

# Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la American Heart Association (Chicago, Estados Unidos, 12-15 de noviembre de 2006)

Javier Bermejo<sup>a</sup>, Javier Segovia<sup>a</sup>, Magda Heras<sup>b</sup> y Fernando Alfonso<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Editor Asociado. REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

<sup>b</sup>Editora de Suplementos. REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

<sup>c</sup>Editor Jefe. REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

En las sesiones científicas de la American Heart Association 2006 se seleccionaron algunos estudios clínicos para ser presentados en sesiones especiales. Estos estudios se eligieron por considerarse especialmente trascendentes y sus resultados fueron comunicados de forma oral. Los resúmenes de las comunicaciones han sido publicados en formato electrónico. A continuación se describen brevemente los objetivos, métodos y resultados de estos estudios, sobre la base de lo allí presentado. Puesto que los resultados de la mayor parte de estos estudios todavía no han sido publicados en forma de artículo original, la información que se ofrece en este artículo debe ser interpretada como preliminar.

## PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

### Estudio MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term Study Program). Riesgo cardiovascular tras tratamiento a largo plazo con etoricoxib frente a diclofenaco en pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide.

*Presentado por Christopher P Cannon, Boston, Estados Unidos.*

**Introducción y objetivo.** La seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) convencionales y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) es un tema de gran relevancia clínica. El presente estudio se basó en la hipótesis de que el riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos en pacientes con artritis que reciben tratamiento con etoricoxib no es inferior al riesgo asociado al tratamiento con diclofenaco.

**Métodos.** El Programa MEDAL consistió en 3 estudios aleatorizados, doble ciego, en pacientes con osteoartritis (n = 24.913) o artritis reumatoide (n = 9.789), los cuales fueron asignados a recibir etoricoxib (60 o 90 mg diarios) o diclofenaco (150 mg diarios). El objetivo primario fue la aparición de eventos cardiovasculares trombóticos, confirmados por un comité ciego de adjudicación. La no inferioridad del tratamiento se definió como el límite superior del 95% del intervalo de confianza (IC) de una razón de riesgo < 1,30.

**Resultados.** La duración media del tratamiento fue de 18 ± 12 días. En total, 320 pacientes en el grupo con etoricoxib y 323 en el grupo que recibió diclofenaco presentaron eventos trombóticos cardiovasculares, lo que se traduce en tasas de incidencia de 1,24 y 1,30 por 100 pacientes año y una razón de riesgo de 0,95 (IC del 95%, 0,81-1,11) para el etoricoxib comparado con el diclofenaco. La incidencia de eventos relacionados con el tracto gastrointestinal alto (perforación, sangrado, obstrucción o úlcera) fue más baja con el etoricoxib que con el diclofenaco (0,67 frente a 0,97 por 100 pacientes/año; razón de riesgo = 0,69 [0,57-0,83]), pero las tasas de eventos gastrointestinales complicados fueron similares para ambos fármacos.

**Conclusiones.** La incidencia de eventos cardiovasculares trombóticos en pacientes con artritis que toman etoricoxib es similar a la de los pacientes que toman diclofenaco, cuando ambos fármacos se administran de forma prolongada.

Este estudio ha sido ya publicado en forma de artículo completo<sup>1</sup>.

### Efectos de la pioglitazona comparada con glimepirida sobre el grosor carotídeo íntima-media en pacientes con diabetes tipo 2. Resultados del estudio CHICAGO

*Presentado por Theodore Mazzone, Chicago, Estados Unidos.*

**Introducción y objetivos.** El grosor íntima-media carotídeo (GIMC) es un marcador de aterosclerosis

Correspondencia: REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA  
Nuestra Señora de Guadalupe, 5-7. 28028. Madrid. España.  
Correo electrónico: rec@revespcardiolog.org

Full English text available from: [www.revespcardiolog.org](http://www.revespcardiolog.org)

coronaria que tiene valor predictivo independiente para anticipar eventos cardiovasculares. A su vez, la incidencia de éstos se encuentra aumentada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En estudios a corto plazo se ha señalado que las tiazolidinonas, como la pioglitazona, pueden reducir la progresión del GIMC en pacientes con diabetes. Sin embargo, los resultados de los estudios a largo plazo son mucho más contradictorios. El presente estudio fue diseñado con el propósito de evaluar el efecto de la pioglitazona frente a glimepirida sobre los cambios del GIMC de la carótida común en pacientes con DM2.

**Métodos.** Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado y multicéntrico, en pacientes con DM2, que se desarrolló en 28 centros clínicos en el área metropolitana de Chicago (especialmente multirracial y multiétnica), desde octubre de 2004 hasta mayo de 2006. El período de tratamiento fue de 72 semanas, con una semana posterior de seguimiento. Las imágenes de GIMC fueron adquiridas por un único operador en un solo centro y medidas por un único intérprete, que era ciego al tratamiento que recibieron los pacientes. Se utilizó tecnología de detección automática de bordes. Participaron 462 adultos (edad media,  $60 \pm 8$  años; índice de masa corporal medio,  $32 \pm 5,1$ ) con DM2 (duración media de  $7,7 \pm 7,2$  años, hemoglobina glucosilada,  $7,4 \pm 1\%$ ), bien de reciente comienzo, bien tratada en el momento de la inclusión con dieta y ejercicio, una sulfonilurea, metformina, insulina o una combinación de estos fármacos. Los pacientes recibieron pioglitazona (15-45 mg/día) o glimepirida (1-4 mg/día). El objetivo primario fue el cambio absoluto (inclusión al final del estudio) en el GIMC de la pared posterior de ambas arterias carótidas comunes.

**Resultados.** El cambio medio del GIMC fue menor en el grupo que recibió pioglitazona frente a glimepirida en cada uno de los momentos de medida (semanas 24, 48 y 72). Al final del estudio, el objetivo primario de progresión fue menor en los pacientes que recibieron pioglitazona que en los que recibieron glimepirida ( $-0,0001$  frente a  $0,012$  mm, respectivamente; diferencia,  $-0,013$  mm; IC del 95%,  $-0,042$  a  $-0,006$ ;  $p = 0,008$ ). El efecto beneficioso de la pioglitazona sobre el GIMC fue similar en todos los grupos preespecificados basados en la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el tiempo de evolución de la DM, el índice de masa corporal, el valor de la hemoglobina glucosilada y la utilización de estatinas.

**Conclusiones.** Tras un período de tratamiento de 18 meses en pacientes con DM2, la pioglitazona disminuyó la progresión del GIMC en comparación con glimepirida.

Este estudio ha sido ya publicado en forma de artículo completo<sup>2</sup>.

