

# 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)

Antoni Bayes-Genis<sup>a</sup>, Pablo Avanzas<sup>a</sup>, Leopoldo Pérez de Isla<sup>a</sup>, Juan Sanchis<sup>a</sup> y Magda Heras<sup>b</sup>

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

<sup>b</sup>Editora Jefe. REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

La Sociedad Europea de Cardiología celebró su congreso anual de 2010 en Estocolmo. Se presentaron en secciones especiales (*hot lines*) los resultados de algunos ensayos clínicos recientemente finalizados que tienen gran importancia.

Siguiendo la política de publicación establecida en los últimos años<sup>1-7</sup>, REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA ofrece por segunda vez un resumen de estos estudios que describen brevemente sus objetivos, métodos y resultados, según lo hecho público en las presentaciones orales. Teniendo en cuenta que muchos de estos estudios no han sido publicados todavía en su versión final, la información presentada aquí debe considerarse preliminar. Cuando se dispone de ello, se presentan citas bibliográficas al final del resumen, con objeto de facilitar la referencia.

## RESUMEN POR TEMAS

### Prevención primaria y secundaria

Estudio INNOVATE PCI: un estudio de fase II de la seguridad y eficacia de PRT060128 (elinogrel), un nuevo inhibidor de P2Y<sub>12</sub> intravenoso y oral, en el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) no urgente.

Estudio AVERROES: apixabán frente a ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención del ictus.

Estudio EINSTEIN DVT: rivaroxabán oral frente a terapia estándar en el tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda sintomática y la prevención a largo plazo de la tromboembolia venosa recurrente.

Estudio RESPONSE: efecto de un programa de prevención coordinado por una enfermera en el riesgo cardiovascular tras un síndrome coronario agudo: resultados principales del ensayo RESPONSE.

### Síndrome coronario agudo

Estudio ATOLL: un ensayo internacional aleatorizado de comparación de enoxaparina i.v. con heparina no fraccionada i.v. en el ICP primario para el infarto de miocardio (IM) con elevación del ST.

Estudio E5555: estudios de fase II, doble ciego y controlados con placebo de E5555 en pacientes japoneses con síndrome coronario agudo (SCA) o enfermedad coronaria (EC).

Estudio ALPHA OMEGA: efecto de las dosis bajas de ácidos grasos n-3 en las enfermedades cardiovasculares en pacientes que han sufrido un IM.

Estudio HEBE III: dosis única de eritropoyetina en el IM con elevación del ST.

### Insuficiencia cardiaca

Estudio STAR Heart: efecto agudo y a largo plazo del trasplante intracoronario de células madre en 191 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

Estudio PEARL HF: estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de grupos paralelos y de dosis múltiples para evaluar los efectos de RLY5016 en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Estudio SHIFT: efectos de ivabradina en los episodios cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica de moderada a grave y disfunción sistólica ventricular izquierda.

### Arritmia

Estudio DANPACE: ensayo multicéntrico y aleatorizado danés sobre el empleo de marcapasos auricular de un solo electrodo frente al marcapasos de doble cámara en el síndrome del nodo sinusal enfermo.

Estudio ANTIPAF: ensayo de antagonistas de la angiotensina II en la fibrilación auricular paroxística.

### Cirugía

Estudio ART: ensayo aleatorizado para comparar la supervivencia tras el injerto de mamaria in-

Correspondencia: REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

Sociedad Española de Cardiología.

Nuestra Señora de Guadalupe, 5-7. 28028 Madrid. España.

Correo electrónico: rec@revespcardiol.org

terna (AMI) bilateral frente al unilateral en la revascularización coronaria.

### Cardiología intervencionista

Estudio LESSON I: comparación a largo plazo de *stents* coronarios liberadores de everolimus frente a los liberadores de sirolimus para la revascularización coronaria.

Estudio ISAR REACT 3A: un ensayo de dosis reducidas de heparina no fraccionada en pacientes tratados con ICP.

Estudio FUTURA OASIS 8: ensayo aleatorizado de comparación de dos pautas de heparina no fraccionada intravenosa adyuvante durante el ICP en pacientes en alto riesgo con SCA sin elevación del ST (SCASEST) tratados con fondaparinux.

### PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

#### Estudio INNOVATE PCI: un estudio de fase II de la seguridad y la eficacia de PRT060128 (elinogrel), un nuevo inhibidor de P2Y<sub>12</sub> intravenoso y oral, en la ICP no urgente<sup>8</sup>

Presentado por S. Rao (Estados Unidos)

**Introducción y objetivos:** Las opciones actualmente existentes para el tratamiento antiagregante plaquetario oral se ven limitadas por la variabilidad de la respuesta y/o el aumento del riesgo de hemorragia mayor. El elinogrel es un nuevo inhibidor de P2Y<sub>12</sub> de administración oral e intravenosa (i.v.) que no requiere activación metabólica y proporciona una inhibición plaquetaria rápida, intensa, competitiva y reversible.

