

Lo mejor del Congreso de la AHA 2016

Dras. Agustina Bonino¹, Florencia Cristar¹, Natalia Esmite²

¹ Editoras Asociadas, Revista Uruguaya de Cardiología.

² Editora Adjunta, Revista Uruguaya de Cardiología.

Correo electrónico: bibliosuc@adinet.com.uy

Recibido 16/03/2017

Aceptado 21/03/2017

El Congreso de la American Heart Association (AHA) 2016 tuvo lugar en la ciudad de Nueva Orleans, entre el 12 y 16 de noviembre. Con el río Mississippi de testigo y el jazz como música de fondo, 18.000 cardiólogos de todo el mundo participaron de las múltiples sesiones científicas y de la infinidad de presentaciones de *abstracts*. Las sesiones tuvieron una orientación predominante hacia las ciencias básicas y reanimación cardiopulmonar en los primeros dos días, destacándose los problemas clínicos en la parte final del Congreso⁽¹⁾.

Realizaremos un breve resumen de algunos de los principales trabajos científicos presentados durante este evento que sin duda tendrán una influencia importante en el futuro próximo de la cardiología mundial.

- Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial.
- The Association of Secondhand Tobacco Smoke and CT Angiography-Verified Coronary Atherosclerosis.
- Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI: PIONEER AF-PCI.
- Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease: EUCLID.

Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial

Con el objetivo de responder sobre si el tratamiento con un inhibidor de PCSK9 modifica la progresión de la aterosclerosis coronaria se diseñó este estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, que contó con la participación de 968 pacientes con arteriopatía coronaria angiográfica de 197

hospitales de Norteamérica, Europa, Sudamérica, Asia, Australia y Sudáfrica⁽²⁾.

Los participantes debían cumplir con dos condiciones: tener lesiones entre 20% y 50% en una angiografía coronaria y tener niveles de LDL colesterol (c-LDL) superiores a 80 mg/dl a pesar de estar en tratamiento con estatinas a las dosis máximas toleradas, o entre 60 y 80 mg/dl si tenían un factor de riesgo adicional. Todos los pacientes estaban tomando estatinas cuando se incorporaron en el estudio (60% tratamiento intenso, 40% tratamiento moderado)⁽²⁾.

Los participantes fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir mensualmente una dosis de 420 mg subcutáneos de evolocumab (n=484) o placebo (n=484) durante 76 semanas, además de las estatinas. El objetivo primario de valoración de la eficacia fue el cambio nominal en el porcentaje de volumen de la placa de ateroma desde el inicio hasta la semana 76, determinado mediante ultrasonido intravascular (IVUS). Los objetivos secundarios de valoración de la eficacia fueron el cambio nominal en el volumen total de la placa de ateroma y el porcentaje de pacientes con involución de la placa. También se evaluaron la tolerabilidad y seguridad⁽²⁾.

Los resultados fueron presentados por el director del estudio, Dr. Steven Nissen (Clínica de Cleveland, Estados Unidos), y simultáneamente publicados en la versión electrónica de *Journal of the American Medical Association*. De los 968 pacientes incluidos (edad media 59,8 años, 27,8% mujeres, 24% fumadores, 21% diabéticos, media de c-LDL 92,5 mg/dl), 846 pudieron ser evaluados por IVUS en el seguimiento. Después de 18 meses, la media de las concentraciones de c-LDL fue de 93,0 mg/dl con placebo y de 36,6 mg/dl con evolocumab, una diferencia de 56,5 mg/dl, intervalo de confianza 95% (IC95%): -59,7 a -53,4; $p < 0,001$ ^(2,3).

El objetivo primario de valoración de la eficacia se incrementó 0,05% con placebo y disminuyó 0,95% con evolocumab, una diferencia de -1,0% (IC95%: -1,8 a -0,64; $p < 0,001$). El criterio secundario de valoración de la eficacia, el volumen total de la placa de ateroma disminuyó 0,9 mm³ con placebo y 5,8 mm³ con evolocumab, una diferencia de -4,9 mm³ (IC95%: -7,3 a -2,5; $p < 0,001$)^(2,3).

La involución de la placa de ateroma con respecto al porcentaje de volumen ocurrió en 64,3% de los pacientes con evolocumab frente a 47,3% de los pacientes con placebo, una diferencia de 17,0% (IC95%: 10,4-23,6; $p < 0,001$). En lo que respecta al volumen total de la placa de ateroma la involución ocurrió en 61,5% de los pacientes con evolocumab frente a 48,9% de los tratados con placebo, una diferencia de 12,5% (IC95%: 5,9-19,2; $p < 0,001$)^(2,3).