## **Estudio aleatorizado sobre la utilización de ácido fólico y vitaminas del grupo B en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en mujeres: resultados del estudio WAFACS (Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study).**

*Presentado por Chirstine M. Albert, Boston, Estados Unidos.*

**Introducción y objetivos.** Estudios aleatorizados recientes de prevención secundaria han fracasado en su intento de demostrar un efecto beneficioso de la administración de ácido fólico en combinación con vitaminas B sobre el riesgo cardiovascular. Sin embargo, en estos estudios participaron pocas mujeres y hay dudas acerca de si un complemento de ácido fólico «de fondo» en la dieta del grupo control pudo contribuir a la ausencia de resultados positivos en los estudios previos. El estudio WAFACS probó la combinación de ácido fólico (2,5 mg diarios), vitamina B<sub>6</sub> (50 mg diarios) y vitamina B<sub>12</sub> (1 mg diario) comparada con placebo para el objetivo primario combinado de infarto de miocardio, ictus, revascularización o mortalidad cardiovascular de mujeres con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

**Métodos.** Se incluyó a 5.442 mujeres profesionales sanitarias participantes en un estudio aleatorizado sobre la utilidad de vitaminas antioxidantes que fueron aleatorizadas a recibir una combinación de ácido fólico + vitamina B<sub>6</sub> + vitamina B<sub>12</sub> o placebo. Las participantes tenían edad  $\geq 40$  años, con antecedentes previos de enfermedad cardiovascular, o tenían 3 o más factores de riesgo cardiovascular. El seguimiento se llevó a cabo durante una media de 7,3 años. En un subestudio de 300 mujeres se analizaron muestras de sangre recopiladas entre 1993 y 1995 (antes del inicio de la administración de ácido fólico en 1997), así como al final del estudio en 2005, y se estudiaron para la concentración de ácido fólico y homocisteína.

**Resultados.** Durante el seguimiento, 805 mujeres presentaron un evento cardiovascular, incluidos 139 infartos de miocardio, 148 ictus, 508 revascularizaciones coronarias y 200 muertes cardiacas. No se observó ningún efecto del ácido fólico/vitamina B<sub>6</sub>/vitamina B<sub>12</sub> en el objetivo combinado primario (riesgo relativo [RR] = 1,04; IC del 95%, 0,91-1,19;  $p = 0,58$ ). No se observaron efectos significativos sobre ninguno de los eventos analizados de forma aislada, como infarto de miocardio (RR = 0,87; IC del 95%, 0,63-1,22;  $p = 0,42$ ), ictus (RR = 1,14; IC del 95%, 0,82-1,57;  $p = 0,44$ ), revascularización (RR = 0,99; IC del 95%, 0,83-1,17;  $p = 0,87$ ) y mortalidad cardiovascular (RR = 1,03; IC del 95%, 0,78-1,36;  $p = 0,82$ ). En el subgrupo con determinaciones analíticas se confirmó que el tratamiento disminuyó significativamente las concentraciones de homocisteína (mediana, 10,0 frente a 12,3;  $p < 0,001$ ). En el grupo placebo, las concentraciones de ácido fólico au-

mentaron (de 9,0 a 16,4;  $p < 0,001$ ) por el efecto del incremento progresivo del refuerzo de ácido fólico en la dieta. Sin embargo, esto no se tradujo en una disminución de las concentraciones de homocisteína.

**Conclusión.** No se observó un efecto beneficioso de la combinación de ácido fólico + vitamina B<sub>6</sub> + vitamina B<sub>12</sub> sobre el riesgo cardiovascular de mujeres expuestas a un riesgo elevado de enfermedad cardíaca, a pesar de conseguirse una disminución significativa de las concentraciones de homocisteína. Esta falta de efectividad no parece explicarse por el refuerzo de ácido fólico presente en los alimentos.

### **Estudio WACS (Women's Antioxidant Cardiovascular Study). Estudio aleatorizado factorial sobre las vitaminas C, E y betacaroteno en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en mujeres**

*Presentado por Nancy R. Cook, Boston, Estados Unidos.*

**Introducción y objetivos.** Los estudios aleatorizados han fracasado en demostrar un efecto de las vitaminas antioxidantes sobre la enfermedad cardiovascular, tanto cuando se administran de forma aislada como en forma de «cocktail» vitamínico. Sin embargo, sólo algunos estudios han analizado la interacción de antioxidantes aislados y ningún estudio previo ha analizado el potencial efecto de la vitamina C sobre el riesgo cardiovascular. El objetivo del estudio WACS fue probar, en un diseño factorial, si las vitaminas C (500 mg al día), E (600 U cada 48 h) o betacaroteno (50 mg cada 48 h) tenían un efecto sobre el objetivo combinado de infarto de miocardio, ictus, revascularización o muerte cardiovascular en mujeres con un riesgo cardiovascular aumentado.

**Métodos.** Se aleatorizó a 8.171 mujeres profesionales sanitarias a recibir placebo o fármaco activo de vitamina C, vitamina E, y/o beacaroteno en un diseño factorial 2 x 2 x 2. Los participantes fueron tenían una edad  $\geq 40$  años, historia previa de enfermedad cardiovascular, o 3 o más factores de riesgo clásicos. El seguimiento se extendió durante un período medio de 9,4 años.

**Resultados.** En total, 1.464 mujeres presentaron un episodio incluido en el objetivo primario, con 274 infartos de miocardio, 298 ictus, 889 revascularizaciones coronarias y 409 muertes cardiovasculares. No se observó ningún efecto de la vitamina C (RR = 1,01; IC del 95%, 0,91-1,12;  $p = 0,79$ ), la vitamina E (RR = 0,94; IC del 95%, 0,85-1,04;  $p = 0,23$ ) ni del betacaroteno (RR = 1,01; IC del 95%, 0,91-1,12;  $p = 0,83$ ) sobre el objetivo combinado primario. Además, tampoco se demostró ningún efecto significativo sobre los objetivos secundarios individuales de infarto de miocardio, ictus, revascularización o mortalidad cardiovascular. En el análisis por subgrupos, a diferencia de las mujeres

con enfermedad cardiovascular previa, las mujeres con 3 o más factores de riesgo tuvieron un menor número de ictus con la administración de vitamina C (RR = 0,58; IC del 95%, 0,35-0,97;  $p = 0,04$ ) frente a placebo. El mismo efecto sobre la incidencia de ictus se observó en las fumadoras activas (RR = 0,52; IC del 95%, 0,29-0,91;  $p = 0,02$ ). Para la vitamina E, se observaron reducciones significativas en el objetivo primario (RR = 0,88; IC del 95%, 0,79-0,99;  $p = 0,03$ ) y una tendencia a la incidencia de infarto de miocardio (RR = 0,77; IC del 95%, 0,58-1,02;  $p = 0,07$ ) en las mujeres con historia previa de enfermedad cardiovascular. No se encontraron efectos significativos en ningún subgrupo con la administración de betacarotenos. Tampoco se encontraron interacciones significativas entre los agentes antioxidantes para el objetivo primario, pero las mujeres aleatorizadas a recibir tratamiento activo de vitamina C y E tuvieron una menor incidencia de ictus ( $p = 0,03$ ).

**Conclusiones.** En mujeres con riesgo alto de enfermedad cardiovascular no se observaron efectos beneficiosos sobre los objetivos cardiovasculares combinados con la administración de vitamina C, vitamina E o betacaroteno. Los hallazgos del análisis por subgrupos pudieron deberse al azar, pero merecen una investigación posterior.

