

Ronda clínica y epidemiológica: club de revistas

José Alejandro Galeano-Toro¹, Camilo Andrés Restrepo-Álvarez¹ César Caraballo-Cordovez²,
Carolina Hincapié-Osorno³, Fabián Jaimes⁴

RESUMEN

En esta edición de la Ronda Clínica y Epidemiológica analizamos cuatro artículos que consideramos relevantes para la práctica clínica. Spaite y colaboradores estudian por primera vez en la literatura médica el verdadero significado pronóstico de un valor exacto que defina hipotensión arterial pre-hospitalaria, en el contexto de la reanimación del paciente con trauma craneoencefálico moderado a grave. Oluwalana y colaboradores estudian el impacto de la administración oral de azitromicina durante el parto en el riesgo de infecciones maternas y neonatales. Por otro lado, Esplin y colaboradores estudian la capacidad de la cervicometría y la fibronectina fetal seriada, solas o en combinación, para predecir la probabilidad de parto pretérmino espontáneo en gestantes nulíparas. Finalmente, el estudio del grupo FOURIER evalúa el efecto de la reducción de los niveles de colesterol LDL lograda con la administración de evolocumab, en pacientes con evidencia clínica de enfermedad cardiovascular que reciben tratamiento optimizado con estatinas, en el riesgo del desenlace compuesto por muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio u hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria.

PALABRAS CLAVE

Hipotensión; Traumatismos craneocerebrales; Fluidoterapia; Azitromicina; Periodo peripartio; Infección; Cervicometría; Fibronectina fetal seriada; Trabajo de parto prematuro; Evolocumab; LDL-Colesterol; Enfermedades cardiovasculares; Accidente cerebrovascular; Infarto del miocardio

¹ Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Médico y cirujano, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Médica y cirujana, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁴ Profesor Titular, Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC), Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Director de Investigaciones, Fundación Hospitalaria San Vicente, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Fabián Jaimes; fabian.jaimes@udea.edu.co

Recibido: junio 29 de 2017

Aceptado: julio 13 de 2017

Cómo citar: Galeano-Toro JA, Restrepo-Álvarez CA, Caraballo-Cordovez C, Hincapié-Osorno C, Jaimes F. Ronda clínica y epidemiológica: club de revistas. Iatreia. 2017 Oct-Dic;30(4):463-471. DOI 10.17533/udea.iatreia.v30n4a11.

SUMMARY

Clinical and epidemiological round: journal club

In this edition of the clinical and epidemiological round, we analyzed four articles which we have considered relevant to the clinical practice. Spaite et al. studied for the first time in the medical literature the truly prognosis value of a hypotensive threshold in the reanimation of the patient with moderate to severe traumatic brain injury. Oluwalana et al. assessed the impact of oral administration of azithromycin during delivery on the risk of maternal and neonatal infections. On the other hand, Esplin et al. evaluated the accuracy of the transvaginal cervical length and serial fetal fibronectin, alone or in combination, to predict spontaneous preterm birth in nulliparous pregnant women. Finally, the FOURIER group's study assessed the effect of the reduction on LDL cholesterol levels achieved through evolocumab administration, in patients with clinically-evident cardiovascular disease which have a statin optimized therapy, on the composite outcome of cardiovascular death, stroke, myocardial infarction and need of hospitalization due to unstable angina or coronary revascularization.

KEY WORDS

Hypotension; Traumatic Brain Injuries; Fluid Therapy; Azithromycin; Obstetric Delivery; Infection; Transvaginal Cervical Length; Serial Fetal Fibronectin; Preterm Birth; Evolocumab; LDL Cholesterol; Cardiovascular Diseases; Stroke; Myocardial Infarction

ASOCIACIÓN ENTRE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON TEC ¿EXISTE REALMENTE UN PUNTO DE CORTE PARA DEFINIR HIPOTENSIÓN?

Spaite DW, Hu C, Bobrow BJ, Chikani V, Sherrill D, Barnhart B et al. Mortality and Prehospital Blood Pressure in Patients With Major Traumatic Brain Injury – Implications for the Hypotension Threshold. *JAMA Surg.* 2017;152(4):360-368.

