

JORGE THIERER

Tres estudios relevantes respecto del tratamiento antihipertensivo

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. **Lancet** 2021;398:1053-64. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01921-8

Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, Nelson MR, Reid CM, Schlaich MP et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. **Lancet** 2021;398:1043-52. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01922-X.

Blumenthal JA, Hinderliter AL, Smith PJ, Mabe S, Watkins LL, Craighead L et al. Effects of Lifestyle Modification on Patients With Resistant Hypertension: Results of the TRIUMPH Randomized Clinical Trial. **Circulation** 2021;144:1212-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055329.

Accedimos recientemente a tres publicaciones sobre tratamiento antihipertensivo, un metaanálisis de grandes dimensiones y dos ensayos aleatorizados, que comentamos en las próximas líneas.

Si bien es claro que la hipertensión arterial (HTA) implica riesgo aumentado de eventos cardiovasculares mayores en todo el rango etario, algunas discrepancias y dudas persisten respecto de la conducta en pacientes añosos. Es cierto que metaanálisis previos han señalado beneficio derivado del tratamiento en los pacientes de mayor edad, pero en general se ha considerado como valor de corte los 65 años, y no contamos con datos ciertos respecto de grupos etarios con límites más estrechos. Los pacientes añosos han sido sub representados en los grandes estudios aleatorizados, y solo el estudio HYVET incluyó específicamente pacientes de 80 años o más, pero con tensión arterial sistólica (TAS) ≥ 160 mm Hg. La discusión acerca de una curva en J para la TAS en relación con la incidencia de eventos, y la evidencia acerca de una disminución de los valores tensionales en los últimos años de vida, cuando dicha incidencia es mayor, han sembrado muchas veces dudas acerca de los límites de TAS que debieran considerarse para instaurar tratamiento antihipertensivo, y es habitual (así lo hacen varias guías de práctica) recomendar que no debe intentarse reducir la TAS por debajo de 150 mm Hg.

La colaboración BPLTTC (*Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*) ha sido llevada a cabo por los investigadores principales de los más importantes ensayos clínicos aleatorizados de tratamiento farmacológico de la HTA. En esta oportunidad presenta un metaanálisis de datos individuales de 51 estudios aleatorizados con 358 707 participantes. El objetivo fue evaluar la respuesta al tratamiento de acuerdo a la edad y los valores tensionales basales. El punto final primario fue la incidencia de un compuesto de accidente cerebrovascular (ACV) fatal o no, infarto agudo de miocardio (IAM) fatal o no, e insuficiencia cardíaca que generara internación o muerte. Se consideró "intervención" al tratamiento activo en los estudios que compararon drogas con placebo; al tratamiento más intenso cuando se compararon estrategias de tratamiento de diferente magnitud, y al tratamiento que consiguió el mayor descenso tensional cuando se compararon diferentes drogas. Respecto de la edad, se consideraron los pacientes de < 55 años, y luego intervalos crecientes de 10 años (55-64 y así sucesivamente) hasta llegar a los ≥ 85 años. Respecto de la TAS, se consideraron las siguientes categorías: < 120 mm Hg, y luego intervalos crecientes de 10 mm Hg (120-129, y sucesivos) hasta llegar a ≥ 170 mm Hg; y en cuanto a la TA diastólica (TAD) el intervalo basal fue el de < 70 mm Hg, con intervalos crecientes de 10 mm Hg (70-79, y sucesivos) hasta llegar a ≥ 110 mm Hg.

El 12% de los pacientes tenía < 55 años; un 35,8% entre 55 y 64, y otro tanto entre 65 y 74 años; un 15,1% entre 75 y 84 años y un 1,3 % una edad mayor. A medida que aumentaba la edad creció la prevalencia de sexo femenino, fibrilación auricular, enfermedad vascular periférica y cerebrovascular. También fue más alta la TAS y más baja la TAD. Fue mayor el uso de diuréticos y anticoagulantes, menor el de betabloqueantes, antiagregantes e hipolipemiantes. La mediana de duración de seguimiento decreció con la edad, de 4,5 años en los menores de 55 años a 2,8 años en los ≥ 85 años. Por cada descenso de 5 mm Hg en la TAS, la reducción en la incidencia del punto final primario fue mayor en los más jóvenes, con HR 0,82 en los < 55 años, 0,91 en cada uno de los siguientes 3 intervalos y 0,99 en los ≥ 85 años (p de interacción 0,05). Pero como la incidencia de eventos mayores aumentó a medida que progresaba la edad, la reducción absoluta de eventos fue mayor en las edades más avanzadas (desde 1,5% en los < 55 años hasta 2,6% en los ≥ 85 años, p de interacción 0,024). La misma tendencia se evidenció para cada uno de los componentes del punto final primario, y también cuando se consideró un descenso de la TAD de 3 mm Hg. Por ser los grupos de mayor edad menos numerosos, la estimación de la reducción relativa y

absoluta de riesgo fue en ellos menos precisa. En un paso siguiente se evaluó dentro de cada rango etario el efecto de bajar la TAS 5 mm Hg o la TAD 3 mm Hg, de acuerdo a los valores basales de TAS (de <120 a ≥ 170 mm Hg) o TAD (de <70 a ≥ 110 mm Hg), y no se encontró heterogeneidad en los efectos; el beneficio fue similar en cada intervalo de edad, para cada una de las categorías de TAS o TAS consideradas.

