

# Sesión bibliográfica

25 de Enero de 2019

## JAMA Internal Medicine



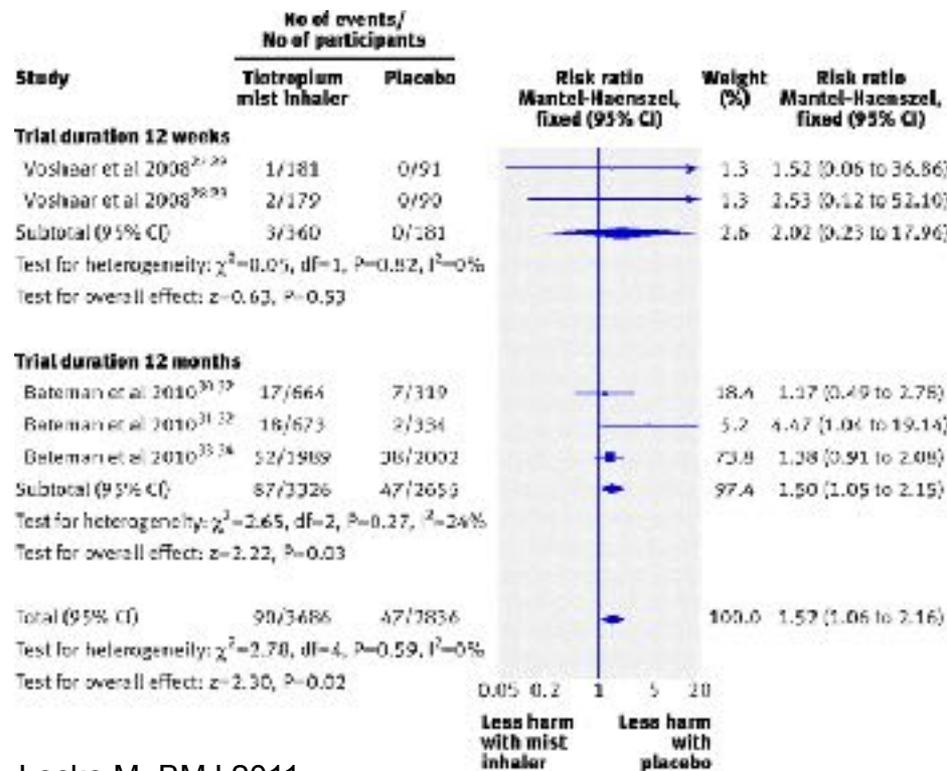
Dr. Alberto Muela Molinero

# Effect of acclidinium bromide on major cardiovascular events and exacerbations in high risk patients with chronic obstructive pulmonary disease

Wise RA, et al. JAMA 2019; 321: 1693-701

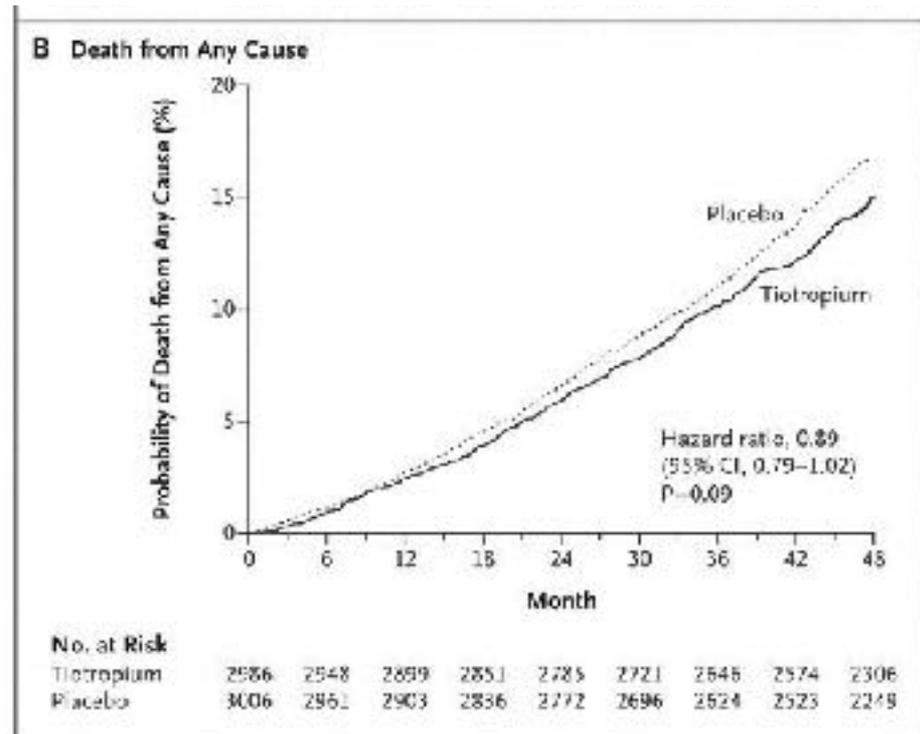
## Metaanálisis/estudios epidemiológicos

## Ensayos clínicos



Locke M. BMJ 2011

Miranda RM. Ojo de Markov 2015



Singh M. NEJM 2009

Se han realizado múltiples estudios que valoran el efecto de tiotropio sobre mortalidad, con resultados contradictorios. El efecto beneficioso de tiotropio se observa fundamentalmente en la población con EPOC con riesgo cardiovascular basal.