En un análisis de subgrupos se destaca que los pacientes con concentraciones iniciales de c-LDL inferiores a 70 mg/dl que recibieron evolocumab lograron una concentración media de c-LDL de 24 mg/dl (y la concentración más baja alcanzada fue de 15 mg/dl). El grupo con evolocumab también demostró una involución más considerable del ateroma (-1,97% de cambio en el porcentaje de volumen de la placa de ateroma) y se evidenció involución en 81% de los pacientes^(3,4).

La incidencia de eventos adversos durante el tratamiento fue comparable en ambos grupos (67,9% con evolocumab; 79,8% con placebo). Los eventos adversos de relevancia clínica incluyeron mialgia (7,0% con evolocumab; 5,8% en el brazo placebo); nuevos diagnósticos de diabetes mellitus (3,6% con evolocumab; 3,7% con

placebo); eventos neurocognitivos (1,4% con evolocumab; 1,2% con placebo), y reacciones en el lugar de la inyección (0,4% con evolocumab; 0,0% con placebo).

Luego de la presentación, el principal investigador comentó:

“Nunca antes habíamos visto grados de involución como este, es muy extraordinario”.

Señaló que a medida que las LDL se redujeron desde casi 110 mg/dl hasta 20 mg/dl, *“vimos una reducción continuada en el volumen de la placa de ateroma, con una relación lineal hasta las concentraciones de LDL más bajas alcanzadas en este estudio”*⁽⁴⁾.

En entrevista con el Dr. Peter Block, Nissen comentó que

“los eventos cardiovasculares tuvieron una tendencia en la dirección correcta (15,3% con placebo frente a 12,2% con evolocumab), y los efectos adversos al parecer fueron tranquilizadores, sin exceso de mialgias, efectos neurocognitivos o diabetes de nuevo inicio, por lo que los resultados son excepcionales”⁽⁵⁾.

Parecería que aún queda un largo camino por recorrer en cuanto al tratamiento antilipídico se refiere. En unos meses se presentarán los resultados del estudio FOURIER, trabajo que evalúa la disminución de eventos cardiovasculares secundaria a evolocumab frente a placebo en pacientes con enfermedad cardiovascular y con dosis máximas de estatinas toleradas. Ahí veremos si efectivamente la reducción de la placa de ateroma impacta en la morbimortalidad cardiovascular.

The Association of Secondhand Tobacco Smoke and CT Angiography-Verified Coronary Atherosclerosis

Este estudio sugiere una asociación entre la exposición pasiva al humo de tabaco y la extensión de la aterosclerosis coronaria. Simultáneamente a la presentación en el congreso, el trabajo fue publicado online en JACC: Cardiovascular Imaging^(6,7).

El Dr. Yankelevitz y colaboradores (Hospital Mount Sinai, Nueva York) estudiaron 268 individuos de entre 40 y 80 años de edad, 58% mujeres, que nunca habían fumado. Completaron un cuestionario para evaluar los factores de riesgo y el grado de exposición al humo de tabaco de segunda mano (EHTSM) o pasiva, asignando una puntuación a la EHTSM (score). El grado de EHTSM fue clasificado en tres categorías: mínima, baja a moderada y alta. Posteriormente se realizó score de calcio y angiografía por tomografía computada. Se analizó prevalencia, extensión y características de la enfermedad aterosclerótica y se determinó la contribución independiente de la EHTSM, ajustada por otros factores de riesgo⁽⁷⁾.

La aterosclerosis coronaria se observó en 48% de la población estudiada y fue más frecuente en personas con una exposición baja a moderada y alta versus una mínima EHTSM (48% y 69% frente a 25%, $p < 0,0001$). Los odds ratios ajustados para cualquier grado de aterosclerosis fueron 2,1 (IC95%: 1,0-4,4; $p=0,05$) para los de

baja a moderada EHTSM y 3,5 (IC95%: 1,4-8,5; $p=0,01$) para aquellos con alta exposición versus mínima, independientemente de la presencia de factores de riesgo estándar: diabetes ($p=0,56$), hiperlipidemia ($p=0,11$), hipertensión ($p=0,65$) y enfermedad renal ($p=0,24$). A mayor EHTSM se incrementó el número de vasos principales con cualquier placa o estenosis ($p=0,0013$), al igual que el número de segmentos involucrados ($p < 0,0001$). Hubo un aumento significativo del número de placas calcificadas ($p < 0,001$) en relación directa al grado de EHTSM, fenómeno que no se observó con las placas no calcificadas ($p=0,11$)⁽⁷⁾.