En una publicación anterior (Rev Argent Cardiol 2021; 89:166-175) comentamos otro metaanálisis de datos individuales del mismo grupo colaborativo responsable del que hoy presentamos, que señalaba que la reducción relativa de eventos cardiovasculares mayores era independiente de la TAS basal, incluso con valores iniciales <120 mm Hg. El corolario era que tal vez debiéramos considerar al tratamiento antihipertensivo habitual más allá de los efectos puramente hemodinámicos sobre la presión arterial, y considerar una acción protectora cardíaca y vascular global. Se desprendía de ese análisis que el tratamiento antihipertensivo debía tenerse en cuenta incluso en pacientes pretendidamente normotensos, sobre todo si así lo justificaba el riesgo cardiovascular global. Con la publicación que traemos hoy a colación, los autores dan otro paso en el mismo sentido. Ahora la barrera a derribar es la edad como criterio para instaurar valores de corte de TA para iniciar el tratamiento, o el objetivo a alcanzar. La mayor parte de las guías de práctica recomiendan tratar a los pacientes mayores de 80 años solo si los valores de TAS están por encima de 150-160 mm Hg. Pero este inmenso metaanálisis de datos individuales, con casi 59 000 pacientes de al menos 75 años, y casi 4800 de al menos 85 viene a cuestionar esta indicación. Es cierto que la reducción de riesgo relativo es baja entre los 75 y los 84 años (HR 0,91), ípero es la misma que entre los 55 y 64, o entre los 65 y los 74 años!; con el plus de que por ser en los más añosos el riesgo absoluto mayor, la reducción de eventos es más marcada. En los pacientes ≥ 85 años, en los que la reducción relativa de riesgo es casi inexistente (HR 0,99), la reducción absoluta de riesgo es también la mayor, con un intervalo de confianza que va desde una reducción del 5,2% a un aumento de 0,1%. Y, volviendo sobre los pasos del metaanálisis anterior, se demuestra que no hay en ninguno de los rangos etarios considerados diferencia en el efecto según la TA basal. ¿Desaparecen entonces las consideraciones respecto de la edad, y debiéramos indicar tratamiento en un nonagenario con TA 130/80 mm Hg? Es claro que los pacientes añosos frágiles, los institucionalizados y aquellos con alta carga de enfermedades concomitantes no han sido incluidos, o en muy escaso número en los ensayos aleatorizados. En ellos la prevalencia de hipotensión ortostática, diabetes e insuficiencia renal es mucho mayor; y son estos pacientes los más expuestos a presentar eventos adversos con el tratamiento. Probablemente algunos de ellos sean paradójicamente también aquellos que, estrechamente seguidos y con objetivos tensionales no muy ambiciosos, podrían obtener mayor beneficio. En conclusión, y tomando en cuenta

ambos metaanálisis, la edad por sí sola no debiera ser un criterio para tolerar cifras tensionales elevadas; el cuadro general (historia, enfermedad cardiovascular, comorbilidades, fragilidad) es el que debe guiar en cada paciente los objetivos tensionales y la elección de las drogas.

La segunda publicación se refiere a un estudio aleatorizado que exploró la estrategia de una polipíldora en el contexto de la HTA. Había evidencia previa no definitiva acerca de la ventaja de combinar en una píldora cuartos o mitades de las dosis usuales de drogas antihipertensivas respecto de la monoterapia con alguna de esas drogas, proveniente de estudios abiertos, o de pequeñas dimensiones. El estudio QUARTET testó la estrategia de emplear una cápsula única con cuartos de dosis de cuatro drogas antihipertensivas diferentes respecto de una monoterapia. Las cuatro drogas que constituyeron la llamada píldora cuádruple fueron irbesartán 37,5 mg; amlodipina 1,25 mg; indapamida 0,625 mg y bisoprolol 2,5 mg. La monoterapia fue irbesartán en dosis de 150 mg, en una cápsula indistinguible de la anterior, y que además contenía placebos para que el número de componentes fuera el mismo que en la píldora cuádruple. Fueron incluidos a) pacientes sin tratamiento previo, con mediciones en consultorio de TAS entre 140 y 179 mm Hg, y/o TAD entre 90 y 109 mm Hg, o con valores en monitoreo ambulatorio de 24 horas de TAS ≥ 135 mm Hg y/o TAD ≥ 85 mm Hg, medido en las últimas 12 semanas; o pacientes ya con monoterapia con mediciones en consultorio de TAS entre 130 y 179 mm Hg, y/o TAD entre 85 y 109 mm Hg, o con valores en monitoreo ambulatorio de 24 horas, dentro de las últimas 12 semanas de TAS ≥ 125 mm Hg y/o TAD ≥ 80 mm Hg. Se hicieron determinaciones de TA al inicio, a las 6 y 12 semanas, con un dispositivo automático en consultorio (1 en presencia y luego 3 en ausencia del investigador) y con un monitoreo ambulatorio de 24 horas. Si a las 6 semanas la TA en consultorio era $>140/90$ mm Hg podría agregarse amlodipina 5 mg; el agregado de más medicación quedó a discreción del médico tratante. A las 12 semanas se invitó a los participantes a un seguimiento extendido hasta el año, con mantenimiento del ciego. El punto final primario fue el cambio en la media de 3 mediciones de TAS en consultorio, con el dispositivo automático y el investigador fuera de la habitación. Fueron puntos secundarios los cambios en la media de la TAS al año, en la media de la TAD a 12 semanas y el año, y la proporción de pacientes que en una y otra rama alcanzaran valores de TA $<140/90$ y $120/80$ mm Hg, así como las variaciones en el monitoreo ambulatorio. Se consideró que 650 pacientes serían suficientes para demostrar una reducción de 4 mm Hg con la píldora cuádruple en la media de TAS medida automáticamente en consultorio en ausencia del investigador. Fueron incluidos finalmente 591 participantes, 300 en la rama intervención y 291 en el control, con edad media de 59 años, el 54% previamente no tratados y el 46% en monoterapia

antes de la inclusión. La media de TA en consultorio fue 141/85 mm Hg con el investigador ausente y de 153/89 mm Hg con él presente.

A las 12 semanas la media de TA fue 120/71 mm Hg en la rama intervención y 127/79 mm Hg con la monoterapia, con diferencias medias de 6,9 mm Hg para la TAS y 5,8 mm Hg para la TAD, ambas estadísticamente significativas. Ello ocurrió aun cuando en la rama intervención recibía medicación adicional el 15% de los pacientes (9% amlodipina) frente a 40% en el control (33% amlodipina). La proporción de pacientes que alcanzó valores <140/90 mm Hg fue 76% con la cuádruple terapia frente a 58% con la monoterapia (RR 1,3; IC95% 1,2-1,5); la proporción que alcanzó valores <120/80 mm Hg fue 46% vs 26% (RR 1,75; IC 95% 1,38-2,22). La media de TAS en el monitoreo ambulatorio a 12 semanas fue 7,5 mm Hg menor en la rama de píldora cuádruple. El 71% de los pacientes tuvieron seguimiento extendido a 12 meses. Los diferentes estudios replicaron los hallazgos de las 12 semanas. La incidencia de eventos adversos serios a 12 semanas fue 3% en la rama de terapia cuádruple vs 1% en la monoterapia. No hubo diferencia significativa en la tasa de abandono de la medicación (4% vs 2,4%), pero fue mayor la incidencia de TAS <100 mm Hg (6% vs 2,5%) y de frecuencia cardíaca < 50 lpm (12,4% vs 0,4%), en ambos casos con $p < 0,01$. No hubo sin embargo reportes de síncope, caídas o injuria renal aguda.

