

Artículo especial

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)

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.

^bEditora Jefe. REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 30 de diciembre de 2010

INTRODUCCIÓN

En consonancia con su política de difusión de la información científica a la comunidad cardiológica¹⁻⁹, REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA presenta una selección de los ensayos clínicos más relevantes presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la American Heart Association (Chicago, Estados Unidos, 13-17 de noviembre de 2010) y en concreto, las denominadas sesiones «Late Breaking Clinical Trials».

De cada estudio destacado, se muestra un resumen en el que se reseñan brevemente sus objetivos, métodos y resultados, de acuerdo con lo allí expuesto en forma oral o, en su caso, de lo publicado simultáneamente 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 debe ser interpretada como preliminar.

SUMARIO POR TEMAS

Insuficiencia cardiaca

Ensayo RAFT: Tratamiento de resincronización cardiaca para la insuficiencia cardiaca leve-moderada.

Ensayo EMPHASIS: Eplerenona en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica y síntomas leves.

Ensayo ADVANCE: Evaluación del dispositivo de asistencia ventricular izquierda HVAD HeartWare® en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca avanzada.

Ensayo ASCEND-HF: Estudio de la efectividad clínica de la nesiritida en la insuficiencia cardiaca descompensada.

Ensayo SMART-AV: Ensayo aleatorizado que compara la programación del retraso auriculoventricular en el tratamiento de resincronización cardiaca: parámetros ecocardiográficos frente a algoritmos automáticos.

Prevención

Ensayo DEFINE: Seguridad del anacetrapib en pacientes con enfermedad coronaria o riesgo elevado de padecerla.

Ensayo ASCOT: Determinación de la proteína C reactiva en situación basal y durante el tratamiento como factor predictivo independiente de pronóstico cardiovascular.

Resultados del primer ensayo clínico de un agente oral inductor de la síntesis de Apo A1: un nuevo enfoque para elevar las HDL y modificar el riesgo cardiovascular.

Arritmias

Ensayo ROCKET AF: Prevención del ictus mediante el empleo del inhibidor de factor Xa directo administrado por vía oral rivaroxabán, en comparación con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Eficacia y seguridad de los ácidos grasos omega-3 en la prevención de la fibrilación auricular sintomática recurrente.

Cardiología intervencionista

Ensayo CLOSURE I: Ensayo controlado, prospectivo, multicéntrico y aleatorizado para evaluar la seguridad y la eficacia del sistema de obturación septal STARFlex® en comparación con el tratamiento médico en pacientes con un ictus o un accidente isquémico transitorio debidos a presunta embolia paradójica a través de un foramen oval permeable.

Resultados del ensayo GRAVITAS: Clopidogrel en dosis estándar frente a dosis altas según las pruebas de la función plaquetaria tras la intervención coronaria percutánea.

Ensayo BASKET PROVE: Muerte cardiaca e infarto de miocardio de presentación tardía asociados a trombosis de *stent* en la angioplastia coronaria de vasos grandes tras el empleo de *stents* liberadores de fármacos de primera o segunda generación, en comparación con los *stents* metálicos no recubiertos.

Hipertensión

Ensayo Symplicity HTN-2: Ensayo clínico internacional, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado de la denervación simpática

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

Full English text available from: www.revespcardiol.org

renal selectiva endovascular para el tratamiento de la hipertensión.

Miscelánea

Ensayo TAMARIS: Efecto de la terapia génica con el NV1FGF en la supervivencia de pacientes no amputados con isquemia crítica de la extremidad: ensayo de fase 3, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo.

Ensayo ACT: Ensayo multicéntrico y aleatorizado para evaluar la eficacia de la acetilcisteína en la prevención de episodios renales en pacientes sometidos a angiografía coronaria y vascular.

INSUFICIENCIA CARDIACA

Ensayo RAFT: Tratamiento de resincronización cardiaca para la insuficiencia cardiaca leve-moderada¹⁰

Presentado por Anthony S. Tang, Ottawa, Ontario, Canadá.

Antecedentes. El tratamiento de resincronización cardiaca (TRC) aporta un beneficio a los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda y complejo QRS ancho. La mayor parte de esos pacientes son candidatos al uso de un desfibrilador automático implantable (DAI). El objetivo del estudio fue evaluar si la adición de TRC a un DAI y tratamiento médico óptimo podía reducir la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

Métodos. Se estudió a pacientes con insuficiencia cardiaca de clase II o III de la New York Heart Association (NYHA), fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 30\%$ y una duración del QRS intrínseco ≥ 120 ms o una duración del QRS con marcapasos ≥ 200 ms, a los que se asignó aleatoriamente a un tratamiento con un DAI solo o con un DAI más TRC. El objetivo primario del estudio fue la muerte por cualquier causa o la hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Resultados. Se efectuó un seguimiento de un total de 1.798 pacientes (media, 40 meses). Se produjeron episodios de la variable de valoración primaria en 297 de 894 pacientes (33,2%) en el grupo de DAI+TRC y en 364 de 904 pacientes (40,3%) en el grupo de DAI (razón de riesgos [HR] para el grupo de DAI+TRC = 0,75; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,64-0,87; $p < 0,001$). En el grupo de DAI+TRC, fallecieron 186 pacientes, en comparación con 236 en el grupo de DAI (HR = 0,75; IC del 95%, 0,62-0,91; $p = 0,003$), y 174 pacientes fueron hospitalizados por insuficiencia cardiaca, en comparación con 236 en el grupo de DAI (HR = 0,68; IC del 95%, 0,56-0,83; $p < 0,001$). Sin embargo, a los 30 días de la implantación del dispositivo, se habían producido acontecimientos adversos en 124 pacientes del grupo de DAI+TRC, en comparación con 58 del grupo de DAI ($p < 0,001$).

Conclusiones. En pacientes con insuficiencia cardiaca de clase II o III de la NYHA, complejo QRS ancho y disfunción ventricular izquierda sistólica, la adición del TRC a un DAI redujo las tasas de mortalidad y de hospitalización por insuficiencia cardiaca. Esta mejora se acompañó de una mayor frecuencia de acontecimientos adversos.

Ensayo EMPHASIS: Eplerenona en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica y síntomas leves¹¹

Presentado por Faiez Zannad, Nancy, Francia.

Antecedentes. Los antagonistas de los mineralocorticoides mejoran la supervivencia en los pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica grave crónica o con insuficiencia cardiaca tras un infarto de miocardio. Evaluamos los efectos de la administración de eplerenona en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica crónica y síntomas leves.

