

Lo mejor del Congreso de la AHA 2017

Dres. Florencia Cristar¹, María Victoria Ramos², Sebastián Lorenzo²

Resumen

El Congreso de la American Heart Association (AHA) 2017, celebrado entre el 11 y 15 de noviembre en la ciudad de Anaheim, California, tuvo gran impacto internacional. Ubicado en la proximidad del parque de atracciones de Disneyland, resaltó la creatividad contando con siete sesiones de Late Breaking Clinical Trials utilizando subanálisis de ensayos ya presentados⁽¹⁾. Uno de los puntos más destacados fue la presentación de las nuevas guías de hipertensión arterial (HTA), que suponen un cambio sustancial desde 2004. La elaboración de este documento incluye 15 secciones con 106 recomendaciones que surgen luego de revisar más de 900 estudios. Se propone una nueva definición de HTA, justificada en parte por el estudio SPRINT y otros trabajos que evidencian una asociación con el riesgo de infarto, ictus o muerte a partir de cifras de 120-129 mmHg de sistólica y 80-89 mmHg de diastólica. Por tanto, el nuevo límite recomendado para considerar a un individuo hipertenso es 130/80 mmHg⁽²⁾. Esta definición implica un ascenso alarmante de la población hipertensa, ya que solo en Estados Unidos 100 millones de individuos estarían incluidos.

Realizaremos un breve resumen de algunos de los principales trabajos científicos presentados durante este evento:

- 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor: PRAGUE-18 Study.
- Clinical Benefit of Evolocumab in Patients with a History of Myocardial Infarction: An Analysis from FOURIER.
- Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality.
- Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial.

Palabras clave: INFARTO DE MIOCARDIO
PRASUGREL
TICAGRELOR
EVOLOCUMAB
VITAMINA K
ANTICOAGULANTES
CANAKINUMAB

Summary

The Congress of the American Heart Association (AHA) 2017, held between November 11 and 15 in the city of Anaheim, California, had great international impact. Located nearby the Disneyland Amusement Park, highlighted the creativity with 7 sessions of Late Breaking Clinical Trials using subanalysis of trials presented in the past⁽¹⁾. One of the most outstanding points was the presentation of the new Hypertension (HTN) guidelines, which represent a substantial change since 2004. The development of this document includes 15 sections with 106 recommendations that come out after reviewing more than 900 studies. A new definition of HTN is proposed, partially justified by the SPRINT trial and other studies that show an association with the risk of infarction, stroke or death from levels of 120-129 mmHg of systolic blood pressure and 80-89 mmHg of diastolic blood pressure. Therefore, the new recommended limit for being hypertensive is 130/80 mmHg⁽²⁾. This definition implies an alarming increase of the hypertensive population, only in the United States 100 million individuals would be included.

1. Editora asociada de Revista Uruguaya de Cardiología.

2. Centro Cardiovascular Casa de Galicia, Montevideo, Uruguay.

Recibido Mar 30, 2018; aceptado Abril 4, 2018.

We will make a brief summary of some of the main scientific trials presented during this event:

- 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor: PRAGUE-18 Study.
- Clinical Benefit of Evolocumab in Patients with a History of Myocardial Infarction: An Analysis from FOURIER.
- Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality.
- Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial.

Key words: MYOCARDIAL INFARCTION
PRASUGREL
TICAGRELOR
EVOLOCUMAB
VITAMIN K
ANTICOAGULANTS
CANAKINUMAB

1- Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor: PRAGUE-18 Study

Actualmente las guías de práctica clínica sobre síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST (SCACEST) realizan una recomendación clase IA para el uso de ticagrelor o prasugrel en pacientes que reciben angioplastia (ATC) primaria. De no contar con estos fármacos, se opta por clopidogrel⁽³⁾. Sin embargo, no existían hasta la fecha estudios que compararan ticagrelor versus prasugrel.