Uno de los problemas críticos que se plantea con la HTA es la baja proporción de pacientes diagnosticados, y de ellos, la de pacientes adecuadamente tratados. Juegan un papel fundamental la falta de conciencia acerca de los riesgos que plantea la HTA, la inercia terapéutica y la falta de adherencia al tratamiento. En este sentido, la combinación de dos o tres medicaciones en una sola píldora ha demostrado mejorar la adherencia (al disminuir el número de píldoras a ingerir) y el control tensional. Por el hecho de emplearse bajas dosis se previene también la incidencia de los eventos adversos vinculados con las dosis usuales. Sin embargo (otra demostración de la inercia) la monoterapia sigue siendo la aproximación elegida por la mayoría de los médicos. El estudio QUARTET es novedoso por ser el primero que compara cuatro drogas con solo una. Acá el problema de la adherencia vinculado con la complejidad de la administración no está en juego (es una píldora en cada rama), y de hecho no es punto final del estudio. Si lo son la eficacia y la seguridad. Y claramente muy bajas dosis de 4 drogas diferentes son mucho más efectivas que una dosis estándar de una sola de ellas. Si bien el punto final del estudio es el descenso de la TA, es de esperar que con un seguimiento adecuado la diferencia lograda en la TAS y la TAD se traducirá en reducción de eventos clínicos. Son llamativos los resultados logrados con dosis tan escuetas, que revelan que atacar la HTA actuando sobre diferentes vías fisiopatológicas con dosis no consideradas en los estudios individuales es mucho más efectivo que emplear un agente único, con solo un mecanismo de

acción. Una demostración de la fisiopatología compleja de la HTA (y pensemos si lo mismo no sucede en la hipertensión pulmonar o en la insuficiencia cardíaca, donde también terapias combinadas son recomendadas frente al abordaje tradicional con una sola droga). A diferencia de otros estudios, y tal vez justamente por el uso de tantos agentes, la incidencia de eventos adversos no es menor con la cuádruple terapia, y la aparición de bradicardia significativa en más del 10% de los casos delata al betabloqueante, aun cuando la dosis sea solo un cuarto de la usual. Y, más allá de los resultados tan auspiciosos, y si nos referimos a la adherencia, es claro que por el momento no contamos con una “píldora cuádruple” en el mundo real, y que, si queremos replicar los resultados del estudio, tendremos que indicar a nuestros pacientes que fraccionen las pastillas y las combinen “a mano”, con lo que volvemos al principio del comentario. Nos queda también preguntarnos si las diferencias hubieran sido de la misma magnitud al comparar la cuádruple combinación de cuartos de dosis con una de dos medicaciones a la mitad (¿y cuáles?).

Se define hipertensión resistente (HR) a la presencia sostenida de valores de TAS ≥ 130 mm Hg o de TAD ≥ 80 mm Hg pese al tratamiento con al menos 3 drogas antihipertensivas, de las cuales una es un diurético. Se estima que este cuadro afecta al 5% de la población general y al 20 a 30% de los hipertensos (una proporción aún mayor si tienen diabetes o insuficiencia renal crónica). Se han planteado diferentes alternativas terapéuticas, desde el agregado de antialdosterónicos hasta la denervación renal. Algo que llama la atención es la falta hasta ahora de estudios de adecuadas dimensiones y seguimiento que evalúen en la HR el efecto de modificaciones del estilo de vida.

El estudio TRIUMPH comparó en pacientes con HR dos estrategias: la usual de prescripción de dieta y ejercicio, frente a una estrategia donde el cumplimiento de ambos fue supervisado, en el contexto de un programa de rehabilitación. Fueron incluidos pacientes con HR, con TAS ≥ 130 mm Hg o TAD ≥ 80 mm Hg pese al tratamiento con al menos 3 antihipertensivos (uno de ellos un diurético) o con valores menores de TAS y TAD, pero con el requerimiento de al menos 4 drogas. Debían tener un índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m², un filtrado glomerular ≥ 40 mL/min/1,73m² y falta de actividad física regular. Los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente en relación 2:1 a una estrategia intensiva o un manejo médico usual. La primera consistió en recibir instrucciones de una nutricionista sobre la dieta DASH, con restricción calórica y de sodio (<2,3 g diarios), más una sesión grupal semanal de 45 min con un psicólogo clínico para recibir consejo y motivación sobre las modificaciones en dieta y estilo de vida, y actividad física supervisada 3 veces por semana durante 30 a 45 minutos, al 70% a 85% de la frecuencia cardíaca máxima de acuerdo a seco y edad. El tratamiento usual consistió en una única sesión de una hora con un educador en salud, y la entrega de material escrito con las mismas indicaciones de dieta

y ejercicio que se instauraron en el grupo intensivo. El punto final primario fue el cambio en la TAS evaluada en consultorio, para lo cual se realizaron 4 tomas de TA tras 5 minutos de estar sentado, con el descarte de la primera medición y el promedio de las otras 3, y el procedimiento se repitió en tres sesiones a lo largo de las primeras 3-4 semanas del estudio. De esta manera se obtuvo un valor basal, que se comparó con el medido a los 4 meses de tratamiento. Los cambios en la TAD medida en consultorio, en la TAS y la TAD medidos en monitoreo ambulatorio de 24 horas, y modificaciones en la sensibilidad barorrefleja, la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la velocidad de onda del pulso y la vasodilatación mediada por flujo fueron puntos finales secundarios.

