

Artículo especial

Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la *American Heart Association* (Los Ángeles, California, Estados Unidos, 3-7 de noviembre de 2012)

Summary of the Clinical Studies Reported in the Annual Scientific Sessions of the American Heart Association (Los Angeles, CA, United States, november 3-7, 2012)

Pablo Avanzas^{a,*}, Antoni Bayes-Genis^a, Leopoldo Pérez de Isla^a, Juan Sanchis^a y Magda Heras^b

^aEditor Asociado, REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

^bEditor Jefe, REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

Historia del artículo:

On-line el 17 de diciembre de 2012

De acuerdo con su política de difusión de la información científica a la comunidad cardiológica¹⁻⁸, REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA publica una selección de los estudios más relevantes presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la *American Heart Association* (Los Ángeles, California, Estados Unidos, 3-7 de noviembre de 2012) y, en concreto, las denominadas sesiones *Late-Breaking Clinical Trials*.

Se presenta un resumen de cada uno de los artículos seleccionados describiendo brevemente los objetivos, métodos y resultados, a partir de la información de las presentaciones verbales o las publicaciones simultáneas en revistas científicas en formato electrónico. Dado que la mayoría de los ensayos no se han publicado todavía en su versión final, la información que ofrecemos se debe interpretar como preliminar.

SUMARIO POR TEMAS

Consecuencias para la práctica clínica en enfermedad coronaria y tromboembolia venosa

Ácido acetilsalicílico para la prevención de la tromboembolia venosa recurrente tras un primer episodio no provocado: resultados del ensayo controlado y aleatorizado ASPIRE.

Un ensayo aleatorizado de la monitorización de la función plaquetaria a la cabecera del paciente para ajustar el tratamiento antiagregante plaquetario en comparación con el tratamiento estándar en pacientes a los que se implantan *stents* liberadores de fármacos: el estudio ARCTIC.

Primera evaluación a gran escala de la función plaquetaria en un ensayo sobre síndrome coronario agudo: el subestudio de función plaquetaria del TRILOGY ACS.

Resultados del ensayo de valoración del tratamiento de quelación.

Resultados principales del ensayo de evaluación de la revascularización futura en pacientes con diabetes mellitus: tratamiento óptimo de la enfermedad multivaso (ensayo FREEDOM).

Economía de la salud y calidad de vida en ensayos contemporáneos

Evaluación prospectiva de los resultados con técnicas de imagen de perfusión frente a técnicas de imagen de movimiento de la pared durante la ecocardiografía con esfuerzo o con dobutamina.

Resultados económicos de la intervención coronaria percutánea realizada en centros con o sin disponibilidad de cirugía cardíaca en el propio centro.

Resultados de calidad de vida en el ensayo de valoración del tratamiento de quelación (ensayo TACT).

Relación coste-efectividad de la intervención coronaria percutánea con *stents* liberadores de fármacos frente a cirugía de *bypass* en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria multivaso: resultados del ensayo FREEDOM.

Tratamientos para la prevención de episodios cardiovasculares: una perspectiva poblacional

Ácidos grasos omega-3 para la prevención de la fibrilación auricular sintomática recurrente: resultados del estudio FORWARD.

Aceite de pescado para la prevención de la fibrilación auricular postoperatoria: estudio OPERA.

Ensayo aleatorizado de un preparado multivitamínico en la prevención de enfermedad cardiovascular en varones.

Uso de una combinación de fármacos en un solo comprimido para reducir los episodios cardiovasculares (estudio UMPIRE).

Terapias novedosas para tratar los trastornos lipídicos

Reducción de cLDL con la inhibición de PCSK9 en la hipercolesterolemia familiar heterocigótica: resultados preliminares del estudio RUTHERFORD.

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

*Autor para correspondencia: REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Sociedad Española de Cardiología, Ntra. Sra. de Guadalupe 5-7, 28028 Madrid, España.
Correo electrónico: rec@revespcardiol.org (P. Avanzas).

Full English text available from: www.revespcardiol.org

0300-8932/\$ - see front matter © 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, SL. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.11.004>

Cumplimiento de objetivos tras el uso de anticuerpos anti-PCSK9 en pacientes con intolerancia a las estatinas: resultados del estudio GAUSS.

Efectos de 12 semanas de tratamiento con RN316 (PF-04950615), un anticuerpo monoclonal IgG₂Δa humanizado que se une a la proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9, en individuos con hipercolesterolemia tratados con dosis altas y máximas de estatinas.

Efectos de dalcetrapib, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, en pacientes con un síndrome coronario agudo reciente

Terapia celular para la regeneración miocárdica

Resultados del estudio multicéntrico suizo de células madre intracoronarias en el infarto agudo de miocardio (ensayo Swiss AMI).

Efecto del momento de administración de las células tras infarto agudo de miocardio.

Comparación aleatorizada del tratamiento con células madre mesenquimales alogénicas frente a autólogas en pacientes con miocardiopatía isquémica.

Efecto del tratamiento con células madre cardíacas en pacientes con miocardiopatía isquémica: resultados preliminares del estudio SCIPIO.

Tratamiento de la disfunción del ventrículo izquierdo: dispositivos y fármacos

Programación del DAI y reducción de las terapias inapropiadas y la mortalidad: resultados del estudio MADIT-RIT.

Estimulación biventricular frente a ventricular derecha en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo y bloqueo auriculoventricular (estudio BLOCK HF).

Ensayo piloto de dos niveles de hipotermia en pacientes comatosos y supervivientes a una parada cardíaca extrahospitalaria.

Estudio de relaxina en la insuficiencia cardíaca aguda (RELAX-AHF).

Rescate cardiorenal en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada: resultados del estudio CARRESS-HF.

CONSECUENCIAS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA EN ENFERMEDAD CORONARIA Y TROMBOEMBOLIA VENOSA

Ácido acetilsalicílico para la prevención de la tromboembolia venosa recurrente tras un primer episodio no provocado: resultados del ensayo controlado y aleatorizado ASPIRE⁹

Presentado por Tim Brighton, Sydney, Australia.

Antecedentes. Los pacientes que han sufrido un primer episodio de tromboembolia venosa no provocado tienen un riesgo elevado de recidiva tras la suspensión de los anticoagulantes. El ácido acetilsalicílico (AAS) puede ser eficaz para prevenir la recidiva de tromboembolias venosas.

Métodos. Estudiamos a 822 pacientes que habían completado el tratamiento anticoagulante inicial tras un primer episodio de tromboembolia venosa no provocado y les asignamos aleatoriamente el tratamiento con AAS 100 mg/día o placebo durante un periodo de hasta 4 años. La variable de valoración principal fue la recidiva de la tromboembolia venosa.

Resultados. En una mediana de seguimiento de 37,2 meses, se produjeron recidivas de la tromboembolia venosa en 73 de los 411 pacientes asignados a placebo y en 57 de los 411 asignados a AAS (una tasa del 6,5% por año en comparación con el 4,8% por año; con AAS, razón de riesgos [HR] = 0,74; intervalo de confianza del 95%

[IC95%], 0,52-1,05; p = 0,09). El AAS redujo la tasa de dos variables de valoración combinadas secundarias preespecificadas: la tasa de tromboembolia venosa, infarto de miocardio (IM), ictus o muerte cardiovascular (CV) se redujo en un 34% (una tasa del 8% al año con placebo frente al 5,2% por año con AAS; HR con AAS = 0,66; IC95%, 0,48-0,92; p = 0,01), y la tasa de tromboembolia venosa, IM, ictus, hemorragia mayor o muerte por cualquier causa se redujo en un 33% (HR = 0,67; IC95%, 0,49-0,91; p = 0,01). No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las tasas de episodios de hemorragia mayor o hemorragia no mayor clínicamente relevante (tasa del 0,6% por año con placebo frente al 1,1% por año con AAS; p = 0,22) ni en las de acontecimientos adversos graves.

Conclusiones. En este estudio, el AAS, en comparación con placebo, no redujo significativamente la tasa de recidivas de las tromboembolias venosas, pero dio lugar a una reducción significativa de la tasa de episodios vasculares mayores, con una mejora del beneficio clínico neto. Estos resultados respaldan la evidencia previa de beneficio terapéutico del AAS administrado a pacientes después de un tratamiento anticoagulante inicial por un primer episodio de tromboembolia venosa no provocado.

Ensayo aleatorizado de la monitorización de la función plaquetaria a la cabecera del paciente para ajustar el tratamiento antiagregante plaquetario en comparación con el tratamiento estándar en pacientes a los que se implantan stents liberadores de fármacos: el estudio ARCTIC¹⁰

Presentado por Gilles Montalescot, París, Francia.

Antecedentes. Las respuestas de los pacientes al tratamiento antiagregante plaquetario oral están sujetas a variaciones. La monitorización a la cabecera del paciente brinda la oportunidad de mejorar los resultados tras la implantación de stents coronarios individualizando el tratamiento.

Métodos. Incluimos en el estudio a 2.440 pacientes para los que se habían programado implantaciones de stents coronarios en 38 centros, y les asignamos aleatoriamente una estrategia de monitorización de la función plaquetaria, con ajuste de la medicación de quienes presentaban mala respuesta al tratamiento antiagregante plaquetario, o una estrategia convencional sin monitorización y ajuste de la medicación. La variable de valoración primaria fue la combinación de muerte, IM, trombosis de stent, ictus o revascularización de urgencia en el plazo de 1 año tras la implantación del stent. En los pacientes del grupo de monitorización, se utilizó el «VerifyNow P2Y₁₂» en el laboratorio de cateterismo, antes de la implantación del stent y luego a nivel ambulatorio al cabo de 2-4 semanas.

Resultados. En el grupo de monitorización, la alta reactividad plaquetaria en los pacientes tratados con clopidogrel (el 34,5% de los pacientes) o con AAS (7,6%) llevó a la administración de un bolo adicional de clopidogrel, prasugrel o AAS, junto con inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa durante la intervención. Se produjeron episodios de la variable de valoración primaria en el 34,6% de los pacientes del grupo de monitorización, en comparación con el 31,1% de los del grupo de tratamiento convencional (HR = 1,13; IC95%, 0,98-1,29; p = 0,10). La variable de valoración secundaria principal, consistente en la trombosis del stent o cualquier revascularización urgente, se dio en el 4,9% de los pacientes en el grupo de monitorización y en el 4,6% de los del grupo de tratamiento convencional (HR = 1,06; IC95%, 0,74-1,52; p = 0,77). La tasa de episodios de hemorragia mayor no presentó diferencias significativas entre los grupos.