En el ensayo randomizado PRAGUE-18 (Comparison of Prasugrel and Ticagrelor in the Treatment of Acute Myocardial Infarction) se evaluó la eficacia y seguridad de prasugrel versus ticagrelor en pacientes con SCACEST sometidos a ATC primaria⁽⁴⁾. Fue un estudio multicéntrico realizado en República Checa que reclutó a pacientes con presentación clínica y electrocardiograma compatible con infarto agudo de miocardio (IAM). Se consideraron criterios de exclusión: antecedente de ictus, historia de sangrado significativo en los últimos seis meses, indicación de terapia de anticoagulación oral crónica, administración de carga de clopidogrel = 300 mg o cualquier otro antiplaquetario antes de la randomización (con excepción de aspirina y dosis bajas de clopidogrel), pacientes > 75 años y peso < 60 kg simultáneamente, disfunción hepática moderada a severa, tratamiento concomitante con inhibidores fuertes del CYP3A4, o sensibilidad conocida a prasugrel o ticagrelor. Los pacientes con diagnóstico de IAM sometidos a ATC primaria fueron randomizados a recibir prasugrel (60 mg inicial y 10 mg/día de mantenimiento o 5 mg en aquellos > 75 años o con peso < 60 kg) o ticagrelor (180 mg inicial y 90 mg/12 horas de mantenimiento) junto a 100 mg de aspirina en ambos grupos. El estudio fue terminado prematuramente por futilidad, ya que la ocu-

rrencia del punto final primario, compuesto por muerte, reinfarto, revascularización urgente del vaso culpable, accidente cerebrovascular o hemorragia grave, no difirió entre los grupos que recibieron prasugrel y ticagrelor (4% y 4,1% respectivamente, $p=0,939$)⁽⁴⁾. Los resultados en el primer mes tampoco mostraron diferencias significativas.

A partir de esta cohorte de 1.230 pacientes se realizó el seguimiento a un año con el objetivo de evaluar si se mantienen los resultados a largo plazo y determinar si existe aumento del riesgo isquémico en aquellos pacientes que por motivos económicos cambiaron el tratamiento a clopidogrel⁽⁵⁾.

El objetivo principal fue un punto final combinado que evaluó la ocurrencia de muerte cardiovascular, IAM no fatal o ictus. También se consideraron los componentes individuales del punto final combinado, muerte por todas las causas, trombosis del stent definida y sangrado definido por criterio TIMI. La ocurrencia de eventos durante el seguimiento fue registrada al tiempo de las visitas programadas y luego del estudio se verificaron los eventos a través de la base de datos electrónica del Instituto de Salud, Información y Estadística de República Checa.

Los costos de los fármacos antiplaquetarios fueron cubiertos durante la hospitalización. Luego del alta, el prasugrel se otorgó a aquellos individuos con IAM y enfermedad de tronco coronario izquierdo, descendente anterior proximal, o enfermedad multivaso. Sin embargo, para ticagrelor, los costos debían ser asumidos por el paciente. El protocolo de estudio permitía el cambio a clopidogrel en aquellos pacientes que no pudieran asumir el costo de los antiplaquetarios de mayor potencia

(siendo previamente informados de las ventajas de estos sobre el primero).

De la población de 1.230 pacientes, 634 recibieron prasugrel y 596 ticagrelor. No hubo pérdidas de pacientes durante el seguimiento, pero faltaron datos sobre el cambio de medicación en tres pacientes del grupo de ticagrelor.

Los resultados fueron presentados por la Dra. Zuzana Motovska (Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague) y publicados simultáneamente en *Journal of the American College of Cardiology*⁽⁵⁾. La incidencia del punto final combinado de eficacia fue 6,6% en el grupo de prasugrel y 5,7% en el de ticagrelor (HR 1,167, IC95% 0,742-1,835, p=0,503). Cuando se analizan de forma individual se observa que tampoco existen diferencias significativas en muerte cardiovascular (3,3% vs 3,0%, p=0,769), IAM no fatal (3,0% vs 2,5%, p=0,611), ictus (1,1% vs 0,7%, p=0,423), muerte por todas las causas (4,7% vs 4,2%, p=0,654) y trombosis del stent (1,1% vs 1,5%, p=0,535). Tampoco se observan diferencias significativas de sangrado entre ambos grupos: 10,9% en los pacientes bajo prasugrel y 11,1% en el caso de ticagrelor (HR 0,985, IC95% 0,703-1,381, p=0,930).