Pregunta: en pacientes mayores de 10 años con Trauma Cráneo-Encefálico (TEC) moderado o grave,

¿existe un punto de corte estadísticamente sustentable de Presión Arterial Sistólica (PAS) que se asocie a una mayor mortalidad intrahospitalaria?

Diseño: análisis secundario de un estudio observacional multicéntrico de antes y después diseñado para evaluar la efectividad de una guía de práctica clínica (GPC) (1).

Lugar: Arizona, Estados Unidos.

Participantes: se siguieron pacientes transportados o transferidos a alguno de los 8 centros de trauma en Arizona con diagnóstico de TEC moderado o grave según la clasificación de Barell Matrix (tipo 1), la Escala Abreviada de Lesiones (AIS, *Abbreviated Injury Scale*) (puntaje ≥ 3) y/o el puntaje de la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) para gravedad del trauma craneoencefálico (ICD-9 HRSS, *Head Region Severity Score*) (puntaje ≥ 3). Se excluyeron pacientes menores de 10 años, con PAS ≤ 40 mmHg o ≥ 120 mmHg, transferencia interhospitalaria, muerte antes del ingreso al servicio de urgencias o información faltante en los registros (edad, PAS, trauma penetrante o cerrado).

Periodo de seguimiento: desde el año 2007 al 2012, correspondiente al periodo previo a la implementación de la guía.

Desenlaces: mortalidad intrahospitalaria.

Resultados: en 3.884 pacientes estudiados el 13,7% (n=528) murió, de los cuales un 25,8% (n=136) tuvo trauma penetrante. En los fallecidos fue mayor la proporción de los que requirieron intubación (61,7% vs 13,7%) y presentaron hipoxia prehospitalaria (30,7% vs 8,5%). Luego de ajustar por el centro hospitalario, edad, tipo de trauma, gravedad del TEC en términos de las escalas antes mencionadas, hipoxia prehospitalaria y necesidad de intubación prehospitalaria; se encontró un OR para mortalidad intrahospitalaria de 0,812 (IC 95% = 0,748-0,833) por cada diferencia de 10 mmHg de más en la PAS. Esta relación inversa entre PAS y mortalidad se mantuvo casi perfectamente lineal entre 40 y 120 de mm Hg, sin identificar puntos de corte con mayor especificidad o sensibilidad (área bajo la curva de 0,705).

Conclusión: existe una asociación fuerte e independiente entre la PAS del paciente con TEC moderado o grave y el riesgo de muerte intrahospitalaria. No obstante, los resultados de este estudio van en contra de la concepción de un punto de corte de 90 mmHg para

definir hipotensión que requiera tratamiento agresivo, encontrando una asociación lineal entre valores de PAS más bajos y mayor mortalidad en cualquier valor de PAS entre 40 y 120 mm Hg.

Comentario: varios parámetros clínicos, entre ellos la presión arterial, han sido estudiados para guiar la terapia de resucitación hídrica en el contexto del trauma. Esto tiene relación fisiopatológica con la lesión secundaria en el contexto del TEC, dado que la hipotensión altera el flujo sanguíneo cerebral activando una respuesta vasodilatadora (2) que parece inducir la aparición de edema cerebral difuso, muerte celular mediada por citotoxicidad y apoptosis, daño cerebral irreversible y mayor riesgo de mortalidad (2-4). En consecuencia, evitar o controlar la hipotensión en estos pacientes tiene relevancia en la prevención de lesión cerebral secundaria. Sin embargo, el punto de corte para definir hipotensión ha sido objeto de debate. En la cuarta edición de las guías para el manejo del TEC grave de la Asociación Americana de Neurocirujanos publicada en el 2016 (3) se proponen varias metas de PAS, según la edad del paciente, para disminuir la mortalidad y otros desenlaces adversos. Las anteriores recomendaciones, no obstante, provienen de estudios observacionales de baja calidad y en algunos casos incluso se han usado puntos de corte arbitrarios. Aunque se entiende que desde un punto de vista operativo, el uso de metas de PAS en el manejo inicial del paciente con TEC moderado o grave facilita el abordaje y simplifica la toma de decisiones, asumir un punto de corte determinado como la meta final para las PAS puede subestimar el riesgo y por consiguiente someter a algunos pacientes a medidas sub-terapéuticas e intervenciones potencialmente fatales. Es necesario un ensayo clínico controlado para estimar el efecto de utilizar diferentes umbrales por encima de 90 mm Hg en la PAS, como una meta terapéutica en pacientes con TEC. Entre tanto, parece razonable individualizar el valor inicial de la reanimación hacia una presión arterial más ajustada a cada paciente.