# MÉTODOS

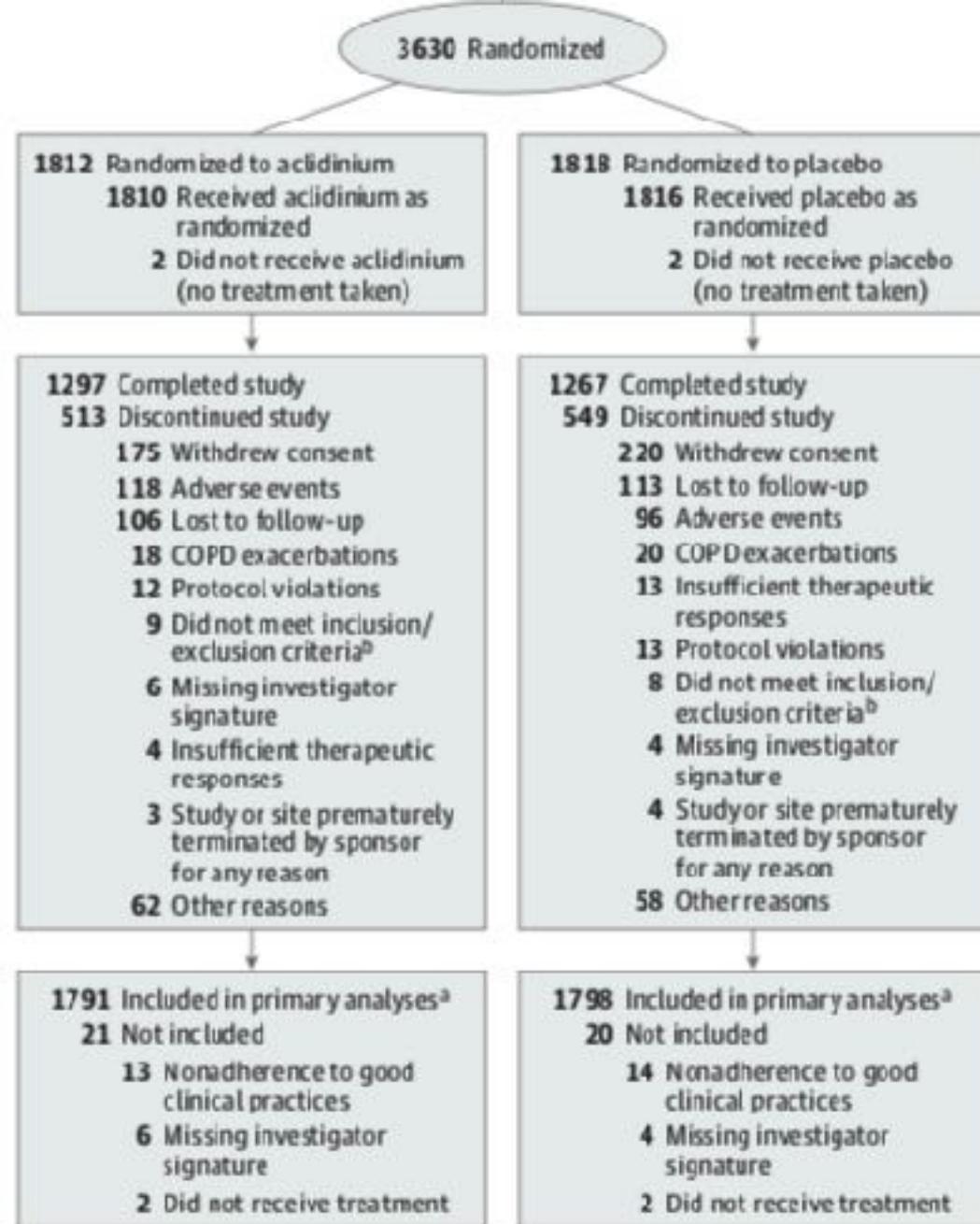
- Estudio randomizado y doble ciego en 522 centros norteamericanos.
- n=3630.
  - Pacientes con EPOC (FEV1<70%)
  - Historia de enfermedad cardiovascular: ictus, estenosis carotídea, IAM, angina, bypass coronario o historia de claudicación intermitente
  - O bien al menos 2 factores de riesgo: HTA, dislipemia, diabetes, FG<60 ml/min, microalbuminuria o edad superior a 65 años.
  - Exigen también antecedente de exacerbación en el último año.
- Exclusión:
  - Pacientes en triple terapia broncodilatadora.
  - Neoplasias u otras enfermedades pulmonares asociadas a su EPOC.
- Randomización 1:1 Acilidinio vs placebo durante 3 años.
- Endpoint primario de seguridad: primer MACE en seguimiento.
- Endpoint primario de eficacia: tasa anual de exacerbaciones en el primer año.

MACE: muerte de causa cardiovascular, IAM o ictus no fatal.

Exacerbación: necesidad de antibiótico o corticoides, o bien ingreso hospitalario.

## RESULTADOS

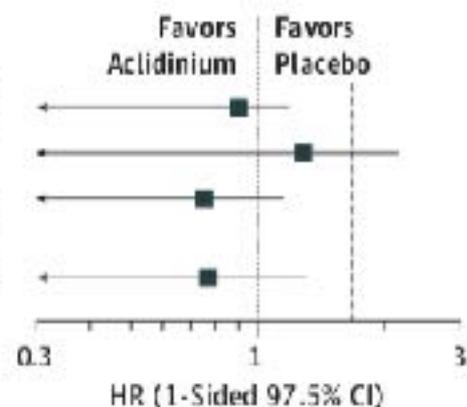
- Edad media 67,2 años.
- Grupos homogéneos y similares.
- Predominio de varones (58%).
- 95% tenían al menos 2 factores de riesgo
- 47% antecedente de enfermedad cardiovascular establecida



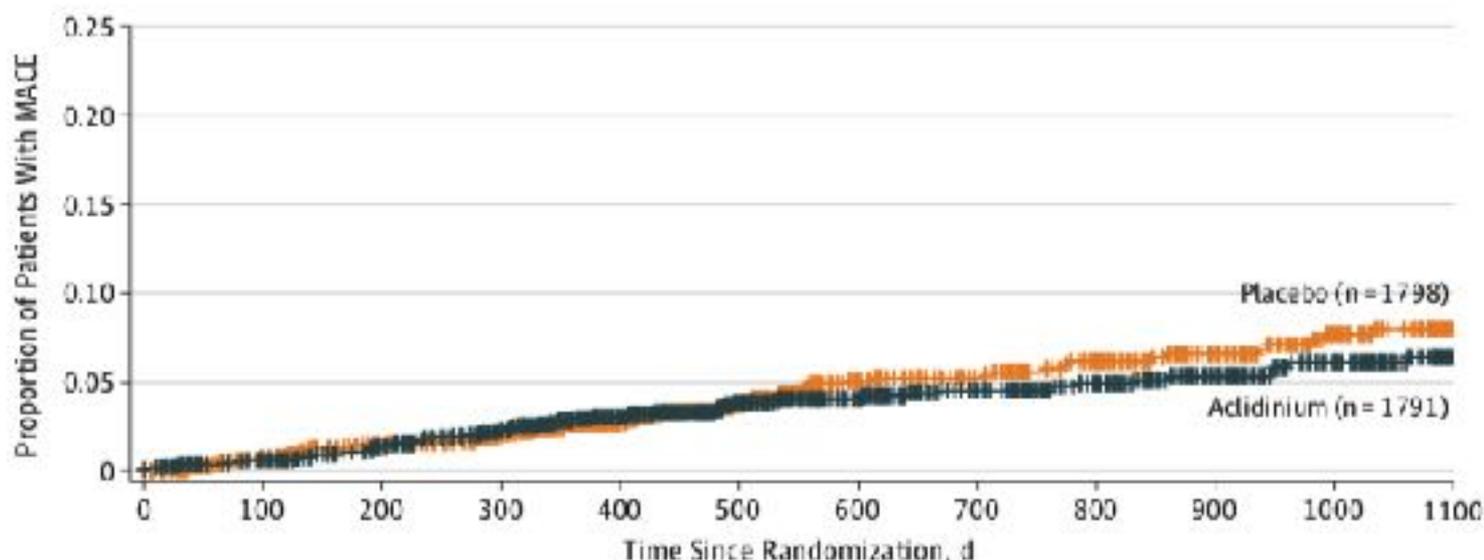
**Figure 2. Risk of MACE and Time to First Adjudicated MACE (On-Study Analysis)**

**A** Risk of MACE

	Acidinium (n=1791)		Placebo (n=1798)		HR (1-Sided 97.5% CI)
	No. (%)	Patient-Years, No.	No. (%)	Patient-Years, No.	
MACE	69 (3.9)	2828.9	76 (4.2)	2748.1	0.89 (0-1.23)
Cardiovascular death	26 (1.5)	2863.7	19 (1.1)	2803.7	1.34 (0-2.42)
Nonfatal myocardial infarction	28 (1.5)	2876.5	38 (2.1)	2809.2	0.72 (0-1.18)
Nonfatal stroke	18 (1.0)	2888.1	24 (1.3)	2819.5	0.74 (0-1.36)



