

3. Fanoë S, Kristensen D, Fink-Jensen A, et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J*. 2014;35:1306–1315.
4. Ficha técnica. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [citado 1 Jun 2016]. <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
5. Buenas prácticas en el Sistema Nacional de salud 2015. “Prevención de la muerte cardiaca súbita yatrogenica” [citado 7 Dic 2016]. [http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/BBPP\\_2015/Estrategia\\_Cardiopatía/BBPP\\_CARDIO\\_Madrid\\_1.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/BBPP_2015/Estrategia_Cardiopatía/BBPP_CARDIO_Madrid_1.pdf).
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–245.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.004>  
0300-8932/

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Saxagliptina e insuficiencia cardiaca en el estudio SAVOR-TIMI 53: bajo la lupa de Bradford Hill



### *Saxagliptin and Heart Failure in the SAVOR-TIMI 53 Trial: Reflections on the Bradford Hill Criteria*

#### Sr. Editor:

La asociación entre la saxagliptina y un mayor riesgo de ingreso por insuficiencia cardiaca (IC) continúa siendo objeto de importante controversia<sup>1,2</sup>. Por un lado, los mecanismos de dicho potencial efecto deletéreo son mayoritariamente desconocidos y especulativos. Por otro, y para hacer el escenario aún más complejo, nosotros señalamos recientemente un elevado riesgo de error de tipo 1 (hallazgo por azar) por un insuficiente ajuste por Bonferroni y una desviación aparente del plan estadístico inicial previsto por los autores<sup>3</sup>.

Dada la controversia de esta asociación y para ayudar a resolverla, el presente artículo pretende revisar de manera sintética, y mediante los criterios de causalidad de Bradford Hill, la asociación entre la saxagliptina y la IC.

La «fuerza de asociación», según la describió Hill, trata de averiguar si existe relación entre el supuesto factor causal y el efecto estudiado. La fuerza de una asociación es tanto mayor cuanto más separado el riesgo relativo esté de 1. Con la saxagliptina, la *hazard ratio* (HR) fue 1,27 y el intervalo de confianza del 95% (IC95%), 1,07-1,51 ( $p = 0,007$ )<sup>1</sup>. Un análisis posterior en el que se incluyeron todos los ingresos por IC (análisis de eventos recurrentes o de Anderson-Gill) mostró una sutil atenuación de dicha relación (HR = 1,26) y además una reducción del límite inferior del IC95% hasta 1,02, es decir, muy próximo a la hipótesis nula<sup>1</sup>. Esta atenuación se debió a que el mayor riesgo de IC de los pacientes tratados con saxagliptina solo se observó en los primeros 314 días, y era virtualmente neutro a partir de entonces (HR = 1,05; IC95%, 0,81-1,35)<sup>1</sup>. Un análisis «excluyendo el primer ingreso por IC», como parte de un análisis de sensibilidad, mediante otro modelo denominado Prentice-Williams-Peterson no encontró mayor riesgo (HR = 1,06; IC95%, 0,75-1,50)<sup>1</sup>. Es decir, diferentes métodos estadísticos arrojaron resultados diferentes, incluso contradictorios. Por otro lado, no hay que olvidar que el ingreso por IC era un criterio de valoración secundario, entendido, por lo tanto, como exploratorio, lo que aumenta las probabilidades de azar. Por todo lo anterior, se puede considerar que la fuerza de la asociación probablemente sea débil.

Hill consideró que un hallazgo es «consistente» si la relación entre las 2 variables se ha confirmado en más de un estudio, en poblaciones y circunstancias distintas. Para la saxagliptina esta relación es poco consistente, puesto que los estudios observacionales retrospectivos recientes no la han confirmado<sup>4</sup> –aunque no todos<sup>5</sup>– y no hay evidencia experimental sólida.

La «especificidad» ocurre cuando para un efecto solo se plantea una única etiología. En el exceso de riesgo de IC en el grupo de saxagliptina, se puede especular que pudo deberse al azar por multiplicidad de variables secundarias (hasta 10)<sup>3</sup>, así como a la observación de un número de muertes mayor (no significativa-

mente) en el grupo de saxagliptina, lo cual pudo condicionar un menor número de sujetos en riesgo y, por lo tanto, un sesgo «hacia arriba» de la tasa de incidencia de IC<sup>3</sup>.

La «temporalidad» de una asociación es necesaria para asegurar que el factor de riesgo ha aparecido antes que el supuesto efecto, lo cual se verifica en el estudio<sup>1</sup>.