PROMETEDORA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA PERIPARTO EN REGIONES PERIURBANAS Y RURALES

Oluwalana C, Camara B, Bottomley C, Goodier S, Bojang A, Kampmann B, et al. Azithromycin in Labor Lowers Clinical Infections in Mothers and Newborns: A Double-Blind Trial. *Pediatrics*. 2017;139.

Pregunta: ¿Dos gramos de azitromicina oral pueden reducir el riesgo de aparición de fiebre e infecciones, maternas y neonatales, durante las primeras 8 semanas posparto?

Diseño: ensayo clínico aleatorio con análisis posterior (post hoc).

Lugar: un centro de salud periurbana en Gambia occidental.

Participantes: entre abril de 2013 y abril de 2014 se tamizaron gestantes con edades entre los 18 y 45 años durante las visitas prenatales y se reclutaron en el trabajo de parto. Los criterios de exclusión fueron: infección conocida por VIH; cualquier condición crónica / aguda que el investigador clínico juzgara que pudiera interferir con el estudio; viaje previsto fuera de la zona de vigilancia durante el período de seguimiento; cesárea programada; remisión requerida; embarazo múltiple conocido; malformaciones congénitas graves; muerte intrauterina confirmada antes de la aleatorización; alergia conocida a los macrólidos y consumo de cualquier antibiótico en la semana anterior.

Intervención: el grupo de tratamiento recibió una dosis única de 2 g de azitromicina oral y el grupo control recibió placebo presentado de forma idéntica. En ambos grupos se les administró el tratamiento durante el trabajo de parto.

Período de seguimiento: ocho semanas postparto.

Desenlace: los criterios de evaluación para el desenlace en las maternas fueron:

1. Infecciones: mastitis clínica; sepsis clínica; infecciones relacionadas al sistema genito-urinario (infección del tracto urinario, enfermedad inflamatoria pélvica, endometritis, infección de episiotomía y herida quirúrgica séptica) y otras (infecciones respiratorias agudas, faringitis, secreción de oídos, vaginosis e infecciones de la piel).

2. Fiebre: temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$, ya sea informada por las mujeres o por confirmación de la enfermera del seguimiento con un termómetro.

3. Malaria: diagnosticada con una prueba rápida.

Los criterios de evaluación para el desenlace en los recién nacidos fueron:

1. Infección neonatal clínica: infecciones de la piel; infecciones umbilicales; conjuntivitis; otitis; infección oral; sepsis clínica; meningitis y neumonía.

2. Fiebre: temperatura axilar $\geq 38^\circ\text{C}$ reportada por la madre o confirmada con un termómetro por la enfermera de seguimiento.

3. Malaria: diagnosticada con una prueba rápida.

Asignación: aleatoria

Cegamiento: la asignación fue desconocida para los pacientes y los médicos tratantes. Se utilizó placebo de azitromicina en el grupo control y los desenlaces fueron verificados por médicos que desconocían la asignación.

Resultados: se tamizaron 1.061 gestantes y de estas 829 (78,1%) se reclutaron en el trabajo de parto, asignando 414 al grupo de tratamiento y 415 al grupo control. Durante el período de seguimiento 16 niños fallecieron (8 por brazo), 7 con diagnóstico de infección (4 en el grupo placebo y 3 en el grupo de azitromicina) pero sin confirmación microbiológica. No se reportaron muertes maternas ni eventos adversos graves relacionados con la intervención. Las infecciones maternas fueron menos frecuentes en el grupo con azitromicina (3,6% vs 9,2%, RR = 0,40, IC 95% = 0,22-0,71), principalmente a expensas de la ocurrencia de mastitis (1,4% vs 5,1% (RR = 0,29, IC 95% = 0,12-0,70) y fiebre (1,9 vs 5,8%, RR = 0,33, IC 95% = 0,15-0,74), sin diferencias para la malaria ($p=0,42$). En los recién nacidos las infecciones también fueron menos frecuentes en el grupo de tratamiento con azitromicina (18,1% vs 23,8%, RR = 0,76, IC 95% = 0,58-0,99), con marcada diferencia en la frecuencia de infecciones cutáneas (3,1 vs 6,4%, RR = 0,49, IC 95% = 0,25 - 0,93) y solo un caso de malaria en el grupo de azitromicina.

