1711-20. <http://doi.org/pzg>

La relación inversa entre la vacunación antiinfluenza (VA) y la incidencia de eventos cardiovasculares se ha señalado en algunos estudios epidemiológicos. Paralelamente, ensayos clínicos de pequeña dimensión han explorado la misma hipótesis. El metaanálisis que presentamos viene a robustecer esta teoría.

Se seleccionaron estudios aleatorizados en adultos con 50 participantes o más, seguimiento entre 28 días y un año, y en los que la VA se hubiera comparado con placebo o control, o se hubiera contrastado la VA estándar con una estrategia más intensa (dosis más altas o más antigénicas, mayor concentración, etc.). El punto final primario fue incidencia de eventos cardiovasculares (muerte de ese origen, internación por IAM, angina inestable o insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o revascularización de urgencia).

En el análisis principal se incluyeron seis estudios aleatorizados (cuatro de eficacia, dos de seguridad), que compararon la vacuna intramuscular o nasal con placebo o control. Totalizaron 6.735 pacientes, el 36% de ellos con historia de eventos cardiovasculares, en seguimiento medio de 7,9 meses. La incidencia del punto final primario fue del 2,9% con la vacuna frente al 4,6% en la rama placebo/control (RR 0,64, IC 95% 0,49-0,84; p = 0,001). En un análisis de subgrupo de tres estudios que incorporaron pacientes con coronariopatía estable o síndromes coronarios agudos se evidenció un fenómeno de interacción: la vacuna redujo la incidencia de eventos en los pacientes con historia reciente de cuadro coronario agudo (10,25% vs. 23,1%; RR 0,45, IC 95% 0,32-0,63) y no en los pacientes con cuadros estables (6,9% vs. 7,4%; RR 0,94, IC 95% 0,65-1,61).

La comparación de estrategias de vacunación estándar y más intensa incluyó otros seis estudios con 16.857 pacientes, sin diferencia significativa en eventos cardiovasculares.

La relación fisiopatológica entre influenza y eventos cardiovasculares no está del todo clara: se postulan la rotura de placa vulnerable, la incidencia de miocarditis, arritmia o insuficiencia cardíaca. El metaanálisis presentado no aclara todas las dudas, pero contribuye sin dudas a consolidar la indicación de vacunación (una medida que se toma una vez por año) en los pacientes con antecedentes cardiovasculares.

Saxagliptina y eventos cardiovasculares en diabetes tipo 2: falta de efecto beneficioso. Estudio SAVOR TIMI 53

Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. **N Engl J Med** 2013;369:1317-26. <http://doi.org/pzh>

La mayoría de los diabéticos mueren por enfermedad cardiovascular. Hasta el presente persiste la incerteza

acerca de que algún agente hipoglucemiante en particular sea capaz de reducir este riesgo en forma consistente y en distintos subgrupos. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4) mejoran el control glucémico, y análisis de los estudios realizados hasta ahora sugieren que pueden reducir los eventos cardiovasculares.

El estudio SAVOR TIMI 53, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó la seguridad y la eficacia de la saxagliptina, un IDPP-4, para reducir eventos cardiovasculares en diabéticos tipo 2. Incluyó pacientes con hemoglobina glicosilada entre 6,5% y 12%, que podían ser: a) mayores de 40 años con enfermedad establecida (antecedentes coronarios, cerebrovasculares o vasculopatía periférica), o b) pacientes con riesgo cardiovascular: hombres mayores de 55 años o mujeres mayores de 60 años que fueran además hipertensos, dislipidémicos o tabaquistas. Se excluyeron los pacientes en diálisis, con trasplante renal o con creatinina > 6 mg/dl. Fueron asignados en forma aleatorizada a recibir saxagliptina en dosis de 5 mg día (2,5 mg si la depuración de creatinina era \geq 50 ml/min) o placebo. La aleatorización se estratificó por función renal y la pertenencia a los grupos a) o b). El punto final primario de eficacia y seguridad fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto o accidente cerebrovascular no mortales. Un punto secundario de eficacia incluyó los anteriores más hospitalización por insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria o angina inestable.