El porcentaje de pacientes que cambiaron a clopidogrel durante el seguimiento por razones económicas fue 34,1% en el grupo de prasugrel (n=216) y 44,4% para ticagrelor (n=265). La media de tiempo antes de cambiar fue de ocho días. Los pacientes que cambiaron a clopidogrel por motivos económicos con respecto a los que continuaron el tratamiento con los antiplaquetarios del estudio tuvieron significativamente menor riesgo de eventos isquémicos (2,5% vs 8,5%, HR 0,433, IC95% 0,210-0,894, p=0,024) y menor sangrado (7,3% vs 13,4%, HR 0,416, IC95% 0,246-0,701, p=0,001).

En conclusión, en el primer año luego del IAM, no se demostró diferencia en la eficacia de prasugrel

comparado con ticagrelor. El cambio temprano a clopidogrel luego del alta, por motivos económicos, no se asoció con un mayor riesgo de eventos isquémicos.

Este estudio aporta resultados de un escenario real, dado que el cambio entre antiplaquetarios es frecuente en la práctica clínica debido al costo de la terapia con prasugrel/ticagrelor en muchos países. El protocolo de trabajo contempló esta eventualidad luego de una discusión de cada paciente con su médico tratante para que el cambio se realizara en aquellos pacientes con “el menor riesgo posible”, lo que se vio reflejado en el menor riesgo isquémico observado en los que cambiaron a clopidogrel.

“*Muchos de nuestros pacientes están haciendo esto*”, dijo la Dra. Roxana Mehran (Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York), con respecto al cambio de prasugrel o ticagrelor a clopidogrel. Dicha estrategia guiada por el especialista es posible; sin embargo, PRAGUE-18 no puede evaluar su eficacia y seguridad dado que no presenta la potencia estadística necesaria y existen múltiples factores de confusión. Se requieren estudios randomizados que permitan corroborar esta hipótesis⁽⁶⁾.

Los resultados del cambio de antiplaquetarios “*apoyan la personalización de la terapia antiplaquetaria*”, dijo Motovska. “*Creo que la terapia debe ser individualizada de acuerdo con el riesgo isquémico y de sangrado de cada paciente*”. Aunque la gran mayoría de los pacientes que cambiaron la terapia fue por motivos económicos (y con anuencia del médico tratante), otras razones incluyeron la necesidad de terapia anticoagulante o complicaciones con prasugrel o ticagrelor. “*El cambio en estos pacientes no es una buena elección*”, afirmó Motovska, dado que este grupo particular presentó más del triple de riesgo en el punto final combinado⁽⁶⁾.

Clinical Benefit of Evolocumab in Patients with a History of Myocardial Infarction: An Analysis from FOURIER

Los resultados del estudio FOURIER mostraron el beneficio de administrar evolocumab en pacientes portadores de enfermedad aterosclerótica estable, incluidos aquellos con IAM previo⁽⁷⁾. La severidad de la coronariopatía es variable y la reducción de eventos podría ser mayor en aquellos pacientes con el perfil de riesgo más alto. Con el objetivo de determinar si esta hipótesis es correcta, Marc Sabatine (Brigham and Women’s Hospital, Boston, MA) y colaboradores realizaron un subanálisis de los portadores de IAM

previo con riesgo cardiovascular alto que podrían beneficiarse de la inhibición de PCSK9⁽⁸⁾.

En el ensayo FOURIER se reclutaron 27.564 pacientes con enfermedad cardiovascular estable, sometidos a tratamiento con estatinas de moderada a alta intensidad (con asociación de ezetimibe en algunos casos). Aquellos que pese a dicho tratamiento presentaran valores de colesterol LDL ≥ 70 mg/dL o colesterol no HDL ≥ 100 mg/dL fueron randomizados a recibir evolocumab o placebo⁽⁷⁾.

En este subanálisis se incluyeron únicamente los portadores de IAM previo (n=22.351), divididos en subgrupos que consideraron tres factores: 1) Tiempo desde el IAM (aproximadamente dos años). 2) Número de IAM previos. 3) Presencia de enfermedad multivascular residual. Los puntos finales fueron muerte cardiovascular, IAM e ictus. Se evaluó la eficacia de evolocumab versus placebo en cada grupo.