Conclusión: la azitromicina administrada a las mujeres durante el parto disminuyó las infecciones tanto en las mujeres como en los recién nacidos durante el período puerperal. Se necesitan estudios con mayor tamaño de muestra para evaluar el efecto de la intervención sobre la morbilidad más grave y la mortalidad.

Comentario: la sepsis puerperal es una entidad potencialmente mortal y una de las principales causas directas de mortalidad materna en todo el mundo, representando hasta el 10% de las muertes maternas (5). Existen variaciones importantes entre regiones,

con mayor incidencia en los países de ingresos bajos y medianos alcanzando hasta 7 por 100 nacidos vivos, en comparación con los países de ingresos altos con un 1-2% de incidencia (6). Como estrategias para reducir el impacto de las infecciones puerperales, tanto para las maternas como para los recién nacidos, la OMS ha propuesto en sus recomendaciones de prevención la administración de antibióticos profilácticos en casos puntuales como necesidad de cesárea, extracción manual de la placenta y desgarros grado III o IV. También se hacen recomendaciones claras contra el uso de antibióticos profilácticos de rutina en partos vaginales instrumentados, necesidad de episiotomía o parto vaginal sin complicaciones (7). Lo anterior contradice los hallazgos de Oluwalana y colaboradores (8), quienes encuentran un aparente beneficio con el uso profiláctico de 2 g de azitromicina oral en partos vaginales normales. Si bien hacen falta estudios diseñados específicamente para desenlaces de morbilidad más grave y mortalidad, esta iniciativa debería limitarse a escenarios con dificultad de acceso a los sistemas de salud como lo son las áreas rurales y periurbanas de países en vías de desarrollo. Lo anterior, dado que es recomendable la contención en el uso de los antimicrobianos durante el trabajo de parto, con el fin de no incrementar la resistencia antimicrobiana emergente (7).

CERVICOMETRIA Y FIBRONECTINA COMO MÉTODOS DE TAMIZACIÓN PARA PARTO PRETÉRMINO, ¿SON REALMENTE ÚTILES?

Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD, Parker CB, Wapner RJ, Grobman WA, et al. Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women. *JAMA*. 2017;317(10):1047-56.

Pregunta: ¿la cervicometría y la fibronectina fetal seriadas, solas o en combinación, pueden predecir parto pretérmino espontáneo en gestantes nulíparas?

Diseño: cohorte prospectiva multicéntrica.

Lugar: ocho centros clínicos de los Estados Unidos.

Participantes: entre octubre del 2010 y mayo del 2014 se reclutaron 10.038 mujeres sin historia de embarazo

previo mayor a 20 semanas, entre las semanas 6+0 y 13+6 por ecografía y con feto único viable. Se excluyeron 459 (4,5%) por tener información incompleta acerca del desenlace de su embarazo y 110 mujeres que perdieron su embarazo antes de las 20 semanas o presentaron alguna indicación para finalización temprana del mismo. De las 9.469 restantes, se excluyeron 3 pacientes de las que presentaron parto pretérmino espontáneo y 56 mujeres con un parto a término o un parto pretérmino no espontáneo, debido a que no tenían al menos una cervicometría o una fibronectina fetal. Incluyendo finalmente 9.410 mujeres para el análisis.

Mediciones y desenlaces: el desenlace primario fue parto pretérmino espontáneo (parto que ocurra luego de un trabajo de parto espontáneo o ruptura prematura de membranas, antes de las 37 semanas + 0). El desenlace secundario fue trabajo de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 32+0. Las mediciones de las exposiciones se hicieron en tres visitas: la primera entre la semana 6+0 y 14+6, la segunda entre las semanas 16+0 y 22+6; y la tercera a partir de la semana 22+0 hasta la 30+6. La fibronectina fetal se medía en las 3 visitas a partir de un isopado vaginal tomado por la paciente, previa explicación del procedimiento. La cervicometría se tomó en la segunda y tercera visita. Se utilizaron como puntos de corte longitud cervical $\leq 20\text{mm}$ o $\leq 25\text{mm}$ y niveles de fibronectina ≥ 10 , ≥ 50 o ≥ 200 ng/ml.