Conclusiones. El estudio no mostró una mejora significativa de los resultados clínicos empleando monitorización de la función plaquetaria y ajuste del tratamiento para la implantación de stents coronarios, en comparación con el tratamiento antiagregante plaquetario estándar sin monitorización.

Primera evaluación a gran escala de la función plaquetaria en un ensayo sobre el síndrome coronario agudo: el subestudio de función plaquetaria del TRILOGY ACS¹¹

Presentado por Paul A. Gurbel, Baltimore, Maryland, Estados Unidos.

Antecedentes. No se conoce la relación de los resultados de las pruebas de la función plaquetaria con la evolución clínica de los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) que reciben inicialmente tratamiento médico sin revascularización. El objetivo del estudio fue caracterizar las diferencias y evaluar los resultados clínicos asociados a la reactividad plaquetaria en pacientes con SCA tratados con clopidogrel o prasugrel.

Métodos. Se incluyó a los pacientes con angina inestable o IM sin elevación del segmento ST tratados médicamente en el ensayo TRILOGY ACS (2008-2011) de comparación de clopidogrel con prasugrel. De los 9.326 participantes, se incluyó al 27,5% en un subestudio de función plaquetaria: 1.286 tratados con prasugrel y 1.278 tratados con clopidogrel. Se les administró AAS junto con prasugrel (10 o 5 mg/día) o clopidogrel (75 mg/día). Los pacientes de edades ≥ 75 y < 75 años con un peso < 60 kg recibieron una dosis de mantenimiento de prasugrel (5 mg). El principal parámetro evaluado fue la reactividad plaquetaria, medida en unidades de reacción P2Y₁₂ (PRU) en situación basal, a las 2 h y 1, 3, 6, 12, 18, 24 y 30 meses tras la asignación aleatoria. La variable de valoración primaria de eficacia fue la combinación de muerte CV, IM e ictus a lo largo de 30 meses.

Resultados. En los pacientes de menos de 75 años y peso ≥ 60 kg, la mediana de valores de PRU a los 30 días fue de 64 [rango intercuartílico, 33-128] en el grupo de prasugrel y 200 [141-260] en el de clopidogrel ($p < 0,001$), diferencia que persistió en todos los momentos de valoración posteriores. En los pacientes de menos de 75 años y peso < 60 kg, la mediana de valores de PRU a 30 días fue 139 [86-203] en el grupo de prasugrel y 209 [148-283] en el de clopidogrel ($p < 0,001$), y en los pacientes de 75 años o más, 164 [105-216] en el grupo de prasugrel y 222 [148-268] en el de clopidogrel ($p < 0,001$). A los 30 meses, la tasa de episodios de la variable de valoración primaria de eficacia fue del 17,2% (160 episodios) en el grupo de prasugrel frente al 18,9% (180 episodios) en el de clopidogrel ($p = 0,29$). A los 30 días, no había diferencias significativas en las distribuciones continuas de los valores de PRU de los participantes que presentaron un episodio de la variable de valoración primaria de eficacia después de 30 días ($n = 214$) en comparación con los participantes que no presentaron ningún episodio ($n = 1.794$; $p = 0,07$) ni relación significativa entre la frecuencia de la variable de valoración primaria de eficacia y los valores de PRU continuos (HR ajustada para el aumento de 60 PRU = 1,03; IC95%, 0,96-1,11; $p = 0,44$). Se observaron resultados similares con los valores de corte de PRU a 30 días utilizados para definir la reactividad plaquetaria elevada durante el tratamiento: PRU > 208 (HR ajustada = 1,16; IC95%, 0,89-1,52; $p = 0,28$) y PRU > 230 (HR ajustada = 1,20; IC95%, 0,90-1,61; $p = 0,21$).

Conclusiones. En los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST tratados inicialmente sin revascularización, prasugrel se asoció a una reactividad plaquetaria inferior a la de clopidogrel, con independencia de la edad, el peso y la dosis. En los pacientes del subestudio de las plaquetas, no hubo diferencias significativas entre prasugrel y clopidogrel en cuanto a la frecuencia de la variable de valoración principal de eficacia a lo largo de 30 meses ni asociación significativa entre la reactividad plaquetaria y la aparición de episodios isquémicos.

Resultados del ensayo de valoración del tratamiento de quelación¹²

Presentado por Gervasio A. Lamas, Miami, Florida, Estados Unidos.

Antecedentes. Según los informes de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), el uso de la terapia de quelación con ácido etilendiaminotetraacético disódico (EDTA) para el tratamiento de la

aterosclerosis está aumentando en Estados Unidos. Con los datos clínicos actuales, no es posible determinar si es o no un tratamiento seguro o eficaz. El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y la efectividad de una solución de quelante de EDTA frente a placebo en pacientes que habían sufrido un IM.

Métodos. Participaron en este estudio aleatorizado 1.708 pacientes, al menos 6 semanas tras sufrir un IM, que habían recibido también una asistencia estándar, tenían edad ≥ 50 años y un seguimiento medio de 4 años. La intervención consistió en 40 infusiones de una solución de quelación de EDTA y un suplemento oral de múltiples vitaminas y minerales en dosis altas o placebo. La variable de valoración combinada primaria estaba formada por mortalidad por todas las causas, IM, ictus, revascularización coronaria y hospitalización por angina. Las variables de valoración secundaria eran la combinación de muerte CV, IM no mortal e ictus no mortal.

Resultados. Variables de valoración combinadas: reducción del 18% con EDTA en comparación con placebo ($p = 0,035$). Análisis por subgrupos: diabetes mellitus (DM), reducción del 39% en las variables de valoración combinadas en comparación con placebo ($p = 0,002$); no diabéticos, reducción del 0,04% en comparación con placebo ($p = 0,725$); IM de cara anterior, reducción del 37% en comparación con placebo.

Conclusiones. Los pacientes que habían sufrido un IM y recibieron tratamiento quelante sufrieron menos episodios clínicos que los tratados con placebo. Hubo dos grupos de pacientes en los que se obtuvo el máximo efecto beneficioso: diabéticos y pacientes que habían sufrido un IM de cara anterior. Serán necesarios nuevos estudios para confirmar estos resultados y determinar los mecanismos de acción por los que se producen los efectos beneficiosos observados en este ensayo.

Resultados principales del ensayo de evaluación de la revascularización futura en pacientes con diabetes mellitus: tratamiento óptimo de la enfermedad multivaso (ensayo FREEDOM)¹³

Presentado por Valentin Fuster, Nueva York, Estados Unidos.

Antecedentes. En algunos ensayos aleatorizados que han comparado estrategias de revascularización para pacientes con DM, la cirugía de *bypass* arterial coronario ha dado mejores resultados que la intervención coronaria percutánea (ICP). El objetivo de este estudio fue determinar si un tratamiento médico enérgico y el uso de *stents* liberadores de fármacos pueden modificar el método de revascularización que utilizar en los pacientes con DM y enfermedad coronaria (EC) multivaso.

Métodos. En este ensayo aleatorizado, estudiamos a pacientes con DM y EC multivaso el tratamiento con ICP y *stents* liberadores de fármacos o cirugía de *bypass* coronario. Los pacientes fueron objeto de un seguimiento mínimo de 2 años (mediana para los supervivientes, 3,8 años). Se prescribió a todos los pacientes los tratamientos médicos actualmente recomendados para el control del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), la presión arterial (PA) sistólica y la glucohemoglobina. La variable de valoración primaria fue la combinación de muerte por cualquier causa, IM no mortal e ictus no mortal.

Resultados. De 2005 a 2010, incluimos en el estudio a 1.900 pacientes en 140 centros internacionales. La media de edad de los pacientes era $63,1 \pm 9,1$ años, con un 29% de mujeres, y el 83% de los participantes tenían afección de tres vasos. La variable de valoración primaria se produjo con mayor frecuencia en el grupo de ICP ($p = 0,005$), con unas tasas a 5 años del 26,6% en el grupo de ICP y el 18,7% en el grupo de *bypass* coronario. El efecto beneficioso del *bypass* coronario era consecuencia de diferencias en las tasas tanto de IM ($p < 0,001$) como de muerte por cualquier causa ($p = 0,049$). Los ictus fueron más frecuentes en el grupo de *bypass* coronario, con unas tasas a 5 años del 2,4% en el grupo de ICP y el 5,2% en el grupo de *bypass* coronario ($p = 0,03$).

Conclusiones. En los pacientes con DM y EC avanzada, el *bypass* coronario fue superior a la ICP, pues redujo significativamente las tasas de muerte e IM, aunque con una tasa más alta de ictus.

ECONOMÍA DE LA SALUD Y CALIDAD DE VIDA EN ENSAYOS CONTEMPORÁNEOS

Evaluación prospectiva de los resultados con técnicas de imagen de perfusión frente a técnicas de imagen de movimiento de la pared durante la ecocardiografía con esfuerzo o con dobutamina¹⁴

Presentado por Thomas R. Porter, Omaha, Nebraska, Estados Unidos.

Antecedentes. Los estudios retrospectivos que han examinado la ecocardiografía con contraste miocárdico en tiempo real (RTMCE) durante una infusión intravenosa (i.v.) de microburbujas han mejorado la detección de la EC durante la ecocardiografía de estrés (EE) de ejercicio o farmacológico. Estos estudios se llevaron a cabo con la participación de evaluadores experimentados y en pacientes seleccionados. El objetivo del presente estudio fue comparar prospectivamente el valor predictivo de la RTMCE con la de la ecocardiografía de estrés convencional (EEC), en la que el contraste se emplea solamente para la indicación establecida por la *Food and Drug Administration* (FDA) de opacificación ventricular izquierda.