Métodos. En este ensayo aleatorizado y doble ciego, a un total de 2.737 pacientes con insuficiencia cardiaca de la clase II de la NYHA y fracción de eyección $\leq 35\%$ se les asignó aleatoriamente la admi-

nistración de eplerenona (dosis de hasta 50 mg diarios) o placebo, además del tratamiento recomendado. El objetivo primario del estudio fue la combinación de la muerte por causas cardiovasculares y la hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Resultados. El ensayo se interrumpió prematuramente, en aplicación de las reglas de detención preespecificadas, tras una mediana de seguimiento de 21 meses. Se produjeron episodios de la variable de valoración primaria en el 18,3% de los pacientes del grupo de eplerenona, en comparación con el 25,9% de los del grupo placebo (HR = 0,63; IC del 95%, 0,54-0,74; $p < 0,001$). Fallecieron el 12,5% de los pacientes tratados con eplerenona y el 15,5% de los tratados con placebo (HR = 0,76; IC del 95%, 0,62-0,93; $p = 0,008$); el 10,8 y el 13,5%, respectivamente, fallecieron por causas cardiovasculares (HR = 0,76; IC del 95%, 0,61-0,94; $p = 0,01$). Las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y por cualquiera causa también se redujeron con eplerenona. Se produjo una concentración sérica de potasio $> 5,5$ mmol/l en el 11,8% de los pacientes del grupo de eplerenona grupo y en el 7,2% de los del grupo placebo ($p < 0,001$).

Conclusiones. En comparación con placebo, eplerenona redujo tanto el riesgo de muerte como el riesgo de hospitalización en los pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica y síntomas leves.

Ensayo ADVANCE: Evaluación del dispositivo de asistencia ventricular izquierda HVAD HeartWare® en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca avanzada¹²

Presentado por Keith D. Aaronson, Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos.

Antecedentes. Con los dispositivos de asistencia ventricular se han demostrado mejoras en las bombas de flujo continuo que utilizan tecnología de flujo axial, en comparación con los diseños pulsátiles más antiguos. El HVAD HeartWare es una bomba de flujo centrífugo pequeña y duradera que se implanta directamente en el vértice ventricular izquierdo. El patrón de flujo centrífugo, su menor tamaño y que no requiere espacio pueden aportar una mejora de los resultados clínicos. El objetivo del estudio fue presentar los resultados de ADVANCE, un ensayo multicéntrico y prospectivo en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada que están en lista de espera para trasplante y en los que ha fracasado el tratamiento médico.

Métodos. La hipótesis del estudio es que la variable de valoración combinada primaria, es decir, el porcentaje de pacientes con vida, trasplantados o explantados para la recuperación y sin sustitución del dispositivo a los 180 días, no será inferior a la de los pacientes de un grupo de control contemporáneo en los que se aplique un puente para el trasplante (BTT) con el empleo de los dispositivos de asistencia ventricular izquierda actualmente comercializados y que están incluidos en el registro INTERMACS. Con un margen de no inferioridad del 15%, el diseño del ensayo y los tamaños muestrales proporcionan una potencia estadística $> 90\%$ para poner a prueba la hipótesis principal con un nivel de significación estadística de 0,05 unilateral.

Resultados. En 30 centros se trató a un total de 140 adultos (el 28% mujeres y el 72% varones; el 43% de causa isquémica) en lista de espera para trasplante, con un estado UNOS 1A o 1B y con SC $\geq 1,2$ cm con dispositivos HVAD como medio de BTT. Sus características basales fueron (media \pm desviación estándar): edad, 53,5 \pm 10,3 (22-70) años; SC, 2,1 \pm 0,3 m²; fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), 17,9 \pm 7%; IC, 2 \pm 0,7 l/min/m²; presión arterial (PA) media, 76,6 \pm 12,6 mmHg; PCW, 22,3 \pm 8,8 mmHg; PA sistólica, 51,1 \pm 15,5 mmHg. Más del 85% de los pacientes seguían tratamiento con uno o varios fármacos inotrópicos intravenosos y en el 25% se utilizaba un apoyo de bomba de balón intraaórtico en el momento de la implantación del HVAD.

Conclusiones. Se comparan los resultados de la variable de valoración primaria y de la supervivencia en los pacientes tratados con HVAD y los pacientes de un grupo de control contemporáneo procedente del INTERMACS. Se revisarán también los acontecimientos adversos, los tiempos operatorios y las necesidades de transfusión.

Además, se presentarán datos de calidad de vida y resultados funcionales en los pacientes con HVAD. Dado que se trata del primer ensayo fundamental con fines de registro en la FDA que incorpora una comparación con pacientes de control procedentes del registro INTERMACS patrocinado por los National Institutes of Health, el diseño novedoso del ADVANCE aporta un modelo para el estudio de futuros dispositivos.

Ensayo ASCEND-HF: Estudio de la efectividad clínica de la nesiritida en la insuficiencia cardiaca descompensada¹³

Presentado por Adrian F Hernandez, Durham, NC, Estados Unidos.

Antecedentes. La nesiritida es una formulación intravenosa recombinante del péptido natriurético tipo B humano que mejora la disnea y reduce las presiones de llenado intracardiacas en un plazo de 3 h tras su administración a pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada aguda (ICDA). Sin embargo, no se conoce el efecto de la nesiritida en la disnea a las 6 o a las 24 h. Además, no disponemos de ensayos con variables de valoración clínicas que aporten una estimación fiable del efecto de la nesiritida en morbilidad y mortalidad.

Métodos. En un ensayo clínico prospectivo, a doble ciego y aleatorizado, se estudió a pacientes con ICDA en las 24 h siguientes a la hospitalización, asignándoles aleatoriamente la administración de nesiritida intravenosa o un placebo durante un periodo de entre 24 h y 7 días. Las dos variables de valoración primarias fueron la valoración de la disnea aguda a las 6 o las 24 horas y la muerte o rehospitalización por insuficiencia cardiaca en un plazo de 30 días.

Resultados. El reclutamiento de pacientes finalizó en agosto de 2010 con la cifra preespecificada de más de 7.000 participantes en aproximadamente 400 centros de todo el mundo. Las características basales actuales muestran que la mediana de edad fue de 68 [intervalo intercuartílico, 57-77] años, con un 34% de mujeres. Los antecedentes de cardiopatía isquémica estuvieron presentes en el 60% de los casos y la mediana de la fracción de eyección fue del 30% [20%-37%], con un 22% de los casos con FEVI > 40%. El tratamiento previo a la aleatorización incluía diuréticos de asa en el 95,3% de los pacientes, fármacos inotrópicos en el 4,4% y vasodilatadores en el 14,8%. Se utilizó un bolo de nesiritida en el 61,3% de los pacientes y la mediana de duración de la infusión del fármaco en estudio fue de 42,2 [24,1-48,6] h. La última visita de seguimiento a los 30 días tuvo lugar en septiembre de 2010.

Conclusiones. Los datos del ensayo ASCEND-HF permitirán evaluar si la nesiritida mejora de forma segura la disnea aguda a las 6 o las 24 h, así como la mortalidad por todas las causas y la rehospitalización por insuficiencia cardiaca en un plazo de 30 días.

Ensayo SMART-AV: Ensayo aleatorizado que compara la programación del retraso auriculoventricular en el tratamiento de resincronización cardiaca: parámetros ecocardiográficos frente a algoritmos automáticos¹⁴

Presentado por Kenneth A. Ellenbogen, Richmond, AV, Estados Unidos.