Resultados: la mediana de edad fue de 27 años con un rango entre 22 y 35; 60,7% eran mujeres blancas hispánicas, más de la mitad con IMC < 25 y el porcentaje con hipertensión o diabetes menor al 4%. De las 9.410 mujeres, 474 (5%) presentaron un parto pretérmino espontáneo y 8.936 (95%), presentaron un parto a término o un parto pretérmino no espontáneo. Un resultado $\leq 25\text{mm}$ en la cervicometría se presentó en 35 de las 439 mujeres (8%) con parto pretérmino espontáneo en la visita 2 y en 94 de 403 (23,3%) en la visita 3. Valores de fibronectina fetal superiores a 50 ng/ml se detectaron en 87 de 411 mujeres (21,2%) con parto pretérmino espontáneo en la visita 1, 30 de 410 (7,3%) en la visita 2 y 31 de 384 (8,1%) en la visita 3. El área bajo la curva ROC (AUC-ROC) fue 0,67 (IC 95% 0,64-0,70) para la cervicometría y 0,59 (IC 95% 0,56-0,62) para la fibronectina fetal. La combinación de los dos no resultó en un beneficio adicional (AUC = 0,67; IC 95% 0,64-0,70).

Conclusión: la fibronectina fetal cuantitativa y la cervicometría seriadas entre pacientes nulíparas tienen poco valor predictivo para parto pretérmino. Los resultados de esta investigación no soportan la utilización de dichos exámenes de manera rutinaria para tamización en estas mujeres.

Comentario: existe un interés actual en definir si el tratamiento con progesterona vaginal puede reducir el número de partos pretérmino en pacientes con alto riesgo de presentarlos (9-11). Lo anterior se deriva del efecto que tiene el parto pretérmino en la mortalidad neonatal y en menores de 5 años (12, 13), así como del alto costo que se deriva de la atención de estas madres y sus hijos (14). Entre las múltiples estrategias estudiadas para detectar a aquellas mujeres con alto riesgo de presentar un parto pretérmino espontáneo, se han destacado la cervicometría y la fibronectina fetal cuantitativa (15). Con este estudio, Esplin y colaboradores nos muestran que ni la cervicometría seriada ni la fibronectina fetal cuantitativa tienen utilidad en la predicción del parto pretérmino en mujeres nulíparas. Mientras que en las múltiparas la historia de parto pretérmino es el principal factor de riesgo para predecir su repetición posterior (15), en las nulíparas no tenemos suficientes herramientas para clasificar el riesgo y llevar a cabo alguna intervención preventiva. Infortunadamente, hasta el momento no existe una recomendación clara con respecto a la utilización de estas estrategias de predicción, pero se sugiere que la cervicometría podría considerarse en ciertos contextos (16, 17).

EVOLOCUMAB: UNA NUEVA HERRAMIENTA PARA LOGRAR EL CONTROL LIPÍDICO

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.

Pregunta: ¿En pacientes con enfermedad cardiovascular evidente clínicamente que reciben tratamiento optimizado con estatinas, la reducción adicional de colesterol LDL mediante la administración de evolocumab reduce el riesgo del desenlace compuesto por muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio y hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria?

Diseño: ensayo clínico.

Lugar: 1.242 centros clínicos en 49 países, incluyendo a Colombia.