Los resultados fueron presentados por el Dr. Marc Sabatine. Se comprobó la eficacia de evolocumab en portadores de IAM previo versus placebo (HR 0,82, IC95% 0,74-0,91; p<0,001). Cuando se consideran los subgrupos especificados, los eventos descienden en todos, pero más aún en aquellos que presentan mayor riesgo. En el caso del tiempo desde el IAM, la reducción de riesgo relativo (RRR) es mayor en aquellos que lo presentaron más recientemente (RRR 24% para IAM menos de dos años vs 13% IAM más de dos años; HR 1,19, IC95% 1,04-1,37; p=0,01). Lo mismo ocurre en aquellos que tuvieron dos o más IAM previos con respecto a solo uno (RRR 21% versus 16%, HR 2,04, IC95% 1,78-2,35; p<0,001) y cuando hay enfermedad multivascular residual (RRR 30% versus 11%, HR 1,47, IC95% 1,27-1,70; p<0,001)⁽⁹⁾.

Como conclusión: aunque evolocumab es beneficioso para todos los pacientes con antecedente de IAM, la reducción de eventos es mayor en aquellos que presentaron el IAM en los últimos dos años (reducción de riesgo absoluto [RRA] 2,9% con número necesario a tratar [NNT] 35), dos o más IAM previos (RRA 2,6%; NNT 38) y enfermedad multivascular

(RRA 3,4%; NNT 29). “Clínicamente existe heterogeneidad entre los pacientes que requieren prevención secundaria. Con estos tres hechos, fácilmente se puede identificar quiénes presentan el riesgo más alto y elegir a los pacientes que obtendrán mayor beneficio de la terapia”, expresó Sabatine⁽¹⁰⁾. Teniendo en cuenta los altos costos del tratamiento con evolocumab, este estudio aporta herramientas fundamentales al médico clínico.

Algunas de las preguntas que aún faltan responder fueron enunciadas por la Dra. Lynne Braun (Rush University Medical Center, Chicago, IL), quien comentó el estudio luego de su presentación: “¿Cómo el descenso intensivo de colesterol LDL determina menos eventos en estos subgrupos de alto riesgo? ¿Podría ser una regresión mayor de la placa de aterosclerosis, como se evidencia en el ensayo GLAGOV⁽¹¹⁾, o la inhibición del PCSK9 impacta en el proceso inflamatorio generando estabilización de placa?”. Otra de las preguntas importantes deriva del escaso número de mujeres incluidas en el estudio (22%). “Sabemos que el IAM ocurre menos frecuentemente en mujeres comparado con hombres, pero es mayor la proporción que la representada en este ensayo. ¿Podemos verdaderamente extrapolar el beneficio en reducción de riesgo a las mujeres?”. Finalmente, queda por determinar si la terapia con estatinas más evolocumab muestra beneficio en mortalidad versus terapia con estatinas sola en un seguimiento más prolongado (mayor a tres años). “Necesitamos saber la respuesta a esta pregunta, obviamente”, concluyó la Dra. Braun^(12,13).

Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality

En la última década se han publicado diversos trabajos científicos que analizan el riesgo de hemorragia intracerebral (HIC) en pacientes anticoagulados con warfarina o con los nuevos anticoagulantes orales (NOAC), evidenciando estos últimos un mejor perfil de seguridad⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Sin embargo, existe poca información acerca del impacto clínico de este evento neurológico en pacientes que reciben NOAC.

Este trabajo fue presentado en el congreso y posteriormente publicado en *JAMA*⁽¹⁸⁾. La información fue extraída de la base de datos Get With The Guidelines-Stroke, conformada por 1.662 hospitales de Estados Unidos y auspiciada por American Heart Association/American Stroke Association.

Es un estudio retrospectivo de cohorte que analiza la asociación entre la anticoagulación oral (ACO) y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con HIC.

Se incluyeron 141.311 pacientes con HIC (edad promedio 68,3 años, 48,1% mujeres), desde octubre de 2013 a diciembre de 2016, categorizados en tres grupos: warfarina (15.036 pacientes, 10,6%), NOAC (4.918, 3,5%) y no anticoagulados (121.357, 85,9%). Se excluyeron aquellos pacientes que recibían dos o más anticoagulantes, tres o más antiplaquetarios y quienes padecieron HIC intrahospitalarias. También se clasificaron los pacientes según la terapia antiplaquetaria en tres grupos: sin tratamiento antiplaquetario, con terapia simple, o doble (aspirina/dipiridamol, aspirina + aspirina/dipiridamol, aspirina + clopidogrel, ticlopidina, ticagrelor o prasugrel). Aquellos que no cumplían con este tipo de terapia antiplaquetaria también fueron excluidos⁽¹⁸⁾.