Antecedentes. Diversos estudios de pequeño tamaño muestral y no aleatorizados indican que la optimización del intervalo auriculoventricular (AV) puede mejorar la respuesta al tratamiento de TRC. No existen ensayos prospectivos y aleatorizados amplios que comparen los resultados clínicos y ecocardiográficos tras la optimización del intervalo AV. Aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con un dispositivo de TRC obtiene un efecto beneficioso limitado en cuanto a los síntomas de insuficiencia cardiaca o una reversión del remodelado del ventrículo izquierdo (VI). Una variable que puede influir en la respuesta al tratamiento de resincronización cardiaca es el retraso AV programado. El ensayo de optimización AV determina mediante el SmartDelay en comparación con otros métodos de retraso AV utilizados en el tratamiento de resincronización cardiaca

(ensayo SMART-AV) asignó aleatoriamente a los pacientes un retraso AV empírico fijo (120 ms), un retraso AV optimizado ecocardiográficamente o un retraso AV optimizado mediante el SmartDelay, un algoritmo basado en electrogramas.

Métodos. Se trató a un total de 1.014 pacientes (el 68% varones; media de edad, 66 ± 11; media de FEVI, 25% ± 7%) que cumplían los criterios de inclusión con una TRC con desfibrilador, y se incluyó a 980 de ellos a una asignación aleatoria en una proporción 1:1:1. En todos los pacientes se utilizó una programación (DDD-60 o DDDR-60) y se efectuó una evaluación tras el implante a los 3 y a los 6 meses. La variable de valoración primaria fue el volumen telesistólico del VI. Las variables de valoración secundarias fueron la clase de la NYHA, la puntuación de calidad de vida, la distancia recorrida en 6 min, el volumen telediastólico del VI y la FEVI.

Resultados. Las medianas [intervalo intercuartílico] del cambio en el volumen telesistólicos ventricular izquierdo a los 6 meses en los grupos de SmartDelay, ecocardiografía y retraso fijo fueron de -21 [-45-6], -19 [-45-6] y -15 [-41-6] ml, respectivamente. Se observó ausencia de diferencia en la mejora del volumen telesistólico del VI a los 6 meses entre los grupos de SmartDelay y ecocardiografía (p = 0,52), así como entre los grupos de SmartDelay y retraso fijo (p = 0,66). Las variables de valoración secundarias, tanto estructurales (volumen telediastólico del VI y FEVI) como funcionales (distancia recorrida en 6 min, calidad de vida y clase de la NYHA), no presentaron diferencias significativas entre los grupos.

Conclusiones. Ni el SmartDelay ni la ecocardiografía fueron superiores a un retraso AV fijo de 120 ms. El empleo sistemático de las técnicas de optimización AV evaluadas en este ensayo no está justificado. Sin embargo, estos datos no descartan la posible utilidad en algunos pacientes seleccionados que no responden al tratamiento de resincronización cardiaca.

PREVENCIÓN

Ensayo DEFINE: Seguridad del anacetrapib en pacientes con enfermedad coronaria o riesgo elevado de padecerla¹⁵

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

Antecedentes. Anacetrapib es un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol que eleva el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y reduce el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

Métodos. Ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y el perfil de seguridad de anacetrapib en pacientes con enfermedad coronaria o con un riesgo elevado de padecerla. A los pacientes elegibles que estaban tomando una estatina y presentaban concentración de cLDL compatible con lo recomendado en las guías se los incluyó en la asignación aleatoria al tratamiento con 100 mg/día de anacetrapib o placebo durante 18 meses. Las variables de valoración primarias fueron el porcentaje de cambio respecto al valor basal de cLDL a las 24 semanas (las cifras de cHDL fue una variable de valoración secundaria) y el perfil de seguridad y los efectos secundarios de anacetrapib hasta las 76 semanas. Se realizó una adjudicación prospectiva de los episodios cardiovasculares y los fallecimientos.

Resultados. Se incluyó en la asignación aleatoria a un total de 1.623 pacientes. Al llegar a las 24 semanas, el cLDL se había reducido de 81 mg/dl (2,1 mmol/l) a 45 mg/dl (1,2 mmol/l) en el grupo de anacetrapib, en comparación con la reducción de 82 mg/dl (2,1 mmol/l) a 77 mg/dl (2 mmol/l) en el grupo placebo (p < 0,001), lo cual supone una disminución del 39,8% con anacetrapib, por encima de la observada con placebo. Además, el cHDL había aumentado de 41 mg/dl (1 mmol/l) a 101 mg/dl (2,6 mmol/l) en el grupo de anacetrapib, en comparación con el aumento de 40 mg/dl (1 mmol/l) a 46 mg/dl (1,2 mmol/l) en el grupo placebo (p < 0,001), lo cual supone un aumento

del 138,1% con anacetrapib, por encima del observado con placebo. A lo largo de 76 semanas, no se observaron cambios de la presión arterial, los electrolitos o la aldosterona con anacetrapib en comparación con placebo. Se produjeron eventos cardiovasculares adjudicados según un protocolo preespecificado en 16 pacientes tratados con anacetrapib (2%) y 21 pacientes (2,6%) tratados con placebo ($p = 0,4$). El análisis bayesiano preespecificado indicó que esta distribución de eventos proporcionaba una probabilidad predictiva (confianza) del 94% en cuanto a que el anacetrapib no se asociaría a un aumento del 25% en la frecuencia de eventos cardiovasculares, como se ha observado con torcetrapib.

Conclusiones. El tratamiento con anacetrapib tuvo un claro efecto en el cLDL y el cHDL, presentó un perfil de efectos secundarios aceptable y dentro de los límites que impone la potencia estadística de este estudio. No comportó los efectos cardiovasculares adversos observados con torcetrapib.

Ensayo ASCOT: Determinación de la proteína C reactiva en situación basal y durante el tratamiento como factor predictivo independiente de pronóstico cardiovascular¹⁶

Presentado por Peter S. Sever, Glasgow, Reino Unido.

Antecedentes. Se ha demostrado que la reducción de la proteína C reactiva (hsCRP) por la acción de las estatinas predice de manera independiente el pronóstico cardiovascular (CV). En un estudio de casos y controles anidado, hemos analizado la relación entre los biomarcadores determinados antes y durante el ensayo, la presión arterial y el tratamiento hipolipemiante y pronóstico CV.

Métodos. En Reino Unido e Irlanda, el ensayo ASCOT incluyó a 9.098 adultos hipertensos asignados aleatoriamente a un tratamiento basado en un antagonista del calcio o un bloqueador beta. Se aleatorizó también a un total de 4.853 pacientes con colesterol total $< 6,5$ mmol/l (250 mg/l) al tratamiento con atorvastatina o placebo. Durante un período de 5,5 años, se igualó a 485 casos CV (enfermedad coronaria mortal, IM no mortal, revascularización coronaria, ictus mortal o no mortal) por edad y sexo con 1.367 controles. Se utilizaron modelos de regresión logística condicional para evaluar la asociación entre los episodios CV y el cLDL y la hsCRP.