### **Estudio FAME (The Federal study of Adherence to Medication in the Elderly). Estudio aleatorizado y controlado sobre el impacto de un programa de adhesión al tratamiento para el control de los lípidos y la presión arterial**

*Presentado por Jeannie K. Lee, Washington D.C., Estados Unidos.*

**Introducción y objetivos.** Los pacientes mayores con factores de riesgo coronario frecuentemente requieren tratamientos de polifarmacia, lo que supone un aumento de las probabilidades de abandono terapéutico. La falta de adhesión al tratamiento, por ser un fenómeno de alta prevalencia y complicado de resolver, disminuye los beneficios para la salud de la polifarmacoterapia. Por ello, hacen falta estrategias efectivas destinadas a aumentar la adhesión al tratamiento en los pacientes mayores, y todavía no se han demostrado beneficios sobre el pronóstico de este tipo de medidas.

**Métodos.** El estudio se diseñó para pacientes de edad  $\geq 65$  años, seleccionados de la comunidad, que estuviesen tomando más de 4 medicamentos al día de forma crónica. Tras una fase de preinclusión de 2 meses, en la que se registraron la adhesión al tratamiento (mediante el recuento de la medicación), la presión arterial y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), los pacientes entraron en una fase de intervención de 6 meses que consistió en la utilización de medicación estandarizada, la educación por un farmacólogo clínico y la dispensación de medicación en

paquetes «blister» con la dosis diaria de cada paciente. Los objetivos primarios del estudio fueron los cambios en el cumplimiento del tratamiento y las modificaciones en el cLDL y la presión arterial. Tras terminar la fase de intervención, los pacientes fueron aleatorizados a continuar otros 6 meses con los paquetes «blister» o el tratamiento habitual («en frascos»), con los mismos objetivos primarios.

**Resultados.** Se incluyó a 200 pacientes (el 77,5% varones; edad,  $79 \pm 6$  años) que tomaban una media de  $9 \pm 3$  fármacos. Los factores de riesgo fueron la hipertensión en el 92% y la hiperlipidemia en el 81%. El cumplimiento del tratamiento en la inclusión fue del  $61,3 \pm 13,6\%$ . A los 6 meses, la adhesión al tratamiento aumentó a un  $96,7 \pm 7,1\%$  ( $p < 0,001$ ) y se asoció con una reducción significativa de la presión arterial sistólica ( $132,7 \pm 14,6$  frente a  $129,0 \pm 16,0$  mmHg;  $p < 0,005$ ) y el cLDL ( $94,1 \pm 25,9$  frente a  $89,9 \pm 24,8$  mg/dl;  $p < 0,003$ ). Los resultados del estudio aleatorizado posterior mostraron que, en el grupo de tratamiento convencional, la adhesión al tratamiento disminuyó hasta un 69,1%, mientras que en el grupo de intervención se mantuvo en un 95,5% ( $p < 0,001$ ). La reducción en la presión arterial sistólica en los pacientes hipertensos tratados fue mayor en el grupo de intervención que en el grupo de tratamiento estándar ( $-6,9$  frente a  $-1,0$  mmHg;  $p = 0,04$ ). Entre los pacientes hiperlipidémicos tratados, la reducción del cLDL no fue significativamente distinta en los 2 grupos.

**Conclusiones.** En los pacientes mayores con alto riesgo de falta de cumplimiento del tratamiento y que están polimedicados para tratar los factores de riesgo cardiovascular, un tratamiento completo de cuidados de farmacia que incluye educación y paquetes monodosis personalizados aumenta la adhesión al tratamiento en más del 50%, lo que se traduce en reducciones clínicamente relevantes de las cifras de presión arterial y cLDL.

### **SLx-4090: primera experiencia en humanos y demostración del mecanismo de acción de un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal específica del enterocito**

*Presentado por William T. Prince, Neuss, Alemania.*

**Introducción y objetivos.** La proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) facilita la formación y la transferencia de los quilomicrones para salir del hígado y el intestino. Estudios previos con inhibidores de la MTP han causado degeneración grasa del hígado y han obligado a finalizar prematuramente el desarrollo antes o durante los estudios en fase 2A. El SLx-4090 es una molécula pequeña que actúa como un inhibidor potente del MTP designado para ser activo sólo en los enterocitos y no tener absorción sistémi-

ca, y evitar así la hepatotoxicidad. Este estudio supone el primer ensayo en humanos destinado a analizar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia en el valor posprandial de triglicéridos.

**Métodos.** Se trata de un estudio monocéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. Tres cohortes de 8 voluntarios sanos cada una recibieron 3 dosis diferentes en administración única (5, 10 y 50 mg; 100, 200 y 300 mg; 400, 600 y 800 mg) de SLx-4090 o placebo. Los voluntarios fueron estudiados durante 24 h tras la administración y los objetivos primarios fueron la seguridad y la tolerabilidad. Los objetivos secundarios fueron las concentraciones posprandiales de triglicéridos. En las cohortes 1 y 2, el SLx-4090 se siguió de una comida a las 4 h tras la dosis, pero en la cohorte 3, el SLx-4090 se administró inmediatamente antes del desayuno.

**Resultados.** Las dosis individuales de SLx-4090 fueron bien toleradas. No se observó ningún efecto adverso. Además, no se detectó SLx-4090 en muestras de plasma con ninguna dosis. En algunos sujetos que recibieron las dosis de 400, 600 y 800 mg, se detectaron de forma esporádica mínimas cantidades de un metabolito inactivo del fármaco a las 5 y 12 h de la dosis. Tras las dosis individuales de 400, 600 y 800 mg, la media del aumento máximo posprandial sobre el valor basal de triglicéridos fue la mitad del incremento observado en los sujetos que recibieron placebo. La diferencia a las 5, 6 y 7 h tras la administración de las dosis fue significativa ( $p < 0,05$ ) para las 3 dosis, y fue significativa a las 4 h para las dosis de 600 y 800 mg.

**Conclusión.** Las dosis individuales de SLx-4090 inhiben la MTP en los enterocitos intestinales y disminuyen las concentraciones posprandiales de triglicéridos, sin exposición sistémica al fármaco. El SLx-4090 mostró ser seguro y bien tolerado, y actualmente se encuentra ya en la fase siguiente de desarrollo clínico.

### **CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

#### **Primera experiencia en humanos de un anticoagulante controlado por antídoto con la utilización de una tecnología de RNA aptámero: resultados de la fase IA de evaluación del sistema de anticoagulación REG1, un producto para una regulación controlada del factor IXa**

*Presentado por Christopher Dyke, Durham, Estados Unidos.*

**Introducción y objetivos.** Se acepta que en los fármacos anticoagulantes son imprescindibles la efectividad, la rapidez, la persistencia y la reversibilidad de su efecto para garantizar la seguridad de los pacientes. El presente estudio tuvo por objeto analizar en volunta-

rios un nuevo sistema de anticoagulación (el REG1) desarrollado mediante la utilización de un oligonucleótido de proteína ligante al factor IXa, así como su oligonucleótido complementario (antídoto). El objetivo primario fue estudiar el perfil de seguridad y caracterizar la respuesta farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) en este primer ensayo en humanos.

**Métodos.** Se trata de un estudio simple ciego de escalada de dosis y controlado por placebo en el que se aleatorizó a 85 pacientes a recibir un bolo de fármaco o placebo, seguido 3 h más tarde de un bolo de antídoto o placebo. Se recogieron muestras para PK y PD.