El objetivo primario fue evaluar la mortalidad intrahospitalaria y se analizaron objetivos secunda-

rios relacionados con la funcionalidad clínica y el destino del paciente al alta. Se aplicó un modelo de regresión logística multivariable ajustado a diversas variables clínicas y demográficas⁽¹⁸⁾.

Numerosos datos interesantes se desprenden del análisis. En primer lugar, los pacientes anticoagulados eran de mayor edad y con mayor prevalencia de fibrilación auricular (FA) o accidente cerebrovascular previo. Sin embargo, al ingreso hospitalario, la severidad de la HIC medida según la escala de NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) fue similar en los tres grupos. A su vez, las características basales de los grupos anticoagulados fueron similares entre sí, excepto por una prevalencia significativamente mayor de enfermedad renal en pacientes con warfarina y de FA en pacientes con NOAC⁽¹⁸⁾.

En el análisis multivariado, la ACO con warfarina (odds ratio ajustado [AOR] 1,62, IC97,5% 1,53-1,71) y con NOAC (AOR 1,21, IC97,5% 1,11-1,32) se asociaron a tasas más elevadas de mortalidad intrahospitalaria en comparación con el grupo sin ACO. Al comparar ambos grupos que recibían ACO, aquellos con NOAC tenían menor mortalidad intrahospitalaria (AOR 0,75, IC97,5% 0,69-0,81)⁽¹⁸⁾.

Con respecto a los objetivos secundarios de funcionalidad se destaca que no hubo diferencias significativas entre los pacientes con NOAC versus los no anticoagulados. Sin embargo, los pacientes con uso previo de NOAC fueron dados de alta con mayor frecuencia (AOR 1,28, IC97,5% 1,17-1,40) y sus scores de funcionalidad fueron mejores (score 0 - 2 de la escala de Rankin modificada: AOR 1,29, IC97,5% 1,13-1,48) que aquellos con warfarina⁽¹⁸⁾.

Se observó un aumento de la mortalidad y discapacidad en pacientes que asociaron terapia antiplaquetaria concomitante. Los pacientes con antiplaquetarios eran de mayor edad y tenían mayor carga de enfermedad arterosclerótica en comparación con aquellos que no los recibían. Quienes fueron tratados con warfarina y un antiplaquetario tenían mayor mortalidad intrahospitalaria que aquellos solo anticoagulados con el antagonista de la vitamina K (AOR 1,17, IC97,5% 1,07-1,28), lo cual también ocurrió en aquellos con warfarina y doble terapia antiagregante

(AOR 2,13, IC97,5% 1,66-2,73). Dentro del grupo no anticoagulado, el subgrupo con doble terapia antiagregante también presentó mayor mortalidad que aquellos sin antiplaquetarios (AOR 1,50, IC97,5% 1,38-1,64). Las diferencias en relación con la antiagregación del subgrupo anticoagulado con NOAC fueron no significativas⁽¹⁸⁾.

A su vez, se observó una relación entre la mortalidad intrahospitalaria y el INR. Dentro del grupo con warfarina, la tasa no ajustada del objetivo primario fue de 22,5% para el subgrupo con INR por debajo del rango; 32,4% para INR en rango (2 a 3), y 37,9% para INR supratrapéutico. Esta relación dosis dependiente se mantuvo incluso luego del ajuste de las variables confusoras. También se evidenció que la mortalidad intrahospitalaria fue menor en aquellos con NOAC en comparación con el grupo de pacientes con INR en rango (AOR 0,73, IC97,5% 0,66-0,81) y con INR supratrapéutico (AOR 0,56, IC97,5% 0,49-0,63), aunque no hubo diferencias significativas al compararlo con el grupo con INR subterapéutico⁽¹⁸⁾.

Los investigadores concluyen que en pacientes con HIC, el uso previo de NOAC o warfarina se asoció con mayor mortalidad intrahospitalaria en comparación con ninguna ACO. El tratamiento previo con NOAC se asoció con menor riesgo de mortalidad intrahospitalaria en comparación con el uso previo de warfarina⁽¹⁸⁾.