Resultados. Los valores basales de cLDL y hsCRP presentaban una correlación significativa ($r = 0,11$; $p < 0,0001$) y predecían los eventos CV (*odds ratio* [OR] = 1,31; IC del 95%, 1,1-1,56; $p < 0,002$; y OR = 1,19; IC del 95%, 1,05-1,34; $p < 0,006$, respectivamente; ambas OR expresadas con transformación logarítmica). Sin embargo, la inclusión de la hsCRP en el modelo del riesgo de Framingham sólo mejoró mínimamente la predicción de los eventos CV. A los 6 meses, atorvastatina redujo el cLDL en un 40,3% y la mediana de la hsCRP en un 27,4%. En los pacientes asignados aleatoriamente a atorvastatina durante el ensayo, un valor de cLDL menor que la mediana (2,1 mmol/l) a los 6 meses se asociaba a una reducción altamente significativa de los eventos CV (OR = 0,41; IC del 95%, 0,22-0,75; $p < 0,004$) en comparación con lo observado en los pacientes con un valor de cLDL \geq mediana, en un modelo con ajustes completos que incorporaba los demás factores de riesgo basales. En cambio, en los pacientes asignados aleatoriamente a atorvastatina, en el modelo con ajustes completos, un valor más bajo de hsCRP a los 6 meses no se asociaba con los eventos CV (OR = 0,86; IC del 95%, 0,49-1,51; $p = 0,6$) al comparar a los pacientes con un valor de hsCRP $<$ mediana (1,83 mg/l) con los pacientes con un valor \geq mediana. Por consiguiente, la adición del valor de hsCRP durante el tratamiento al del cLDL durante el tratamiento no mejoró la predicción de la eficacia de la estatina.

Conclusiones. Estos análisis no respaldan la hipótesis de que la hsCRP mejore de forma útil la predicción de los factores de riesgo ni que una reducción de la hsCRP asociada al tratamiento con estatinas sea un factor predictivo de carácter independiente en cuanto a los resultados CV.

Resultados del primer ensayo clínico de un agente oral inductor de la síntesis de Apo A1: un nuevo enfoque para elevar las HDL y modificar el riesgo cardiovascular¹⁷

Presentado por Stephen J. Nicholls, Cleveland, Ohio, Estados Unidos.

Antecedentes. Las HDL y el transporte inverso de colesterol continúan siendo de interés primordial en el desarrollo de nuevos tratamientos para la aterosclerosis. Aunque sigue sin estar claro cuál es el enfoque terapéutico óptimo para fomentar la funcionalidad de las HDL, existe un considerable consenso respecto a que la capacidad de aumentar la síntesis de su proteína principal, la apolipoproteína A1 (Apo A1) y constituye un enfoque muy prometedor. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad del primer fármaco oral que induce la síntesis de Apo A1 (RVX-208) en pacientes con enfermedad coronaria estable.

Métodos. Se llevó a cabo un ensayo controlado, a doble ciego y aleatorizado en pacientes con enfermedad coronaria estable en tratamiento con una dosis estable de estatinas durante un mínimo de 30 días, y se los trató durante 12 semanas con RVX-208 100 mg/día, 200 mg/día, 300 mg/día o placebo. Tamaño muestral: de los 360 pacientes examinados para su posible inclusión, se incluyó a 299 en la asignación aleatoria en 35 centros de Estados Unidos entre enero y febrero de 2010. La variable de valoración primaria es el porcentaje de cambio de los valores de Apo A1 en los pacientes tratados con RVX-208 en comparación con placebo. Otros objetivos adicionales son la caracterización de las relaciones de la dosis y el tiempo de respuesta para la Apo A1, los parámetros lipídicos principales y las subclases de HDL y la seguridad y tolerabilidad del RVX-208 durante las 12 semanas de tratamiento. Se estimó que serían necesarios 70 pacientes en cada grupo de tratamiento para disponer de una potencia del 80% en la detección de un aumento del 8% de la Apo A1 en comparación con placebo, suponiendo una desviación estándar del 15%.

Resultados. La mediana de aumento de los valores de Apo A1 respecto al valor basal a lo largo de los 3 meses del estudio fue del 0,9% en el grupo placebo, el 0,1% en los pacientes tratados con la dosis de 100 mg/día de RVX-208 ($p = 0,09$ en comparación con placebo), del 3,8% en los pacientes tratados con la dosis de 200 mg/día ($p = 0,1$ en comparación con placebo) y del 5,6% en los pacientes tratados con la dosis de 300 mg/día ($p = 0,06$ en comparación con placebo). Además, los pacientes del grupo de dosis de 200 mg y los del grupo de dosis de 300 mg presentaron un aumento del 6,3 y el 8,3%, respectivamente, en las cifras de cHDL, en comparación con la ausencia de cambios observada en el grupo placebo ($p < 0,05$ y $p < 0,01$). Los grupos de dosis de 200 mg y de 300 mg presentaron también un aumento significativo de las partículas de HDL grandes, del 20,2 y el 21,1% respectivamente ($p < 0,01$ y $p < 0,001$), así como aumentos significativos de las partículas de HDL a más grandes del 8 y el 8,8% respectivamente ($p < 0,05$ y $p < 0,05$).

Conclusiones. El último paciente recibió la dosis final del tratamiento en mayo de 2010. Los datos iniciales de eficacia y seguridad estarán disponibles durante el verano y estarán listos para una presentación completa poco después. Este estudio constituye la primera oportunidad de caracterizar la experiencia inicial con el tratamiento de inducción de la Apo A1 en pacientes con enfermedad coronaria tratados con estatinas.

ARRITMIAS

Ensayo ROCKET AF: Prevención del ictus mediante el empleo del inhibidor de factor Xa directo administrado por vía oral rivaroxabán, en comparación con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular¹⁸

Presentado por Kenneth Mahaffey, Durham, North Carolina, Estados Unidos

Antecedentes. La anticoagulación con warfarina previene el ictus isquémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular,

pero la necesidad de monitorización sistemática de la coagulación, los ajustes de dosis y el riesgo de hemorragia limitan su utilidad global. El rivaroxabán, un inhibidor de factor Xa directo y de administración oral, constituye un posible anticoagulante alternativo. El objetivo del estudio fue establecer la no inferioridad del rivaroxabán comparado con warfarina a dosis ajustadas, dentro de un margen de cociente de riesgos de 1,46, para la prevención del ictus y los episodios embólicos sistémicos.