Participantes: los criterios de inclusión fueron: a) entre 40 y 85 años de edad; b) enfermedad cardiovascular evidente clínicamente (historia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o enfermedad arterial periférica sintomática); c) al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular mayores: diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, edad ≥ 65 años, infarto de miocardio o ACV isquémico en los últimos 6 meses, tabaquismo activo, enfermedad arterial periférica sintomática; o por lo menos dos de los siguientes factores de riesgo menores: historia de revascularización coronaria no relacionada con infarto de miocardio, estenosis residual coronaria $>40\%$ en dos grandes vasos, colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres, proteína C reactiva de alta sensibilidad > 2 mg/L, colesterol LDL (C-LDL) > 130 mg/dL o colesterol no-HDL ≥ 160 mg/dL o síndrome metabólico; d) C-LDL ≥ 70 mg/dL o colesterol no-HDL > 100 mg/dL después de 2 semanas de terapia estable con un régimen óptimo de estatina; e) triglicéridos en ayunas < 400 mg/dL. Se excluyeron aquellos pacientes con infarto de miocardio durante las últimas 4 semanas, clase funcional NYHA III o IV, fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 30\%$, historia de accidente cerebrovascular hemorrágico, taquicardia ventricular no controlada o recurrente, cirugía cardíaca o revascularización programada dentro de los próximos 3 meses, hipertensión arterial no controlada (definida como sistólica ≥ 180 mmHg o diastólica ≥ 110 mmHg), uso previo de inhibidores de PCSK9, enfermedad tiroidea mal controlada, entre otros.

Intervención: los participantes del grupo de intervención recibieron inyecciones subcutáneas de evolocumab (140 mg cada 2 semanas o 420 mg cada mes, de acuerdo a la preferencia del paciente) y los del grupo control recibieron placebo (2 ml cada 2 semanas o 6 ml cada mes). No se realizaron ajustes a la dosis del medicamento ni tampoco se modificó la terapia con estatinas de los pacientes durante el seguimiento.

Período de seguimiento: 26 meses.

Desenlace principal: eventos cardiovasculares mayores, definidos como un desenlace compuesto por infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular

isquémica o hemorrágica, hospitalización por angina inestable, revascularización coronaria y muerte atribuible a enfermedad cardiovascular.

Desenlaces secundarios: un desenlace secundario "clave" compuesto por muerte atribuible a enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Otros desenlaces secundarios fueron los componentes individuales del desenlace secundario anterior, muerte por cualquier causa y un desenlace compuesto por muerte atribuible a enfermedad cardiovascular y hospitalización por falla cardíaca.

Asignación: aleatoria.

Cegamiento: los pacientes, médicos tratantes, investigadores y quienes analizaron los datos desconocían la asignación y la intervención.

Resultados: se incluyeron 27.564 pacientes entre febrero de 2013 y junio de 2015, de los cuales 13.784 fueron asignados a tratamiento con evolocumab y 13.780 a placebo. La media de la edad fue 63 años y el 24,6% de los participantes fueron mujeres. El 69,3 % de los pacientes tomaban estatinas a dosis de alta intensidad, 30,4% de moderada intensidad y 5,2% también tomaban ezetimibe. La mediana de C-LDL basal fue de 92 mg/dL (rango intercuartil: 80 a 109). A las 48 semanas, el C-LDL fue ≤ 70 mg/dl en el 87% de los pacientes, ≤ 40 mg/dL en el 67% de los pacientes y ≤ 25 mg/dL en el 42% de los pacientes, mientras que en el grupo placebo los valores fueron 18%, 0,5% y $<0,1\%$, respectivamente. El desenlace principal ocurrió en 1.344 pacientes (9,8%) del grupo de evolocumab y en 1.563 pacientes (11,3%) del grupo placebo (HR = 0,85; IC95% = 0,79 – 0,92). El desenlace secundario "clave" ocurrió en 816 pacientes (5,9%) del grupo de evolocumab y en 1.013 pacientes (7,4%) del grupo placebo (HR = 0,8; IC95% = 0,73 – 0,88). En cuanto a desenlaces individuales, en el grupo de evolocumab hubo reducción significativa del riesgo de infarto de miocardio (HR = 0,73; IC95% = 0,65 – 0,82), accidente cerebrovascular (HR = 0,79; IC95% = 0,66 – 0,95) y revascularización coronaria (HR = 0,78; IC95% = 0,71 – 0,86) pero no hubo diferencia en el riesgo de muerte atribuible a enfermedad cardiovascular (HR = 1,05; IC95% = 0,88 – 1,25) o de muerte por cualquier causa (HR = 1,04; IC95% = 0,91 – 1,19). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en reacciones adversas relacionadas con las intervenciones (1,6% vs 1,5%).