De 266 pacientes sometidos a tamizaje inicial, finalmente 140 fueron incluidos: 90 adjudicados a estrategia intensiva y 40 a tratamiento usual. La edad media era 63 años, y el IMC promedio 36 kg/m². Un tercio de los pacientes tenía diabetes, y la cuarta parte insuficiencia renal crónica. La media de TA fue 139/79 mm Hg en consultorio y 133/71 mm Hg en el monitoreo ambulatorio; 3,5 el número promedio de drogas antihipertensivas que recibían. En la rama intensiva, la asistencia a las clases y las sesiones de ejercicio se cumplió en alrededor de un 90%. La adherencia al tratamiento farmacológico superó el 90% en ambos grupos. En la rama intensiva fue significativamente mayor el incremento en la capacidad de ejercicio y la pérdida de peso (6,9 kg vs 3,9 kg). Al final del estudio hubo en ambas ramas descenso de la TAS, mayor en la rama de cambio intensivo del estilo de vida: 12,5 mm Hg, frente a 7,1 en la rama de aproximación usual, con una diferencia entre ambas de 5,4 mm Hg (IC 95% 1,2-9,7). Hubo también diferencia en la reducción de la TAD (2,2 mm Hg, IC95% 0-4,4). Paralelamente, en el monitoreo ambulatorio de la TA se verificó descenso en la rama intensiva, en la TAS diurna y nocturna y la TAD diurna, con tendencia para la TAD nocturna, pero no hubo cambios en la rama de aproximación usual. La sensibilidad barorrefleja, la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la vasodilatación mediada por flujo experimentaron cambios más favorables en la rama intensiva.

Un primer comentario que surge rápidamente tiene que ver con la falta que señalan los autores de estudios aleatorizados que exploren un cambio intensivo en el estilo de vida en el contexto de la HR, hasta el punto que esta es la primera publicación en este sentido. Y esto sin duda debe tener que ver con que cuando se establece que un paciente tiene HR, y se lo incluye en un ensayo clínico para testear una intervención o una droga hay cosas que se dan por sentadas. ¿Cómo va a plantearse HR, si el paciente está excedido de peso, sedentario y come con sal? ¡Resulta impensable! En el largo camino del tratamiento de la HTA se supone que los pasos iniciales han sido dados, y que cuando llegamos a la HR es porque lo que se debe hacer inicialmente ha

fracasado. Bien, este estudio sugiere que no es así; que hay oportunidad de mejora, y que lo se cree a veces no se apoya en la realidad. El mensaje apunta a demostrar que medidas sencillas, fundacionales, son efectivas aun en pacientes tratados con más de 3 drogas. ¿Debemos pensar entonces en que estos pacientes tienen verdadera HR, o son “seudo resistentes”? Este hallazgo debe anotarse en el haber del estudio. Para el debe: los valores iniciales de TA cumplen con la definición de HR, pero es también cierto que no parecen excesivamente elevados, lo cual favorece que casi el 60% de la rama intensiva, y casi el 40% de la de tratamiento usual alcance valores <130/80 mm Hg. Solo 5 pacientes tenían valores de TAS iniciales >160 mm Hg.

Y una reflexión, a riesgo de no cumplir con lo que se supone “debe decirse”. Cómo no pensar en los dislipidémicos y diabéticos que no respetan la dieta, los pacientes con insuficiencia cardíaca que comen con sal, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o coronarios que siguen fumando. En el origen mismo de todas estas patologías, como en el de la HTA, hay factores ambientales, genéticos, y el tan meneado “estilo de vida”. Y es cierto que, como vemos, el estilo de vida puede enfermarnos o hacernos más saludables. Pero no es lo menos que muchas veces se sostienen determinadas conductas porque, más allá del riesgo que asoma en el futuro, generan satisfacción o gratificación inmediatas. Tal vez nuestro pensamiento lineal (“esto le va a hacer mal, debe abandonarlo; esto lo va a favorecer, debe llevarlo a cabo”) no toma en cuenta otras variables, el deseo, el placer, y en el extremo la adicción. Es claro que no todos hacen o dejan de hacer por ignorancia; muchas veces transgreden los límites aconsejados, o no tienen conductas “saludables” a sabiendas. Diferentes estudios han demostrado que inicialmente los cambios de estilo de vida son beneficiosos; el tema es cuánto tiempo se sostienen, y cuántos de los que empezaron persisten. En el estudio TRIUMPH fueron necesarias reuniones con psicólogos, nutricionistas y actividad física supervisada, esto es una inversión de tiempo y recursos que debe sostenerse en el tiempo. Y se trabajó con una población dispuesta a embarcarse en la aventura. Estas líneas no quieren ser derrotistas, sino invitar a considerar el valor de los determinantes sociales (¿qué podemos comer, de cuánto tiempo disponemos para descanso y actividad física recreativa, que no es lo mismo que la desarrollada en el trabajo, ver nuevamente Rev Argent Cardiol 2021;89:166-175) y de la educación inicial, para generar hábitos duraderos y no necesitar forzar cambios cuando el daño está presente, y los deseos y conductas perjudiciales ya arraigados.

Problemas que nos quitan el sueño

Ai S, Zhang J, Zhao G, Wang N, Li G, So HC et al. Causal associations of short and long sleep durations with 12 cardiovascular diseases: linear and nonlinear Mendelian randomization analyses in UK Biobank. *Eur Heart J* 2021;42:3349-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehab170.

Mahmood A, Ray M, Dobalian A, Ward KD, Ahn S. Insomnia symptoms and incident heart failure: a population-based cohort study. **Eur Heart J** 2021;42:4169-76. doi: 10.1093/eurheartj/ehab500.

Más allá de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, una serie de condiciones menos consideradas implican también mayor probabilidad de una evolución cardiovascular adversa. Entre ella se cuentan las alteraciones del sueño. A la evidencia disponible se suman dos nuevas publicaciones que comentamos.