Fueron ingresados 16.492 pacientes (edad media 65 años, el 33% mujeres), con una mediana de evolución de diabetes de 10 años y media de hemoglobina glicosilada del 8%. La mediana de seguimiento fue de 2,1 años. A los 2 años, la media de hemoglobina glicosilada fue del 7,5% en la rama saxagliptina y del 7,8% en la rama placebo ($p < 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la incidencia del punto final primario (3,7% anual en ambas ramas) ni del secundario (6,6% anual con saxagliptina, 6,5% con placebo). La internación por insuficiencia cardíaca fue significativamente más frecuente con saxagliptina: 3,5% vs. 2,8% a los 2 años. También fue mayor la incidencia de eventos hipoglucémicos mayores (2,1% vs. 1,7%) y menores (14,2% vs. 12,5%).

Las posibles razones de los resultados son diversas. Tal vez faltó tiempo adecuado de seguimiento de la intervención (mediana de 2 años para una enfermedad con una mediana de evolución de 10). También pueden haber neutralizado la diferencia el uso de otros hipoglucemiantes en el grupo placebo o la elevada utilización de estatinas, antiplaquetarios y antihipertensivos en ambos grupos. Quizás el riesgo macrovascular pasa solo tangencialmente por la glucemia. La mayor incidencia de insuficiencia cardíaca deberá ser confirmada en próximos estudios. No parece que por estos resultados los IDPP-4 se vayan a dejar de utilizar, pero de confirmarse los hallazgos en otros estudios queda claro que la búsqueda del vínculo terapéutico entre reducción de la hiperglucemia y eventos vasculares mayores deberá continuar.

Colchicina en el tratamiento de la pericarditis aguda: ¿una nueva indicación?

Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Beqaraj F, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013;369:1522-8. <http://doi.org/pzj>

La colchicina está claramente indicada en el tratamiento de la pericarditis recurrente. Se postula que su acción está vinculada con la capacidad de generar disrupción de los microtúbulos y concentrarse especialmente en los granulocitos. El estudio ICAP, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, exploró su efectividad para tratar un primer ataque y prevenir recurrencias.

Incluyó pacientes con un primer episodio de pericarditis aguda idiopática, viral, secundaria a lesión cardíaca o colagenopatía. Excluyó los casos de pericarditis neoplásica, tuberculosa o bacteriana, a los pacientes con creatinina > 2,5 mg/dl o elevación de troponina. El punto final primario fue la incidencia de pericarditis recurrente (reaparición del cuadro a más de 6 semanas de la pericarditis inicial) o incesante (persistencia del cuadro o su reaparición a menos de 6 semanas del evento índice). Los pacientes recibieron aleatoriamente 0,5 a 1 mg diarios de colchicina o placebo durante 3 meses. La dosis menor se indicó a los que pesaban menos de 70 kg o presentaron efectos adversos con la dosis de 1 mg. Todos los pacientes recibieron tratamiento convencional: 800 mg de aspirina o 600 mg de ibuprofeno cada 8 horas durante 7 a 10 días, seguidos por una disminución gradual de la dosis durante 3 a 4 semanas; en caso de contraindicación o intolerancia a dichas drogas, se empleó prednisona.

Se incluyeron 240 pacientes, el 77% con pericarditis idiopática. Recibieron tratamiento con aspirina o ibuprofeno más del 90% de los casos. En el seguimiento mínimo de 18 meses, el punto final primario ocurrió en el 16,7% con colchicina y en el 37,5% con placebo (RRR 0,56, IC 95% 0,30-0,72; $p < 0001$), lo cual implica tratar solo 4 pacientes para prevenir un evento. La recurrencia fue del 9,2% con colchicina y del 20,8% con placebo ($p = 0,02$). También fueron significativamente diferentes la persistencia de síntomas (19,2% vs. 40%) y la necesidad de hospitalización (5% vs. 14,2%). La incidencia de efectos adversos y específicamente la de trastornos gastrointestinales (9,2% vs. 8,3%) fue similar en ambas ramas.