Métodos. Se estudió a un total de 2.063 pacientes con una probabilidad preanalítica intermedia, a los que se practicaron EE de esfuerzo o con dobutamina; se les asignó aleatoria y prospectivamente el uso de RTMCE o EEC como modalidad de exploración por imagen durante la EE. Se utilizó una infusión continua de Definity (Lantheus Medical) en todas las exploraciones de RTMCE para examinar tanto la perfusión miocárdica como el movimiento de la pared, mientras que se usó Definity en la EEC sólo cuando la delimitación del borde endocárdico era insuficiente (el 46% del total de exploraciones). La RTMCE se realizó con esquemas de secuencia de pulso en tiempo real (índice mecánico < 0,25; frecuencia de fotogramas, 20-25 Hz). Un evaluador experimentado (R1; n = 1.257) en técnicas de imagen de perfusión y cuatro evaluadores de nivel III con formación básica en técnicas de imagen de perfusión (R2; n = 806) interpretaron inmediatamente las exploraciones.

Resultados. Se dispuso de seguimiento de 2.014 pacientes (mediana de seguimiento, 2,5 años). La media de edad era 59 ± 13 años (el 53% mujeres). Los pacientes asignados aleatoriamente a la RTMCE tenían una fracción de eyección ligeramente inferior y una frecuencia de revascularizaciones previas superior (p < 0,005 en ambos casos). Las exploraciones de RTMCE anormales fueron más frecuentes que las EEC anormales (p < 0,001) y mostraron con mayor frecuencia anomalías en el territorio de múltiples vasos (p < 0,005). La supervivencia libre de episodios (SLE) total de los pacientes con una exploración de imagen positiva o negativa no mostró diferencias entre la EEC y la RTMCE. El valor predictivo de un resultado positivo tanto para la EEC como para la RTMCE fue significativo para el evaluador R1, pero no para los R2.

Conclusiones. Se detecta un resultado anormal más frecuentemente con la RTMCE. Aunque el valor predictivo de la EE con contraste es mayor en manos de evaluadores experimentados en el uso del contraste, los valores predictivo positivo o negativo generales de una EE de esfuerzo o con dobutamina cuando se realiza con RTMCE no difieren de los de la EEC en la práctica clínica general.

Resultados económicos de la intervención coronaria percutánea realizada en centros con o sin disponibilidad de cirugía cardíaca en el propio centro¹⁵

Presentado por Eric L. Eisenstein, Durham, North Carolina, Estados Unidos.

Antecedentes. El objetivo del estudio fue comparar los costes de la ICP en centros que disponían de cirugía cardíaca con los costes que

tenía en centros sin disponibilidad de cirugía cardíaca en el propio centro.

Métodos. Los grupos de estudio estaban formados por 14.149 (centros sin cirugía) y 4.718 pacientes (centros con cirugía). Se obtuvieron datos de coste a partir de las facturas de hospitalización y se estimaron los costes de las intervenciones cardíacas ambulatorias, las estancias en el hospital, las visitas en el servicio de urgencias, las visitas médicas y los costes de transporte en ambulancia.

Resultados. Los pacientes a los que se practicó la ICP en centros que disponían de cirugía cardíaca tuvieron unos costes medios en 9 meses ligeramente inferiores a los de pacientes similares tratados en centros sin disponibilidad de cirugía, pero la diferencia de costes no fue estadísticamente significativa. Los costes de las intervenciones realizadas en centros sin cirugía fueron estadísticamente sensibles a las variaciones del volumen anual de ICP, de manera que los centros de mayor volumen tuvieron generalmente unos costes por intervención inferiores. Y lo que es más importante, la exigencia planteada por el estudio de que los pacientes tratados con ICP en centros sin cirugía fueran ingresados en la unidad de cuidados intensivos después de la intervención tuvo un efecto «drástico» en los costes, a pesar de que los pacientes tratados en centros sin cirugía tuvieran, en promedio, hospitalizaciones de menos duración. Los costes periintervención en los centros de bajo volumen fueron mayores que en los de alto volumen, sobre todo entre los centros sin cirugía cardíaca en el propio hospital. Estas diferencias no estaban relacionadas con diferencias en los costes de la implantación, sino con los costes totales del laboratorio de cateterismo. No se exigió que ninguno de los pacientes de centros que disponían de cirugía recibiera asistencia en una unidad de cuidados intensivos o una unidad coronaria tras la intervención.

Conclusiones. Aunque los costes de la ICP en los centros que disponen de cirugía cardíaca son ligeramente inferiores que en los centros que no disponen de ella, la diferencia parece estar relacionada con el volumen de pacientes del centro, más que con un efecto beneficioso directo de la disponibilidad de apoyo quirúrgico de urgencia inmediata en el propio centro.

Resultados de calidad de vida en el ensayo de valoración del tratamiento de quelación¹⁶

Presentado por Daniel B. Mark, Durham, North Carolina, Estados Unidos.

Antecedentes. En este estudio se examinaron los resultados de calidad de vida en el ensayo de valoración del tratamiento de quelación (TACT [*Trial to Assess Chelation Therapy*]).

Métodos. Se trata de un ensayo financiado por los *National Institutes of Health* (NIH), aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y de diseño factorial 2 × 2, en el que se comparan 40 infusiones de una solución de quelación de EDTA con placebo en pacientes con EC. En una muestra aleatoria del 50% de los pacientes del estudio TACT (n = 911 de un total de 1.708 pacientes), se evaluó la calidad de vida en la situación basal y a los 6, 12 y 24 meses. Los instrumentos de evaluación de la calidad de vida fueron el *Medical Outcomes Study Short Form-36* (SF-36), incluido su componente de *Mental Health Inventory-5* (MHI-5), que evalúa la ansiedad y la depresión. El MHI-5, junto con el *Duke Activity Status Index* (DASI), que es una medida del estado funcional cardíaco, fueron las variables de valoración coprincipales para el análisis. También se utilizaron las subescalas de frecuencia anginosa y de calidad de vida del *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ).

Resultados. El tratamiento de quelación prácticamente no tuvo efecto en las evaluaciones estándares de la calidad de vida, en comparación con placebo. La excepción fue una mejoría leve de los síntomas anginosos descritos por el propio paciente con el tratamiento de quelación a 1 año (p = 0,016). Sin embargo, según lo indicado por el SAQ, alrededor del 80% de los pacientes no presentaban síntomas de angina

en la situación basal, de modo que eran una pequeña minoría de la población total.

Conclusiones. Las mejorías obtenidas en la calidad de vida fueron muy pequeñas y no se asociaron a la quelación. Los resultados de calidad de vida no respaldan los resultados clínicos.

Relación coste-efectividad de la intervención coronaria percutánea con *stents* liberadores de fármacos frente a cirugía de *bypass* en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria multivaso: resultados del ensayo FREEDOM¹⁷

Presentado por Elizabeth A. Magnuson, Kansas City, Missouri, Estados Unidos.

Antecedentes. Aunque estudios anteriores indicaban que la ICP podría tener una relación coste-efectividad más favorable que el *bypass* coronario, no se ha realizado ningún estudio para comparar la relación coste-efectividad de la ICP con *stents* liberadores de fármacos (SLF-ICP) con la del *bypass* coronario en pacientes diabéticos a los que se practica una revascularización multivaso. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación coste-efectividad del *bypass* coronario en comparación con la SLF-ICP en pacientes diabéticos tratados con una revascularización multivaso. Estos resultados complementarán los resultados clínicos del ensayo FREEDOM.

Métodos. Se estudió a pacientes diabéticos (n = 1.900) con EC multivaso a los que se asignó aleatoriamente el tratamiento con SLF-ICP o con *bypass* coronario. Seguimiento: 5 años. La variable de valoración primaria fue la relación coste-efectividad incremental (RCEI) o el coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado.

Resultados. Costes iniciales: el *bypass* coronario tiene un coste 8.622 dólares/paciente mayor que la SLF-ICP (p < 0,001). Costes a 5 años: el *bypass* coronario tiene un coste de 3.641 dólares/paciente y produjo una mejoría de 0,031 AVAC y una ganancia de RCEI de 116.699 dólares/AVAC. Razón coste-efectividad a lo largo de la vida: ganancia de 0,66 AVAC; el *bypass* coronario tiene un coste de 5.392 dólares/paciente (ganancia de RCEI de 8.132 dólares/AVAC por *bypass* coronario).

Conclusiones. En los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso, los costes iniciales fueron mayores para el *bypass* coronario que para la ICP debido a la estancia en el hospital y las complicaciones inmediatas. Los costes totales a 5 años para el *bypass* coronario también fueron mayores, pero los costes de seguimiento para la ICP fueron superiores. Sin embargo, utilizando proyecciones para el periodo total de vida, se observó que el *bypass* coronario tenía una relación coste-efectividad mayor que la SLF-ICP.

TRATAMIENTOS PARA LA PREVENCIÓN DE EPISODIOS CARDIOVASCULARES: UNA PERSPECTIVA POBLACIONAL

Ácidos grasos omega-3 para prevenir la fibrilación auricular sintomática recurrente: resultados del estudio FORWARD¹⁸

Presentado por Alejandro Macchia, Santa Maria Imbaro, Italia.

Antecedentes. La fibrilación auricular (FA) se asocia a un aumento del riesgo de muerte, complicaciones tromboembólicas y disminución de la calidad de vida. A pesar de esta carga, los agentes farmacológicos destinados a la prevención de la FA en pacientes que alcanzan un ritmo sinusal normal tienen una utilidad limitada, principalmente, por sus efectos secundarios graves y frecuentes. Así pues, la disponibilidad de fármacos más seguros y eficaces puede reducir la carga de la enfermedad. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de suplementos farmacológicos de 1 g diario de ácidos grasos n-3 (ácidos grasos poliinsaturados [PUFA]) para el mantenimiento del ritmo sinusal normal en pacientes con FA previa.

Métodos. En el ensayo FORWARD se incluyó a pacientes con al menos dos episodios sintomáticos de FA documentada en los 6 meses

previos o a los que se había aplicado una cardioversión eléctrica o farmacológica eficaz por una FA persistente en los 3-90 días previos; se les asignó aleatoriamente el tratamiento con 1 g diario de aceite de pescado (n = 289) o placebo (n = 297). El reclutamiento de los pacientes para el estudio se realizó entre enero de 2008 y marzo de 2011, y se llevó a cabo seguimiento durante 12 meses o hasta el momento de la muerte o la recurrencia de la FA. La variable de valoración primaria fue el tiempo hasta la recurrencia de una FA sintomática o asintomática documentada mediante un ECG de 12 derivaciones.