**Resultados.** La edad media fue de 32 años, el 34% de los pacientes era mujer y el peso medio fue de 79 kg. No se observaron cambios en la hemoglobina media, las plaquetas, la creatinina o los tests de función hepática con el tratamiento. Tampoco se observaron efectos adversos de seguridad para sangrado u otros efectos secundarios relacionados con el fármaco. Se observó un efecto predecible dosis-respuesta sobre el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) tras el bolo del fármaco, así como un retorno rápido y mantenido a los valores de aPTT basal tras la administración del antídoto. El tiempo de coagulación activado (ACT) siguió el mismo comportamiento que el aPTT mientras que, como cabía esperar, no se observaron cambios en el tiempo de protrombina.

**Conclusión.** Estos resultados representan la primera experiencia en humanos de un compuesto nuevo. No se observaron efectos adversos y el aPTT siguió una excelente relación dosis-respuesta. El antídoto indujo un retorno del aPTT a los valores basales rápido y persistente. Estos resultados contribuyen al desarrollo de una nueva plataforma de fármacos anticoagulantes regulables para utilizar en pacientes con enfermedades trombóticas, tanto del sistema circulatorio arterial como venoso.

## CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA/CIRUGÍA

### **Estudio APEX AMI (Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction): Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado por placebo sobre el pexelizumab en pacientes con infarto agudo de miocardio tratado con intervencionismo coronario percutáneo**

*Presentado por Paul W. Armstrong, Edmonton, Canadá.*

**Introducción y objetivos.** El objetivo principal del estudio es determinar si el tratamiento con pexelizumab (un inhibidor del complemento C5) reduce la mortalidad global a los 30 días en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratados con angioplastia primaria. Los objetivos secundarios fueron

determinar si el fármaco es capaz de reducir la mortalidad a los 90 días y un objetivo compuesto de mortalidad, shock cardiogénico o insuficiencia cardiaca a los 30 días.

**Métodos.** Se trata de un estudio de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado por placebo, de la utilización de pexelizumab asociado a la angioplastia primaria. Los pacientes fueron estratificados según la localización del infarto (alto riesgo, inferior u otra localización) y aleatorizados a recibir tratamiento activo o placebo. Se incluyó a 5.745 pacientes, con el último de ellos incluido en mayo de 2006. Los pacientes recibieron 2 mg/kg de pexelizumab en bolo intravenoso o placebo en 10 min seguido, lo antes posible, de una perfusión de 0,05 mg/kg/h de pexelizumab o placebo durante las 24 h siguientes.

**Resultados.** La proporción de infartos inferiores fue del 41%; un 16% de los pacientes era diabético y un 46% era fumador. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el comienzo de la angioplastia primaria fue de 3,3 h, y la mediana del tiempo desde el inicio del bolo del estudio al inicio del procedimiento fue de aproximadamente 0,25 h. Se utilizaron *stents* en un 89% de los pacientes e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en un 69%. El estudio fue interrumpido prematuramente. No se observaron diferencias en el objetivo primario de mortalidad a los 30 días (el 4,1 frente al 3,9% del grupo con pexelizumab frente a placebo, respectivamente; *hazard ratio* [HR] = 1,04; *p* = 0,78). Tampoco se observaron diferencias en el objetivo compuesto secundario a los 30 días (el 9,0 frente al 9,2%; HR = 0,98; *p* = 0,82). Los eventos cardiacos a los 90 días tampoco fueron distintos en los 2 grupos, incluidos la mortalidad (el 4,9 frente al 4,5%), la insuficiencia cardiaca (el 4,8% en los 2 grupos), el shock (el 3,4 frente al 3,5%) y el reinfarto (el 3,0 frente al 2,4%) para el pexelizumab frente a placebo, respectivamente. La sepsis a los 14 días, que fue un evento raro, tendió a ser algo menos frecuente en el grupo de pexelizumab (el 0,56 frente al 0,90%; HR = 0,62; *p* = 0,13).

**Conclusiones.** En los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratados con angioplastia primaria, la administración con pexelizumab no se asoció con una diferencia en la mortalidad a los 30 días en comparación con el placebo.

### **Estudio J-WIND (Japan Working Groups on Acute Myocardial Infarction for the Reduction of Necrotic Damage by Atrial Natriuretic Peptide or Nicorandil). Estudio a gran escala del efecto del péptido natriurético auricular o el nicorandil como tratamiento coadyuvante al intervencionismo coronario percutáneo para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**

*Presentado por Masafumi Kitakaze, Suita, Japón.*

**Introducción y objetivos.** A pesar del beneficio demostrado de la reperfusión precoz, la insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular continúan siendo frecuentes tras un infarto agudo de miocardio (IAM). Una disminución del tamaño del infarto podría reducir estos riesgos a largo plazo. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia del nicorandil y el péptido natriurético auricular (PNA) humano (carperitide) sobre el tamaño del infarto y sobre el pronóstico cardiovascular subsiguiente. Se llevaron a cabo 2 estudios independientes, prospectivos, simple ciego y aleatorizados en 94 hospitales en Japón. Se incluyó a pacientes tratados con una estrategia de reperfusión tras un IAM y fueron aleatorizados a recibir nicorandil (0,067 mg/kg en bolo y después 1,67 µg/kg/min en 24 h de infusión continua) o carperitide (0,025 µg/kg/min en infusión continua durante 3 días) o dosis equivalentes de placebo. El seguimiento medio fue de 2,5 años. Los objetivos primarios fueron el tamaño del infarto (isoenzima MB de la creatincinasa [CK-MB] estimada como el área bajo la curva) y la fracción de eyección evaluada mediante ventriculografía izquierda. La incidencia de mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares o insuficiencia cardíaca fueron definidos como objetivos secundarios. En total, 613 sujetos recibieron el tratamiento con nicorandil (n = 309) o placebo (n = 304) y 603 pacientes recibieron carperitide (n = 209) o placebo (n = 313).

**Resultados.** El tamaño medio del infarto se redujo significativamente por el carperitide (reducción del 14,7% frente a control; p = 0,016), pero no se observaron diferencias del grupo que recibió nicorandil frente al grupo control. Asimismo, el carperitide fue eficaz para lograr una mayor mejoría de la fracción de eyección (5,1%), ventaja que no se observó con la administración de nicorandil. Los resultados fueron concordantes en los subgrupos preespecificados. En los objetivos secundarios se observó una reducción del daño por reperfusión del 25,9% en el grupo que recibió carperitide comparado con el grupo control, ventaja que tampoco se observó con el nicorandil. Tampoco se observaron diferencias en la mortalidad ni en el objetivo compuesto entre el grupo de tratamiento activo y el grupo control. No se observaron diferencias en la mortalidad ni en el objetivo compuesto entre el grupo de tratamiento activo y el grupo control en ninguno de los estudios. El objetivo combinado de muerte cardíaca o insuficiencia cardíaca se observó en menor medida en el grupo tratado con carperitide que en el grupo control (*hazard ratio* [HR] = 0,27; p = 0,011), pero no se observaron diferencias con el nicorandil.

**Conclusiones.** En los pacientes con IAM y elevación del segmento ST tratados con angioplastia primaria, la administración de PNA humano (carperitide) se asocia con una reducción del tamaño del infarto y una mayor fracción de eyección frente al grupo control. El tratamiento con nicorandil no se asoció con diferencias en el tamaño del infarto ni en la fracción de eyección

respecto al grupo control. Además, se observó una reducción del 70% en la incidencia de muerte cardíaca o insuficiencia cardíaca en el grupo con carperitide respecto al grupo control. Sin embargo, el tamaño del ensayo es pequeño y harán falta estudios a mayor escala para confirmar estos resultados sobre los eventos clínicos.