Este estudio abre un nuevo camino en el tratamiento de la pericarditis aguda, con la adición de colchicina a la medicación habitual. Si bien los resultados no pueden extrapolarse a las formas excluidas por protocolo, lo cierto es que el grueso de las pericarditis que tratamos a diario corresponde a las consideradas en el ensayo. Probablemente el empleo de dosis más bajas que las recomendadas para el tratamiento de las pericarditis recurrentes sea responsable de la buena tolerancia a

la medicación. La concordancia de todos los puntos considerados señala la robustez de los hallazgos.

Anticoagulación en pacientes con válvulas mecánicas: fracaso de los inhibidores de la trombina

Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14. <http://doi.org/pzk>

Las válvulas mecánicas (VM) en posición aórtica o mitral requieren anticoagulación de por vida. Los antagonistas de la vitamina K ofrecen protección adecuada contra los fenómenos tromboembólicos, pero requieren monitorización frecuente e interaccionan con alimentos, alcohol y drogas. El dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina, en el estudio RE-LY fue no inferior a la warfarina en dosis de 110 mg dos veces por día y superior en dosis de 150 mg dos veces diarias para prevenir embolias en el contexto de fibrilación auricular.

El estudio RE-ALIGN (fase 2, abierto, con adjudicación ciega de eventos) fue diseñado para validar un régimen basado en dabigatrán frente a la anticoagulación habitual con warfarina en pacientes con VM. Incluyó dos tipos de pacientes: A) aquellos en proceso de colocarse una VM en posición aórtica, mitral o ambas, y B) aquellos en los que se había implantado una VM en posición mitral, más de 3 meses antes del ingreso al estudio, independientemente de que hubiera además reemplazo valvular aórtico con otra VM.

En la rama dabigatrán se trató de lograr una concentración plasmática de la droga ≥ 50 ng/ml, para lo cual se indicó 150 mg cada 12 horas en los que tenían depuración de creatinina < 70 ml/min, 220 mg cada 12 horas con depuración de entre 70 y 109 ml/min y 300 mg cada 12 horas con depuración ≥ 110 ml/min. Si con la dosis máxima no se lograba una concentración de al menos 50 ng/ml, o si la depuración caía un 50%, o por debajo de 30 ml/min, se suspendía el dabigatrán y se pasaba a anticoagulación usual. En la rama warfarina se buscó una RIN de entre 2 y 3 para las válvulas aórticas sin otros factores de riesgo para tromboembolia y de entre 2,5 y 3,5 para las válvulas aórticas con factores de riesgo adicionales y para las válvulas mitrales.

El punto final primario fue la concentración plasmática de dabigatrán, con la hipótesis de que con el esquema presentado menos del 10% de los pacientes tendrían un valor menor que el buscado. La duración del estudio era para cada paciente de 12 semanas, tras las cuales podía decidir pasar a anticoagulación con warfarina o enrolarse en una fase de extensión planeada a 7 años.

Cuando habían sido incluidos 252 pacientes (168 con dabigatrán, 84 con warfarina) el Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad decidió suspender el estudio.

El 79% de los incluidos pertenecía al grupo A; la VM era aórtica en el 68% de los casos, mitral en el 28% y ambas en el 4%. El 71% de los pacientes habían sido considerados de riesgo moderado a alto para tromboembolia. En base a interpolación de datos se calculó que los pacientes con dabigatrán tuvieron la concentración deseada el 84% del tiempo en el grupo A y el 96% en el B; con warfarina el tiempo en rango terapéutico fue 49% en el grupo A y 51% en el B.

Con el dabigatrán hubo una incidencia del 5% de accidente cerebrovascular, del 2% de IAM y del 3% de trombosis valvular asintomática frente a ningún caso en el grupo warfarina. La incidencia del punto final combinado de accidente cerebrovascular, IAM, embolia sistémica o muerte fue del 8% con dabigatrán frente a 2% con warfarina ($p = 0,11$). La incidencia de sangrado de cualquier tipo también fue mayor en la rama dabigatrán: 27% vs. 12%; $p = 0,01$.