El «gradiente biológico o relación dosis-respuesta» engloba la idea de que la frecuencia de la enfermedad aumenta con la dosis o la exposición. Para la relación entre la saxagliptina y la IC, actualmente no hay evidencia de «dosis-respuesta».

Respecto de la «plausibilidad biológica», el contexto biológico debe explicar lógicamente la etiología por la cual una causa produce un efecto. Este concepto está íntimamente relacionado con la «reproducibilidad» o «evidencia experimental». En este sentido, se debe indicar que el hallazgo es completamente inesperado, dado que los estudios previos no habían mostrado un mayor riesgo de edemas o retención hídrica<sup>1</sup>. La disfunción endotelial y un aumento de los volúmenes ventriculares izquierdos se han implicado como potenciales mecanismos<sup>1</sup>, aunque otros estudios indican beneficios<sup>6</sup>.

La «coherencia» de la asociación hacía referencia a que debía estar en consonancia con el conocimiento previo, relativo a los mecanismos biológicos. De nuevo, la asociación es inesperada, discordante con estudios posteriores<sup>4</sup> –aunque no con todos<sup>5</sup>– y sin un mecanismo constante que relacione causa y efecto.

Finalmente, la «analogía» se fundamenta en relaciones de causa-efecto establecidas, en virtud de las cuales, si un factor de riesgo produce un efecto, otro con características similares debería producir el mismo impacto. En esta línea, la evidencia previa con fármacos de la misma familia (alogliptina) indica que podría haber una tendencia numérica no significativa hacia un mayor riesgo de IC.

Se concluye que, aplicando los criterios de Bradford Hill en su conjunto para valorar la asociación entre la saxagliptina y el riesgo de hospitalización por IC, no se encuentra una asociación sólida. Sin embargo, dado que la seguridad debe ser una prioridad, es completamente necesario que se realicen nuevos estudios prospectivos específicos para confirmar o rechazar si realmente existe asociación entre la saxagliptina y la IC.

Ana M. Cebrián Cuenca<sup>a</sup>, Domingo Orozco Beltrán<sup>b</sup>,  
Jorge Navarro Pérez<sup>c</sup>, Fernando Álvarez-Guisasola<sup>d</sup>,  
Julio Núñez Villota<sup>c</sup> y Luciano Consuegra-Sánchez<sup>e,\*</sup>

<sup>a</sup>Centro de Salud San Antón, Cartagena, Murcia, España

<sup>b</sup>Centro de Salud Cabo Huertas, San Juan de Alicante, Alicante, España

<sup>c</sup>Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España

<sup>d</sup>Centro de Salud de la Ribera del Órbigo, Benavides de Órbigo, León, España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [lconsue@gmail.com](mailto:lconsue@gmail.com) (L. Consuegra-Sánchez).

On-line el 24 de enero de 2017

## BIBLIOGRAFÍA

- Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2015;132:e198.
- Galve E, Cordero A, Bertomeu-Martínez V, et al. Update in cardiology: vascular risk and cardiac rehabilitation. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:136–143.
- Cebrián-Cuenca AM, Orozco-Beltrán D, Navarro-Pérez J, et al. Saxagliptin and risk of heart failure hospitalization: Concern or miscalculation? *Int J Cardiol*. 2016;220:573–574.
- Fu AZ, Johnston SS, Ghannam A, et al. Association between hospitalization for heart failure and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: an observational study. *Diabetes Care*. 2016;39:726–734.
- Raschi E, Poluzzi E, Koci A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: Analysis of spontaneous reports submitted to the FDA Adverse Event Reporting System. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26:380–386.
- Ikeda J, Kimoto N, Kitayama T, et al. Cardiac DPP-4 inhibition by saxagliptin ameliorates isoproterenol-induced myocardial remodeling and cardiac diastolic dysfunction in rats. *J Pharmacol Sci*. 2016;132:65–70.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.011>  
0300-8932/

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Reparación mitral percutánea con MitraClip en pacientes tratados con implante percutáneo de válvula aórtica