Resultados. A los 12 meses, el 18,9% de los pacientes tratados con placebo habían presentado una recurrencia de la FA, en comparación con el 24,0% de los tratados con aceite de pescado (HR = 1,28; p = 0,17). No hubo diferencias entre el tratamiento con aceite de pescado y el placebo para ninguna de las demás variables de valoración preespecificadas.

Conclusiones. El suplemento farmacológico de 1 g de PUFA no reduce las recurrencias de FA en pacientes con una FA previa que han recuperado el ritmo sinusal normal.

Aceite de pescado para la prevención de la fibrilación auricular postoperatoria: estudio OPERA¹⁹

Presentado por Roberto Marchioli, Santa Maria Imbaro, Italia.

Antecedentes. La fibrilación o el *flutter* auriculares postoperatorios son de las complicaciones más frecuentes de la cirugía cardiaca y aumentan significativamente la morbilidad y el uso de recursos de asistencia sanitaria. En unos pocos ensayos de pequeño tamaño se ha evaluado si los PUFA n-3 de cadena larga reducen la FA postoperatoria, y los resultados han sido diversos. El objetivo del estudio fue determinar si los suplementos perioperatorios de PUFA n-3 reducen la FA postoperatoria.

Métodos. El estudio OPERA es un ensayo clínico a doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado. Se incluyó en el ensayo a un total de 1.516 pacientes para los que se había programado una intervención de cirugía cardiaca en 28 centros de Estados Unidos, Italia y Argentina, entre agosto de 2010 y junio de 2012. Los criterios de inclusión fueron amplios; los principales motivos de exclusión fueron el uso regular de aceite de pescado o la ausencia de ritmo sinusal en el momento de la inclusión. Se asignó a los pacientes aleatoriamente a la administración de aceite de pescado (cápsulas de 1 g con un contenido \geq 840 mg de PUFA n-3 en forma de etilésteres) o placebo, con una dosis de carga preoperatoria de 10 g en un periodo de 3-5 días (u 8 g en 2 días), y dosis postoperatorias de 2 g/día hasta el alta del hospital o el día 10 del postoperatorio, lo que se produjera primero. La variable de valoración principal fue la aparición de una FA postoperatoria de duración > 30 s. Las variables de valoración secundarias fueron la FA postoperatoria de duración > 1 h causante de síntomas o tratada con cardioversión, la FA postoperatoria excluyendo el *flutter* auricular, el tiempo hasta la primera FA postoperatoria, el número de episodios de FA por paciente, el uso de hospitalización y los acontecimientos CV adversos mayores, la mortalidad a 30 días, las hemorragias y otros acontecimientos adversos.

Resultados. En el momento de la inclusión, la media de edad era 64 \pm 13 años; el 72,2% de los pacientes eran varones y en el 51,8% se había previsto cirugía valvular. La variable de valoración primaria se produjo en 233 (30,7%) pacientes asignados a placebo y 227 (30,0%) asignados a PUFA n-3 (odds ratio [OR] = 0,96; IC95%, 0,77-1,20; p = 0,74). Ninguna de las variables de valoración secundarias mostró diferencias significativas entre los grupos a placebo y a aceite de pescado, incluida la FA postoperatorias persistente, sintomática o tratada (231 [30,5%] frente a 224 [29,6%]; p = 0,70) o el número de episodios de FA postoperatoria por paciente (1 episodio, 156 [20,6%] frente a 157 [20,7%]; 2 episodios, 59 [7,8%] frente a 49 [6,5%]; \geq 3 episodios, 18 [2,4%] frente a 21 [2,8%]); p = 0,73). Los suplementos de PUFA n-3 fueron generalmente bien tolerados, sin que hubiera indicios de aumento del riesgo de hemorragia o de acontecimientos adversos graves.

Conclusiones. En este amplio ensayo multinacional, realizado en pacientes a los que se practicaban intervenciones de cirugía cardíaca, los suplementos perioperatorios de PUFA n-3 no redujeron el riesgo de FA postoperatoria en comparación con placebo.

Ensayo aleatorizado de un preparado multivitamínico en la prevención de la enfermedad cardiovascular en varones²⁰

Presentado por Howard D. Sesso, Boston, Massachusetts, Estados Unidos.

Antecedentes. Aunque los preparados multivitamínicos se emplean para prevenir los déficit de vitaminas y minerales, existe la percepción de que estos preparados pueden prevenir la enfermedad cardiovascular (ECV). En estudios observacionales se han observado asociaciones poco consistentes entre el empleo regular de un preparado multivitamínico y la ECV, pero no hay ensayos clínicos a largo plazo sobre el uso de estos preparados. El objetivo del estudio fue determinar si el empleo a largo plazo de suplementos de un preparado multivitamínico reduce el riesgo de episodios cardiovasculares mayores en los varones.

Métodos. El *Physicians' Health Study II* es un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo de la toma diaria de un preparado multivitamínico común; se inició en 1997 con un tratamiento continuo y seguimiento hasta el 1 de junio de 2011. Se incluyó en el estudio a un total de 14.641 médicos varones de Estados Unidos que tenían inicialmente edades ≥ 50 años (media, $64,3 \pm 9,2$ años), incluidos 754 varones con antecedentes de ECV en el momento de la aleatorización. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a la administración diaria de un preparado multivitamínico o placebo. La variable de valoración primaria fue la combinación de episodios cardiovasculares mayores, incluidos IM no mortal, ictus no mortal y muerte por ECV. Las variables de valoración secundarias fueron el IM y el ictus considerados por separado.

Resultados. Durante una mediana de seguimiento de 11,2 [rango intercuartílico, 10,7-13,3] años, se produjeron 1.732 episodios cardiovasculares mayores confirmados. En comparación con placebo, la toma diaria de un preparado multivitamínico no tuvo efecto significativo en los episodios cardiovasculares mayores (11 y 10,8 episodios/1.000 años-persona con el preparado multivitamínico frente a placebo, respectivamente; HR = 1,01; IC95%, 0,91-1,10; $p = 0,91$). Además, la toma diaria del preparado multivitamínico no tuvo efecto alguno en el total de IM (3,9 y 4,2 episodios/1.000 años-persona; HR = 0,93; IC95%, 0,80-1,09; $p = 0,39$), el total de ictus (4,1 y 3,9 episodios/1.000 años-persona; HR = 1,06; IC95%, 0,91-1,23; $p = 0,48$) o la mortalidad por ECV (5,0 y 5,1 episodios/1.000 años-persona; HR = 0,95; IC95%, 0,83-1,09; $p = 0,47$). La toma diaria del preparado multivitamínico tampoco mostró asociación significativa con la mortalidad total (HR = 0,94; IC95%, 0,88-1,02; $p = 0,13$). El efecto de la toma diaria de un preparado multivitamínico en los episodios CV mayores no mostró diferencias entre varones con y sin antecedentes de ECV en la situación basal ($p = 0,62$ para la interacción).

Conclusiones. En esta población de médicos varones de Estados Unidos, la toma diaria de un preparado multivitamínico no redujo los episodios cardiovasculares mayores, los IM, los ictus ni la mortalidad por ECV después de más de una década de tratamiento y seguimiento.

Uso de una combinación de fármacos en un solo comprimido para reducir los episodios cardiovasculares (estudio UMPIRE)²¹

Presentado por Simon A. Thom, Londres, Reino Unido.

Antecedentes. Los tratamientos preventivos con los que se pretende abordar los múltiples factores de riesgo CV son limitados. Son necesarios nuevos planteamientos para este fin. Una estrategia pre-

ventiva de la ECV consistente en una combinación de AAS, una estatina y dos fármacos antihipertensivos constituye una opción para reducir los episodios CV. El objetivo del estudio fue evaluar la polipíldora en comparación con las medicaciones habituales en pacientes con una ECV establecida y en pacientes con un riesgo elevado, para aumentar la adherencia al tratamiento indicado en las guías y mejorar el control de la PA y el cLDL en personas con riesgo elevado.

Métodos. Se incluyó en la asignación aleatoria del estudio a un total de 2.004 participantes de India y Europa para tratarlos con una estrategia basada en el uso de la combinación a dosis fijas (CDF) o con la asistencia habitual (AH). Se aplicaron las dos versiones siguientes: a) AAS 75 mg, simvastatina 40 mg, lisinopril 10 mg y atenolol 50 mg, o b) hidroclorotiazida 12,5 mg en vez de atenolol. La variable de valoración primaria fue la adherencia a las medicaciones indicadas, según lo declarado por los propios pacientes.

Resultados. La adherencia fue del 86% con la estrategia de CDF y el 65% con la AH y el efecto del tratamiento fue 1,22 (IC95%, 1,24-1,41).

Conclusiones. Se produce una mejora de la adherencia con el empleo de una CDF que incluye un antiagregante plaquetario, una estatina y fármacos antihipertensivos. Tanto la PA como el cLDL mejoraron en los pacientes con ECV y se registró un aumento del 33% de la adherencia en un periodo de 15 meses.

TERAPIAS NOVEDOSAS PARA TRATAR LOS TRASTORNOS LIPÍDICOS

Reducción de cLDL con la inhibición de PCSK9 en la hipercolesterolemia familiar heterocigótica: resultados preliminares del estudio RUTHERFORD²²

Presentado por Frederick Raal, Johannesburgo, Sudáfrica.

Antecedentes. A pesar del tratamiento con estatinas, muchos pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica no alcanzan los objetivos deseados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). El AMG145 es un anticuerpo monoclonal plenamente humano contra la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) serina proteasa, que ha mostrado un efecto de reducción significativa del cLDL en estudios de fase 1. Este estudio de fase 2 multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de determinación de dosis evaluó la eficacia y la seguridad de AMG145 en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

Métodos. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica diagnosticados según los criterios de Simon Broome con cLDL $\geq 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) a pesar del tratamiento con estatinas con o sin ezetimiba fueron incluidos en la asignación aleatoria en proporción 1:1:1 a AMG145 350 mg, AMG145 420 mg o placebo, administrados por vía subcutánea cada 4 semanas. La variable de valoración primaria fue el porcentaje de cambio del cLDL entre la situación basal y la semana 12.