Métodos. Se estudió a pacientes con FA y antecedentes de ictus o al menos dos factores de riesgo de ictus ($n = 14.269$), que fueron aleatorizados en 1.215 centros participantes de 45 países al tratamiento con rivaroxabán, 20 mg diarios, o warfarina a dosis ajustadas (objetivo de INR, 2,5; rango, 2-3) con un diseño doble ciego. La variable de valoración primaria de la eficacia fueron todos los ictus (isquémicos y hemorrágicos) y los episodios embólicos sistémicos. El análisis principal se basó en el establecimiento de la no inferioridad en la población de análisis por protocolo.

Resultados. Estos datos son preliminares, puesto que el seguimiento final y el cierre de la base de datos todavía están en curso. La mediana de edad de los pacientes era de 73 años; un 40% eran mujeres, un 63% presentaba insuficiencia cardiaca, un 90% tenía hipertensión, un 40% eran diabéticos y un 55% había tenido anteriormente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT). El riesgo intrínseco de ictus en los pacientes incluidos era elevado (un 90% tenía una puntuación CHADS2 > 3). Globalmente, el rivaroxabán fue no inferior a la warfarina en cuanto a la variable de valoración primaria, variable combinada de ictus y embolia fuera del sistema nervioso central (SNC); según lo observado, fue superior a la warfarina al analizar el riesgo de ictus y de embolia fuera del SNC en los pacientes que continuaron con el tratamiento a lo largo de los 40 meses que duró el ensayo. No fue superior a warfarina en el análisis más estricto realizado según el criterio de intención de tratar. Por lo que respecta a la hemorragia, las tasas de la variable de valoración combinada formada por hemorragia mayor y hemorragia no mayor clínicamente relevante fueron comparables en los grupos de tratamiento con rivaroxabán y con warfarina, con una frecuencia inferior de hemorragias mortales y hemorragias intracraneales en los pacientes tratados con el nuevo anticoagulante. Se produjeron hemorragias mayores en 395 pacientes, con una tasa de 3,6/100 años-paciente, del grupo de tratamiento con warfarina y en 386 pacientes (es decir, con una tasa de 3,45/100 años-paciente) tratados con rivaroxabán ($p = 0,576$).

Conclusiones. El rivaroxabán constituye una alternativa probada a la warfarina en los pacientes con FA no valvular de riesgo moderado o alto.

Eficacia y seguridad de los ácidos grasos omega-3 en la prevención de la fibrilación auricular sintomática recurrente¹⁹

Presentado por Peter R. Kowey, Wynnewood, Pennsylvania, Estados Unidos.

Antecedentes. La FA es una arritmia muy frecuente y, a pesar de ello, existe una necesidad médica insatisfecha de disponer de tratamientos adicionales a los existentes. Los tratamientos farmacológicos actuales tienen una eficacia limitada y se asocian a acontecimientos adversos significativos. Los datos limitados de ensayos preliminares indican que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 pueden aportar una opción terapéutica segura y efectiva en los pacientes con FA. El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y la eficacia de la prescripción de ácidos grasos omega-3 (omega-3 de prescripción) para la prevención de la FA sintomática recurrente.

Métodos. Se trata de un ensayo prospectivo, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo de grupos paralelos y multicéntrico, en el que participaron 663 pacientes ambulatorios de Estados Unidos que presentaban una FA sintomática paroxística ($n = 542$) o persistente ($n = 121$), sin cardiopatía estructural y con un ritmo sinusal normal en situación basal. Se reclutó a los pacientes para el estudio entre

noviembre de 2006 y julio de 2009 (el seguimiento final se realizó en enero de 2010). Se utilizaron omega-3 (8 g/día) o placebo durante los primeros 7 días; luego se utilizaron omega-3 (4 g/día) o placebo hasta la semana 24. La variable de valoración primaria fue la recurrencia sintomática de la FA (primera recurrencia) en los participantes con FA paroxística. Los análisis secundarios incluyeron la primera recurrencia en el estrato de FA persistente y en ambos estratos combinados. Se efectuó un seguimiento de los participantes durante 6 meses.

Resultados. A las 24 semanas, en el estrato de FA paroxística, 129 de los 269 participantes (48%) del grupo placebo y 135 de los 258 participantes (52%) del grupo de prescripción habían presentado un episodio de FA o aleteo recurrente de carácter sintomático. En el estrato de FA persistente, 18 participantes (33%) del grupo placebo y 32 (50%) del grupo de prescripción habían sufrido episodios documentados de FA o aleteo sintomáticos. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto a la recurrencia de FA sintomática en el estrato paroxístico (HR = 1,15; IC del 95%, 0,9-1,46; $p = 0,26$), el estrato de FA persistente (HR = 1,64; IC del 95%, 0,92-2,92; $p = 0,09$) y ambos estratos combinados (HR = 1,22; IC del 95%, 0,98-1,52; $p = 0,08$). Los resultados de otras variables de valoración secundarias respaldaron el resultado principal. El 5% de los pacientes tratados con placebo y el 4% de los tratados con omega-3 de prescripción abandonaron el estudio a causa de acontecimientos adversos. Los valores de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico en sangre fueron significativamente mayores en el grupo de prescripción que en el grupo placebo en las semanas 4 y 24.

Conclusiones. En los participantes con FA paroxística, el tratamiento durante 24 semanas con omega-3, en comparación con placebo, no redujo la FA recurrente a lo largo de un periodo de 6 meses.

CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

Ensayo CLOSURE I: Ensayo controlado, prospectivo, multicéntrico y aleatorizado para evaluar la seguridad y la eficacia del sistema de obturación septal STARFlex® en comparación con el tratamiento médico en pacientes con un ictus o un accidente isquémico transitorio debidos a presunta embolia paradójica a través de un foramen oval permeable²⁰

Presentado por Anthony Furlan, Cleveland, Ohio, Estados Unidos.

Antecedentes. Algunos ictus de etiología desconocida (criptogénicos) pueden ser consecuencia de embolias paradójicas que atraviesan un foramen oval permeable (FOP). No se conoce la utilidad de los dispositivos percutáneos para la prevención secundaria en pacientes con ictus o AIT criptogénicos y un FOP, en comparación con el tratamiento médico solo. El ensayo CLOSURE I es el primer ensayo controlado y aleatorizado que se ha completado en el que se ha comparado la seguridad y la eficacia del cierre percutáneo del FOP con el tratamiento médico solo para la prevención secundaria del AIT y el ictus en pacientes con FOP. Se presentan los resultados principales del ensayo CLOSURE I, cuyo objetivo principal es determinar si la obliteración percutánea del FOP con el empleo del sistema de oclusión septal STARFlex® en combinación con el tratamiento médico es superior al tratamiento médico solo para la prevención de las recurrencias de AIT, ictus y mortalidad en pacientes con AIT o ictus criptogénicos y FOP.