**B** Time to first adjudicated MACE



No. at risk

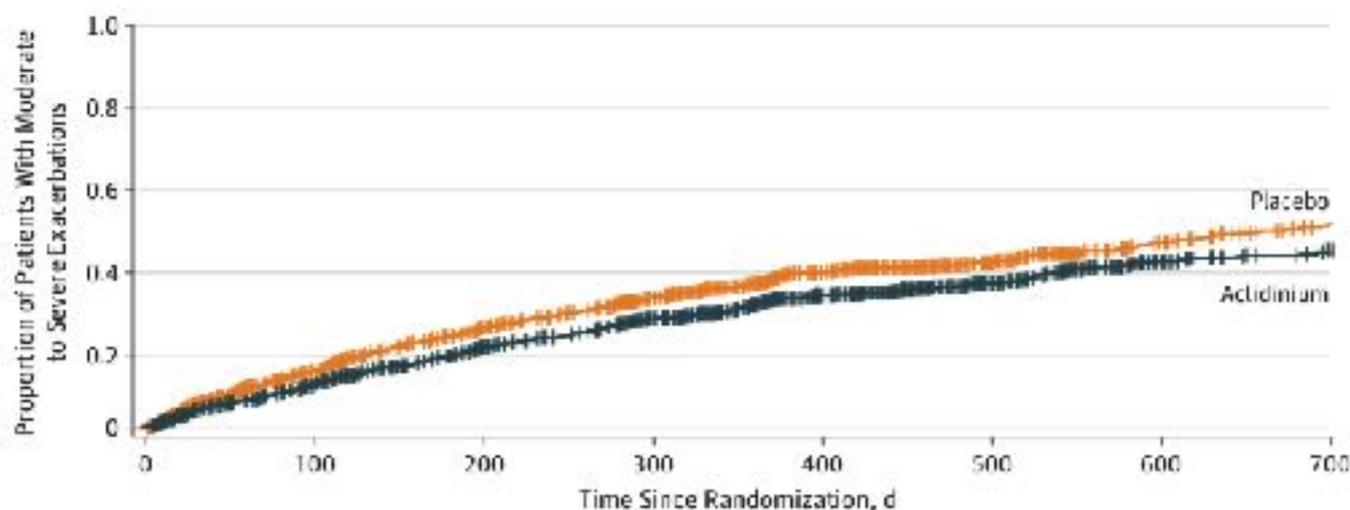
Acidinium	1791	1699	1593	1500	1144	834	662	572	503	423	349	201
Placebo	1798	1684	1578	1476	1100	805	604	538	465	400	321	183

**Figure 3. Moderate to Severe COPD Exacerbations During the First Year and Time to First Moderate to Severe Exacerbation (On-Treatment Analysis)**

**A** Moderate to severe COPD exacerbations during first year



**B** Time to first moderate to severe COPD exacerbation



No. at risk

Acclidinium	1791	1408	1134	929	607	383	240	201
Placebo	1798	1319	1022	820	509	322	205	165

## FORTALEZAS

- En ensayos clínicos previos se incluían pacientes de bajo riesgo cardiovascular.
- Además la reducción de exacerbaciones no se correlacionaba con una reducción de la mortalidad cardiovascular.

## LIMITACIONES

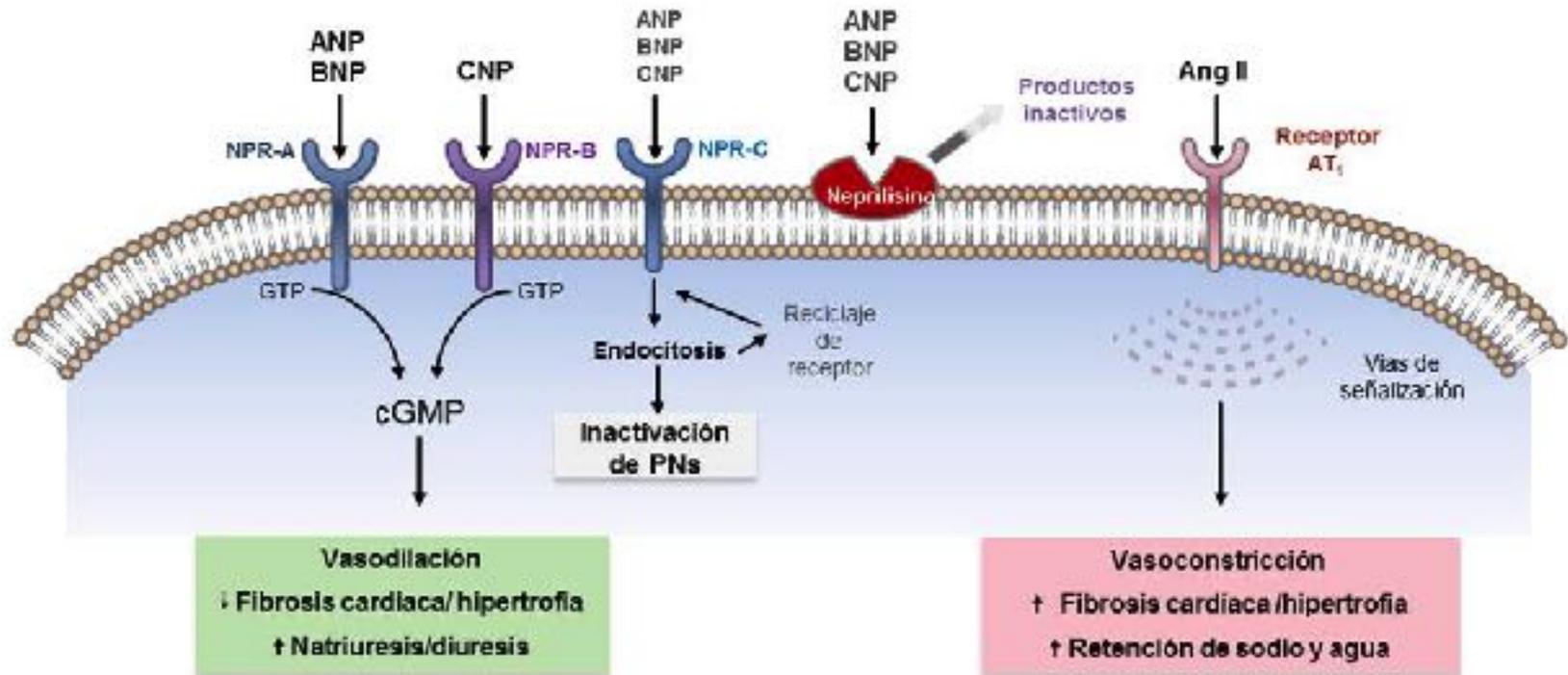
- El estudio no se diseñó para una causa específica de mortalidad.
- El LAMA utilizado tiene pocos efectos sistémicos.
- Baja tasa de eventos en el seguimiento de los pacientes.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Among patients with COPD and increased cardiovascular risk, acclidinium was noninferior to placebo for risk of MACE over 3 years. The rate of moderate to severe COPD exacerbations was reduced over the first year.

# Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction

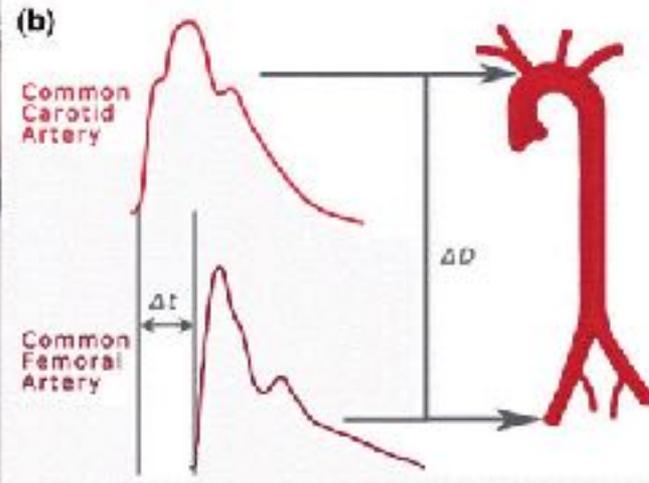
Desai AS, et al. JAMA 2019; 322: 1077-84

- ¿Cómo consigue sus efectos beneficiosos?
- Degrada los péptidos natriuréticos (PN)
- En HTA disminuye la impedancia aórtica, determinante de la carga ventricular y el gasto cardiaco