La asociación de la duración del sueño con la enfermedad cardiovascular es conocida. Se han descrito curvas en J o U, que señalan que la duración excesivamente corta o prolongada del sueño se asocia a mayor riesgo de eventos. Pero en esta asociación pueden señalarse diferentes confundidores (empleo, depresión, comorbilidades) que pueden ser en gran parte responsables de la misma. Por otra parte, no puede excluirse la causalidad reversa: las personas más enfermas pueden dormir menos que lo normal, las desempleadas más; de manera que no sea la duración del sueño lo que defina la presencia de enfermedad sino a la inversa. Los estudios de randomización mendeliana son una herramienta para excluir la confusión y la causalidad reversa. Son un ejemplo de variable instrumental, tema al que nos referimos en *Rev Argent Cardiol* 2021; 89: 372-381. Parten de la idea de que cada uno de nosotros recibe su dotación genética en forma aleatoria. Esa dotación está presente en nosotros desde la concepción, y por tanto no depende del ambiente, condiciones socioeconómicas, etc. Si existen determinados genes vinculados con una exposición definida, pero no con el evento, que esos genes formen parte de nuestro genoma implica que hemos sido asignados aleatoriamente a esa exposición. Y si se demuestra en forma clara que los que tienen esos genes más frecuentemente presentan determinado evento o desenlace, eso implica que la exposición se vincula con el evento más allá de cualquier confundidor.

El estudio que comentamos proviene del registro británico Biobank, al que ya nos referimos en otras oportunidades. El mismo ha reclutado más de 500 000 participantes entre 40 y 69 años. En este caso se empleó la información de 404 044 individuos de los que se disponía del dato de cuántas horas dormían por día (redondeadas al entero más próximo, e incluyendo la siesta) según auto reporte, y la información genética sobre 78 polimorfismos de nucleótido simple (SNP) que se sabe vinculados con la duración del sueño. Los pacientes fueron categorizados según la duración del sueño reportada en corta (≤ 6 horas), normal (7-8 horas) o prolongada (≥ 9 horas). Aquellos con duración < 4 horas o > 11 horas fueron excluidos del análisis. Con la información genética se construyó para cada paciente un *score*, sumando la cantidad de alelos vinculados a un aumento de la duración del sueño. Se evaluó la asociación del *score* genético con la prevalencia de diferentes cuadros cardiovasculares. Se hicieron análisis de randomización mendeliana lineal y no lineal para definir

la asociación de la duración del sueño como variable continua (definiendo el cambio en el riesgo asociado con un aumento de 1 hora en la duración), y específicamente la relación del sueño corto y prolongado con la salud cardiovascular. Todas las relaciones se ajustaron por edad, sexo y componentes hereditarios. Por el hecho de considerarse 12 eventos cardiovasculares diferentes como variable respuesta, y para evitar el riesgo de falsos positivos por múltiples comparaciones, se definió como significativa cada relación con $p < 0,0042$ entre el puntaje genético y un evento cardiovascular.

Los pacientes con duración normal de sueño fueron más jóvenes, de mejor nivel socioeconómico y educacional, menor índice de masa corporal e índice de deprivación, y menor prevalencia de enfermedad cardiovascular establecida que aquellos con sueño corto o largo. El *score* genético mostró fuerte asociación con la duración del sueño como variable continua. El puntaje genético fue dividido en cuartiles. Se tomó como referencia al cuartile menor, y en relación con esta categoría, en el análisis lineal aquellos con el cuartile más alto (determinante de sueño más prolongado) tuvieron una chance 14% menor de presentar embolia de pulmón, 4% menor de presentar HTA, y 7% menor de presentar fibrilación auricular o enfermedad coronaria crónica. El OR por cada hora de más de duración de sueño osciló entre 0,51 para el tromboembolismo pulmonar y 0,81 para la HTA. Pero, además, en análisis no lineal se encontró una relación significativa en L entre la duración del sueño genéticamente determinada y la presencia de HTA, miocardiopatía, IAM y enfermedad coronaria crónica. La predicción genética específica de sueño corto se asoció significativamente a HTA, enfermedad coronaria, enfermedad isquémica crónica y embolia pulmonar, y mostró tendencia a asociación con fibrilación auricular (FA). En cambio, no se vio ninguna asociación de predicción de sueño prolongado con enfermedad cardiovascular.

El segundo estudio se refiere a la asociación del insomnio con la incidencia de insuficiencia cardíaca. Los síntomas de insomnio son variados. Incluyen la dificultad para conciliar el sueño, la dificultad para mantenerlo, el despertar temprano y la sensación de que el sueño ha sido no reparador. Hasta el 50% de las personas en edad media de la vida y el 75% de los ancianos reportan tener alguno de estos síntomas. Diferentes estudios observacionales han señalado la asociación del insomnio con una mayor incidencia de IAM, ACV, FA y mortalidad. Se suma ahora una publicación que demuestra su asociación con la incidencia de insuficiencia cardíaca.

Se consideraron los datos provenientes de una encuesta nacional que se lleva a cabo en los Estados Unidos de América cada 2 años, en la que se interroga a personas de al menos 50 años, sobre salud, empleo, ingresos y estructura familiar. El análisis se basó en las encuestas llevadas a cabo desde 2002 (la primera encuesta que interrogó a los participantes sobre síntomas de insomnio) hasta 2018. Solo se consideraron las

respuestas de aquellos libres de insuficiencia cardíaca en condiciones basales. Se definió la aparición de insuficiencia cardíaca en el seguimiento, por auto reporte o reporte de médicos tratantes o familiares en el caso de que el cuadro hubiera sido fatal. Se interrogó específicamente sobre cada uno de los síntomas citados. Se plantearon las opciones “la mayor parte de las veces”, “algunas veces” y “raramente o nunca”. Cuando la respuesta fue la primera opción para las preguntas sobre dificultad para dormirse, despertar durante la noche, y el despertar demasiado temprano con incapacidad para volver a dormir, y la última opción cuando se preguntó si el sueño era habitualmente reparador, se interpretó que el síntoma estaba presente. Las encuestas de 2002 a 2016 fueron empleadas para recabar los datos sobre insomnio, y las de 2004 a 2018 para definir la incidencia de insuficiencia cardíaca.