Los resultados del estudio RE-ALIGN parecen haber puesto punto final a la idea de emplear inhibidores directos de la trombina en pacientes con válvulas mecánicas. Si bien una concentración de dabigatrán mayor que la evaluada podría haber generado menos eventos embólicos, no es menos cierto que la incidencia de sangrado hubiera sido mayor. Tal vez la warfarina, al actuar sobre la coagulación por diversos mecanismos (inhibiendo los fenómenos inducidos por el factor tisular, el contacto con la superficie de la válvula y la sutura del anillo, amén de la síntesis de trombina y factor Xa), asegure una cobertura mayor que la lograda con simplemente inhibir la trombina.

Tromboaspiración en el infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST: ¿sirve o no? Resultados aparentemente contradictorios de un estudio aleatorizado y un metaanálisis

Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1587-97. <http://doi.org/pzm>

Kumbhani DJ, Bavry AA, Desai MY, Bangalore S, Bhatt DL. Role of aspiration and mechanical thrombectomy in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty: an updated meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1409-18. <http://doi.org/f2mtde>

La tromboaspiración (TA) en el contexto de la angioplastia en un IAM con supradesnivel del segmento ST (IAMCEST) tiene indicación IIa en las guías de práctica de la Sociedad Europea y de la AHA-ACC. Sin embargo, la información sobre su utilidad aún es contradictoria, con resultados de diversos estudios y análisis que van desde la disminución de la mortalidad (en el estudio TAPAS) hasta un efecto neutro e incluso un exceso de

riesgo de accidente cerebrovascular. En este contexto acaban de conocerse los resultados de un gran estudio aleatorizado y de un metaanálisis, que inicialmente lucen discordantes.

El estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto TASTE se llevó a cabo en 29 centros de Suecia y 1 de Islandia (en el marco de un Registro Sueco de Angiografía Coronaria y Angioplastia) y 1 de Dinamarca. Incluyó 7.244 pacientes con IAMCEST dentro de las 24 horas del comienzo de los síntomas, en los que luego de la angiografía se planeaba una angioplastia. Se asignó a los pacientes en forma aleatoria a TA seguida de angioplastia o angioplastia sola. El resto del tratamiento fue dejado a discreción de los médicos tratantes. El punto final primario fue mortalidad a los 30 días; fueron puntos finales secundarios, entre otros, re-IAM, trombosis del *stent*, revascularización del vaso o la lesión culpable, y un compuesto de muerte o re-IAM a los 30 días. El 60% de los pacientes considerados ingresaron en el estudio. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas a la angioplastia fue apenas mayor de 180 minutos. A los 30 días no hubo diferencia significativa en la mortalidad con TA o sin TA: 2,8% vs. 3%, pero sí una tendencia a menos re-IAM: 0,5% vs. 0,9%, con HR 0,61, IC 95% 0,34-1,07; $p = 0,09$. No hubo diferencia significativa en ningún otro punto final.

Paralelamente a la publicación de los resultados del TASTE se conocen los datos de un metaanálisis que reunió 5.334 pacientes de 25 estudios publicados de trombectomía y angioplastia vs. angioplastia convencional en IAMCEST (18 con TA y 7 con trombectomía mecánica). En los estudios de TA, en un seguimiento medio de 5,9 meses la mortalidad total disminuyó en forma significativa: 2,7% vs. 3,9% si solamente se realizaba angioplastia (RR 0,71, IC 95% 0,51-0,99; $p = 0,049$). Esta diferencia solo se hizo evidente en el seguimiento a más de 6 meses. Hubo además tendencia a menor incidencia de re-IAM o revascularización del vaso culpable. En cambio, en los estudios de trombectomía mecánica no hubo ninguna ventaja respecto de la angioplastia convencional.