**Estudio MAGIC (Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy). Primer estudio aleatorizado, controlado con placebo, sobre la utilidad de los mioblastos autólogos en pacientes con miocardiopatía dilatada de origen isquémico**

*Presentado por Philippe Menasché, París, Francia.*

**Introducción y objetivos.** Varios estudios de fase 1 y 2 han demostrado la seguridad de trasplantar mioblastos autólogos procedentes del músculo esquelético en las zonas de cicatriz postinfarto y han demostrado un riesgo potencial de arritmias. Sin embargo, debido a su diseño, estos estudios no han podido demostrar claramente una asociación causal entre las arritmias y la inyección de mioblastos, ni tampoco proporcionar datos inequívocos de su eficacia funcional. Con el objetivo de aclarar estos aspectos, se diseñó el estudio MAGIC, para estudiar la seguridad y la eficacia de 2 dosis de mioblastos esqueléticos, en comparación con placebo, en el tratamiento de la miocardiopatía dilatada de origen isquémico.

Se incluyó a 97 pacientes en 24 centros en Europa. Para poder ser incluidos en el estudio, los pacientes tenían que haber presentado un infarto previo tratado con cirugía de revascularización coronaria, con la utilización de injertos tanto venosos como arteriales. Los pacientes debían cumplir los 3 criterios de inclusión mayores: disfunción ventricular izquierda, definida por una fracción de eyección  $\leq 35\%$ , un antecedente de infarto agudo de miocardio con al menos 2 segmentos acinéticos contiguos con ausencia de viabilidad demostrada en un test con dobutamina, y la indicación para la revascularización coronaria. Los 97 pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos. El grupo con dosis altas (30 pacientes) se administró una inyección directa de mioblastos en la zona del infarto y en la zona adyacente, con una dosis de aproximadamente 800 millones de células a través de 30 inyecciones. El grupo de dosis baja (33 pacientes) recibió una inyección directa de aproximadamente 400 millones de mioblastos. Un tercer grupo (34 pacientes) recibió la inyección del medio de suspensión, sin células activas. En todos los pacientes se colocó un desfibrilador automático implantable (DAI).

El estudio fue interrumpido prematuramente, una vez que el análisis por una agencia independiente de

seguimiento indicara que era poco probable que el tratamiento fuese superior al placebo en el objetivo primario preespecificado: recuperación funcional en la motilidad regional o en la función sistólica global mediante la fracción de eyección medida por ecocardiografía. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en ninguno de estos objetivos. No se observaron diferencias entre los grupos en la incidencia de eventos cardíacos mayores ni arritmias ventriculares. Si bien los resultados fueron negativos para documentar un aumento en la fracción de eyección o una mejoría de la motilidad regional, sí se pudo documentar una disminución del volumen ventricular (del 12 al 13% con respecto a los valores basales) en los pacientes que recibieron dosis altas de células, en comparación con el grupo placebo. Además, en el subgrupo de 48 pacientes en los que se midió la fracción de eyección mediante ventriculografía isotópica se pudo documentar un aumento de la fracción de eyección en el grupo tratado con dosis altas de células con respecto al grupo control.

**Conclusiones.** Si bien no se pudo demostrar un efecto beneficioso sobre la fracción de eyección ni en la motilidad regional estimada por ventriculografía, la inyección de mioblastos en dosis altas durante la cirugía de revascularización coronaria podría tener un efecto beneficioso sobre los volúmenes del ventrículo izquierdo. Hacen falta estudios a gran escala para confirmar estos hallazgos. Además, el estudio tiene proyectado un seguimiento total de un año.

### Estudio OAT (Occluded Artery Trial)

*Presentado por Judith S. Hochman, Nueva York, Estados Unidos.*

**Introducción y objetivos.** Se desconoce si los pacientes estables de alto riesgo que presentan oclusión total de la arteria relacionada con el infarto de miocardio (IAM), identificada tras haber pasado el período aceptado para reperfusión miocárdica en la fase aguda del IAM, deben ser tratados con intervención coronaria percutánea (ICP), añadida al tratamiento médico óptimo, con el fin de reducir complicaciones posteriores.

**Métodos.** Se realizó un estudio aleatorizado que incluyó a 2.166 pacientes estables que presentaban oclusión total de la arteria relacionada con el infarto entre 3 y 28 días después de éste, y al menos un factor de riesgo (fracción de eyección < 50% u oclusión proximal de la arteria). De estos pacientes, 1.082 se asignaron al grupo de ICP con implantación de un *stent*, añadido al tratamiento médico óptimo, y 1.084 al grupo de tratamiento médico óptimo aislado. El objetivo primario del estudio estaba compuesto por la incidencia de muerte, re-IAM o insuficiencia cardíaca en clase funcional IV de la New York Heart Association (NYHA).

**Resultados.** La tasa de eventos acumulados a los 4 años fue del 17,2% en el grupo de ICP y del 15,6% en el grupo de tratamiento médico (la razón de riesgos para la incidencia de muerte, reinfarcto o insuficiencia cardíaca en el grupo de ICP frente al tratamiento médico fue de 1,16; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,92-1,45;  $p = 0,20$ ). Las tasas de re-IAM (mortal o no mortal) fueron del 7,0 y el 5,3%, respectivamente (razón de riesgos = 1,36; IC del 95%, 0,92-2,0;  $p = 0,13$ ). Las tasas de infarcto no mortal fueron del 6,9 y el 5%, respectivamente (razón de riesgos = 1,44; IC del 95%, 0,96-2,16;  $p = 0,08$ ); sólo 6 re-IAM (0,6%) tuvieron relación con el procedimiento de ICP asignado por protocolo. Las tasas de insuficiencia cardíaca de grado IV de la NYHA (el 4,4 frente al 4,5%) y muerte (el 9,1 frente al 9,4%) fueron similares. No se observaron interacciones entre el efecto del tratamiento y los subgrupos definidos por variables como la edad, el sexo, la raza o el grupo étnico, la arteria relacionada con el IAM, la fracción de eyección, la diabetes, la clase de Killip y el tiempo entre el infarcto y la aleatorización.

**Conclusiones.** La ICP realizada sobre oclusiones totales de la arteria relacionada con el infarcto entre 3 y 28 días después de un IAM en pacientes estables con datos de alto riesgo no redujo la incidencia de muerte, reinfarcto o insuficiencia cardíaca, y hubo una tendencia a un exceso de re-IAM no mortales durante un seguimiento de 4 años.

Este estudio ha sido publicado en forma de artículo completo<sup>3</sup>.

### Estudio TOSCA-2 (Total Occlusion Study of Canada-2)

*Presentado por Vladimir Dzavik, Toronto, Canadá.*

**Introducción y objetivos.** El objetivo de este subestudio del ensayo OAT fue determinar si la apertura de una arteria persistentemente ocluida tras un infarcto agudo de miocardio (IAM) por medio de una intervención coronaria percutánea (ICP) en pacientes que han pasado la fase aguda del IAM aumenta la tasa de permeabilidad de la arteria y los índices de tamaño y función del ventrículo izquierdo a largo plazo.