Los autores concluyen que la presencia y extensión de la aterosclerosis coronaria se asocian al grado de EHTSM, demostrando además la relación causal de EHTSM y enfermedad coronaria⁽⁷⁾.

En un comentario editorial también publicado en *JACC: Cardiovascular Imaging*, el Dr. Khurram Nasir y el Dr. Jaideep Patel refieren que

“aunque el tamaño de la muestra del estudio es modesto, la percepción inicial es asombrosa”.

Añaden que el estudio ofrece la oportunidad de advertir al público sobre los efectos de la EHTSM, y de alentar a las autoridades sanitarias a implementar políticas de salud con el objetivo de mantener los espacios públicos libres de humo de tabaco⁽⁸⁾.

Además, este trabajo destaca la importancia de la exposición pasiva al humo de tabaco como factor de riesgo cardiovascular independiente, siendo especialmente relevante en aquellos pacientes con enfermedad coronaria sin factores de riesgo tradicionales⁽⁸⁾.

Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI: PIONEER AF-PCI

Tal vez uno de los estudios más relevantes, dada la frecuente asociación entre fibrilación auricular (FA) y enfermedad coronaria, fue diseñado para dar respuesta a la pregunta que estaba latente: ¿Qué papel tienen los nuevos anticoagulantes (NOAC) en aquellos pacientes que además necesitan antiagregación por enfermedad coronaria? Tema hartado debatido, la necesidad de asociar una doble antiagregación plaquetaria (DAP) a la anticoagulación en aquellos pacientes portadores de FA que padecen un síndrome coronario agudo (SCA) y que siempre fue estudiado en asociación con fármacos antivitaminas K (AVK).

Es así que el estudio PIONEER AF-PCI analiza de forma prospectiva y aleatorizada varias estrategias de tratamiento anticoagulante (con rivaroxabán y antivitaminas K) y antiagregación (doble antiagregante o solo con clopidogrel), siendo el primer estudio clínico llevado a cabo para evaluar seguridad y eficacia de NOAC en este escenario. Para ello, aleatorizaron a 2.124 pacientes en múltiples centros (mayores de 18 años, con FA no valvular paroxística, persistente o permanente documentada mediante electrocardiograma) a uno de tres brazos de tratamiento: Grupo 1: rivaroxabán (15

mg/24 h) con clopidogrel (75 mg/24 horas) por 12 meses. Grupo 2: rivaroxabán (2,5 mg/12 horas) con ácido acetilsalicílico (AAS) y con un inhibidor de P2Y12 (en el 90% de los casos, clopidogrel) por uno, seis o doce meses. Grupo 3: AVK con AAS y clopidogrel por uno, seis o doce meses. La duración del seguimiento fue de al menos doce meses. Las pautas de tratamiento fueron seleccionadas en base a estudios previos, como el WOEST (AVK y clopidogrel), ATLAS ACS 2 TIMI 51 (rivaroxabán en SCA con dosis de 2,5 o 5 mg/12 horas) y ROCKET AF (15 mg/24 horas en 30% de los pacientes con deterioro de la función renal y utilizado en la vida real en alrededor de 30%-40% de los casos)^(9,10).

El objetivo final primario de seguridad fue la hemorragia clínicamente significativa (un compuesto de sangrado mayor o sangrado menor según los criterios $\#91$ TIMI $\#93$ o hemorragia que requiere atención médica). El objetivo final secundario evaluó el combinado de muerte cardiovascular, infarto y accidente cerebrovascular (ACV)⁽⁹⁾.

Los resultados presentados por el Dr. C. Michael Gibson (Centro Médico Beth Israel Deaconess y Harvard Medical School, Boston, MA) y publicados simultáneamente en la versión on line de *New England Journal of Medicine*, destacan que las tasas de sangrado clínicamente significativo fueron menores en los dos grupos tratados con rivaroxabán que en el grupo que recibía la terapia estándar con antivitamina K (16,8% en grupo 1, 18,0% en grupo 2 y 26,7% en grupo 3; hazard ratio (HR) para grupo 1 vs grupo 3, 0,59; IC95%: 0,47-0,76; $p < 0,001$; HR para grupo 2 vs grupo 3, 0,63; IC95%: 0,50-0,80; $p < 0,001$). Las tasas de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio o ACV fueron similares en los tres grupos (6,5% en grupo 1; 5,6% en grupo 2, y 6,0% en grupo 3; p no significativa para todos los grupos). También se observa una reducción de los ingresos por complicaciones cardiovasculares o sangrado en las estrategias de tratamiento con rivaroxabán^(9,10).