### Percutaneous Mitral Repair With MitraClip in Patients Treated With Transcatheter Aortic Valve Implantation

#### Sr. Editor:

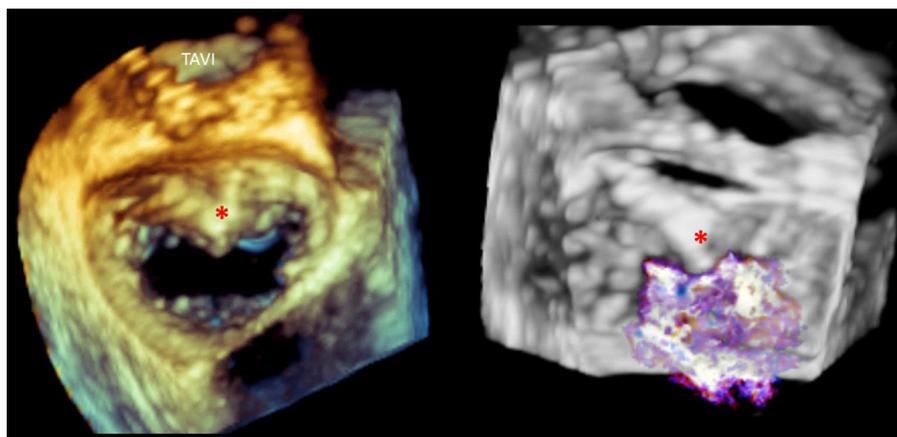
Hasta un 40% de los pacientes tratados con implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) presentan regurgitación mitral al menos moderada (el 15,9%, grave), y su persistencia tras el implante (el 7,9% de los pacientes) de la prótesis afecta negativamente al pronóstico<sup>1</sup>. Casi en la mitad de los pacientes la regurgitación se reduce, principalmente en los casos de etiología funcional, anillo no dilatado y anillo y valvas libres de calcificación<sup>1,2</sup>. Si no se reduce y el paciente sigue sufriendo síntomas limitantes, se ha planteado emplear técnicas de reparación percutánea con dispositivo MitraClip, de los que hay ya se han publicado series de casos en Europa<sup>3</sup>. El uso de MitraClip en España se ha difundido desde 2011, principalmente para pacientes con regurgitación mitral funcional<sup>4,5</sup>. Se requiere una anatomía valvular mitral adecuada para poder implantar MitraClip, aunque se ha propuesto flexibilizar los criterios de selección en centros con experiencia<sup>6</sup>. La válvula mitral de los pacientes portadores de TAVI suele presentar una calcificación del anillo y/o de los velos mitrales que podría limitar la indicación del tratamiento, por lo que hay que evaluarla en detalle.

Este trabajo reúne la experiencia de los primeros 5 casos de regurgitación mitral grave tras tratamiento percutáneo con TAVI realizados en 3 hospitales de España (2015–2016) y hace especial hincapié en la selección de los pacientes.

La tabla reúne las características basales, relacionadas con el TAVI previo, relativas al implante de MitraClip y del seguimiento. La regurgitación mitral estaba presente antes del TAVI en todos los pacientes y persistió sin reducirse hasta el implante de MitraClip, un promedio de 16,2 meses después.

En los pacientes 1, 2 y 5, y particularmente en este, la válvula presentaba alteraciones (etiología degenerativa) que se debe tener en cuenta para indicar el procedimiento:

- La valva mitral anterior, a nivel de su borde libre, debe poseer al menos 1 segmento de 7 mm libre<sup>6</sup> y sin interferencia con el TAVI. La presencia de una prótesis biológica previa disfuncionante tratada con TAVI (*valve-in-valve*), como en el paciente 1, no originó impedimentos anatómicos para el tratamiento con MitraClip. Asimismo el paciente 3 presentaba doble válvula TAVI (implantadas ambas en el mismo procedimiento porque la primera quedaba demasiado profunda, 13 mm), sin que ello crease interferencias con el dispositivo MitraClip. La profundidad promedio de las válvulas fue de 7,25 mm.
- Calcificación y flexibilidad de los velos: en los pacientes con estenosis aórtica degenerativa calcificada, es frecuente que la calcificación se extienda al anillo mitral posterior y a la llamada «cortina mitroaórtica», tal es el caso del paciente número 5 (figura). Nuevamente se precisarían al menos 7 mm libres de calcio en cada una de las valvas para que se pueda implantar el dispositivo. En el paciente 5, el chorro de regurgitación se originaba a uno y otro lado de la zona calcificada y se pudo implantar los dispositivos esquivándola (figura). La presencia de zonas calcificadas solo es compatible con el tratamiento con MitraClip si hay una buena área valvular en general (> 4 cm<sup>2</sup>) y el resto de la válvula es suficientemente flexible.



**Figura.** Ecocardiograma transesofágico tridimensional con visión de la válvula mitral desde la aurícula izquierda del paciente 5. El asterisco señala la existencia de zona de calcificación a lo largo de la cortina mitroaórtica hasta la porción central de la valva mitral anterior. La regurgitación se origina principalmente a uno y otro lado de la zona calcificada. TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.