**Métodos.** Desde mayo de 2000 hasta julio de 2005, 381 pacientes con oclusión de la arteria relacionada con un IAM ocurrido 3-28 días antes (mediana, 10 días) fueron aleatorizados para recibir ICP con implantación de *stent* o recibir solamente tratamiento médico óptimo. Se repitieron la coronariografía y la ventriculografía izquierda al año de la aleatorización ( $n = 332$ ; 87%). Los objetivos primarios del subestudio fueron la permeabilidad de la arteria relacionada con el infarcto y el cambio en la fracción de eyección. Entre los objetivos secundarios figuran los cambios en

los índices de volúmenes telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, y la motilidad parietal.

**Resultados.** La ICP tuvo éxito en el 92% de los casos. Un año después, el 83% de los pacientes del grupo de ICP frente al 25% de los pacientes con tratamiento médico tenían permeable la arteria relacionada con el infarto ( $p < 0,001$ ). La fracción de eyección aumentó de forma significativa en ambos grupos ( $p < 0,001$ ), sin que hubiera diferencias entre ellos (grupo de ICP,  $4,2 \pm 8,9$ ,  $n = 150$ , frente a grupo de tratamiento médico,  $3,5 \pm 8,2$ ,  $n = 136$ ;  $p = 0,47$ ). La mediana del cambio y el rango intercuartil en el índice de volumen telediastólico de ventrículo izquierdo fueron  $0,5$  ( $-9,3$  a  $5,0$ ) frente a  $1,0$  ( $-5,7$  a  $7,3$ )  $\text{ml/m}^2$  ( $p = 0,10$ ), mientras que la mediana de cambio en el volumen telediastólico de ventrículo izquierdo fue de  $3,25$  ( $-8,2$  a  $13,3$ ) frente a  $5,3$  ( $-4,6$  a  $23,2$ )  $\text{ml/m}^2$ ,  $p = 0,07$  en el grupo de IPC ( $n = 86$ ) frente al de tratamiento médico ( $n = 76$ ), respectivamente.

**Conclusiones.** La ICP con implantación de *stent* de la arteria relacionada con el IAM en la fase subaguda de éste fue efectiva para mantener la permeabilidad a largo plazo, pero no tuvo efecto en la fracción de eyección. Según estos resultados y de acuerdo con la ausencia de beneficio clínico en el estudio OAT, no se recomienda la práctica sistemática de ICP en pacientes con una oclusión persistente de la arteria relacionada con un IAM.

Este estudio ha sido publicado en forma de artículo completo<sup>4</sup>.

### Estudio PACCOCATH ISR (treatment of in-stent restenosis by paclitaxel coated PTCA balloons)

*Presentado por el Dr. Bruno Scheller, Saar, Alemania.*

**Introducción y objetivos.** El tratamiento de la reestenosis coronaria intra-*stent* se encuentra obstaculizado por la elevada incidencia de recurrencias de reestenosis intra-*stent*. Se evaluaron la eficacia y la seguridad de un balón liberador de paclitaxel en una población de pacientes con reestenosis de un *stent* previo mediante la comparación de este dispositivo con el balón convencional.

**Métodos.** Se incluyó a 52 pacientes con reestenosis intra-*stent* en un ensayo aleatorizado, doble ciego y multicéntrico para comparar los efectos de un catéter con balón recubierto de paclitaxel ( $3 \mu\text{g}$  por  $\text{m}^2$  de la superficie del balón) con los de un catéter con balón sin recubrir en la angioplastia coronaria. El criterio principal de valoración fue la pérdida luminal tardía determinada por angiografía cuantitativa. Los criterios secundarios de valoración fueron las tasas de reestenosis (variable binaria) y los acontecimientos adversos cardíacos graves.

**Resultados.** El 80% de los pacientes de los 2 grupos presentaba enfermedad multivazo. Con la angiografía cuantitativa no se observaron diferencias significativas en las mediciones basales. A los 6 meses, la arteriografía mostró que la pérdida luminal tardía media intrasegundo era de  $0,74 \pm 0,86$  mm en los pacientes del grupo en el que se usaron catéteres con balón convencional, frente a  $0,03 \pm 0,48$  mm en el grupo tratado con balón recubierto ( $p = 0,002$ ). Diez de los 23 pacientes (43%) del grupo en el que se utilizó balón no recubierto presentaron reestenosis, en comparación con uno de los 22 pacientes (5%) del grupo tratado con balón recubierto de paclitaxel ( $p = 0,002$ ). A los 12 meses, la tasa de acontecimientos adversos cardíacos graves era del 31% en el grupo tratado con balón no recubierto y del 4% en el grupo con balón recubierto ( $p = 0,01$ ). Esta diferencia se debió fundamentalmente a la necesidad de revascularización de la lesión diana en 6 pacientes del grupo en el que se usó balón convencional ( $p = 0,02$ ).

**Conclusión.** El tratamiento de la reestenosis coronaria intra-*stent* con catéteres balón recubiertos de paclitaxel redujo de forma significativa la incidencia de reestenosis. Estos datos parecen indicar que, para la inhibición de la reestenosis mediante administración local de fármacos, pueden no ser necesarias la implantación de un *stent* y la liberación sostenida del fármaco en el lugar de la lesión.

Este estudio ha sido publicado en forma de artículo completo<sup>5</sup>.

## ARRITMIAS

### Estudio PABA-CHF. Estudio aleatorizado y controlado de comparación del aislamiento de venas pulmonares frente a la ablación del nódulo auriculoventricular y estimulación biventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva

*Presentado por Andrea Natale, Cleveland, Estados Unidos.*

**Introducción y objetivos.** El aislamiento de las venas pulmonares (AVP) es una técnica percutánea de radiofrecuencia que cada vez está siendo más utilizada para el tratamiento de la fibrilación auricular. La ablación del nódulo auriculoventricular (NAV) seguida de implante de un marcapasos de resincronización (ANAV-BiV) ha demostrado ser superior a la implantación de un marcapasos convencional con estimulación derecha pura para el tratamiento de la fibrilación auricular.

**Métodos.** Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, con pacientes que presentan fibrilación auricular sintomática, refractaria al tratamiento con fármacos y sujetos con fracción de eyección  $\leq 40\%$



y una clase funcional de la NYHA I a III. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir AVP o ANAV-BiV, y los pacientes en el grupo AVP que persistían en fibrilación auricular a los 3 meses recibieron un segundo procedimiento de AVP. Todos los pacientes rellenaron el cuestionario Minnesota Living with Heart Failure (MLWHF) y un test de 6 min. El período de seguimiento fue de 6 meses con control de los episodios sintomáticos y asintomáticos de recurrencia de fibrilación auricular.