Resultados. De los 168 pacientes incluidos en la asignación aleatoria, 167 recibieron el producto en estudio y se los consideró en la población de análisis completa; la media de edad era 50 ± 13 años; el 47% eran mujeres y el 89%, caucásicos; la media de cLDL en la situación basal era $4,0 \pm 1,1$ mmol/l (156 ± 42 mg/dl). En la semana 12, la reducción del cLDL determinado mediante ultracentrifugación preparatoria (media de mínimos cuadrados \pm error estándar) fue del $43\% \pm 3\%$ y el $55\% \pm 3\%$ con AMG145 350 mg y 420 mg, respectivamente, en comparación con el aumento del $1\% \pm 3\%$ con placebo ($p < 0,001$ para ambos grupos de dosis). Se produjeron acontecimientos adversos graves (que no se consideró relacionados con el tratamiento) en 2 pacientes tratados con AMG145.

Conclusiones. El AMG145 administrado cada 4 semanas produjo reducciones rápidas y sustanciales del cLDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica pese al uso intensivo de estatinas,

con o sin ezetimiba, con mínimos acontecimientos adversos y una buena tolerabilidad.

Cumplimiento de objetivos tras el uso de anticuerpos anti-PCSK9 en pacientes con intolerancia a las estatinas resultados del estudio GAUSS²³

Presentado por Evan Stein, Cincinnati, Ohio, Estados Unidos.

Antecedentes. Se estima que un 10–20% de los pacientes no toleran las estatinas o una dosis de estas suficiente para alcanzar los objetivos del tratamiento. La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) plasmática se une a los receptores de lipoproteínas de baja densidad (rLDL) y fomenta su degradación, con lo que aumenta la concentración de cLDL. En estudios de fase 1, un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la PCSK9, el AMG145, fue bien tolerado y redujo el cLDL. El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y la tolerabilidad de AMG145 en pacientes con intolerancia a las estatinas a causa de los efectos secundarios de carácter muscular.

Métodos. Se trata de un estudio de determinación de dosis, de 12 semanas, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo y con ezetimiba, que se llevó a cabo entre julio de 2011 y mayo de 2012 en pacientes adultos que no toleraban las estatinas de 33 centros internacionales. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a uno de cinco grupos en igual proporción: AMG145 solo en dosis de 280, 350 o 420 mg; AMG145 en dosis de 420 mg más 10 mg de ezetimiba, o 10 mg de ezetimiba más placebo. La administración de AMG145 o placebo se realizó por vía subcutánea cada 4 semanas. La variable de valoración primaria fue el porcentaje de cambio entre la situación basal y la semana 12 del cLDL medido por ultracentrifugación. Otras variables de valoración fueron los parámetros evaluados de seguridad y tolerabilidad de las diferentes dosis de AMG145 y AMG145 más ezetimiba.

Resultados. De los 236 pacientes examinados para la posible participación, se incluyó a 160 en la asignación aleatoria (media de edad, 62 años; el 64% de mujeres; media basal de cLDL, 193 mg/dl); todos los pacientes presentaban intolerancia a una o varias estatinas a causa de acontecimientos adversos de tipo muscular. En la semana 12, los cambios medios de las concentraciones de cLDL fueron –67 mg/dl (–41%; IC95%, –49% a –33%) en el grupo de AMG145 280 mg; –70 mg/dl (–43%; IC95%, –51% a –35%) en el grupo de 350 mg; –91 mg/dl (–51%; IC95%, –59% a –43%) en el grupo de 420 mg, y –110 mg/dl (–63%; IC95%, –71% a –55%) en el grupo de 420 mg + ezetimiba, en comparación con –14 mg/dl (–15%; IC95%, –23% a –7,0%) en el grupo de placebo + ezetimiba ($p < 0,001$). Se registraron 4 acontecimientos adversos graves con AMG145 (EC, pancreatitis aguda, fractura de cadera, síncope). La mialgia fue el acontecimiento adverso aparecido con el tratamiento con mayor frecuencia durante el estudio, y se registró en 5 pacientes (15,6%) del grupo de 280 mg ($n = 32$); 1 paciente (3,2%) del grupo de 350 mg ($n = 31$), 1 paciente (3,1%) del grupo de 420 mg ($n = 32$), 6 pacientes (20%) tratados con 420 mg de AMG145 + ezetimiba y 1 paciente (3,1%) tratado con placebo + ezetimiba.

Conclusiones. En este estudio de fase 2 en pacientes con intolerancia a las estatinas, la administración subcutánea de un anticuerpo monoclonal dirigido contra la PCSK9 redujo significativamente las concentraciones de cLDL y mostró buena tolerabilidad a corto plazo.

Efectos de 12 semanas de tratamiento con RN316 (PF-04950615), un anticuerpo monoclonal IgG_{2a} humanizado que se une a la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9, en individuos con hipercolesterolemia tratados con dosis altas y máximas de estatinas²⁴

Presentado por Barry Gumbiner, San Diego, California, Estados Unidos.

Antecedentes. La PCSK9 se une a los receptores de cLDL e impide la eliminación del cLDL, con lo que aumentan las concentraciones de cLDL

en la sangre. El RN316, un anticuerpo monoclonal humanizado, se une a la PCK9 e impide la regulación negativa de los receptores de cLDL, y se ha demostrado que ello mejora la eliminación de este y, por lo tanto, reduce su concentración. El objetivo del estudio fue evaluar los efectos del RN316 en las concentraciones de cLDL de pacientes tratados con dosis altas o máximas de atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina.

Métodos. En este estudio de fase 2 a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se asignó aleatoriamente a 135 pacientes que ya estaban en tratamiento con estatinas a uno de cinco grupos de tratamiento: placebo, 0,25 mg/kg, 1,0 mg/kg, 3,0 mg/kg o 6,0 mg/kg de RN316, administrados cada 4 semanas durante un periodo de 12 semanas, con un seguimiento de 8 semanas.

Resultados. Las concentraciones de cLDL se redujeron de manera significativa con las dosis de 3 y 6 mg/kg de RN316 añadidas a un tratamiento con estatinas en dosis altas o máximas. El colesterol total se redujo también y el cHDL aumentó. No se observaron cambios significativos de los triglicéridos en ninguno de los cinco grupos de tratamiento. Se observaron muy pocos acontecimientos adversos relacionados con el fármaco. Los acontecimientos adversos que se produjeron fueron leves y se resolvieron sin necesidad de intervención alguna. El efecto en el cLDL persistió durante 4 semanas después del tratamiento.

Conclusiones. El RN316 redujo significativamente el cLDL al añadirlo a un tratamiento con dosis altas o máximas de estatinas, y en general fue seguro y bien tolerado.

Efectos de dalcetrapib, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, en pacientes con un síndrome coronario agudo reciente²⁵

Presentado por Gregory G. Schwartz, Denver, Colorado, Estados Unidos.

Antecedentes. En análisis observacionales, las cifras de cHDL elevadas se han asociado a menor riesgo de episodios de EC. Sin embargo, continúa sin estar claro si la elevación terapéutica de los valores de cHDL reduce el riesgo CV. La inhibición de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) eleva las concentraciones de cHDL, por lo que podría mejorar los resultados CV.

Métodos. Incluimos a 15.871 pacientes que habían sufrido un SCA reciente en la asignación aleatoria al tratamiento con el inhibidor de CETP dalcetrapib 600 mg/día o placebo añadidos a la mejor asistencia basada en la evidencia disponible. La variable de valoración principal de eficacia fue la combinación de muerte por EC, IM no mortal, ictus isquémico, angina inestable o parada cardíaca con reanimación.

Resultados. En el momento de la asignación aleatoria, la media de cHDL era 42 mg/dl (1,1 mmol/l), y la media de cLDL, 76 mg/dl (2 mmol/l). Durante el ensayo, los valores de cHDL aumentaron respecto al valor basal en un 4–11% en el grupo placebo y un 31–40% en el grupo de dalcetrapib. Dalcetrapib tuvo un efecto mínimo en las cifras de cLDL. Se dio seguimiento a los pacientes durante una mediana de 31 meses. En el análisis preliminar preespecificado, en el que se incluyó un total de 1.135 episodios de la variable de valoración primaria (un 71% del total previsto) el consejo de vigilancia de datos y seguridad independiente recomendó la interrupción del ensayo por inutilidad. En comparación con placebo, dalcetrapib no modificó el riesgo de aparición de episodios de la variable de valoración primaria (tasa acumulada de episodios, el 8,0 y el 8,3% respectivamente; HR con dalcetrapib = 1,04; IC95%, 0,93–1,16; $p = 0,52$) y no tuvo efecto significativo en ninguno de los componentes de la variable de valoración primaria o la mortalidad total. La mediana de la concentración de proteína C reactiva fue 0,2 mg/l superior y la media de PA sistólica, 0,6 mmHg mayor con dalcetrapib que con placebo ($p < 0,001$ para ambas comparaciones).

Conclusiones. En los pacientes con un SCA reciente, dalcetrapib aumentó las concentraciones de cHDL, pero no redujo el riesgo de episodios CV recurrentes.

TERAPIAS CELULARES PARA LA REGENERACIÓN MIOCÁRDICA

Resultados del estudio multicéntrico suizo de células madre intracoronarias en el infarto agudo de miocardio (ensayo Swiss AMI)²⁶

Presentado por Daniel Sürder, Lugano, Suiza.

Antecedentes. En estudios recientes se ha indicado que la administración intracoronaria de células mononucleares de médula ósea autóloga (CMN-MO) puede mejorar el remodelado del ventrículo izquierdo (VI) tras un infarto agudo de miocardio (IAM). Un análisis de subgrupos indica que el tratamiento temprano entre los días 4 y 7 después de un IAM probablemente sea el más eficaz; sin embargo, no se ha estudiado en ensayos clínicos cuál es el momento óptimo para la administración de células intracoronarias. Además, no conocemos factores predictivos clínicos fiables para identificar a los pacientes que se cree que obtienen un mayor efecto beneficioso con el tratamiento celular.