En conclusión, en pacientes con FA en los que se coloca un stent coronario, la administración de rivaroxabán más inhibidor de P2Y12 durante doce meses o dosis muy baja de rivaroxabán más doble antiagregación durante uno, seis o doce meses se asoció con menores tasas de sangrado clínicamente significativo que la terapia estándar con AVK y DAPT durante uno, seis o doce meses. El estudio no tiene potencia para analizar la eficacia de las distintas estrategias de tratamiento en la reducción de los eventos tromboembólicos, aunque en los datos observados los tres grupos fueron similares en este sentido; no obstante, los amplios intervalos de confianza no permiten extraer conclusiones definitivas sobre la eficacia⁽⁹⁾.

Luego de la presentación, el principal investigador destacó en *heartwire* de Medscape:

“La conclusión es que solo tendrías que tratar a unas 11 o 12 personas con una de estas estrategias para prevenir un evento de sangrado, y solo tendrías que tratar a 10 a 15 personas para prevenir una rehospitalización de manera efectiva”,

y agregó:

“Así que creo que es una buena noticia para los pacientes, particularmente en el aspecto de la seguridad; parece que podemos darles una opción más segura que también parece ser aceptable en términos de efectividad”.

“Y desde una perspectiva costo-efectiva el riesgo de rehospitalización bajó drásticamente”^(10,11).

En un comentario editorial publicado en *Circulation* por el Dr. Deepak L. Bhatt, MD, MPH, FACC, y titulado: O PIONEERS! The Beginning of the End of Full-Dose Triple Therapy with Warfarin?, explica que:

“PIONEER no fue diseñado para evaluar eficacia. En particular, los pacientes con un riesgo de ACV muy alto eran relativamente escasos. Sin embargo, es importante destacar que el gold standard de aspirina, clopidogrel y warfarina nunca fue validado como tal”.

Y cierra destacando:

“Por el momento, para pacientes que no están en ensayos clínicos, la triple terapia oral a dosis plenas con agentes antiplaquetarios duales y la anticoagulación con dosis completa debe evitarse como una práctica”⁽¹²⁾.

Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease: EUCLID

El estudio EUCLID plantea la hipótesis de que la monoterapia con ticagrelor es superior al tratamiento con clopidogrel en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática⁽¹³⁾.

Se trata de un estudio doble ciego realizado en 811 centros de 28 países. En el período comprendido entre diciembre de 2012 a marzo de 2014 se aleatorizaron 13.885 pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática a recibir monoterapia con ticagrelor (90 mg dos veces al día) o clopidogrel (75 mg una vez al día). Más detalles respecto al diseño del estudio fueron publicados previamente⁽¹⁴⁾.

Se incluyeron pacientes mayores de 50 años con alguno de los siguientes criterios: revascularización previa de miembros inferiores al menos 30 días antes del proceso de aleatorización o evidencia hemodinámica de enfermedad arterial periférica evidenciada por un índice tobillo brazo $\leq 0,80$ o índice dedo-brazo $\leq 0,6$ cuando el índice tobillo/brazo fuera $> 1,4$. Los criterios de exclusión fueron uso actual o planeado de terapia antiplaquetaria dual o aspirina, riesgo aumentado de sangrado, tratamiento anticoagulante, pacientes homocigotos al alelo del citocromo P-450C219.

El objetivo primario fue la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ACV isquémico; el objetivo secundario: isquemia aguda de las extremidades que requiera hospitalización. El objetivo primario de seguridad: sangrado mayor de acuerdo con los criterios TIMI⁽¹³⁾.

En lo que respecta al análisis de datos, la media de edad de los pacientes fue de 66 años y 72% era de sexo masculino. El 43% fue reclutado por el criterio índice tobillo/brazo y el 57% de acuerdo al criterio de revascularización previa. La media del índice tobillo/brazo fue 0,71, 76,6% de ellos tenía claudicación; 4,6% isquemia crítica

de miembros inferiores; 18,7% estaba asintomático (revascularizado previamente por enfermedad sintomática)⁽¹³⁾.