Métodos. El estudio CLOSURE I es un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto de dos grupos, destinado a valorar la superioridad de un tratamiento. La población en estudio incluye a pacientes con ictus o AIT criptogénicos y FOP documentado mediante ecografía transesofágica (ETE), con o sin aneurisma del tabique, en un plazo de 6 meses respecto a la aleatorización. Entre el 23 de junio de 2003 y el 24 de octubre de 2008, en 87 centros de Estados Unidos y Canadá se aleatorizó a un total de 910 pacientes de 18-60 años de edad a los grupos de tratamiento médico (ácido acetilsalicílico, 325

mg/día, o warfarina con un objetivo de INR de 2-3 o una combinación de ambos fármacos) o de obliteración percutánea del FOP con el empleo del dispositivo STARFlex® junto con tratamiento médico (clopidogrel 75 mg durante 6 meses y ácido acetilsalicílico 325 mg durante 2 años). Las visitas de seguimiento se realizaron al cabo de 1 mes (telefónicamente), 6 meses, 12 meses y 24 meses. La variable de valoración primaria es la tasa de ictus o AIT a los 2 años, la mortalidad por cualquier causa en los primeros 30 días y la mortalidad neurológica en un plazo \geq 31 días.

Resultados. A los 2 años, la variable de valoración primaria, al igual que las tasas de ictus o AIT solos, no presentaron diferencias entre los grupos. Un análisis de los resultados en función de las características basales, como el tamaño del cortocircuito o la presencia/ausencia de cortocircuitos auriculares, no observó tampoco diferencias entre los grupos. Tanto las complicaciones vasculares mayores como la FA, en su mayor parte periintervención, fueron significativamente más frecuentes en el grupo de intervención, pero las demás variables de valoración de la seguridad no fueron diferentes entre los dos grupos de estudio. Las tasas de éxitos técnicos y de la intervención (ausencia de fuga o fuga residual mínima) fueron altas, de tal manera que el porcentaje de FOP cerrados al cabo de 1 año era del 86,7%.

Conclusiones. En los pacientes con un AIT o ictus criptogénico y FOP, el ensayo CLOSURE I no observó diferencias en la variable de valoración primaria formada por ictus o AIT a los 2 años, la mortalidad por cualquier causa a 30 días y la mortalidad neurológica entre los 31 días y los 2 años, al comparar el tratamiento médico con la obliteración percutánea del FOP con el empleo del dispositivo STARFlex® junto con tratamiento médico.

Resultados del ensayo GRAVITAS: Clopidogrel en dosis estándar frente a dosis altas según las pruebas de la función plaquetaria tras la intervención coronaria percutánea²¹

Presentado por Matthew J. Price, La Jolla, California, Estados Unidos.

Antecedentes. Algunos estudios observacionales unicéntricos indican asociación entre la reactividad plaquetaria residual elevada durante el tratamiento con clopidogrel y los eventos cardiovasculares tras una intervención coronaria percutánea (ICP).

Métodos. En este ensayo multicéntrico de diseño ciego, controlado con placebo y aleatorizado, se compara el empleo de clopidogrel en dosis altas (dosis de carga adicional, seguido de 150 mg/día) con el de clopidogrel en dosis estándar (sin dosis de carga adicional, seguido de 75 mg/día) en la prevención de los eventos cardiovasculares tras una ICP en la que se utilizaron *stents* liberadores de fármacos en 2.214 pacientes con reactividad plaquetaria residual alta, según lo indicado por la prueba de P2Y₁₂ VerifyNow (Accumetrics, San Diego, California), determinada a las 12-24 h de la intervención. Se incluyó también a una cohorte de 586 pacientes sin reactividad plaquetaria residual alta seleccionados aleatoriamente y se los trató, utilizando un diseño ciego, con la dosis estándar de clopidogrel (75 mg/día). La variable de valoración primaria de la eficacia fue la combinación de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio o trombotosis del *stent* en el seguimiento realizado a los 6 meses.

Resultados. A los 6 meses de seguimiento, la variable de valoración combinada formada por muerte cardiovascular, infarto de miocardio o trombotosis de *stent* fue idéntica en ambos grupos, con una frecuencia del 2,3%. Las trombotosis del *stent* se produjeron en un 0,5% del grupo de dosis altas y en un 0,7% del grupo de dosis estándar, una diferencia no significativa. Tampoco hubo diferencias en las tasas de hemorragias.

Conclusiones. El estudio GRAVITAS es el primer ensayo clínico a gran escala diseñado para examinar si un ajuste del tratamiento antiagregante plaquetario según las pruebas de la función plaquetaria mejora los resultados tras la ICP con un *stent* liberador de fármacos.

En los pacientes con formas de presentación de bajo riesgo clínico a los que se ha practicado una ICP, no está justificada una estrategia de tratamiento basada en el empleo de dosis altas de clopidogrel ante la presencia de una reactividad residual elevada en las pruebas de la función plaquetaria.

Ensayo BASKET PROVE: Muerte cardiaca e infarto de miocardio de presentación tardía asociados a trombotosis de *stent* en la angioplastia coronaria de vasos grandes tras el empleo de *stents* liberadores de fármacos de primera o segunda generación, en comparación con los *stents* metálicos no recubiertos²²

Presentado por Christoph A. Kaiser, Basilea, Suiza.

Antecedentes. Datos recientes indican que los pacientes con una enfermedad coronaria de arterias grandes presentan un aumento del riesgo de eventos cardiacos tras una intervención percutánea con *stents* liberadores de fármacos de primera generación, en comparación con los *stents* metálicos sin recubrimiento. Nuestro objetivo fue confirmar esta observación y determinar si este aumento del riesgo se daba también con los *stents* liberadores de fármacos de segunda generación.

Métodos. Estudiamos a 2.314 pacientes que necesitaban *stents* de un diámetro \geq 3 mm, a los que asignamos aleatoriamente el tratamiento con *stents* liberadores de sirolimus, liberadores de everolimus o metálicos no recubiertos. La variable de valoración primaria fue la combinación de muerte por causa cardiaca e infarto de miocardio no mortal a los 2 años. Los episodios tardíos (aparecidos durante los meses 7 a 24) y la revascularización del vaso diana fueron las principales variables de valoración secundarias.

Resultados. Las tasas de la variable de valoración primaria fueron del 2,6% en los pacientes tratados con *stents* liberadores de sirolimus, el 3,2% en los pacientes tratados con *stents* liberadores de everolimus y el 4,8% en los tratados con *stents* metálicos no recubiertos, sin que hubiera diferencias significativas entre los pacientes tratados con *stents* liberadores de fármacos y los tratados con *stents* metálicos no recubiertos. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las tasas de eventos tardíos, muerte, infarto de miocardio o trombotosis del *stent*. Las tasas de revascularización del vaso diana por razones no relacionadas con el infarto de miocardio fueron del 3,7% en los pacientes tratados con *stents* liberadores de sirolimus, el 3,1% en los tratados con *stents* liberadores de everolimus y el 8,9% en los tratados con *stents* metálicos sin recubrimiento. La tasa de revascularización del vaso diana se redujo significativamente en los pacientes tratados con cualquiera de los *stents* liberadores de fármacos respecto a los tratados con *stents* metálicos sin recubrimiento, sin que hubiera diferencias significativas entre los dos tipos de *stents* liberadores de fármacos.