# MÉTODOS

- Estudio randomizado y doble ciego
- 464 pacientes con IC y FEVI<40% en 85 hospitales americanos
- Randomización 1:1 Sacubitril/valsartan 97/103 vs Enalapril 10 mg/12 horas durante 12 semanas
- Tonometría arterial y ecocardiograma mensual
- Impedancia aórtica: cociente presión carotídea (tonometría) y aórtica proximal (ecocardiograma)
- Outcome:
  - Primario: Cambio impedancia aórtica a las 12 semanas
  - Otros: Cambio en niveles proBNP y otras medidas ecocardiográficas



# RESULTADOS

Sin diferencias significativas

Parameters	Sacubitril-Valsartan, Mean (SD)		Enalapril, Mean (SD)		Between-Group Difference (95% CI)
	Baseline	12 wk	Baseline	12 wk	
<b>Primary End Point</b>					
Aortic Zc, $\text{dyne} \times \text{s/cm}^5$	223.8 (112.7)	218.9 (112.7)	213.2 (102.6)	214.3 (95.2)	-2.2 (-17.6 to 13.2)
<b>Secondary End Points</b>					
LVEF, %	34 (10)	36 (10)	33 (10)	35 (10)	0.6 (-0.4 to 1.7)
LVEDVI, $\text{mL/m}^2$	75.1 (26.1)	70.3 (23.5)	79.1 (25.9)	75.6 (23.7)	-2.0 (-3.7 to -0.3)
LVESVI, $\text{mL/m}^2$	50.8 (22.6)	46.3 (20.5)	54.1 (22.6)	50.6 (20.0)	-1.6 (-3.1 to -0.03)
Left atrial volume index, $\text{mL/m}^2$	30.4 (9.5)	28.2 (9.0)	29.8 (8.7)	30.5 (9.1)	-2.8 (-4.0 to -1.6)
Mitral E/e' ratio	13.8 (7.6)	12.3 (5.6)	13.4 (6.8)	13.8 (7.4)	-1.8 (-2.8 to -0.8)

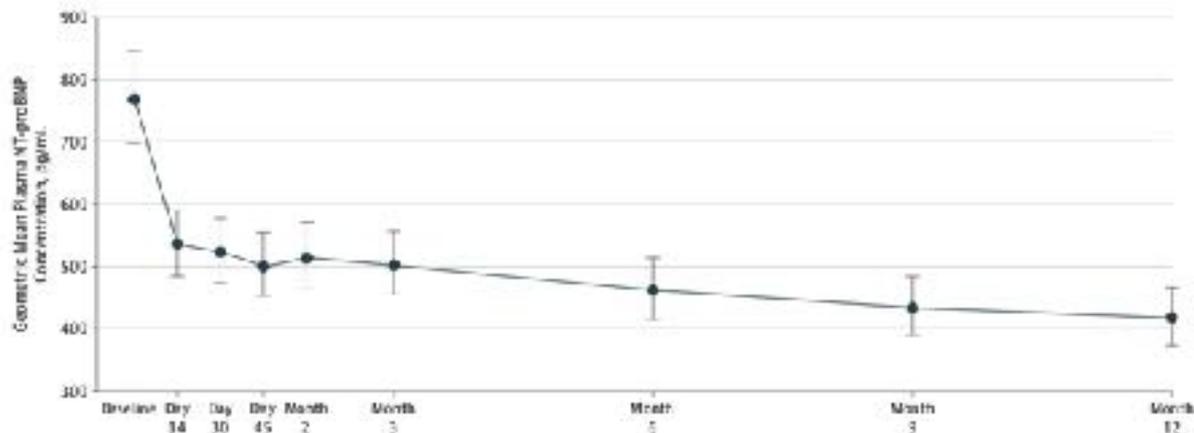
En la mitad de endpoints ecocardiográficos si hay diferencias significativas ¿Remodelado cardiaco?

# Association of change in N-terminal Pro-B-Type natriuretic peptide following initiation of Sacubitril-Valsartan treatment with cardiac structure and function patients with heart failure with reduced ejection fraction

Januzzi JL, et al. JAMA 2019; 322: 1085-95

- Reducción de niveles de proBNP
- ¿Correlación con cambios de volumen cardiaco?
- Estudio prospectivo, abierto, con un solo grupo de pacientes.
- Endpoint: correlación a los 12 meses entre niveles de proBNP y diversos parámetros ecocardiográficos (FEVI, Volumen VI al final de la sístole y diástole, auricular y cociente E/e' (todos ellos relacionados con el remodelado)

Figure 1. Concentrations of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) Across Study Visits



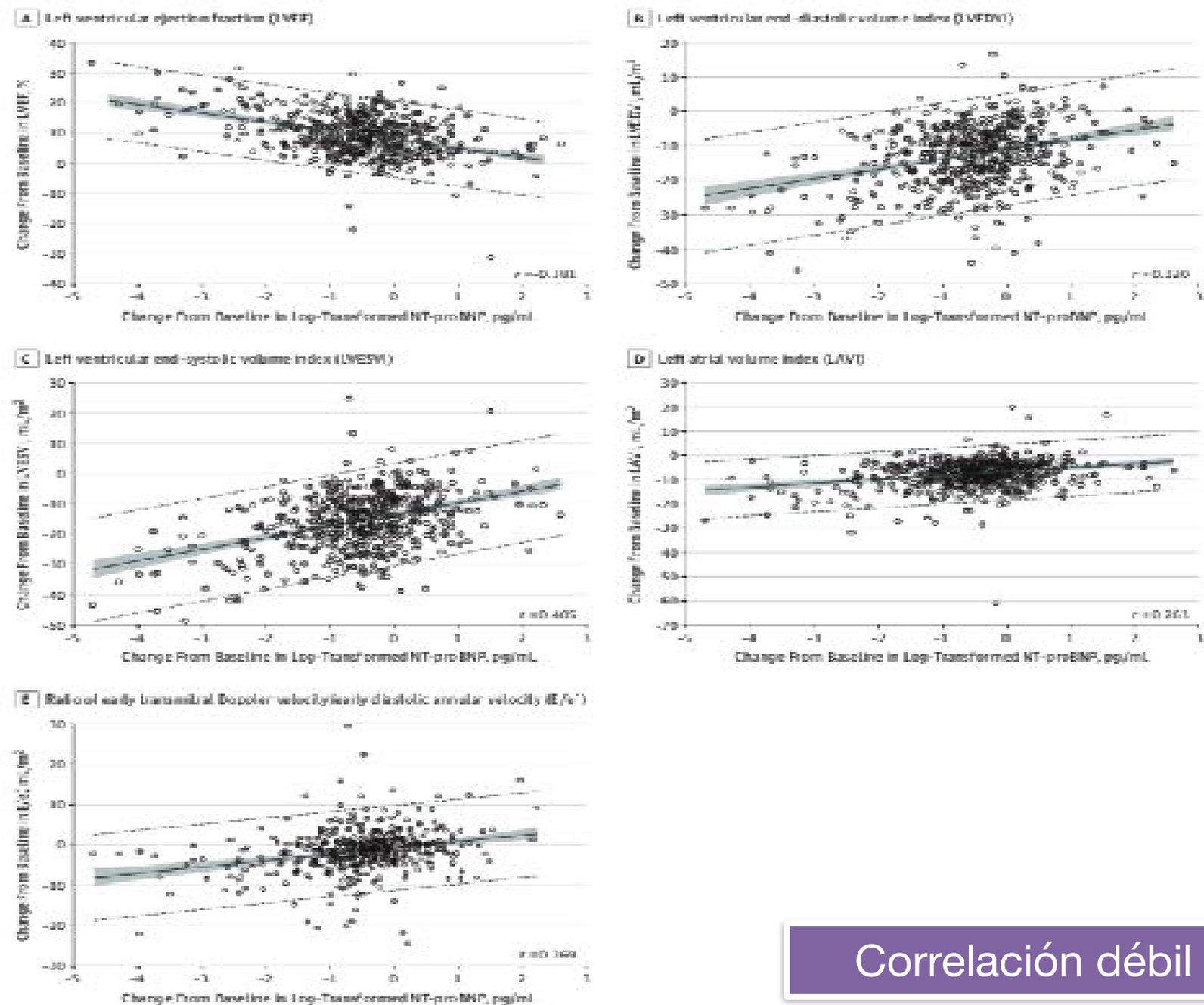
**Table 5. Change in Cardiac Remodeling Measurements From Baseline to 6 and 12 Months After Initiation of Sacubitril-Valsartan Among Patients Not Achieving Target Dose of Sacubitril-Valsartan by 12 Months**