Métodos. En un ensayo multicéntrico, se asignó aleatoriamente a un total de 200 pacientes con IAM tratados eficazmente con una ICP de la arteria relacionada con el infarto, en proporción 1:1:1, a un grupo control y dos grupos de tratamiento con CMN-MO. El grupo control fue tratado con la asistencia médica actualmente recomendada. Los grupos de tratamiento recibieron la administración intracoronaria de CMN-MO autólogas 5-7 días o 3-4 semanas tras el episodio clínico inicial. Se evaluó la función del VI, el tamaño de la cicatriz, la extensión transmural y la puntuación del movimiento de la pared regional mediante estudios por resonancia magnética cardíaca (RMC) en la situación basal y después de 4 y 12 meses. La variable de valoración primaria fue el cambio general de la fracción de eyección del VI (FEVI) determinada mediante RMC a los 4 meses en comparación con el valor basal. Las variables de valoración secundarias fueron el cambio de los volúmenes del VI, el tamaño del infarto (RMC con contraste tardío) y el engrosamiento miocárdico regional. Se evaluaron los episodios cardíacos adversos mayores (MACE) (muerte, IM, revascularización coronaria, ictus) y los factores predictivos de la eficacia (tiempo hasta la reperfusión, transmuralidad, obstrucción microvascular).

Resultados. La infusión intracoronaria de CMN-MO a los 5-7 días o a las 3-4 semanas de una ICP primaria por un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) no mejoró la función del VI evaluada mediante RMC a los 4 meses, en comparación con el grupo de control. Un análisis de subgrupos indica un posible efecto beneficioso de las CMN-MO intracoronarias en pacientes tratados con una reperfusión temprana (en un plazo de 4,5 h tras el inicio del dolor).

Conclusiones. La infusión intracoronaria de CMN-MO no mejoró respecto al grupo control la función del VI según la evaluación realizada con RMC al administrarla 1 o 4 semanas después de una ICP primaria por un IAMCEST. Sin embargo, un análisis de subgrupos señala que este método puede aportar cierto efecto beneficioso para pacientes reperfundidos en las primeras 4,5 h tras el inicio del dolor torácico.

Efecto del momento de administración de las células tras infarto agudo de miocardio²⁷

Presentado por Jay H. Traverse, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos.

Antecedentes. Aunque la administración de una terapia celular tras un IAMCEST se ha evaluado en ensayos clínicos previos, no se ha analizado la influencia que tiene el momento de administración de las células en el efecto que ejercen en la función ventricular izquierda. El objetivo del estudio fue determinar el efecto de la administración intracoronaria de CMN-MO autóloga después de un IAMCEST en la recuperación de la función ventricular izquierda general y regional y

si el momento de administración de las CMN-MO (3 frente a 7 días después de la reperfusión) influye en este efecto.

Métodos. El ensayo clínico aleatorizado, factorial 2 × 2, a doble ciego y controlado con placebo *Timing In Myocardial infarction Evaluation* (TIME) estudió a 120 pacientes con disfunción del VI (FEVI ≤ 45%) después de una ICP primaria satisfactoria por un IAMCEST de cara anterior, entre el 17 de julio de 2008 y el 15 de noviembre de 2011, como parte de la *Cardiovascular Cell Therapy Research Network* patrocinada por el *National Heart, Lung, and Blood Institute*. La intervención consistió en una infusión intracoronaria de 150 × 10⁶ CMN-MO o placebo (asignación aleatoria en proporción 2:1) en un plazo de 12 h tras la aspiración y el procesado celular, y se administró el día 3 o el día 7 (asignación aleatoria en proporción 1:1) después del tratamiento con ICP. Las variables de valoración primarias fueron el cambio en la función del VI general (FEVI) y regional (movimiento de la pared) en las zonas de infarto y limítrofes a los 6 meses, medidas con RMC, y el cambio de la función del VI según se aplicara el tratamiento el día 3 o el día 7. Las variables de valoración secundarias incluyeron los episodios adversos CV mayores, los cambios de los volúmenes del VI y el tamaño del infarto.

Resultados. La media de edad de los pacientes era 56,9 ± 10,9 años, y el 87,5% eran varones. A los 6 meses, no hubo un aumento significativo de la FEVI en el grupo de CMN-MO (del 45,2% [IC95%, 42,8%-47,6%] al 48,3% [IC95%, 45,3%-51,3%]) en comparación con el grupo placebo (del 44,5% [IC95%, 41,0%-48,0%] al 47,8% [IC95%, 43,4%-52,2%]) (p = 0,96). No hubo efecto significativo del tratamiento en la función regional del VI en la zona del infarto o las zonas de los límites. No hubo diferencias significativas en cuanto al cambio de la función general del VI en los pacientes tratados el día 3 (-0,9%; IC95%, -6,6%-4,9%; p = 0,76) o el día 7 (1,1%; IC95%, -4,7%-6,9%; p = 0,70). El momento de aplicación del tratamiento no tuvo efectos significativos en la recuperación de la función regional del VI. Los episodios adversos mayores fueron muy poco frecuentes en todos los grupos de tratamiento.

Conclusiones. En los pacientes con IAMCEST tratados con una ICP primaria, la administración intracoronaria de CMN-MO a los 3 o a los 7 días del episodio clínico no tuvo efecto significativo en la recuperación de la función del VI general o regional en comparación con placebo.

Comparación aleatorizada del tratamiento con células madre mesenquimales alogénicas frente a autólogas en pacientes con miocardiopatía isquémica²⁸

Presentado por Joshua M. Hare, Miami, Florida, Estados Unidos.

Antecedentes. Las células madre mesenquimales (CMM) están siendo evaluadas como posible tratamiento para la miocardiopatía isquémica (MCI). Son posibles tratamientos de CMM autólogas o alogénicas; sin embargo, no se ha comparado su seguridad y su eficacia. El objetivo del estudio fue evaluar si las CMM alogénicas son igual de seguras y eficaces que las CMM autólogas en pacientes con disfunción del VI debida a MCI.

Métodos. En un hospital de referencia terciario de Estados Unidos, se realizó una comparación aleatorizada de fase 1/2 (estudio POSEIDON) de CMM alogénicas frente a autólogas en 30 pacientes con disfunción del VI por MCI entre el 2 de abril de 2010 y el 14 de septiembre de 2011, con un seguimiento de 13 meses. Se administraron 20, 100 o 200 × 10⁶ células (5 pacientes en cada tipo de célula por nivel de dosis) mediante inyección transcendocárdica de células madre en diez localizaciones del VI. Los parámetros principales de valoración fueron la incidencia en los 30 días siguientes al cateterismo de los acontecimientos adversos graves aparecidos con el tratamiento (AAG) definidos *a priori*. La evaluación de la eficacia incluyó una prueba de 6 min de marcha, la VO₂ máxima en esfuerzo, el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ), la clase funcional de la *New York Heart*

Association, los volúmenes del VI, la FEVI, el efecto de captación de contraste temprano (DCT) (tamaño del infarto) y el índice de esfericidad.

Resultados. A los 30 días, 1 paciente de cada grupo (tasa de AAG aparecidos con el tratamiento, 6,7%) fue hospitalizado por insuficiencia cardiaca, lo cual está por debajo de la tasa de episodios pre-especificada para la detención del estudio del 25%. La incidencia de AAG a 1 año fue del 33,3% (n = 5) en el grupo alogénico y el 53,3% (n = 8) en el grupo autólogo (p = 0,46). Al cabo de 1 año, no se observaron AAG de arritmia ventricular en los pacientes tratados con células alogénicas, mientras que sí los hubo en 4 pacientes (26,7%) del grupo autólogo (p = 0,10). En comparación con la situación basal, el tratamiento con CMM autólogas, pero no el de CMM alogénicas, se asoció a una mejoría en la prueba de 6 min de marcha y la puntuación MLHFQ, pero no hubo mejora de la VO₂ máxima en esfuerzo con ninguna de las dos. Las CMM alogénicas y autólogas redujeron la media de DCT en el 33,21% (IC95%, -43,61% a -22,81%; p < 0,001) y el índice de esfericidad, pero no aumentaron la FEVI. Las CMM alogénicas redujeron los volúmenes telediastólicos del VI. Las concentraciones de dosis baja de CMM (20 × 10⁶ células) fueron las que produjeron la máxima reducción de los volúmenes del VI y el mayor aumento de la FEVI. Las CMM alogénicas no estimularon reacciones aloinmunitarias específicas del donante que fueran significativas.

Conclusiones. En este estudio inicial de pacientes con MCI, la inyección transendocárdica de CMM alogénicas y autólogas, sin control con placebo, se asoció en ambos casos a unas tasas bajas de AAG aparecidos con el tratamiento, incluidas las reacciones inmunológicas. Considerados en conjunto, los resultados indican que la inyección de CMM influyó favorablemente en la capacidad funcional, la calidad de vida y el remodelado ventricular de los pacientes.

Efecto del tratamiento con células madre cardíacas en pacientes con miocardiopatía isquémica: resultados preliminares del estudio SCIPIO²⁹

Presentado por Roberto Bolli, Louisville, Kentucky, Estados Unidos.

Antecedentes. El objetivo fue evaluar la utilidad de las células madre cardíacas (CMC), en vez de las células derivadas de la médula ósea, en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Métodos. Se trata de un ensayo de fase 1, aleatorizado y abierto de las CMC positivas para c-kit en pacientes con disfunción del VI (FEVI < 40%) tras un IM. En el ensayo, las células se obtuvieron de la orejuela auricular derecha del paciente, se aislaron y se expandieron, y luego se infundieron para reparar un infarto durante la cirugía de *bypass* coronario.

Resultados. La ecocardiografía mostró que la media de FEVI en los 18 pacientes tratados con la infusión de CMC aumentó del 29,0% antes de la infusión al 36,0% (p < 0,001) 4 meses después la intervención. Durante ese periodo, la FEVI mejoró tan sólo del 29,2 al 29,4% en los 13 pacientes de control. Los efectos beneficiosos observados en el grupo tratado aumentaron, respecto a los del grupo de control, en el seguimiento realizado a 1 y 2 años. La media de FEVI aumentó de manera no significativa, pues pasó del 30,3% en la situación basal al 31,7% 1 año después de la intervención en los 12 pacientes del grupo control que fueron tratados durante ese tiempo. En los 17 pacientes del grupo de tratamiento con CMC, en el seguimiento realizado a 1 año, la FEVI aumentó al 37,8% respecto a la media basal del 29,7%. A los 2 años, 5 pacientes del grupo de control continuaban sin presentar cambios significativos de la FEVI, mientras que la media de FEVI aumentó al 41,7% en los 12 pacientes tratados con CMC que habían llegado a los 2 años de seguimiento. Las puntuaciones generales de movimiento de la pared se redujeron ligeramente en el grupo de control en 24 meses, pero mejoraron de -2,50 a -3,92 (p = 0,006) en el grupo de tratamiento.