Los resultados fueron presentados por el Dr. Manesh R. Patel (Duke University Medical Center, Durham, Estados Unidos) y publicados de forma simultánea en *New England Journal of Medicine*. El objetivo primario ocurrió en 751 pacientes de 6.930 (10,8%) en el grupo que recibió ticagrelor y en 740 de 6.955 (10,6%) en el grupo aleatorizado a clopidogrel (HR, 1,02; IC95%: 0,92-1,13; p=0,65). La única diferencia significativa entre los grupos fue en la tasa de ACV isquémico que ocurrió en 1,9% en el grupo ticagrelor y 2,4% en el grupo clopidogrel (HR, 0,78; IC95%: 0,62-0,98; p=0,03). En ambos grupos ocurrió isquemia aguda de miembros inferiores 1,7% (HR, 1,03; IC95%: 0,79-1,33; p=0,85). El sangrado mayor TIMI ocurrió en 1,6% de los pacientes de ambos grupos (HR, 1,10; IC95%: 0,84-1,43; p=0,49). Las tasas de sangrado fatal, sangrado intracraneano y sangrado TIMI menor fueron similares en ambos grupos⁽¹³⁾.

En conclusión, en aquellos pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática, ticagrelor no demostró ser superior a clopidogrel en la reducción de eventos cardiovasculares. Ambas drogas fueron asociadas a tasas similares de sangrado mayor; sin embargo, el uso de ticagrelor fue interrumpido más frecuentemente que el de clopidogrel por sus efectos secundarios (disnea, sangrado menor).

El Dr. Manesh R. Patel, durante la presentación del estudio, expresó:

“Ojalá que más pacientes con enfermedad arterial periférica fueran tratados con clopidogrel. El ticagrelor es muy efectivo en pacientes con enfermedad coronaria, es comparable con la periférica, pero no estoy seguro de si va a cambiar nuestra práctica”.

El comentarista durante la presentación fue el Dr. Carl Pepine (University of Florida Health, Gainesville, Estados Unidos), que señaló:

“Lo que EUCLID agrega es que en pacientes con enfermedad arterial periférica, el mismo resultado se observa con clopidogrel que con ticagrelor en términos de prevención de eventos. Además, hay una interesante señal en reducción de enfermedad cardiovascular”.

Bibliografía

1. American Heart Association (AHA) 2016 Scientific Sessions [Internet]. New Orleans: Medscape; 2016 [consulta 22 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewcollection/33925>
2. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316(22):2373-84.
3. Nissen SE. GLAGOV trial: results from AHA 2016 [Internet]. 2017 [consulta 23 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=FOs3BiYSZ7I>
4. Hughes S. GLAGOV: Evolocumab muestra reducción del ateroma junto con las

- estatinas [Internet]. 2016 [consulta 24 Mar 2017]. Disponible en: http://espanol.medscape.com/verarticulo/5900965#vp_2
5. Nissen S. Result of the GLAGOV trial [Internet]. 2016 [consulta 24 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=EwBWV8BCv54>
6. Block P. Association between second hand tobacco smoke exposure and atherosclerosis [Internet]. Washington DC: American College of Cardiology, Medpagetoday; 2016 [consulta 24 Mar 2017]. Disponible en: http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/11/10/15/11/sun-3pmet-the-association-of-secondhand-tobacco-smoke-aha-2016?w_nav=LC
7. Yankelevitz DF, Cham M.D, Hecht, H, Yip R, Shemesh J, Narula J, et al. The association of secondhand tobacco smoke and CT angiography-verified coronary atherosclerosis. *JACC: cardiovascular image* 2016 pii: S1936-878X(16)30618-0.
8. Nasir K, Patel J. Risk of ASCVD and secondhand tobacco exposure. *All Smoke and Mirrors? No More. JACC: cardiovascular imaging* 2016 pii: S1936-878X(16)30699-4.
9. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375(25):2423-34.
10. Jeffrey S. PIONEER AF-PCI: new strategies for AF patients undergoing PCI cut bleeding [Internet]. 2016 [consulta 24 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/871866>
11. Gibson M. PIONEER AF-PCI [Internet]. 2016 [consulta 24 Mar 2017]. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=Z-1nk8UE_1I
12. Bhatt D. O PIONEERS! - The beginning of the end of full dose triple therapy with warfarin? *Circulation [Intenet]*. 2017 Jan [consulta 24 Mar 2017] 135 (4) [aprox3p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025923>
13. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017; 376(1):32-40.
14. Berger JS, Katona BG, Jones WS, Patel MR, Norgren L, Baumgartner I, et al. Design and rationale for the effects of ticagrelor and clopidogrel in patients with peripheral artery disease (EUCLID) trial. *Am Heart J* 2016; 175:86-93.