Unable to Achieve Target Dose of Sacubitril-Valsartan?	Baseline Value, Median (25th to 75th Percentile)	6-mo Value, Median (25th to 75th Percentile)	LS Mean Change From Baseline at 6 mo (95% CI)	P Value	12-mo Value, Median (25th to 75th Percentile)	LS Mean Change From Baseline at 12 mo (95% CI)	P Value
<b>LVEF</b>	n = 264	n = 234			n = 203		
Yes	27.9 (24.3 to 32.2)	34.1 (28.7 to 40.0)	5.5 (4.9 to 6.1)	<.001	37.5 (31.8 to 44.8)	9.4 (8.4 to 10.3)	<.001
No	28.4 (24.7 to 33.1)	34.2 (29.3 to 39.5)	5.0 (4.6 to 5.5)	<.001	37.8 (32.3 to 45.3)	9.4 (8.7 to 10.0)	<.001
<b>LVEDVI, mL/m<sup>2</sup></b>	n = 263	n = 234			n = 203		
Yes	86.63 (74.91 to 101.35)	78.65 (67.76 to 94.21)	-6.21 (-7.00 to -5.43)	<.001	74.67 (62.73 to 86.44)	-10.99 (-12.21 to -9.77)	<.001
No	87.45 (76.68 to 99.82)	79.79 (70.30 to 92.24)	-6.86 (-7.43 to -6.29)	<.001	73.62 (63.50 to 86.29)	-12.83 (-13.64 to -12.03)	<.001
<b>LVESVI, mL/m<sup>2</sup></b>	n = 263	n = 234			n = 203		
Yes	61.67 (52.11 to 75.95)	52.71 (41.97 to 67.30)	52.71 (41.97 to 67.30)	<.001	46.25 (34.08 to 58.54)	-14.32 (-15.67 to -12.97)	<.001
No	61.69 (51.92 to 74.57)	52.18 (42.51 to 64.81)	52.18 (42.51 to 64.81)	<.001	45.3 (35.20 to 56.85)	-15.72 (-16.60 to -14.84)	<.001
<b>LAVI, mL/m<sup>2</sup></b>	n = 263	n = 231			n = 202		
Yes	37.25 (31.65 to 46.12)	32.41 (27.28 to 40.65)	-4.27 (-5.05 to -3.49)	<.001	29.31 (24.99 to 35.81)	-7.23 (-7.97 to -6.50)	<.001
No	37.87 (31.49 to 46.00)	32.94 (27.68 to 39.74)	-4.41 (-4.79 to -4.03)	<.001	29.33 (24.31 to 35.90)	-7.76 (-8.28 to -7.25)	<.001
<b>E/e'</b>	n = 217	n = 192			n = 164		
Yes	11.50 (8.30 to 16.00)	10.55 (7.80 to 14.10)	-0.94 (-1.71 to -0.16)	.02	10.10 (7.70 to 15.10)	-0.46 (-1.32 to 0.40)	.29
No	11.70 (8.90 to 16.00)	10.35 (7.60 to 14.85)	-1.37 (-1.84 to -0.90)	<.001	10.25 (7.65 to 14.00)	-1.65 (-2.15 to -1.16)	<.001

Abbreviations: E/e', ratio of early transmitral Doppler velocity/early diastolic annular velocity; LAVI, left atrial volume index; LS, least-square; LVEDVI, left ventricular end-diastolic volume index; LVEF, left ventricular ejection fraction;

LVESVI, left ventricular end-systolic volume index; No, not in the subgroup; Yes, in the subgroup.

**Figure 3. Scatterplots Detailing Correlations Between Baseline and 13-Month Concentrations of Log<sub>10</sub>-Transformed N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) and Contemporaneous Change in LVEF, LVEDVI, LVESVI, LAVI, and E/e'**



Correlación débil

# CONCLUSIONES

- S/V en pacientes con **ICrFEVI** ↓cifras de **NT-pro-BNP** y se asocia de manera significativa con el remodelado inverso del VI.
- **La mejoría de la FEVI a 12 meses es de 9.4%** en el global de la muestra.
- El grado de remodelado explica como S/V reduce morbilidad y mortalidad en pacientes con ICrFEVI
- Reducción del **NT-proBNP** en las dos primeras semanas.
- Mejora de la FEVI en pacientes naive del **12.8%**
- Mantiene respuesta en pacientes con **péptidos bajos y dosis baja/media** de s/v

## LIMITACIONES

- Diseño del estudio: observacional, un solo grupo... (cuestiones éticas según los autores sobre por qué no usar placebo)
- Endpoint primario: proBNP. Después buscan correlación con remodelado
- No disponían de ecocardiogramas de todos los pacientes en los plazos prefijados de seguimiento.
  
- Falta un comparador (¿IECA/ARA-2?)
- Diseño complejo

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** In this exploratory study of patients with HFrEF treated with sacubitril-valsartan, reduction in NT-proBNP concentration was weakly yet significantly correlated with improvements in markers of cardiac volume and function at 12 months. The observed reverse cardiac remodeling may provide a mechanistic explanation for the effects of sacubitril-valsartan in patients with HFrEF.

SE PREGUNTARON SI...

¿Debe SUSTITUIR SAC/VAL a la TERAPIA ACTUAL con INHIBIDORES de la ENZIMA CONVERTIDORA de la ANGIOTENSINA (IECA) o ANTAGONISTAS del RECEPTOR de la ANGIOTENSINA II (ARA-II), como DEFENDIENTES los PRINCIPALES RESPONSABLES del ENSAYO?

PERO NO SE TUVO en CUENTA!!!

- INTERRUPTIÓN ANTICIPADA del ENSAYO
- Las VARIABLES del DOBLE CIEGO NO TIENEN NADA que VER CON PACIENTES de ICC
- NO SE USARON LAS DOSIS RECOMENDADAS de ENALAPRIL

- Pautas recomendadas de Tratamiento
- 1 COMENZAR con IECA (enalapril)
  - 2 hasta llegar a la DOSIS MÁXIMA TOLERADA
  - 3 ASOCIADO con BETABLOQUEANTE
  - 4 un DIURETICO
  - 5 SI NO FUNCIONA SAC/VAL

Por lo tanto...