La RMC puso de manifiesto que los pacientes tratados con CMC presentaron mejoras estadísticamente significativas de la masa de tejido miocárdico no viable y los porcentajes de tejido viable en la región del infarto. Las puntuaciones de *Minnesota Heart Failure Score* mejoraron de manera significativa en los pacientes tratados con CMC, mientras que se mantuvieron casi inalteradas en el grupo de control. No se han observado efectos adversos atribuibles a las CMC en el ensayo hasta los 2 años.

Conclusiones. Las CMC son un tratamiento útil en los pacientes con disfunción del VI. Serán necesarios nuevos estudios para evaluar su potencial.

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO: DISPOSITIVOS Y FÁRMACOS

Programación del DAI y reducción de las terapias inapropiadas y la mortalidad: resultados del estudio MADIT-RIT³⁰

Presentado por Arthur J. Moss, Rochester, Nueva York, Estados Unidos.

Antecedentes. El cardioversor-desfibrilador implantable (CDI) es muy eficaz para reducir la mortalidad en los pacientes con riesgo de arritmias mortales, pero las activaciones inapropiadas del CDI son frecuentes y pueden tener efectos adversos.

Métodos. Estudiamos a 1.500 pacientes con una indicación de prevención primaria para el uso de un CDI y les asignamos aleatoriamente una de tres posibles configuraciones de programación. El objetivo principal fue determinar si la terapia de frecuencia alta programada (con un retraso de 2,5 s antes del inicio del tratamiento a una frecuencia cardiaca ≥ 200 lpm) o una terapia retardada (con retraso de 60 s entre 170 y 199 lpm, 12 s entre 200 y 249 lpm y 2,5 s a ≥ 250 lpm) se asociaban a una disminución del número de pacientes con un primer episodio de ritmo de marcapasos antitaquicardia o de descarga inadecuados, en comparación con la programación convencional (con un retraso de 2,5 s a una frecuencia entre 170 y 199 lpm y un retraso de 1,0 s si ≥ 200 lpm).

Resultados. Durante un periodo de seguimiento medio de 1,4 años, la terapia de frecuencia alta y el CDI retardado, en comparación con la programación convencional del dispositivo, se asociaron a reducciones de los primeros episodios de tratamiento inapropiado (terapia de frecuencia alta frente a terapia convencional, HR = 0,21; IC95%, 0,13-0,34; p < 0,001; terapia retardada frente a convencional, HR = 0,24; IC95%, 0,15-0,40; p < 0,001) y a reducciones de la mortalidad por todas las causas (terapia de frecuencia alta frente a terapia convencional, HR = 0,45; IC95%, 0,24-0,85; p = 0,01; terapia retardada frente a convencional, HR = 0,56; IC95%, 0,30-1,02; p = 0,06). No hubo diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en los acontecimientos adversos relacionados con la intervención.

Conclusiones. La programación de los tratamientos aplicados por los CDI para las taquiarritmias ≥ 200 lpm o con mayor retardo del tratamiento a frecuencias ≥ 170 lpm, en comparación con la programación convencional, se asoció a reducciones de los tratamientos inapropiados y de la mortalidad por todas las causas durante el seguimiento a largo plazo.

Estimulación biventricular frente a ventricular derecha en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo y bloqueo auriculoventricular (estudio BLOCK HF)³¹

Presentado por Anne B. Curtis, Buffalo, Nueva York, Estados Unidos.

Antecedentes. El objetivo del estudio fue evaluar si el ritmo de marcapasos biventricular (BiV) puede prevenir la progresión de la insuficiencia cardiaca y sus consecuencias clínicas y económicas en los pacientes con un bloqueo auriculoventricular (BAV).

Métodos. Los criterios de elegibilidad fueron: a) BAV que requiere marcapasos; b) FEVI < 50%; c) clases I, II o III de la NYHA; d) ausencia de indicación de clase I para la terapia de resincronización cardiaca (TRC), y e) ausencia de marcapasos o CDI previos. Se realizó una ecocardiografía en el momento de la asignación aleatoria y a los 6, 12, 18 y 24 meses. La variable de valoración primaria fue la combinación de la mortalidad por todas las causas, la asistencia urgente por insuficiencia cardiaca o el aumento del volumen telesistólico del VI.

Resultados. Se incluyó en la asignación aleatoria a 691 pacientes; 349 al marcapasos BiV y 342 al marcapasos ventricular derecho. La media de seguimiento fue de más de 36 meses en ambos grupos. La variable de valoración primaria se alcanzó con mayor frecuencia en el grupo de marcapasos ventricular derecho (HR = 0,74; IC95%, 0,6-0,8).

Conclusiones. En los pacientes con BAV y disfunción sistólica del VI, el marcapasos BiV, en comparación con el ventricular derecho, da lugar a una reducción significativa del 26% en la variable de valoración combinada de mortalidad, asistencia urgente por insuficiencia cardiaca y aumento del volumen telesistólico del VI.

Ensayo piloto de dos niveles de hipotermia en pacientes comatosos y supervivientes a una parada cardiaca extrahospitalaria³²

Presentado por Esteban Lopez-de-Sa, Madrid, España.

Antecedentes. Para los pacientes que han sobrevivido a una parada cardiaca fuera del hospital y están en coma, se recomienda un enfriamiento hasta 32-34 °C durante 12-24 h. Sin embargo, no se conoce el nivel óptimo de enfriamiento. El objetivo de este estudio piloto fue obtener datos iniciales sobre el efecto de diferentes niveles de hipotermia. Nuestra hipótesis era que las temperaturas más profundas se asociaran a mejor supervivencia y mejor resultado neurológico.

Métodos. Se consideró elegibles a los pacientes que habían sufrido una parada cardiaca presenciada fuera del hospital entre marzo de 2008 y agosto de 2011. Se les asignó un objetivo de temperatura de 32 o 34 °C. La inclusión de los pacientes se estratificó en función del ritmo cardiaco inicial clasificado como apto para una descarga o asistolia. La temperatura establecida como objetivo se mantuvo durante 24 h seguida de 12-24 h de recalentamiento controlado. La variable de valoración primaria fue la supervivencia sin dependencia grave (índice de Barthel \geq 60 puntos) a los 6 meses.

Resultados. Se incluyó en el ensayo a un total de 36 pacientes (26 con ritmos aptos para descarga, 10 en asistolia), de los que se asignó a 18 a 34 °C y 18 a 32 °C; 8/18 pacientes del grupo de 32 °C (44,4%) alcanzaron la variable de valoración primaria, en comparación con 2/18 del grupo de 34 °C (11,1%) (*log-rank test*, $p = 0,12$). Todos los pacientes de ambos grupos cuyo ritmo inicial fue de asistolia fallecieron antes de los 6 meses; 8 de los 13 pacientes con ritmos iniciales aptos para descarga en el grupo de 32 °C (61,5%) continuaban con vida y no sufrían una dependencia grave a los 6 meses, en comparación con 2 de 13 (15,4%) asignados a 34 °C (*log-rank test*, $p = 0,029$). La incidencia de complicaciones fue similar en los dos grupos, excepto por la incidencia de crisis epilépticas clínicas, que fue menor (1 frente a 11; $p = 0,0002$) en los pacientes asignados a 32 °C que en los asignados a 34 °C. En cambio, hubo tendencia a mayor incidencia de bradicardia (7 frente a 2; $p = 0,054$) en los pacientes asignados a 32 °C. Aunque las concentraciones de potasio disminuyeron en mayor medida en los pacientes asignados a 32 °C, la incidencia de hipopotasemia fue similar en ambos grupos.

Conclusiones. Los resultados de este estudio piloto indican que un nivel inferior de enfriamiento puede asociarse a un mejor resultado en los pacientes que sobreviven a una parada cardiaca secundaria a un ritmo apto para descarga ocurrido fuera del hospital. Se deberá estudiar en mayor profundidad los efectos beneficiosos observados aquí en un ensayo más amplio sobre pacientes con parada cardiaca extrahospitalaria que muestren diferentes ritmos de presentación.

Estudio de relaxina en la insuficiencia cardiaca aguda (RELAX-AHF)³³

Presentado por John R. Teerlink, San Francisco, California, Estados Unidos.

Antecedentes. Serelaxina, una relaxina-2 humana recombinante, es una hormona peptídica vasoactiva que tiene múltiples efectos biológicos y hemodinámicos. En un estudio piloto, serelaxina fue segura y bien tolerada, con indicios de un resultado clínico positivo, en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. En el ensayo RELAX-AHF se evaluó la hipótesis de que los pacientes tratados con serelaxina presentarían un alivio de la disnea superior al obtenido con la asistencia estándar y con placebo.

Métodos. El RELAX-AHF es un ensayo clínico internacional, a doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyó a pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda, a los que se asignó aleatoriamente (en proporción 1:1), mediante un esquema de distribución centralizado con bloques por centro de estudio, la asistencia estándar más infusiones intravenosas de 48 h de placebo o serelaxina (30 μ g/kg/día) en las primeras 16 h siguientes a la presentación clínica. Todos los pacientes presentaban disnea, congestión en la radiografía de tórax, aumento del péptido natriurético cerebral (BNP) o la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-pro-BNP), insuficiencia renal leve o moderada y PA sistólica > 125 mmHg. Se ocultó la asignación del tratamiento a los pacientes, el personal que administraba la medicación en estudio y las personas que realizaban las evaluaciones correspondientes al estudio. Las variables de valoración primarias para evaluar la mejora de la disnea fueron el cambio respecto a la situación basal en el área bajo la curva de la escala analógica visual (AUC EAV) hasta el día 5 y la proporción de pacientes con una mejoría moderada o notable de la disnea, medida con una escala de Likert durante las primeras 24 h, en ambos casos mediante un análisis por intención de tratar.