**Resultados.** En 35 pacientes recibieron AVP y 36, ANAV-BiV, y no se perdió a ninguno durante el seguimiento. No se observaron diferencias basales entre los 2 grupos. El estudio alcanzó sus objetivos primarios a favor del tratamiento con AVP frente al grupo ANAV-BiV, en lo referente a la puntuación del cuestionario MLWHF a los 6 meses (61 frente a 79;  $p < 0,0001$ ). Además, las distancias recorridas a los 6 min también fueron superiores (345 frente a 301 m;  $p = 0,0002$ ) así como la fracción de eyección (el 35 frente al 29%;  $p < 0,0001$ ). También se observó una mejoría en la fibrilación auricular proxística, persistente y permanente en el grupo AVP comparado con el ANAV-BiV (el 94 frente al 6%;  $p < 0,0001$ ). El tamaño de la aurícula en el grupo tratado con AVP fue menor que en el grupo de ANAV-BiV (4,5 frente a 4,8 cm;  $p = 0,003$ ). No se observaron complicaciones (incluidas estenosis de las venas pulmonares) en ninguno de los 2 grupos, y la incidencia de complicaciones menores también fue similar en ambos grupos.

**Conclusiones.** En los pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan fibrilación auricular, el AVP produce una mayor reducción de la FA, así como una mejoría en la calidad de vida, en los resultados del test de los 6 min y en los parámetros ecocardiográficos en comparación con la ANAV-BiV, y se evita la dependencia del dispositivo. Este estudio apoya la utilización de la AVP en pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan fibrilación auricular refractaria a fármacos.

### Estudio ABCD (Alternans before cardioverter defibrillator)

*Presentado por Ottaviano Costantini, Cleveland, Estados Unidos.*

**Introducción y objetivos.** Aunque los desfibriladores automáticos implantables (DAI) han demostrado ser eficaces para prevenir la mortalidad debida a arritmias ventriculares graves, los criterios de selección de candidatos para recibir este tratamiento de alto coste son todavía imprecisos. De hecho, un elevado porcentaje de los pacientes tratados actualmente con un DAI nunca presenta eventos arrítmicos. El objetivo de este estudio fue comparar la capacidad de 2 estrategias para predecir taquiarritmias ventriculares en pacientes con miocardiopatía isquémica: en el primer método, el tratamiento de los pacientes fue dirigido según la alterancia de la onda T medida en microvoltios (AOT), y

en el grupo de comparación, el tratamiento fue dirigido según el estudio electrofisiológico (EEF).

**Método.** Se incluyó a pacientes con cardiopatía isquémica, fracción de eyección  $\leq 40\%$  y taquicardia ventricular no sostenida documentada. En todos los pacientes se realizaron AOT y EEF con un intervalo inferior a 28 días. Se implantó un DAI a los pacientes que presentaron resultado positivo (indicativo de riesgo de arritmias ventriculares) en cualquiera de las 2 pruebas. En los pacientes con resultado negativo en ambas pruebas, se aconsejó la implantación de un DAI, que no era obligatoria. En los pacientes con resultado indeterminado en la AOT y positivo en el EEF, el resultado se consideró positivo.

**Resultados.** Se incluyó a 566 pacientes con una fracción de eyección basal media del 28%. Un 51% estaba en clase II de la NYHA, un 30% en clase I, y un 19% en clase III. El EEF fue positivo en un 39% de los pacientes y negativo en un 61%. El AOT fue positivo en el 46%, negativo en el 29% e indeterminado en el 25%.

Los valores predictivos positivos de ambos métodos fueron similares (el 11% para el EEF y el 9% para la AOT;  $p = \text{NS}$ ), al igual que los valores predictivos negativos (el 96 frente al 95%, respectivamente;  $p = \text{NS}$ ). La tasa de eventos arrítmicos fue del 7% en el primer año de seguimiento y del 13% a los 2 años. La tasa más elevada correspondió al grupo con EEF y AOT positivos (12,6%) y la más baja a los pacientes con ambas pruebas negativas (2,3%), mientras que el resto presentó valores intermedios: el 7,5% en los pacientes con EEF positivo y AOT negativo, y el 5,0% en los que presentaron AOT positivo y EEF negativo. En un análisis que consideró el momento de aparición de los eventos, el EEF era predictor de éstos a partir de los 9 meses de seguimiento, pero no antes, mientras que la AOT predijo los eventos en la fase más temprana, pero sólo hasta 12 meses de seguimiento.

**Conclusiones.** En los pacientes con miocardiopatía isquémica sin historia de arritmias ventriculares sostenidas, el uso de un procedimiento no invasivo, como es la AOT, mostró una capacidad predictiva de eventos arrítmicos similar a la del EEF. La información combinada de ambas pruebas fue superior a la de cada una por separado; los pacientes con resultado positivo en ambas pruebas presentaron el máximo riesgo, mientras que los que tenían ambos resultados negativos presentaban el riesgo más bajo.

## INSUFICIENCIA CARDIACA

### Estudio IMPROVE-CHF

*Presentado por Gordon Moe, Toronto, Canadá.*

**Introducción y objetivos.** El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto, en cuanto al tratamiento clí-

nico y los costes, de la determinación del valor del valor de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) en los pacientes que acuden a un servicio de urgencias con disnea y sospecha de insuficiencia cardiaca descompensada (ICD).

**Métodos.** Se obtuvieron muestras para determinación de NT-proBNP en todos los pacientes incluidos en el estudio, al mismo tiempo que el médico del servicio de urgencias realizaba un diagnóstico clínico. Tras ello, los pacientes eran aleatorizados para recibir los cuidados habituales con desconocimiento de los valores de NT-proBNP por parte del médico responsable o ser tratados tras informar al médico del valor de NT-proBNP. En los pacientes ingresados en el hospital se realizó una segunda determinación de los valores de NT-proBNP a las 72 h.

**Resultados.** Se aleatorizó a 501 pacientes (254 al grupo de tratamiento clínico habitual y 247 al grupo de tratamiento con conocimiento de las concentraciones de NT-proBNP). Un 55% de los pacientes presentaba disnea de reposo, un 37% tenía historia de insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda, un 32% tenía antecedente de infarto de miocardio, un 27% diabetes, un 36% neumopatía crónica obstructiva y un 16% accidente cerebrovascular. El diagnóstico final fue de insuficiencia cardiaca en 227 pacientes (45%).

La adición del conocimiento del valor de NT-proBNP a la evaluación clínica inicial supuso una mayor precisión en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en comparación con el diagnóstico clínico del médico de urgencias (estadístico C, 0,904 frente a 0,834;  $p < 0,001$ ). El uso del NT-proBNP como único criterio diagnóstico mostró un valor del estadístico C de 0,855. El valor mediano de NT-proBNP fue significativamente mayor en los pacientes con diagnóstico final de ICD que en los que tenían otros diagnósticos (3.717 frente a 340 pg/ml;  $p < 0,001$ ). La duración de la estancia media en los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento guiado por NT-proBNP fue más corta (mediana, 5,6 frente a 6,3 h;  $p = 0,038$ ). No hubo diferencia en el porcentaje de pacientes hospitalizados (el 57 frente al 58%), la estancia hospitalaria mediana (6 frente a 7 días) o el porcentaje de pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos (el 8,5 frente al 9,9%) entre los pacientes con tratamiento guiado por los valores de NT-proBNP y los que recibieron tratamiento convencional, respectivamente. Tampoco hubo diferencias en la mortalidad a 60 días (el 5,6 frente al 4,4%;  $p = 0,59$ ).