Fueron incluidos finalmente 12 761 participantes, con edad media de 66,7 años, el 57,7% mujeres. El 38,4% reconoció tener al menos un síntoma de insomnio: el 23,4% un síntoma, el 8,8% dos, el 4,4% tres y el 1,8% los cuatro. El síntoma más frecuente fue el despertar durante la noche (25%), y los otros oscilaron entre el 11,5% y el 13,2%. En seguimiento medio de 16 años, el 12,7% de los participantes desarrolló insuficiencia cardíaca. En el análisis de la relación entre el insomnio y dicha incidencia se emplearon modelos estadísticos que consideraron la presencia de variables (edad, sexo, raza, factores de riesgo vascular, otras patologías, nivel educacional, ingresos, status marital, depresión, nivel de cognición) que pueden ser simplemente confundidores, o dada en algunos casos su variación temporal, actuar también como factores intermediarios. La presencia de síntomas de insomnio demostró fuerte asociación con el desenlace: los HR para la presencia de uno a cuatro síntomas fueron 1,22, 1,45, 1,66 y 1,80 respectivamente. El HR más bajo fue el correspondiente al despertar durante la noche (1,14) y el más alto el relacionado con un sueño no reparador (1,25).

El primero de los estudios que presentamos debe festejarse por la cantidad de información recabada, lo contundente de los datos y la complejidad del análisis. En principio, demuestra la asociación de la duración del sueño genéticamente predicha con la incidencia de enfermedad cardiovascular, más allá de cualquier factor confundidor. Hay una relación determinante entre ambas. Pero es interesante remarcar que son las pocas horas de sueño las que aparecen vinculadas con gran parte del espectro de la enfermedad, desde la HTA hasta la embolia pulmonar. Ya había estudios previos de randomización mendeliana que señalaban la asociación del sueño corto con la patología, pero solo con algunas entidades o en forma global. Este análisis es preciso respecto de cada una de las manifestaciones de enfermedad. Y, en cambio, cae la idea de la asociación con el sueño prolongado, tanto en el análisis lineal como el no lineal. Los factores confundidores, depresión entre ellos seguramente, deben estar fuertemente vinculados

con la evolución desfavorable. El segundo estudio, por otras vías, llega a un destino similar, respecto de un cuadro específico, la insuficiencia cardíaca. Diseca adecuadamente la relación del insomnio con la falla de bomba, estableciendo un gradiente dosis respuesta entre la cantidad de manifestaciones y el desenlace, y señala que cualquiera sea el síntoma aislado, el riesgo es similar: la diferencia entre los HR específicos para cada uno de ellos es baja. Y es notable como ambos estudios se complementan: en el de randomización mendeliana es de lamentar que la insuficiencia cardíaca no haya sido una de las manifestaciones estudiadas de enfermedad cardiovascular; en el otro, cómo no preguntarnos por el dato de la duración del sueño, más allá de definir insomnio (aunque claramente podemos pensarlo corto, no conocemos si hay recuperación de algunas de las horas perdidas durante la noche con una siesta, aunque breve, durante el día.

Más allá de las especulaciones, confirmamos la extraordinaria influencia que el descanso y el sueño reparador tienen en la salud cardiovascular. Activación neurohormonal, exacerbación de los fenómenos inflamatorios y el estrés oxidativo, el incremento de la frecuencia cardíaca y la disminución de su variabilidad, el aumento de la resistencia a la insulina y a la hormona de crecimiento, el estallido de la liberación de cortisol, son todos vínculos entre el sueño corto, el insomnio y la enfermedad cardiovascular. Respecto de ambos artículos debe añorarse la referencia a la apnea del sueño, que, sin duda, podría explicar parte sustancial de lo demostrado, por su fuerte relación con los mecanismos citados. Y, por último, la idea de que, frente a la evidencia, adentrarnos en el interrogatorio sobre la calidad de sueño de nuestros pacientes, y, seguramente, recurrir más frecuentemente al estudio polisomnográfico y la consulta con los especialistas podría redundar en beneficio para muchos de ellos. Mientras tanto, consejos sobre el buen dormir, en lo que hace a la higiene del sueño, su conciliación y mantenimiento, podrán ayudar a combatir lo adquirido y lo heredado.

La fragilidad predice eventos cardiovasculares

Damla AA, Chung SE, Xue QL, Hasan RK, Moscucci M, Forman DE et al. Frailty and cardiovascular outcomes in the National Health and Aging Trends Study. *Eur Heart J* 2021;42:3856-65. doi: 10.1093/eurheartj/ehab468

La fragilidad se define teóricamente como un estado clínicamente reconocible de mayor vulnerabilidad como resultado de la disminución de la reserva funcional asociada al envejecimiento en múltiples sistemas, de modo que se reduce la capacidad para hacer frente a los factores estresantes cotidianos o agudos. En ausencia de un patrón oro, la fragilidad fue definida operativamente por Fried et al. en 2001 cuando se cumplen tres de los cinco criterios fenotípicos que indican energías comprometidas: sensación de agotamiento, baja fuerza de prensión o agarre, poca velocidad al caminar (al-

gunos consideran baja velocidad para incorporarse), pobre actividad física, pérdida de peso involuntaria (4,5 kg en el último año). Diferentes estudios observacionales han demostrado que la fragilidad se asocia a mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad. Pero en general las personas más frágiles tienen mayor prevalencia de patología cardiovascular. Es aún desconocido el papel pronóstico de la fragilidad respecto de los eventos cardiovasculares en personas sin patología establecida de ese origen.

En el estudio que comentamos fueron incluidos 3259 participantes, parte de un estudio prospectivo de cohorte de personas beneficiarias de Medicare, de al menos 65 años. No tenían al momento de la inclusión antecedente de enfermedad coronaria conocida o ACV. Los datos basales (capacidad física y cognitiva, actividades de la vida diaria y variables referidas a aspectos sociales, físicos y del entorno) se recogieron en el año 2011. Se evaluó específicamente la capacidad de autocuidado, y la independencia en las tareas del hogar y la movilidad, desde incorporarse solo de la cama, hasta la capacidad de desplazamiento fuera del hogar. Se exploraron la memoria, la orientación y la capacidad ejecutiva. Se consideró que una persona era frágil cuando cumplía con al menos 3 de los 5 dominios descriptos por Fried, pre frágil cuando cumplía con uno o dos, y no frágil si ninguno estaba presente. El punto final en el seguimiento fue un compuesto de muerte de todas las causas, IAM, enfermedad coronaria, ACV y enfermedad vascular periférica, con el seguimiento censurado al ocurrir el primero de estos desenlaces. Para evitar el problema de los riesgos competitivos, se consideró también un punto final que excluyera mortalidad.