En entrevista con *Medscape Medical News*, uno de los autores del trabajo, el Dr. Gregg Fonarow, mencionó: “Al contrario de lo que muchos clínicos piensan, que sufrir una HIC con warfarina es más seguro que con los NOAC dada la disponibilidad de agentes específicos que revierten el efecto (...) en nuestro estudio los resultados fueron mejores con NOAC”⁽¹⁹⁾.

En un comentario de la sección *Latest in cardiology* de la web de la American College of Cardiology, la Dra. Margaret Leslie McDermott menciona: “Estos hallazgos contribuyen a la creciente evidencia de que los NOAC podrían ser una opción más segura que la warfarina en la prevención de la enfermedad tromboembólica”⁽²⁰⁾.

Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal contra la interleuquina-1 β (citoquina implicada en los fenómenos ateroscleróticos y relacionada con los niveles sanguíneos de proteína C reactiva ultrasensible [PCR]) que disminuye la tasa de eventos cardiovasculares mayores sin interferir en la con-

centración de lípidos, como fue demostrado en el estudio CANTOS⁽²¹⁾, abriendo la puerta hacia un nuevo paradigma en el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica.

El CANTOS es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado, en pacientes estables con antece-

dentes de IAM con una respuesta pro inflamatoria persistente definida por niveles de PCR mayores a 2 mg/l. Se incluyeron 10.061 pacientes (edad media 61 años, 27,5% mujeres) de 39 países, reclutados desde abril de 2011 a marzo de 2014 y se compararon tres dosis subcutáneas de canakinumab (50 mg, 150 mg y 300 mg) administradas cada tres meses versus placebo. El objetivo primario de eficacia fue la tasa de IAM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte cardiovascular⁽²¹⁾.

En una mediana de seguimiento de 3,7 años, la tasa de incidencia anual del evento primario fue de 4,11% en el grupo de 50 mg; 3,86% en el grupo de 150 mg; 3,90% en el grupo de 300 mg, y 4,50% en el grupo placebo, con un HR en relación con placebo significativo para las dosis de 150 mg y 300 mg: HR 0,85 (IC95% 0,74-0,98; p=0,021) en el grupo de 150 mg y HR 0,86 (IC95% 0,75-0,99; p=0,031) en el grupo de 300 mg (aunque para esta última dosis la p no fue significativa, ya que se determinó como umbral de significancia una p<0,01058)⁽²¹⁾.

Sin embargo, el beneficio observado del tratamiento con canakinumab frente a placebo es marginal (15% en toda la cohorte del estudio), además de ser un fármaco costoso y asociado a un mínimo pero significativo aumento de la tasa de infecciones fatales⁽²²⁾. Este subanálisis se realizó con la intención de identificar a aquellos pacientes que obtienen mayor beneficio con el tratamiento continuo.

El objetivo fue establecer si existe relación entre el nivel de PCR evaluado luego de la primera dosis de canakinumab y la tasa de eventos adversos. Así, se determinó el nivel de PCR en 9.534 pacientes (95%) a tres meses de la primera dosis, justo antes de recibir la segunda, y se relacionó con la tasa de eventos cardiovasculares mayores, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas al final del seguimiento. Se utilizó un modelo de análisis multivariado para el ajuste de variables confusoras y un análisis múltiple de sensibilidad para asegurar la validez de los resultados⁽²³⁾.

Los investigadores observaron que aquellos pacientes que lograban concentraciones de PCR por debajo de 2 mg/l justo antes de recibir la segunda dosis del fármaco, tenían una reducción de 25% del objetivo primario (HR ajustado [AHR] 0,75, IC95% 0,66-0,85; p<0,0001), y una reducción de 31% de la mortalidad cardiovascular (AHR 0,69, IC95% 0,56-0,85; p=0,0004) y de la mortalidad por todas las causas (AHR 0,69, IC95% 0,58-0,81; p<0,0001). Este beneficio no fue significativo en pacientes con concentraciones mayores o iguales a 2 mg/l^(22,23).

También se calculó que el número de pacientes necesario a tratar a cinco años para el compuesto de IAM, ACV, revascularización coronaria o muerte por cualquier causa era de 24 pacientes para toda la

cohorte del estudio CANTOS, mientras que entre los que lograban un valor de PCR <2 mg/l era de 16⁽²³⁾.