Conclusión: la adición de evolocumab a la terapia con estatinas disminuyó los niveles de C-LDL a una mediana de 30 mg/dL y redujo en un 15% el riesgo del desenlace principal compuesto por muerte atribuible a enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y hospitalización por angina inestable sin efectos adversos significativos.

Comentario: la enfermedad aterosclerótica cardíaca es la primera causa de muerte en el mundo (18) y la primera causa de muerte en mayores de 45 años en Colombia (19), siendo la dislipidemia uno de los principales factores de riesgo modificables identificados (20). Las estatinas son la terapia farmacológica de elección en la mayoría de los pacientes para reducir el colesterol sérico y son recomendadas para prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria por guías de práctica clínica de diversas sociedades científicas (21-23). Durante los últimos años han surgido nuevos tratamientos que buscan una reducción mayor del colesterol y en una mayor cantidad de pacientes. Un blanco terapéutico de interés es la inactivación de la proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9) mediante anticuerpos monoclonales humanizados (24), familia de medicamentos a la cual pertenece el evolocumab. Al inactivar la PCSK9 se disminuye la degradación de los receptores de colesterol LDL y se incrementa la recirculación de estos a la membrana celular de los hepatocitos, con una consecuente disminución de colesterol C-LDL en sangre (25).

En abril de 2015 se publicó el seguimiento a pacientes que participaron en estudios fase 2 y fase 3 y se encontró que, en adición a la terapia con estatinas, este medicamento redujo el C-LDL de una media de 120 mg/dL a una media de 48 mg/dL, sin diferencias significativas en cuanto a efectos adversos aunque con mayor reporte de alteraciones cognitivas en aquellos tratados con evolocumab (26). Teniendo en cuenta estos resultados y a pesar de no haberse demostrado ningún beneficio clínico hasta ese momento, en agosto de 2015 la FDA aprobó el uso del evolocumab en pacientes que no hayan alcanzado metas de C-LDL con las opciones terapéuticas disponibles (27).

El estudio actual buscó demostrar los beneficios clínicos de la terapia con evolocumab (28) y sus resultados demuestran por primera vez que este medicamento disminuye significativamente desenlaces cardiovasculares mayores como infarto de miocardio, accidente

cerebrovascular y necesidad de revascularización. No obstante, el estudio falló en demostrar beneficio en cuanto a mortalidad atribuible a enfermedad cardiovascular o muerte por cualquier causa. El tratamiento con evolocumab no mostró diferencias significativas en cuanto a eventos adversos, aunque lamentablemente no se evaluó de manera consistente la aparición de disfunción neurocognitiva que fue uno de los desenlaces importantes en estudios previos (26). Para esto, los investigadores realizaron el estudio EBBINGHAUS en un subgrupo de 1.974 pacientes de la investigación actual, comparando la capacidad cognitiva entre aquellos que recibían evolocumab y los del grupo placebo (Identificador en ClinicalTrials.gov: NCT02207634). Los resultados fueron presentados en la Reunión del Colegio Americano de Cardiología en marzo de 2017, reportando que no se encontró diferencia entre ambos grupos en cuanto a deterioro de la función cognitiva, incluso en pacientes que alcanzaron niveles de colesterol LDL < 25 mg/dL (29).

Con este estudio, los pacientes de alto riesgo cardiovascular que a pesar de estar recibiendo un tratamiento optimizado con estatinas no han logrado un adecuado control lipídico, cuentan con una nueva opción para prevención secundaria que parece ser efectiva y segura. Es necesario considerar, no obstante, que las diferencias absolutas en el riesgo son inferiores al 2% y se basan en desenlaces compuestos, que no se detectaron diferencias en mortalidad, que el costo del medicamento puede llegar a los 20.000 dólares por año y que es necesario un periodo de seguimiento más prolongado que permita estimar la verdadera relación riesgo-beneficio.