La mediana de coste sanitario total al cabo de 60 días fue significativamente menor en los pacientes aleatorizados a tratamiento guiado por NT-proBNP (6.310 frente a 7.405 dólares canadienses;  $p = 0,017$ ). La mediana de coste de la visita inicial al servicio de urgencias, incluido el coste de la determinación de NT-proBNP, no fue diferente (2.196 dólares canadienses

en el grupo de tratamiento guiado por NT-proBNP frente a 2.387 en el de tratamiento convencional;  $p = 0,11$ ).

**Conclusiones.** En los pacientes que acuden por disnea y sospecha de ICD a un servicio de urgencias, la determinación de los valores de NT-proBNP se asoció con una mayor precisión en el diagnóstico de la ICD, un menor tiempo de estancia en el servicio de urgencias y una reducción de los costes de la atención sanitaria en los primeros 60 días. No se observó reducción de la mortalidad, ni tampoco del porcentaje de pacientes ingresados o la duración de la estancia hospitalaria de éstos.

### Estudios SALT 1 y 2 (Study of Ascending Levels of Tolvaptan in hiponatremia)

*Presentado por el Dr. Robert W. Schrier, Denver, Estados Unidos.*

**Introducción y objetivos.** La presencia de hiponatremia (concentración sérica de sodio  $< 135$  mmol/l) constituye un factor predictor de mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y cirrosis. En la actualidad, el tratamiento para la hiponatremia aguda o crónica suele ser ineficaz y mal tolerado. Se estudió si el tolvaptán, un antagonista de los receptores de la vasopresina  $V_2$  activo por vía oral que potencia la eliminación de agua libre –sin pérdida de electrolitos–, podía resultar beneficioso en la hiponatremia.

**Métodos.** En 2 ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo se evaluó la eficacia del tolvaptán en los pacientes con hiponatremia normovolémica o hipervolémica. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir por vía oral un placebo (223 pacientes) o tolvaptán (225) en dosis de 15 mg al día. La dosis de tolvaptán se aumentaba a 30 mg diarios y posteriormente a 60 mg diarios si era preciso, en función de las concentraciones séricas de sodio. Los dos criterios principales de valoración para todos los pacientes fueron la variación en el promedio diario del área bajo la curva para la concentración sérica de sodio entre la situación basal y el día 4, y la variación entre la situación basal y el día 30.

**Resultados.** Las concentraciones séricas de sodio aumentaron más en el grupo tratado con tolvaptán que en el que recibió el placebo durante los 4 primeros días ( $p < 0,001$ ) y después de los 30 días completos de tratamiento ( $p < 0,001$ ). La situación de los pacientes con hiponatremia leve o marcada mejoró ( $p < 0,001$  para todas las comparaciones). Durante la semana posterior a la suspensión del tolvaptán en el día 30, la hiponatremia reapareció. Los efectos secundarios asociados con el tolvaptán fueron polidipsia, sequedad de boca y poliuria. Un análisis programado que combinaba los 2 ensayos mostró una mejoría significativa en el día 30 con respecto a la situación basal en el grupo tratado

con tolvaptán, según las puntuaciones del componente mental en el Medical Outcomes Study 12 item Short Form General Health Survey (formulario breve de 12 elementos del estudio sobre resultados médicos de la encuesta general de salud).

**Conclusiones.** En los pacientes con hiponatremia normovolémica o hipervolémica, el tolvaptán, un antagonista selectivo de la vasopresina  $V_2$  que se administra por vía oral, fue eficaz para aumentar las concentraciones séricas de sodio en el día 4 y el día 30.

Este estudio ha sido publicado en forma de artículo completo<sup>6</sup>.

## ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

### Ensayo de fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo del VLTS-934 en sujetos con claudicación intermitente secundaria a enfermedad vascular periférica

*Presentado por Paul M. Grossman, Ann Arbor, Estados Unidos.*

La poloxamer-188 (VLTS-934) es un surfactante copolímero de bloqueo no iónico que se adhiere a las superficies hidrofóbicas que se generan cuando hay daño celular. La unión del copolímero permite restaurar la hidratación normal de la superficie celular. El VLTS-934 ha sido previamente evaluado como tratamiento para la claudicación intermitente en un estudio reciente en el que se ha comparado la transferencia génica de Del-1 con poloxamer-188. En este estudio previo, un efecto sorprendente fue que los pacientes tratados con VLTS-934 mostraron un aumento del 34% en el tiempo máximo de deambulación y del 0,048 en el índice tobillo-brazo a los 90 días en comparación con los valores basales. La hipótesis del presente estudio fue que el VLTS-934 podría aumentar el tiempo máximo de deambulación en comparación con el suero salino de control en pacientes con claudicación intermitente severa debida a la enfermedad vascular periférica.

**Métodos.** Pacientes con claudicación intermitente bilateral debida a enfermedad vascular periférica infrainguinal y un tiempo máximo de deambulación entre 2 y 10 min fueron incluidos en el estudio y aleatorizados (1:1) a recibir VLTS-934 (84 ml, equivalente a un total de 420 mg de poloxamer 188) o placebo (84 ml de salino), que se utilizó en forma de 21 dosis administradas como inyección intramuscular bilateral en los miembros inferiores, todas ellas en el mismo día, y cada una de ellas de 2 ml. Además de la tolerabilidad y

la seguridad, el objetivo primario de eficacia fue el cambio en la distancia máxima recorrida a los 90 días tras la inclusión en el estudio. Los objetivos secundarios fueron los cambios a los 90 días en el índice tobillo-brazo, la capacidad total de trabajo y el Cuestionario de Limitación a la Deambulación.

**Resultados.** Se incluyó y aleatorizó a un total de 157 pacientes. La edad media fue de  $65,5 \pm 7,7$  años, el 76% era varón, el 85% caucásico, el 38% diabético, el 31% fumador activo y el 55% ex fumador. Para el objetivo primario del tiempo máximo de deambulación, éste pasó de  $5,1 \pm 3,2$  a  $6,2 \pm 3,7$  min a los 90 días en el grupo de fármaco activo frente al cambio de  $5,0 \pm 2,2$  a  $6,1 \pm 3,3$  min en el grupo placebo ( $p = 0,06$ ). El índice tobillo-brazo en el grupo tratado pasó a los 90 días de  $0,65 \pm 0,18$  a  $0,71 \pm 0,24$ , y de  $0,71 \pm 0,24$  a  $0,70 \pm 0,2$  en el grupo placebo ( $p = 0,08$ ). De la misma forma, no se observaron diferencias significativas en los demás objetivos secundarios entre el grupo tratado y el grupo placebo. La incidencia de efectos secundarios graves fue similar entre ambos grupos.

**Conclusiones.** El VLTS-934 no mejoró la claudicación intermitente en pacientes con enfermedad vascular periférica en comparación con la administración de suero salino de control. La uniformidad de los resultados en los 2 grupos parece indicar un importante efecto placebo en los pacientes con claudicación intermitente y enfermedad vascular periférica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006;368:1771-81.
2. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB jr, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2572-81.
3. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:2395-407.
4. Dzavik V, Buller CE, Lamas GA, Rankin JM, Mancini GB, Cantor WJ, et al. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 trial. *Circulation*. 2006;114:2449-57.
5. Scheller B, Ehrlein C, Boscsch W, Rutsh W, Haghi D, Dietz U, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med*. 2006;355:2113-24.
6. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin  $V_2$ -receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355:2099-112.