No se puede considerar la 1ª OPCIÓN

Los pacientes deben ser seleccionados de FORMA EXQUISITA

## ¿Se asemejan los pacientes del PARADIGM a los de la práctica diaria?

- Edad media 63.8 años.
- 51% menos de 65 años y solo un 19% 75 años o más.
- Clase funcional II NYHA 70% y III 25%.
- Por tanto, como en la mayoría de ensayos clínicos las personas de más edad son excluidas

## Más del 70% de hipertensos entre los pacientes incluidos en el estudio

- Población joven... y sin embargo proporción de hipertensos anormalmente elevada.
- Los autores ya habían comentado que buscaban la población que mejor podía tolerar el fármaco, es decir hipertensos tratados con IECA o ARA-2

## ¿Fue enalapril el comparador adecuado?

- Dr. Milton Packer: “Because angiotensin receptor blockers (ARBs) have not been shown to reduce the risk of death in patients with heart failure, they were not used as the comparator”
- PARAGON-HF: en pacientes con FEVI preservada. Comparador: Valsartan.

## La cuestión de la dosis

- Dosis objetivo de Enalapril 10 mg/12 horas y no se permitió superarla.
- Dosis objetivo de Valsartan 160 mg/12 horas.
- Se estima que hasta un 50% de los pacientes hubieran podido tolerar la dosis máxima de Enalapril.
- Sin embargo son las dosis de la mayoría de ensayos previos.

## ¿Se bloqueo con las misma intensidad el SRAA en ambos brazos?

- Sacubitril inhibiría el SRAA con lo que ayudaría a Valsartan a bloquearlo.
- Además las dosis de Valsartan son proporcionalmente mayores que las de Enalapril.
- Incidencia de tos alta en brazo SAC/VAL sugiere bloqueo del SRAA

## Interrupción anticipada del ensayo por beneficio

- Mediana de seguimiento de 27 meses.
- Cuando los ensayos se suspenden antes de tiempo tienden a representar una selección de resultados extremos y el efecto estimado es un 30% superior al real.



# Effect of a single aspirin dose prior to fecal immunochemical testing on test sensitivity for detecting advanced colorectal neoplasms

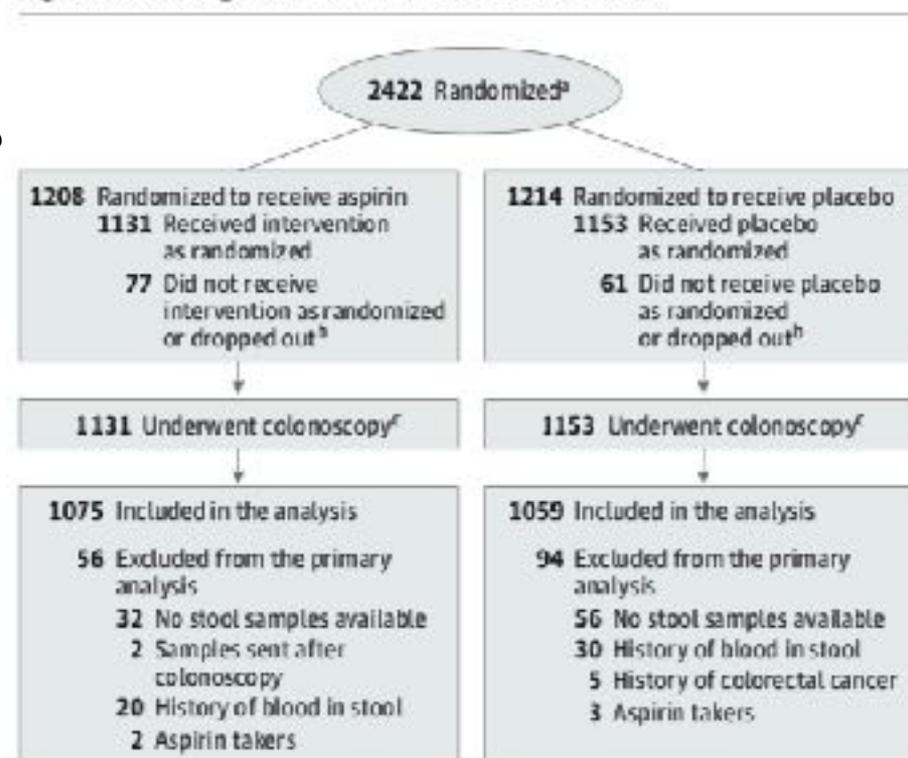
Brenner H, et al. JAMA 2019; 321: 1686-92

- Baja sensibilidad para la detección de adenomas
- Estudios observaciones con mejoría de sensibilidad con tratamiento previo con AAS (¿aumento de sangrado subclínico?)

## MÉTODOS

- Estudio randomizado, doble ciego alemán en 4 hospitales alemanas
- n=2422 (entre 40-80 años sin uso previo de AAS)
- Randomización 1:1 AAS (2 días antes) vs placebo
- Endpoint: sensibilidad de la prueba para detección de neoplasias o adenomas (>1 cm/displasia grave o componente veloso)

Figure. Flow Diagram of Recruitment and Exclusions



## RESULTADOS

- Edad media 59.6 años. Características de los grupos similares
- Se identifican lesiones en el 10,5% de pacientes
- Se consideró significativa una diferencia del 24% en la sensibilidad...

Table 2. Sensitivity and Specificity for Detecting Advanced Neoplasms at Day 2 After a Single 300-mg Aspirin Dose or Placebo<sup>a</sup>

Test	Cutoff, $\mu$ g, Hb/g	No. of Detections												Difference, % (95% CI)	
		Aspirin						Placebo						Sensitivity	Specificity
		TP	FN	TN	FP	Sensitivity, %	Specificity, %	TP	FN	TN	FP	Sensitivity, %	Specificity, %		
All participants															
Quantitative	10.2	45	67	755	163	40.2	82.2	31	71	807	103	30.4	88.7	9.8 (-3.1 to 22.2)	-6.4 (-9.6 to -3.2)
Quantitative	17.0	32	80	842	76	28.6	91.7	23	79	863	47	22.5	94.8	6.0 (-5.7 to 17.5)	-3.1 (-5.4 to -0.8)
Qualitative	10.2	35	66	732	141	34.7	83.8	22	78	798	71	22.0	91.8	12.7 (0.1 to 24.7)	-8.0 (-11.0 to -4.9)

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Among adults aged 40 to 80 years not using aspirin or other antithrombotic medications, administration of a single dose of oral aspirin prior to fecal immunochemical testing, compared with placebo, did not significantly increase test sensitivity for detecting advanced colorectal neoplasms at 2 predefined cutoffs of a quantitative fecal immunochemical test.

# Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation. Estudio CABANA

Packer DL, et al. JAMA 2019; 321: 1261-74

- Reservada para los casos más complejos y pacientes de alto riesgo.
- Sin embargo, no hay ensayos clínicos con seguimientos prolongados que comparen la ablación con tratamientos farmacológicos.