¿Son contradictorios los resultados de ambas publicaciones? No parece. Ya metaanálisis previos mostraban falta de reducción de mortalidad al mes con TA, por lo que en ese punto este metaanálisis y el estudio TASTE muestran coherencia. Aunque no esté del todo claro el mecanismo por el cual la TA manual podría reducir la mortalidad a 6-12 meses, la fuerte tendencia a reducción del re-IAM a 1 mes en el TASTE y a 6 meses o más en el metaanálisis bien puede ser una razón. ¿Es definitivo este dato sobre reducción de mortalidad alejada? No, porque en un análisis de sensibilidad, al excluir el estudio TAPAS del metaanálisis, la mortalidad es la misma con TA o sin TA. Será el seguimiento más prolongado de los pacientes del TASTE el que confirme o rebata este supuesto.

Combinación de drogas en dosis fijas en prevención primaria y secundaria. Estudio UMPIRE

Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918-29. <http://doi.org/pzn>

La combinación de drogas en dosis fijas (CDF) en afecciones crónicas favorece la adherencia y reduce la complejidad del tratamiento, pero es rechazada por muchos médicos al entender que conspira contra un tratamiento individualizado y favorece que al no ingerirse la pastilla (por olvido, negligencia, etc.) el tratamiento íntegro se interrumpa.

El estudio UMPIRE, aleatorizado, abierto, con adjudicación ciega de eventos comparó, en pacientes con enfermedad establecida coronaria, cerebrovascular o vascular periférica, y en aquellos con un riesgo estimado de evento cardiovascular $\geq 15\%$ a los 5 años, dos estrategias con una relación 1 a 1: una basada en el tratamiento usual (TU), con administración por separado de las drogas necesarias en la dosis indicada por los médicos tratantes, y la otra basada en CDF. En este caso, fueron elegibles dos formulaciones: ambas incluían aspirina 75 mg, simvastatina 40 mg y lisinopril 10 mg. La primera tenía además atenolol 50 mg, la otra hidroclorotiazida 12,5 mg. La CDF se ingería una vez por día. Fueron puntos finales del estudio la adherencia a la medicación indicada (definida como haberla tomado 4 días en la semana previa a la visita), así como los cambios al final del estudio en el colesterol LDL y la tensión arterial sistólica.

El estudio incluyó 2.004 pacientes, 1.000 de la India y 1.004 de Holanda, Irlanda e Inglaterra. El 88% de los pacientes ingresó por enfermedad cardiovascular establecida, y de los adjudicados a CDF el 58,8% recibió inicialmente la preparación que incluía atenolol. La mediana de seguimiento fue de 15 meses. Al mes de la aleatorización el uso de la medicación indicada fue del 97,3% en la rama CDF vs. el 68,3% en la de TU, y al final del estudio fue del 86,3% vs. el 64,7% (RR no ajustado 1,33, IC 95% 1,26-1,41; $p < 0,001$). La ventaja de la CDF fue mayor en los que presentaban en la visita basal poca adherencia, en los fumadores, en los de riesgo cardiovascular mayor y en los que emplearon la combinación con hidroclorotiazida. El uso de CDF se tradujo en menor tensión arterial sistólica (media de diferencia de 2,6 mm Hg) y niveles más bajos de LDL (media de diferencia de 4,2 mg/dl) respecto del TU. Si bien ambos grupos no difirieron en la incidencia de eventos adversos en general, hubo tendencia a mayor incidencia de eventos cardiovasculares en la rama CDF (5% vs. 3,5%; $p = 0,09$).

Este estudio demuestra una tasa mayor de adherencia al tratamiento con CDF que con la forma usual de

administrar la medicación necesaria en pacientes de riesgo alto y un efecto algo mayor sobre algunos factores de riesgo, que permite suponer la capacidad de mejorar el pronóstico. No tiene, sin embargo, las dimensiones necesarias para evaluar efecto sobre puntos finales clínicos, ítem que deberá ser finalmente respondido por ensayos de mayor poder, más allá de suponerse que por el solo hecho de lograr mayor reducción en factores de

riesgo la evolución será automáticamente mejor. No deja de llamar la atención en ese sentido la tendencia a más eventos cardiovasculares con CDF. ¿Azar o expresión de tratamiento insuficiente o combinación inadecuada para algunos pacientes?

REV ARGENT CARDIOL 2013;81:563-568. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i6.3421>