El 16% de los participantes fue considerado frágil, el 37% pre frágil y el 47% no frágil. Comparados con los participantes no frágiles, los frágiles fueron más añosos (82 vs 75 años), con mayor prevalencia de mujeres (68% vs 55%), con mayor prevalencia de enfermedades crónicas (2 o más en casi el 90% frente a poco menos del 48%). Fue en ellos mucho mayor la prevalencia de hipertensión, diabetes, ansiedad, depresión, y de demencia probable (40% vs. 3,5%). En todos los casos los pre frágiles presentaron valores intermedios. En una media de 6 años de seguimiento, la incidencia ajustada por edad del punto final con mortalidad incluida fue 87,5% en los frágiles, de 68,6% en los pre frágiles y de 49,6% en los no frágiles. La mortalidad de todas las causas ajustada por edad fue 58,6% en los frágiles y de 14,3% en los no frágiles. Cada uno de los componentes del punto final tuvo mayor incidencia en los frágiles que en los pre frágiles, y en estos que en los no frágiles. En un modelo multivariado que consideró edad, sexo, raza o etnia, residencia, ingresos, índice de masa corporal, tabaquismo, diabetes, hipertensión, dependencia y número de enfermedades crónicas, la condición de fragilidad y la de pre fragilidad fueron predictores independientes de cada desenlace considerado. Así, para el punto final combinado que

incluyó muerte de todas las causas, el HR (IC95%) de la condición de frágil fue 1,77 (1,53-2,06), y la de la pre fragilidad fue 1,34 (1,21-1,49). Para el punto final sin considerar mortalidad los HR respectivos fueron 1,59 y 1,29; y para muerte de todas las causas 2,70 y 1,64; en todos los casos estadísticamente significativos. Lo mismo ocurrió para cada componente por separado: IAM, ACV, enfermedad coronaria o vascular periférica.

Desde hace años se conoce el vínculo entre fragilidad y enfermedad cardiovascular. Diferentes estudios observacionales señalan dos aspectos de esa conexión: la enfermedad cardiovascular aumenta el riesgo de presentar fragilidad, la fragilidad es un predictor independiente de mala evolución en los pacientes con patología cardiovascular. Y, justamente, se ha demostrado que muchos de los factores predictores o determinantes de enfermedad cardiovascular lo son también de fragilidad. La escasa actividad física, la mala nutrición, la diabetes, la hipertensión y el tabaquismo pueden aumentar el riesgo tanto de patología cardiovascular como de fragilidad. La activación inflamatoria persistente de bajo grado aparece como una condición esencial asociada a (responsable de, consecuencia de) cada uno de estos factores. Ahora bien, este nuevo estudio da una vuelta de tuerca y establece que la relación es bidireccional: ya no solo la enfermedad cardiovascular precede a la fragilidad, sino que (y tras ajustar por la presencia de estos factores comunes que mencionábamos) la fragilidad predice la aparición de la primera.

Ahora bien, podemos formular algunos reparos, no para refutar estos hallazgos, sino, tal vez, para pensar en una relación más ajustada. En primer lugar, se excluyó del estudio a las personas con antecedente de coronariopatía diagnosticada o ACV, pero no a los portadores de enfermedad vascular periférica. Ello permite suponer que formaron parte de la cohorte pacientes con dicha patología, y por lo tanto más predispuestos a tener otras manifestaciones de enfermedad vascular en el seguimiento. Y, por otra parte, es sabido que en las personas con fragilidad es mayor la prevalencia de aterosclerosis subclínica, que puede haber pasado inadvertida; es posible que justamente en virtud de la edad más avanzada, que incrementa la prevalencia de cuadros silentes, y de la inactividad que reduce la aparición de síntomas, muchos de estos pacientes "frágiles" ya tuvieran enfermedad presente. Todo esto que comentamos, sin embargo, no excluye la presunción de causalidad, aunque tal vez con medidas de asociación de menor magnitud. Es claro que la fragilidad, como expresión, causa o consecuencia de la enfermedad vascular es un marcador pronóstico adverso. Para confirmar su rol causal de daño cardiovascular (que sea un verdadero factor pronóstico) debiera demostrarse que medidas que la combatan (actividad física, soporte nutricional, estímulo cognitivo) lo reducen. Pero, pensamos, de cualquier manera y aunque así no fuera, encarar el problema y buscar atenuarlo (el paso de los años es irreversible) es imperativo en una población cada vez más añosa, y por ello, cada más expuesta a

limitaciones en la etapa final de la vida. Y, en cambio, si así fuera, ¿debería el tratamiento de los factores de riesgo en los pacientes frágiles más agresivo? Porque se da la paradoja de que siendo los pacientes que podrían derivar mayor beneficio de un tratamiento intensivo antihipertensivo e hipolipemiente, por ejemplo, son los más expuestos a presentar intolerancia y complicaciones.

Polipíldora con o sin aspirina y su efecto en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular: un metaanálisis de datos individuales

Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. **Lancet** 2021;398:1133-46. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01827-4

Diferentes ensayos clínicos han demostrado que una combinación de dosis fijas de dos o más antihipertensivos y una estatina, con o sin aspirina, (que cuando vienen en una sola presentación se denomina polipíldora) es efectiva para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en prevención primaria. Sin embargo, algunos puntos (magnitud del beneficio, utilidad de la aspirina, efecto sobre algunos eventos en particular o en determinados subgrupos) no están del todo claros. Para responder estas preguntas se llevó a cabo un metaanálisis de datos individuales de los 3 grandes estudios que testearon esta estrategia vs placebo: PolyIran, TIPS-3 y HOPE-3. El estudio PolyIran (que como su nombre indica se llevó a cabo exclusivamente en Irán) incluyó 6838 pacientes con o sin enfermedad cardiovascular y los adjudicó, en un diseño pragmático y en conglomerados (*clusters*) a una polipíldora con hidroclortiazida 12,5 mg, enalapril 5 mg (o valsartán 40 mg), atorvastatina 20 mg y aspirina 81 mg, o tratamiento básico con medición de TA y consejo sobre manejo de factores de riesgo. El estudio TIPS-3 incluyó 5713 pacientes sin evidencia de enfermedad cardiovascular, pero con un riesgo de eventos intermedio de acuerdo al puntaje de Framingham, y los adjudicó aleatoriamente en un esquema doble ciego a una polipíldora con atenolol 100 mg, hidroclortiazida 25 mg, ramipril 10 mg y simvastatina 40 mg; con el agregado de aspirina 75 mg y una inyección mensual de vitamina D, vs el placebo de cada una de estas intervenciones en un diseño factorial 2×2×2. Finalmente, el estudio HOPE-3 comparó en un diseño factorial 2×2 candesartán 16 mg e hidroclortiazida 12,5 mg vs sus placebos, y por otra parte rosuvastatina 10 mg día vs placebo, en 12 705 pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida pero también de riesgo intermedio.