## MÉTODOS

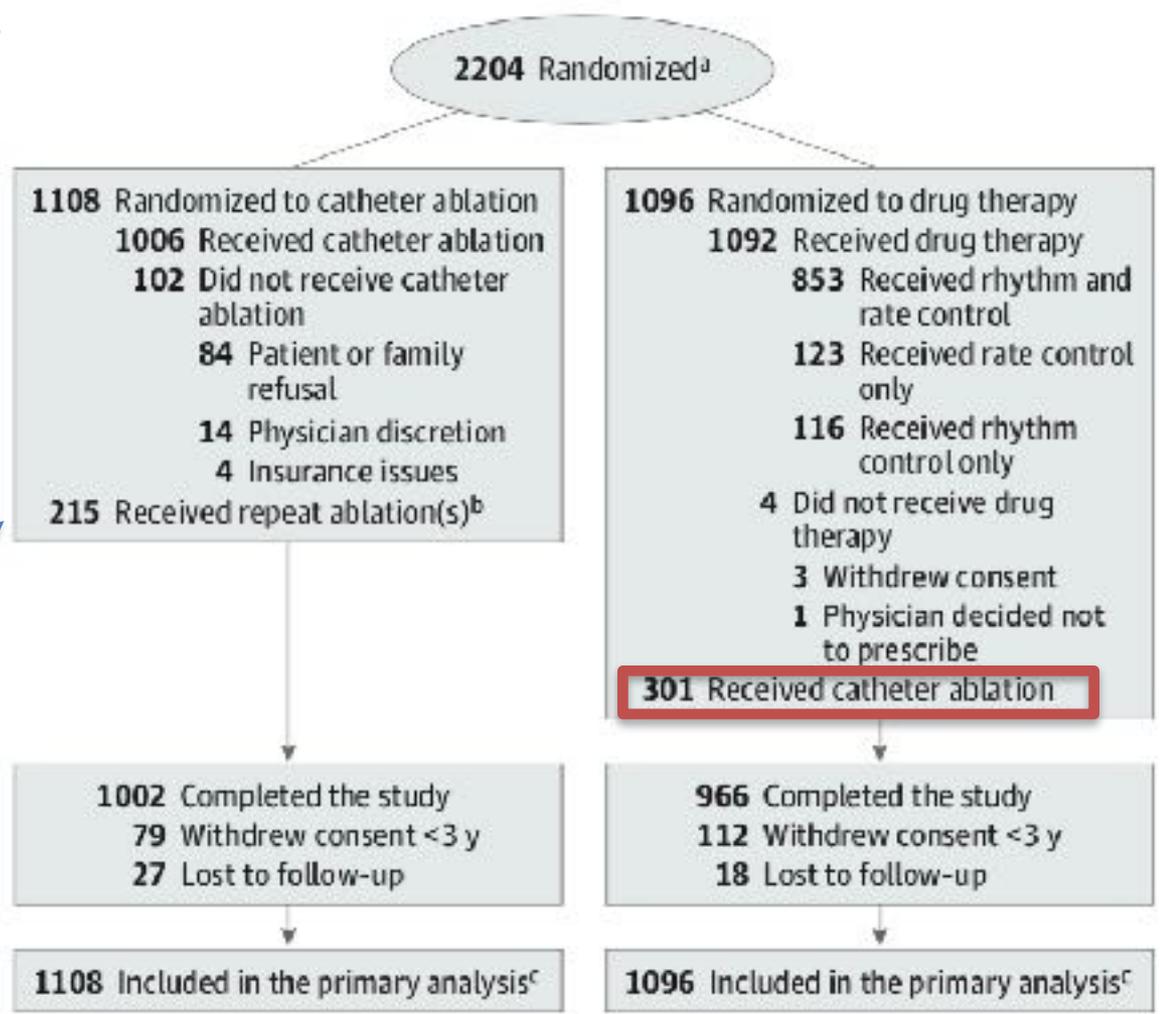
- Estudio abierto multicéntrico (10 países)
- Pacientes mayores de 65 años o menores de 65 años con un factor de riesgo (HTA, IC, ictus, diabetes)
- Dos o más episodios de FA paroxística o un episodio de FA persistente en los últimos 6 meses
- Randomización 1:1 vs tratamiento farmacológico.
- Todos los pacientes anticoagulados (en grupo ablación al menos 3 meses y se recomendó 12 meses en caso de CHA2DS2VASc de 2 o más puntos.
- Endpoint primario: compuesto mortalidad, ictus, hemorragia grave e IAM.

# RESULTADOS

- Edad media 68 años.
- FA paroxística 43% en ambos grupos.
- Grupos homogéneos.
- Fármacos:
  - 50% grupo 1
  - 25% grupo 2
  - 25% grupo 3 y 4

44% recibieron tratamiento farmacológico

Figure 1. Randomization and Patient Flow in the CABANA Trial

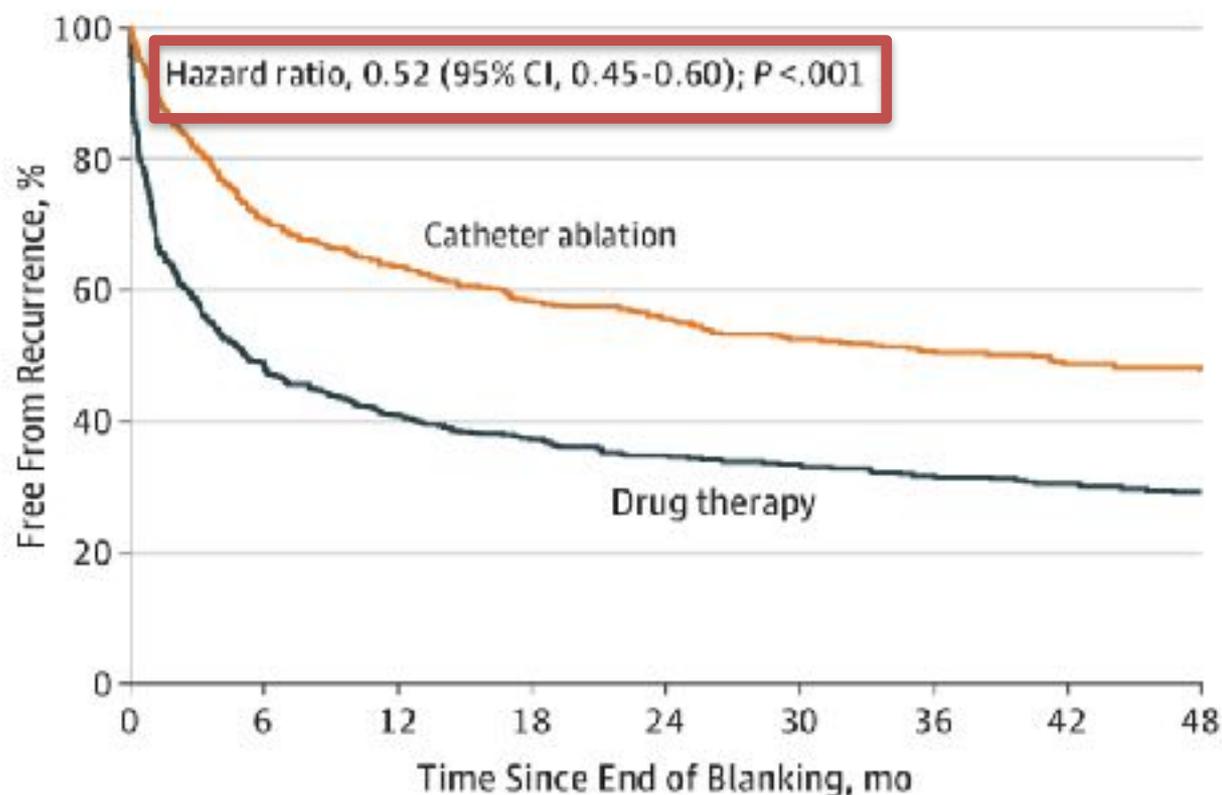


Sin diferencias significativas en endpoint primario

Table 2. Primary and Secondary Outcomes by Intention-to-Treat Analysis

	Events, No. (%)		Kaplan-Meier 4-Year Event Rate, %				
	Catheter Ablation Group (n = 1108)	Drug Therapy Group (n = 1096)	Catheter Ablation Group (n = 1108)	Drug Therapy Group (n = 1096)	Absolute Reduction	Hazard Ratio (95% CI) <sup>a</sup>	P Value
Primary end point (death, disabling stroke, serious bleeding, or cardiac arrest) <sup>b</sup>	89 (8.0)	101 (9.2)	7.2	8.9	1.7	0.86 (0.65-1.15) <sup>c</sup>	.30
Components of primary end point							
Death	58 (5.2)	57 (5.1)	4.7	5.3	0.6	0.85 (0.60-1.21)	.38
Disabling stroke	3 (0.3)	7 (0.6)	0.1	0.7	0.6	0.42 (0.11-1.62)	.19
Serious bleeding	35 (3.2)	36 (3.3)	3.0	3.7	0.7	0.98 (0.62-1.56)	.93
Cardiac arrest	7 (0.6)	11 (1.0)	0.7	1.1	0.4	0.62 (0.24-1.61)	.33
Secondary end point							
Death or cardiovascular hospitalization	573 (51.7)	637 (58.1)	54.9	62.7	7.8	0.83 (0.74-0.93)	.001