Conclusiones. En los pacientes en los que es necesaria la implantación de *stents* en arterias coronarias grandes, no se observaron diferencias significativas entre los *stents* liberadores de sirolimus, los liberadores de everolimus y los metálicos sin recubrimiento en cuanto a las tasas de muerte o infarto de miocardio. Con los dos *stents* liberadores de fármacos, se observaron reducciones similares de las tasas de revascularización del vaso diana.

HIPERTENSIÓN

Ensayo Symplicity HTN-2: Ensayo clínico internacional, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado de la denervación simpática renal selectiva endovascular para el tratamiento de la hipertensión²³

Presentado por Murray Esler, Melbourne, Australia.

Antecedentes. La activación de los nervios simpáticos renales es un factor clave en la patogenia de la hipertensión esencial. El objetivo

de este estudio fue evaluar la efectividad y la seguridad de una denervación renal mediante catéter para la reducción de la presión arterial en pacientes con hipertensión resistente al tratamiento.

Métodos. En este ensayo clínico multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, se estudió a pacientes con una presión arterial sistólica basal ≥ 160 mmHg (≥ 150 mmHg en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2), a pesar de tomar tres o más fármacos antihipertensivos, y se los asignó aleatoriamente 1:1 a denervación renal con un tratamiento previo o mantenimiento del tratamiento previo solo (grupo control), en 24 centros participantes. La asignación aleatoria se llevó a cabo con sobres sellados. No se utilizó enmascaramiento de la asignación del tratamiento para los encargados del análisis de los datos. La variable de valoración primaria de la efectividad fue el cambio en los valores de presión arterial sistólica en sedestación determinada en la consulta a los 6 meses. El análisis principal incluyó a todos los pacientes que continuaban en seguimiento a los 6 meses.

Resultados. Entre el 9 de junio de 2009 y el 15 de enero de 2010, se incluyó a un total de 106 (56%) de los 190 pacientes examinados para determinar su elegibilidad para el estudio y se los asignó aleatoriamente a los grupos de denervación renal ($n = 52$) o de control ($n = 54$). En 49 (94%) de los 52 pacientes a los que se practicó la denervación renal y en 51 (94%) de los 54 controles, se efectuó una evaluación de la variable de valoración primaria a los 6 meses. En el grupo de denervación renal, las determinaciones de la presión arterial realizadas en la consulta mostraron una reducción de $32/12 \pm 23/11$ mmHg (valor basal, 178/96 mmHg; $p < 0,0001$), mientras que no hubo diferencias respecto a la situación basal en el grupo control (cambio de $1/0 \pm 21/10$ mmHg; valor basal, 178/97 mmHg; $p = 0,77$ para la presión sistólica y $p = 0,83$ para la diastólica). Las diferencias entre los grupos en la presión arterial a los 6 meses fueron de $33/11$ mmHg ($p < 0,0001$). A los 6 meses, 41 (84%) de 49 pacientes tratados con denervación renal presentaron una reducción de la presión arterial sistólica de 10 mmHg o más, en comparación con 18 (35%) de 51 controles ($p < 0,0001$). No se observó ninguna complicación grave relacionada con la intervención ni con el dispositivo, y la frecuencia de acontecimientos adversos no presentó diferencias entre los grupos; un paciente al que se practicó una denervación renal presentó una posible progresión de una lesión aterosclerótica subyacente, pero no requirió tratamiento.

Conclusiones. La denervación renal a través de catéter puede usarse de forma segura para reducir de manera sustancial la presión arterial en los pacientes hipertensos resistentes al tratamiento.

MISCELÁNEA

Ensayo TAMARIS: Efecto de la terapia génica con el NV1FGF en la supervivencia en pacientes no amputados con isquemia crítica de la extremidad: ensayo de fase 3, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo²⁴

Presentado por William R. Hiatt, Denver, Colorado, Estados Unidos.

Antecedentes. Los pacientes con isquemia crítica de la extremidad (ICE) y lesiones cutáneas en los que una revascularización no es adecuada tienen una frecuencia elevada de amputaciones y de mortalidad. La terapia génica local con el empleo de ADN plasmídico no viral que codifica el factor de crecimiento fibroblástico ácido (*riferminogen pecaplasmid*, también denominado NV1FGF) ha mostrado unos resultados positivos en estudios de fase 2, respecto tanto a las amputaciones como a la mortalidad en la ICE. En el ensayo de fase 3 TAMARIS, se investigó si la inyección intramuscular de NV1FGF era beneficiosa en cuanto a la supervivencia sin amputación en la ICE.

Métodos. Se llevó a cabo un ensayo amplio de intervención en el que participaron 170 centros de 30 países, que reclutaron a 525 pacientes (523 tratados) con una ICE en la que no era apropiada la

revascularización y con lesiones cutáneas isquémicas estables. Se incluyó a pacientes con una úlcera isquémica de extremidades inferiores que cumplieran los criterios hemodinámicos de presión en el tobillo < 70 mmHg o presión en los dedos de los pies < 50 mmHg o una presión de oxígeno transcutánea ≥ 30 mmHg en la pierna tratada. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, con un diseño doble ciego, la administración en la misma pierna de ocho inyecciones intramusculares de 2,5 ml de NV1FGF en dosis de 0,2 mg/ml o placebo los días 1, 15, 29 y 43. La variable de valoración primaria fue la reducción de las amputaciones mayores o muerte a 1 año, optando por la que se diera antes, con un análisis por *log-rank test* utilizando un modelo de riesgos proporcionales multivariable de Cox. El tamaño muestral se basó en el supuesto de una tasa anual de episodios del 51,5% con placebo y del 33,2% con NV1FGF (potencia estadística del 90%, alfa del 5%).

Resultados. Los pacientes tenían una media de edad de 70 ± 10 años; el 70% eran varones; el 53% tenía diabetes mellitus; el 61%, antecedentes de tabaquismo y el 54%, antecedentes de enfermedad coronaria. Los resultados no mostraron beneficio alguno con el tratamiento en cuanto a la variable de valoración primaria o sus componentes. Durante el ensayo no hubo ningún problema importante de seguridad (cardiopatía isquémica, neoplasias malignas, retinopatía proliferativa y deterioro de la función renal).

Conclusiones. La inyección intramuscular de NV1FGF no ha mostrado un efecto beneficioso significativo en pacientes con ICE en los que no es apropiada la revascularización.

Ensayo ACT: Ensayo multicéntrico y aleatorizado para evaluar la eficacia de la acetilcisteína en la prevención de episodios renales en pacientes sometidos a angiografía coronaria y vascular²⁵

Presentado por Otavio Berwanger, São Paulo, Brasil.