El metaanálisis que presentamos consideró dos estratos según la administración o no de aspirina. En el estrato con aspirina se incluyó a los pacientes del TIPS-3 adjudicados a polipíldora y aspirina o el placebo de ambos; y a todos los pacientes del estudio

PolyIran. En el estrato sin aspirina fueron considerados los pacientes de HOPE-3 adjudicados a ambos tratamientos activos (candesartán-hidroclortiazida y rosuvastatina) vs ambos placebos, para respetar el concepto de polipíldora; y a todos los pacientes de TIPS-3. En total fueron incluidos 18 162 participantes, la mitad mujeres, con edad media de 63 años. El 49,8% eran hipertensos, el 23,4% fumadores o ex fumadores y un 19,4% tenía diabetes. La media de TAS era 137,7 mm Hg y la media de colesterol LDL 121,7 mg/dL. La media de riesgo de eventos a 10 años según el puntaje de Framingham era 17,7%.

El punto final primario del estudio fue un compuesto de muerte cardiovascular, IAM, ACV o algún procedimiento de revascularización arterial. Un punto final ampliado incluyó además angina inestable e insuficiencia cardíaca, y fue otro punto final la muerte de todas las causas. En comparación con el control, a una media de 2,1 años la media de colesterol LDL fue 22 mg/dL menor en la rama de combinación de dosis fijas, y a 5 años la media de TAS fue 4,7 mm Hg menor en dicha rama. En seguimiento mediano de 5 años el punto final primario aconteció en el 3% de la rama intervención y el 4,9% de la rama control (HR 0,62; IC95% 0,53-0,73; p<0,001). El número necesario a tratar (NNT) para prevenir un evento fue 52 durante 5 años. Los efectos de mayor magnitud se evidenciaron respecto del IAM, el ACV y la revascularización, en todos los casos con HR entre 0,52 y 0,59; para la muerte cardiovascular el HR fue 0,65, IC95% 0,52-0,81. No hubo diferencias en la muerte de todas las causas. En el estrato con aspirina (8951 participantes) la incidencia del punto final primario fue 2,6% en la rama intervención y 4,8% en el control; el HR fue 0,53 (IC95% 0,41-0,67) y el NNT a 5 años fue 37. Las principales diferencias se dieron respecto de IAM, ACV y muerte cardiovascular, sin diferencia en la muerte de todas las causas. En el estrato sin aspirina (12 061 pacientes) la incidencia del punto final primario fue 3,3% en la rama intervención y 4,9% en el control; el HR fue 0,68 (IC95% 0,57-0,81) y el NNT a 5 años fue 66. Las principales diferencias se dieron respecto de IAM, ACV y revascularización, sin diferencia en la muerte de todas las causas.

El efecto de la polipíldora se verificó en los diferentes subgrupos analizados. La reducción de eventos en términos absolutos fue mayor a mayor edad. Se reportaron dolor muscular en casi el 8%, mareos en poco más del 10% y dispepsia en un tercio de los casos. La incidencia de ACV hemorrágico, disfunción renal o sangrado fatal fue en cada caso ≤0,5%. Hubo algo más de sangrado digestivo en la rama intervención, pero la diferencia (0,4% vs 0,2%) no llegó a ser significativa. En la rama control el uso de antihipertensivos e hipolipemiantes subió de 19,1% y 1,8% respectivamente al inicio del estudio a 31,6% y 8,7% respectivamente en la última visita. En la rama intervención el 72,1% recibía la combinación en la visita final.

Este metaanálisis de datos individuales confirma la eficacia de la terapia de combinación de antihiperten-

sivos y una estatina con o sin aspirina, en pacientes en prevención primaria con riesgo cardiovascular intermedio. Los resultados obtenidos en términos de reducción de TA y colesterol LDL fueron de menor magnitud que los esperados, pese a lo cual la reducción de eventos clínicos fue significativa. Cuando se desarrolló el concepto de polipíldora hace casi 20 años, las estimaciones de reducción de factores de riesgo y eventos fueron mayores que las que finalmente se verifican. La tasa de abandono del tratamiento (casi 30% en este metaanálisis) y la instauración de drogas antihipertensivas en muchos pacientes en la rama control pueden contribuir a explicar este fenómeno. Por otra parte, debemos considerar que el riesgo real de eventos fue menor que el supuesto por los puntajes empleados: de hecho, la rama control tuvo 5 % de eventos mayores a 5 años, frente a un riesgo estimado por Framingham de casi 18% a 10.

Otro punto que merece destacarse es el análisis de los estratos con y sin aspirina. El metaanálisis de Zheng y col. publicado en JAMA en 2019 incluyó un total de 13 ensayos que asignaron al azar a aspirina vs

control o placebo a 164 225 participantes en prevención primaria. El uso de aspirina se asoció con reducción significativa en un punto final cardiovascular compuesto del 11% y un NNT de 265 (reducción absoluta de riesgo 0,38%) frente a mayor riesgo de episodios hemorrágicos graves, con un aumento del 43%, un aumento del riesgo absoluto de 0,47% y un número necesario para dañar (NND) de 210. Por ello las guías de práctica no consideran el uso rutinario de aspirina en prevención primaria, pero no puede excluirse beneficio en algunos pacientes de alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico. En el metaanálisis que comentamos, para una incidencia similar del punto final primario en la rama control en los estratos con y sin aspirina (4,8% y 4,9% respectivamente), la incidencia de eventos fue menor en la rama polipíldora con aspirina (2,6%) que en la rama polipíldora sin aspirina (3,3%), y el NND para sangrado digestivo fue 554. Otro dato más para pensar que debe abandonarse desde ya la idea de su administración universal, pero también la de su proscripción absoluta.