Los autores concluyen que la magnitud del descenso de PCR, después de una dosis única de canakinumab, podría proporcionar un método clínico simple para identificar a aquellos pacientes que tienen mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento continuo. Estos datos sugieren, además, que “cuanto más bajo mejor”, refiriéndose a la reducción de la respuesta inflamatoria con canakinumab⁽²³⁾.

En relación con estas conclusiones, el Dr. Paul Ridker, investigador principal, mencionó, tras la presentación, que “*estos hallazgos tienen importancia clínica no solo para la fisiopatología de la inflamación y el desarrollo de futuros medicamentos, sino también para la selección de los pacientes, el costo-efectividad y la medicina individualizada*”⁽²²⁾.

Bibliografía

1. **American Heart Association.** American Heart Association (AHA) Scientific sessions 2017. Anaheim, CA: Medscape, 2017. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewcollection/34013>. [Consulta: 15 marzo 2018].
2. **Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al.** 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NM/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; pii: S0735-1097(17)41519-1. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
3. **Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.** Guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2017; 70(12):1082.e1-61. DOI: 10.1016/j.recesp.2017.10.049
4. **Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Hromadka M, Varvarovsky I, Dusek J, et al.** Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation* 2016; 134(21):1603-1612.
5. **Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, Hromadka M, Knot J, Varvarovsky I, et al.** 1-year outcomes of patients undergoing primary angioplasty for myocardial infarction treated with prasugrel versus ticagrelor. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(4):371-381. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.008
6. **American Heart Association.** PRAGUE-18 Hints at Risk-Based Personalized DAPT After STEMI-PCI Discharge [Internet]. Anaheim, CA: Medscape, 2017.

- Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/888640>. [Consulta: 16 marzo 2018].
7. **Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.** Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18):1713-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
 8. **American Heart Association.** 2017 Scientific sessions. Dallas, TX: AHA, 2017. Disponible en: https://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScientificSessions_UCM_316900_SubHomePage.jsp. [Consulta: 20 marzo 2018].
 9. **Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, et al.** Clinical benefit of evolocumab in patients with a history of MI: an analysis from FOURIER. En: American Heart Association. Annual Scientific Session Late-breaking science in prevention. November 13, 2017. Disponible en: professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_497487.pdf. [Consulta: 20 marzo 2018].
 10. **American Heart Association.** 2017 Scientific sessions. Anaheim, CA: Medscape, 2017. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/889017>. [Consulta: 23 marzo 2018].
 11. **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):2373-2384. DOI: 10.1001/jama.2016.16951
 12. **American Heart Association.** News AHA 2017: two FOURIER subgroup analyses show added benefit of evolocumab in those with PAD, prior MI. New York, NY: Cardiovascular Research Foundation, 2017. Disponible en: <https://www.tctmd.com/news/two-fourier-subgroup-analyses-show-added-benefit-evolocumab-those-pad-prior-mi>. [Consulta: 20 marzo 2018].
 13. **Braun LT.** FOURIER: discussion of outcomes in patients with PAD and history of MI. En: American Heart Association. 2017 Scientific sessions. Disponible en: professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_497522.pdf. [Consulta: 23 marzo 2018].
 14. **Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12):1139-51. DOI: 10.1001/jama.2016.16951
 15. **Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.** Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11):981-92. DOI: 10.1001/jama.2016.16951
 16. **Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.** Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10):883-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
 17. **Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al.** Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9921):955-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
 18. **Inohara T, Xian Y, Liang L, Matsouaka RA, Saver JL, Smith EE, et al.** Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-vitamin K antagonist vs vitamin K antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality. *JAMA* 2018; 319(5): 463-73. DOI:10.1001/jama.2017.21917
 19. **Hughes S.** Lower ICH mortality rate with NOACs than warfarin. Medscape, 2018. Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/892636#vp_1. [Consulta: 23 marzo 2017]. DOI:10.1001/jama.2017.21917
 20. **McDermott ML.** ICH in patients taking NOACs vs. warfarin and mortality risk. Washington, DC: ACC, 2018. Disponible en: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/journal-scans/2018/01/25/13/20/association-of-intracerebral-hemorrhage-among-patients>. [Consulta: 24 marzo 2017].
 21. **Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al.** Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12):1119-1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
 22. **Wendling P.** Secondary CANTOS analysis IDs canakinumab responders. Medscape, 2017. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/888480>. [Consulta: 23 marzo 2017].
 23. **Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ.** Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10118):319-328. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32814-3