Antecedentes. Varios estudios previos han evaluado el empleo de acetilcisteína como medio de reducir el riesgo de nefropatía inducida por contraste (NIC) en pacientes a los que se practican técnicas de angiografía coronaria. Sin embargo, las revisiones sistemáticas de estos estudios no aportan respuestas concluyentes. Por ello se planificó el ACT, que es el ensayo clínico aleatorizado más amplio realizado hasta la fecha para evaluar la hipótesis de que la acetilcisteína reduce el riesgo de NIC en pacientes en riesgo a los que se practicaba una angiografía intravascular.

Métodos. El ACT es un ensayo clínico aleatorizado de acetilcisteína frente a un placebo idéntico en pacientes con riesgo de NIC a los que se practica una técnica de angiografía intravascular. La lista de asignación aleatoria se mantuvo oculta (aleatorización centralizada a través de una *web*) y todos los análisis se realizaron aplicando el principio de intención de tratar. Los fármacos en estudio (acetilcisteína 1.200 mg o placebo) se administraron por vía oral dos veces al día, dos dosis antes y dos después de la técnica angiográfica. La variable de valoración primaria fue la aparición de NIC, definida como una elevación de la creatinina sérica del 25% por encima del nivel basal, entre 48 y 96 h después de la angiografía.

Resultados. Se incluyó en el estudio a 2.308 pacientes de 46 centros de Brasil. El 67% de las técnicas fueron angiografías coronarias diagnósticas; el 29%, ICP, y el 4%, técnicas vasculares. La media de edad fue de 68 ± 10 años; un 15,7% tenía una creatinina sérica basal $> 1,5$ mg/dl y el 60,4% eran diabéticos. El cumplimiento de la medicación del estudio fue superior al 95% y se administró hidratación intravenosa al 98% de los pacientes. La incidencia de NIC fue del 12,7% en el grupo de acetilcisteína y el 12,7% en el grupo control (riesgo relativo = 1; IC del 95%, 0,81-1,25); los demás resultados clínicos también fueron similares en los dos grupos (duplicación de la creatinina sérica, mortalidad por todas las causas o necesidad de diálisis a los 30 días, mortalidad cardiovascular).

Conclusiones. La acetilcisteína no reduce el riesgo de NIC ni otros resultados clínicamente relevantes. Estos resultados pueden ser útiles para informar la práctica clínica y actualizar las directrices actuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Segovia J, Bermejo J, Alfonso F. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales del American College of Cardiology (New Orleans, Estados Unidos, 24-27 de marzo de 2007). *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:626-38.
- Bermejo J, Segovia J, Alfonso F. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas anuales de la American Heart Association 2007 (Orlando, Estados Unidos, 4-7 de noviembre de 2007). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:185-93.
- Segovia J, Bermejo J, Alfonso F. Resúmenes de los ensayos clínicos presentados en la 57.ª Sesión Científica Anual del American College of Cardiology (Chicago, Estados Unidos, 30 de marzo-2 de abril de 2008). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:726-37.
- Bermejo J, Segovia J, Alfonso F. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la American Heart Association (New Orleans, Estados Unidos, 8-12 de noviembre de 2008). *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:178-87.
- Segovia J, Bermejo J, Alfonso F. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales del American College of Cardiology (Orlando, Estados Unidos, 28-31 de marzo de 2009). *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:660-9.
- Heras M, Bermejo J, Segovia J, Alfonso F. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las sesiones científicas del Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología (Barcelona, España, 29 de agosto-2 de septiembre de 2009). *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1149-60.
- Pérez de Isla L, Bayes-Genis A, Sanchis J, Heras M. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la American Heart Association (Orlando, Estados Unidos, 14- 18 de noviembre de 2009). *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:190-9.
- 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.
- Tang SLA, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al; for the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010 Nov 14 [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa1009540.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al; for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2010 November 14 [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
- Aaronson KD, Slaughter MS, McGee E, Cotts WG, Acker MA, Jessup ML. Evaluation of the HeartWare® HVAD left ventricular assist device system for the treatment of advanced heart failure: results of the ADVANCE bridge to transplant trial. *Circ Res.* 2010 November 12 [Epub ahead of print]. doi: 10.1161/RES.0b013e3182014899.
- Hernandez AF, O'Connor CM, Starling RC, Armstrong PW, Dickstein K, Gennovis D. Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial (ASCEND-HF). *Circ Res.* 2010 November 12 [Epub ahead of print]. doi: 10.1161/RES.0b013e3182014899.
- Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, Fernández Lozano I, Mittal S, Waggoner AD, et al. Primary results from the SmartDelay Determined AV Optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: A randomized trial comparing empirical echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2010 November 15 [Epub ahead of print]. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992552.
- Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, et al, for the DEFINE Investigators. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2010 November 17 [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa1009744.
- Sever PS, Poulter NR, Chang CL, Thom SA, Hughes AD, Welsh P. ASCOT: The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT): Testing C-reactive protein at baseline and on-treatment as an independent predictor of cardiovascular outcomes. *Circulation.* 2010;122:2219 [citado Nov 2010]. Disponible en: http://sciencenews.myamericanheart.org/pdfs/Abstract_ASCOT.pdf
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Taylor AJ, Gordon A, Johansson J, et al. Results of the First Major Clinical Trial of An Oral Agent Inducing Apo A1 Synthesis: A New Approach to HDL Raising and CV Risk Modification. *Circulation.* 2010;122:2220.
- Patel MR; for ROCKET AF Executive Steering Committee. Stroke Prevention Using the Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation (ROCKET AF) *Circulation.* 2010;122:2217.
- Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli CV, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *JAMA.* 2010;1:304:2363-72.
- Furlan A, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers G, Felberg R, et al. CLOSURE I: A prospective, multicenter, randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the STARFlex® septal closure system versus best medical therapy in patients with a stroke or transient ischemic attack due to presumed paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *Circulation.* 2010;122:2218.
- Price MJ. Standard versus high-dose clopidogrel according to platelet function testing after PCI: Results of the GRAVITAS Trial. *Circulation.* 2010;122:2218.
- Kaiser C, Galati S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, for the BASKET-PROVE Study Group. Late cardiac death and myocardial infarction associated with late stent thrombosis in large vessel stenting after 1st or 2nd generation drug-eluting compared to bare-metal stents: the BASKET PROSpective Evaluation Examination. *N Engl J Med.* 2010 November 16 [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa1009406.
- Esler M. Symplicity HTN-2: international, multicenter, prospective, randomized, controlled trial of endovascular selective renal sympathetic denervation for the treatment of hypertension. *Lancet.* 2010 November 17 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
- Hiatt WR, Baumgartner II, Nikol S, Van Belle E, Driver VR, Norgren L. NV1FGF gene therapy on amputation-free survival in critical limb ischemia—Phase 3 randomized double-blind placebo-controlled trial (TAMARIS). *Circulation.* 2010;122:21.
- Berwanger O, ACT Investigators. ACT: Acetylcystein for the Prevention of Contrast-Induced nephropathy (ACT) Trial: a pragmatic multicenter randomized trial to evaluate the efficacy of acetylcysteine for the prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and vascular angiography. *Circulation.* 2010;122:2219.