Resultados. Se asignó aleatoriamente a un total de 1.161 pacientes a serelaxina ($n = 581$) o placebo ($n = 580$). Serelaxina mejoró la variable de valoración primaria de AUC EAV (448 $\text{mm} \times \text{h}$, IC95% 120-775; $p = 0,007$) en comparación con placebo, pero no tuvo un efecto significativo en las demás variables de valoración primarias (escala de Likert; placebo, 150 pacientes [26%]; serelaxina, 156 [27%]; $p = 0,70$). No se registraron efectos significativos en las variables de valoración secundarias de muerte CV o reingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal (placebo, 75 episodios [estimación de Kaplan-Meier a 60 días, 13,0%]; serelaxina, 76 episodios [13,2%]; HR = 1,02 [IC95%, 0,74-1,41]; $p = 0,89$) o días de supervivencia fuera del hospital hasta el día 60 (placebo, $47,7 \pm 12,1$ días; serelaxina, $48,3 \pm 11,6$ días; $p = 0,37$). El tratamiento con serelaxina se asoció a reducciones significativas de otras variables de valoración adicionales preespecificadas, como el menor número de muertes al llegar al día 180 (placebo, 65 muertes; serelaxina, 42; HR = 0,63; IC95%, 0,42-0,93; $p = 0,019$).

Conclusiones. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda con serelaxina se asoció a un alivio de la disnea y una mejora de otros parámetros clínicos, pero no tuvo efecto alguno en los reingresos hospitalarios. El tratamiento con serelaxina fue bien tolerado y seguro, según lo indicado por los datos de mortalidad a 180 días.

Rescate cardiorenal en la insuficiencia cardiaca aguda descompensada: resultados del estudio CARRESS-HF³⁴

Presentado por Bradley A. Bart, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos.

Antecedentes. La ultrafiltración es una estrategia alternativa a la del tratamiento diurético en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada. Es poco lo que se sabe acerca de la eficacia y la seguridad de la ultrafiltración en pacientes con insuficiencia cardiaca

aguda descompensada complicada por una congestión persistente y un empeoramiento de la función renal.

Métodos. Estudiamos a un total de 188 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada, agravamiento de la función renal y congestión persistente, asignándoles aleatoriamente una estrategia de tratamiento farmacológico escalonado (94 pacientes) o de ultrafiltración (94 pacientes). La variable de valoración primaria fue el cambio bivariado respecto a la situación basal en el nivel sérico de creatinina y el peso corporal, en la evaluación efectuada 96 h después de la asignación aleatoria. Los pacientes fueron objeto de seguimiento durante 60 días.

Resultados. La ultrafiltración fue inferior al tratamiento farmacológico en lo relativo a la variable de valoración bivariada del cambio de la creatinina sérica y el peso corporal 96 h después de la inclusión ($p = 0,003$), principalmente por aumento de las concentraciones de creatinina en el grupo de ultrafiltración. A las 96 h, el cambio medio de la concentración de creatinina fue $-0,04 \pm 0,53$ mg/dl ($-3,5 \pm 46,9$ μ mol/l) en el grupo de tratamiento farmacológico, en comparación con $+0,23 \pm 0,70$ mg/dl ($20,3 \pm 61,9$ μ mol/l) en el grupo de ultrafiltración ($p = 0,003$). No hubo diferencias significativas en cuanto a la pérdida de peso a las 96 h de la inclusión en el estudio entre los pacientes del grupo de tratamiento farmacológico y los del grupo de ultrafiltración (una pérdida de $5,5 \pm 5,1$ [12.1 \pm 11.3 lb] y $5,7 \pm 3,9$ kg [12.6 \pm 8.5 lb] respectivamente; $p = 0,58$). Hubo un mayor porcentaje de pacientes que sufrieron acontecimientos adversos graves en el grupo de ultrafiltración que en el de tratamiento farmacológico (el 72 frente al 57%; $p = 0,03$).

Conclusiones. En un ensayo aleatorizado realizado en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda descompensada, empeoramiento de la función renal y congestión persistente, el uso de un algoritmo de tratamiento farmacológico escalonado fue superior a una estrategia de ultrafiltración en cuanto a la preservación de la función renal a las 96 h, con un grado similar de pérdida de peso con los dos enfoques. La ultrafiltración se asoció a una tasa de acontecimientos adversos superior.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez de Isla L, Bayes-Genis A, Sanchis J, Heras M. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales del *American College of Cardiology* (Atlanta, Estados Unidos, 14-16 de marzo de 2010). *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:695-707.
- Bayes-Genis A, Avanzas P, Pérez de Isla L, Sanchis J, Heras M. Resumen de estudios clínicos presentados en el Congreso de 2010 de la *European Society of Cardiology* (28 de agosto-1 de septiembre de 2010, Estocolmo, Suecia). *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1292-303.
- Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Sanchis J, Heras M. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la *American Heart Association* (Chicago, Estados Unidos, 13-17 de noviembre de 2010). *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:59.e1-8.
- Avanzas P, Pérez de Isla L, Bayes-Genis A, Sanchis J, Heras M. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales del *American College of Cardiology* (Nueva Orleans, Louisiana, Estados Unidos, 2-5 de abril de 2011). *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:508.e1-8.
- Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Sanchis J, Heras M. Resumen de estudios clínicos presentados en el Congreso de 2011 de la *European Society of Cardiology* (27-30 de agosto de 2011, París, Francia). *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1011.e1-8.
- Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Sanchis J, Heras M. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la *American Heart Association* (Orlando, Estados Unidos, 12-16 de noviembre de 2011). *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:71.e1-9.
- Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Sanchis J, Heras M. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales del *American College of Cardiology* (Chicago, Illinois, Estados Unidos, 24-27 de marzo de 2012). *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:559.e1-8.
- Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Sanchis J, Heras M. Resumen de estudios clínicos presentados en el Congreso de 2012 de la Sociedad Europea de Cardiología (25-29 de agosto de 2012, Múnich, Alemania). *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1018.e1-8.
- Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *New Engl J Med*. 2012, Nov 4. DOI: 10.1056/NEJMoa1210384 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1210384?query=featured_home
- Collet JP, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *New Engl J Med*. 2012, Nov 4. DOI: 10.1056/NEJMoa1209979 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1209979?query=featured_home
- Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, Neely B, Neely M, Goodman SG, et al. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization. The TRILogy ACS Platelet Function Substudy. *JAMA*. 2012; Nov 7 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1389509>
- Results of the Trial to Assess Chelation Therapy [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS11-Late-Breaking-Clinical-Trials_UCM_432888_Article.jsp
- Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *New Engl J Med*. 2012, Nov 4. DOI: 10.1056/NEJMoa1211585 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1211585?query=featured_home
- Health economics and quality of life in contemporary trials. Prospective evaluation of outcomes with stress perfusion imaging versus stress wall motion imaging during dobutamine or exercise echocardiography [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS11-Late-Breaking-Clinical-Trials_UCM_432888_Article.jsp
- Economic outcomes of percutaneous coronary intervention performed at sites with and without on-site cardiac surgery [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS11-Late-Breaking-Clinical-Trials_UCM_432888_Article.jsp
- Quality of Life Outcomes in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT) [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS11-Late-Breaking-Clinical-Trials_UCM_432888_Article.jsp
- Cost-effectiveness of PCI with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes and multi-vessel coronary artery disease: Results from the FREEDOM trial [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS11-Late-Breaking-Clinical-Trials_UCM_432888_Article.jsp
- Treatments for prevention of cardiovascular events: a population perspective. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: Results of a double-blind randomized clinical trial (FORWARD) [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS11-Late-Breaking-Clinical-Trials_UCM_432888_Article.jsp
- Mozaffarian, Marchioli R, Macchia A, Sillelta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ, et al. Fish oil and postoperative atrial fibrillation. The Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA*. 2012;208:2001-11. doi:10.1001/jama.2012.28733 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1389226>
- Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, Schwartz M, et al. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men. The Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1751-60. doi:10.1001/jama.2012.14805 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1389615>
- Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events (UMPIRE) [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS11-Late-Breaking-Clinical-Trials_UCM_432888_Article.jsp
- Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation*. 2012, Nov 5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.144055 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/11/05/CIRCULATIONAHA.112.144055.full.pdf+html>
- Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients. The GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012, Nov 5;308:1-10. doi:10.1001/jama.2012.25790 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1389227>
- Effects of 12 weeks of treatment with RN316 (PF-04950615), a humanized IgG2 Δ a monoclonal antibody binding proprotein convertase subtilisin kexin type 9, in hypercholesterolemic subjects on high and maximal dose statins [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS11-Late-Breaking-Clinical-Trials_UCM_432888_Article.jsp
- Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *New Engl J Med*. 2012, Nov 5. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1206797?query=featured_home
- Cell-based therapies for myocardial regeneration [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS11-Late-Breaking-Clinical-Trials_UCM_432888_Article.jsp
- Traverse JH, Henry TD, Pepine CJ, Willerson JT, Zhao DXM, Ellis SG, et al. Effect of the use and timing of bone marrow mononuclear cell delivery on left ventricular function after acute myocardial infarction. The TIME randomized trial. *JAMA*. 2012, Nov 6;308:1-10. doi:10.1001/jama.2012.28726 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1388971>
- Hare JH, Fishman JE, Gerstenblith G, DiFede Velazquez DL, Zambrano JP, Suncion VY, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transcatheter injection in patients with ischemic cardiomyopathy. The POSEIDON Randomized Trial. *JAMA*. 2012, Nov 6;308:1-11. doi:10.1001/jama.2012.25321 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1388970>
- Effect of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: interim results of the SCiPO trial up to 2 years after therapy [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS11-Late-Breaking-Clinical-Trials_UCM_432888_Article.jsp
- Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannon DS, Daubert JP, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *New Engl J Med*. 2012, Nov 6. DOI: 10.1056/NEJMoa1211107 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1211107>
- Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrioventricular Block (BLOCK HF Study) [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS11-Late-Breaking-Clinical-Trials_UCM_432888_Article.jsp
- Lopez-de-Sa E, Rey JR, Armada E, Salinas P, Viana-Tejedor A, Espinosa-García S, et al. Hypothermia in comatose survivors from out-of-hospital cardiac arrest. Pilot trial comparing 2 levels of target temperature. *Circulation*. 2012, Nov 6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136408 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/11/06/CIRCULATIONAHA.112.136408.abstract?sid=1dbab713-10c9-4064-9502-afdba4033448>
- Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012, Nov 7. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61855-8 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61855-8/fulltext#article_upsell](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61855-8/fulltext#article_upsell)
- Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *New Engl J Med*. 2012, Nov 6. DOI: 10.1056/NEJMoa1210357 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1210357?query=featured_home