**Figure 6. Recurrent Atrial Fibrillation After Blanking by Intention-to-Treat Analysis**



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Drug therapy	629	304	252	212	181	157	131	115	94
Catheter ablation	611	432	381	328	291	241	201	163	134

## LIMITACIONES

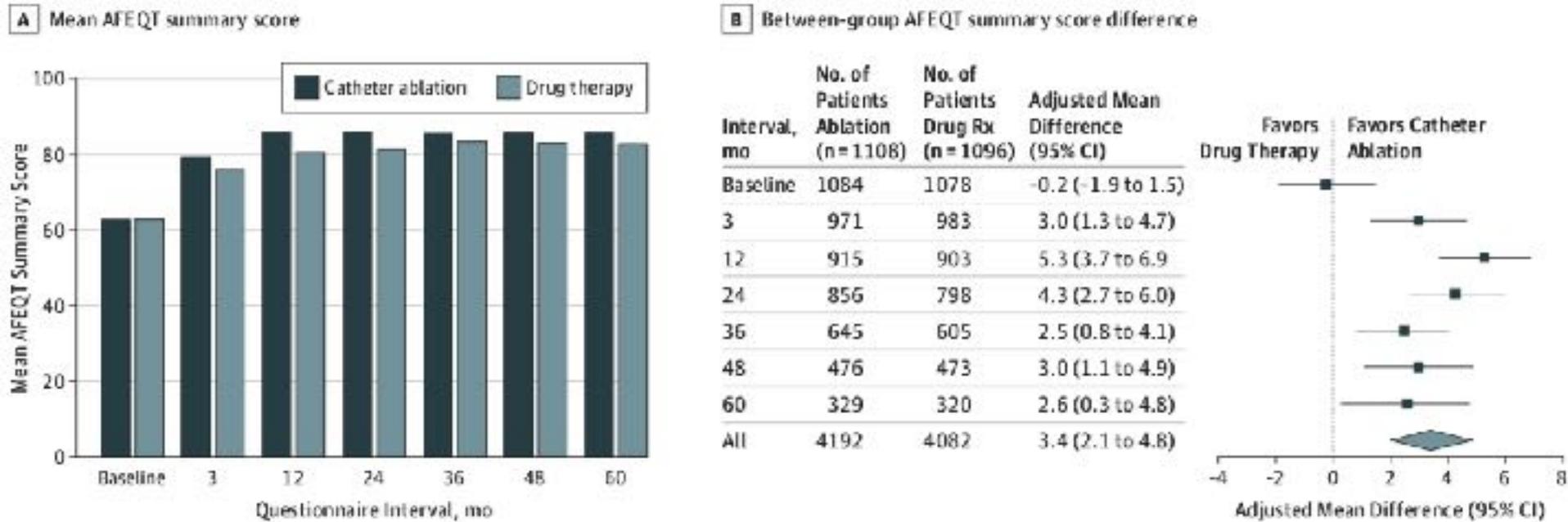
- Baja incidencia de eventos durante el seguimiento.
- Mayor tasa de abandonos durante el seguimiento en el grupo de tratamiento farmacológico.
- Cruzamientos entre grupos: reducción del efecto estimado del tratamiento.
- 11% de pacientes recibieron solo fármacos para control de frecuencia.
- Estudio no es ciego.
- Buscan diferentes combinaciones para encontrar significación estadística... y cuando pasa eso la significación puede deberse al azar.
- ¿Por qué no analizar las hospitalizaciones por separado?

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Among patients with AF, the strategy of catheter ablation, compared with medical therapy, did not significantly reduce the primary composite end point of death, disabling stroke, serious bleeding, or cardiac arrest. However, the estimated treatment effect of catheter ablation was affected by lower-than-expected event rates and treatment crossovers, which should be considered in interpreting the results of the trial.

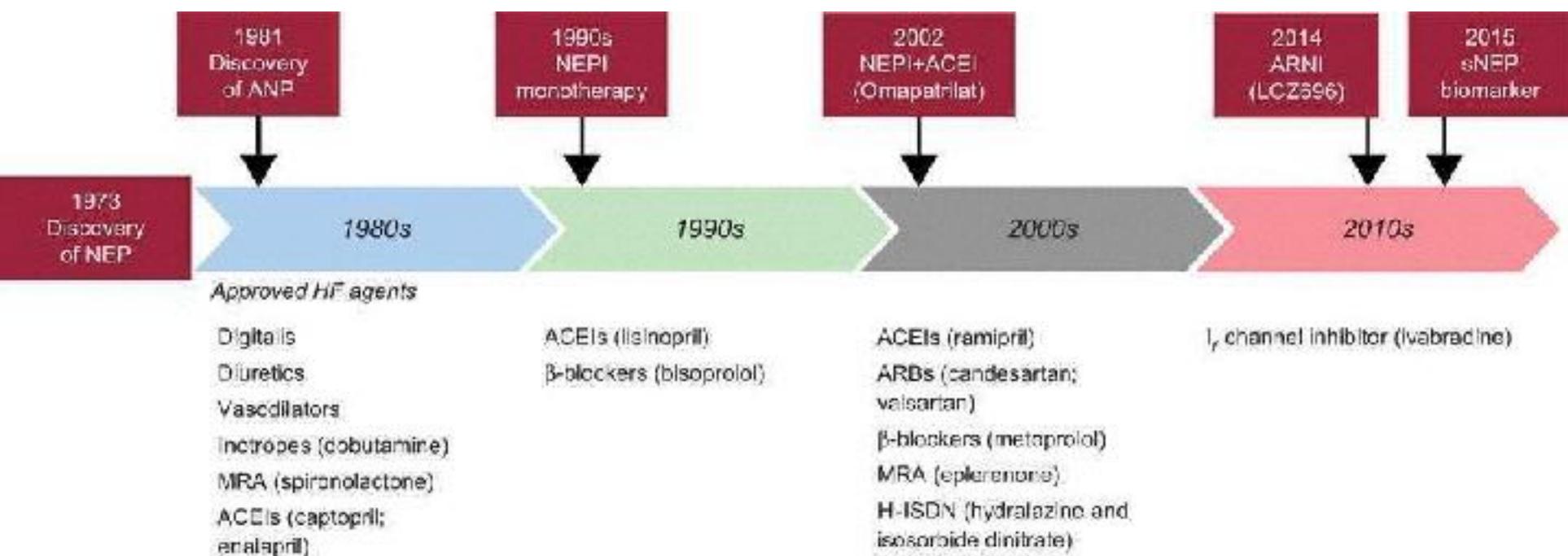
# Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation

Mark Db, et al. JAMA 2019; 321: 1275-85

Figure 2. Atrial Fibrillation Effect on Quality of Life (AFEQT) Summary Scores



**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Among patients with symptomatic atrial fibrillation, catheter ablation, compared with medical therapy, led to clinically important and significant improvements in quality of life at 12 months. These findings can help guide decisions regarding management of atrial fibrillation.



Rev Esp Cardiol. 2016;69:647-9