FINANCIACIÓN

Trabajo apoyado parcialmente por la Estrategia de Sostenibilidad de la Universidad de Antioquia, 2013-2014.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar

BIBLIOGRAFÍA

1. Spaitte DW, Bobrow BJ, Stolz U, Sherriff D, Chikani V, Barnhart B, et al. Evaluation of the impact of implementing the emergency medical services traumatic brain injury guidelines in Arizona: the Excellence in Prehospital

- Injury Care (EPIC) study methodology. *Acad Emerg Med.* 2014 Jul;21(7):818-30. DOI 10.1111/acem.12411.
2. Bárcena-Orbe A, Rodríguez-Arias CA, Rivero-Martín B, Cañizal-García JM, Mestre-Moreiro C, Calvo-Pérez JC, et al. Revisión del traumatismo craneoencefálico. *Neurocirugía.* 2006;17:495-518.
 3. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017 Jan;80(1):6-15. DOI 10.1227/NEU.0000000000001432.
 4. Algattas H, Huang JH. Traumatic Brain Injury pathophysiology and treatments: early, intermediate, and late phases post-injury. *Int J Mol Sci.* 2013 Dec;15(1):309-41. DOI 10.3390/ijms15010309.
 5. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014 Jun;2(6):e323-33. DOI 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
 6. Dolea C, Stein C. Evidence and information for policy: global burden of maternal sepsis in the year 2000 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2003. [cited 2017 Jun 10]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_maternalsepsis.pdf
 7. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of maternal peripartum infections [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2015. [cited 2017 Jun 10]. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/peripartum-infections-guidelines
 8. Oluwalana C, Camara B, Bottomley C, Goodier S, Bojang A, Kampmann B, et al. Azithromycin in Labor Lowers Clinical Infections in Mothers and Newborns: A Double-Blind Trial. *Pediatrics.* 2017 Feb;139(2). pii: e20162281. DOI 10.1542/peds.2016-2281.
 9. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolai-KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007 Aug 2;357(5):462-9.
 10. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2016 May;387(10033):2106-2116. DOI 10.1016/S0140-6736(16)00350-0.
 11. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Apr;21(2):68-73. DOI 10.1016/j.siny.2015.12.011.
 12. Bloom SL, Leveno KJ. Unproven Technologies in Maternal-Fetal Medicine and the High Cost of US Health Care. *JAMA.* 2017 Mar;317(10):1025-1026. DOI 10.1001/jama.2017.1218.
 13. Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD, Parker CB, Wapner RJ, Grobman WA, et al. Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women. *JAMA.* 2017 Mar;317(10):1047-1056. DOI 10.1001/jama.2017.1373.
 14. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al., editors. *Preterm Labor.* In: *Williams Obstetrics* [internet]. 24th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2013. [cited 2017 Jun 03]. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1057§ionid=59789186>.
 15. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Sep;215(3):B2-7. DOI 10.1016/j.ajog.2016.04.027.
 16. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2012 Oct;120(4):964-73.
 17. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Internet]. 2014. [cited 2017 Jun 4]. Available from: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
 18. Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia. *Indicadores Básicos, 2013* [Internet]. Bogotá: MinSalud; 2013 [consultado 2017 Jun 4]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/Indicadores-basicos-salud-2013.pdf>.
 19. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA.* 1986 Nov;256(20):2823-8.
 20. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular

- Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol.* 2016 Nov;32(11):1263-1282. DOI 10.1016/j.cjca.2016.07.510.
22. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul;63(25 Pt B):2889-934. DOI 10.1016/j.jacc.2013.11.002. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2015 Dec;66(24):2812. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul;63(25 Pt B):3024-3025.
 23. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016 Oct;37(39):2999-3058.
 24. Turner T, Stein EA. Non-statin Treatments for Managing LDL Cholesterol and Their Outcomes. *Clin Ther.* 2015 Dec;37(12):2751-69. DOI 10.1016/j.clinthera.2015.09.004.
 25. Stein EA, Raal FJ. New therapies for reducing low-density lipoprotein cholesterol. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014 Dec;43(4):1007-33. DOI 10.1016/j.ecl.2014.08.008.
 26. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015 Apr;372(16):1500-9. DOI 10.1056/NEJMoa1500858.
 27. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Repatha to treat certain patients with high cholesterol [internet]. Maryland: FDA; 2015. [cited 2017 Jun 4]. Available from: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm460082.htm>.
 28. 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 May;376(18):1713-22. DOI 10.1056/NEJMoa1615664.
 29. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Primary results of EBBINGHAUS, a cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. American College of Cardiology 2017 Scientific Sessions; March 18, 2017; Washington, DC. Abstract 17-LB-16161-AC.