**Métodos:** Se llevó a cabo un ensayo de fase II de determinación de dosis, aleatorizado, doble ciego, con triple enmascaramiento y controlado con una medicación activa de grupos paralelos, con objeto de evaluar la seguridad y la tolerabilidad del elinogrel i.v. y oral en 652 pacientes tratados con ICP no urgentes. Se asignó a los pacientes a la administración previa al ICP de clopidogrel 300 o 600 mg, seguido de 75 mg una vez al día, o elinogrel 80 mg en bolo i.v., seguido de 50, 100 o 150 mg de elinogrel oral dos veces al día. El ensayo no se diseñó con la potencia estadística suficiente para evaluar ningún objetivo específico, y se examinaron diversos objetivos de valoración clínicos y biológicos. Los parámetros de eficacia fueron los episodios a corto y a medio plazo de muerte, infarto de miocardio, ictus isquémico, revascularización urgente del vaso diana, trombosis del *stent* o tratamiento de rescate urgente con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (anti-GPIIb/IIIa). Los objetivos de valoración biológicos de la eficacia fueron la proporción de pa-

cientes que presentaron elevaciones de la troponina de cualquier magnitud o elevaciones de la troponina que superaran 2 veces el límite superior de la normalidad tras el ICP. Los criterios de valoración de la seguridad fueron la hemorragia a corto y medio plazo, definida como mayor clínicamente relevante, menor o modesta, así como la hemorragia mayor y menor según criterios TIMI y la hemorragia que requiriera atención médica (HRAM). Se realizaron estudios farmacodinámicos en un subgrupo de pacientes. Los resultados a corto plazo se evaluaron a las 24 h del ICP o en el momento del alta hospitalaria, lo que se produjera antes. Los pacientes tuvieron un seguimiento inicial de 60 días, pero el protocolo se modificó luego para ampliarlo a 120 días. Además, el CMSD recomendó interrumpir la incorporación de pacientes al grupo de dosis oral de 50 mg y aumentar la dosis i.v. de elinogrel a 120 mg según lo descrito en el protocolo. La inclusión de pacientes en el grupo de dosis oral de 50 mg de elinogrel se interrumpió tras la incorporación de 116 pacientes. La dosis i.v. de elinogrel se aumentó hasta 120 mg tras la inclusión de 177 pacientes. Un total de 590 pacientes fueron objeto de seguimiento durante 60 días y 328 pacientes, durante 120 días.

**Resultados:** La mediana de edad de los pacientes era 61 años y un 77% eran varones. Aproximadamente un 30-40% de los pacientes presentaban diabetes mellitus y un 46% recibía tratamiento de mantenimiento con clopidogrel en el momento de la inclusión. Se dispuso de datos de farmacodinámica en 52 pacientes, de los que un 75% estaba recibiendo un tratamiento de mantenimiento con clopidogrel en el momento de su incorporación. Con el empleo de la agregometría de transmitancia de luz y de ADP 5 micromolar, el elinogrel i.v. y oral produjo una inhibición plaquetaria superior a la de clopidogrel en la fase peri-ICP y en la valoración realizada a los 30 días. No hubo exceso alguno de hemorragias mayores ni menores según criterios TIMI con el empleo de elinogrel en la valoración efectuada a las 24 h ni en la realizada a los 120 días. Hubo un aumento dependiente de la dosis de las HRAM en los diversos grupos de tratamiento con elinogrel, que se produjo principalmente en el periodo peri-ICP. No hubo diferencias significativas en los objetivos de eficacia a las 24 h ni a los 120 días entre elinogrel y clopidogrel. Los acontecimientos adversos fueron similares en los pacientes tratados con elinogrel y con clopidogrel, con la excepción de la disnea, que fue más frecuente en los pacientes asignados a elinogrel. Además, hubo un mayor número de casos de elevación de las transaminasas hepáticas, que se produjeron predominantemente en los 60 días siguientes a la incorporación, en los grupos de elinogrel, con una posible relación

dosis-respuesta, pero sin casos en los que se cumpliera la ley de Hy.

**Conclusiones:** Los resultados del ensayo de fase II INNOVATE-PCI ponen de manifiesto que, a pesar de la mayor inhibición plaquetaria observada con elinogrel en comparación con dosis estándar de clopidogrel, no hubo aumento alguno de las hemorragias mayores o menores según criterios TIMI en el periodo peri-ICP o durante el seguimiento. Aunque el ensayo no se diseñó con la potencia estadística necesaria para demostrar la eficacia, no hubo diferencias significativas en los objetivos de eficacia clínicos ni biológicos entre los diversos grupos de tratamiento. Estos datos respaldan la realización de más estudios sobre este nuevo compuesto en pacientes con cardiopatía isquémica.

### **Estudio AVERROES: apixabán frente a ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención del ictus<sup>9</sup>**

*Presentado por S. Connolly (Canadá)*

**Introducción y objetivos:** Los pacientes con fibrilación auricular (FA) presentan un aumento del riesgo de ictus. Los antagonistas de la vitamina K (AVK), como la warfarina, son eficaces para reducir los ictus, pero se asocian a un aumento del riesgo de hemorragia. Además, el manejo del tratamiento con AVK es complejo y requiere una monitorización frecuente a causa de la variabilidad genética y las múltiples interacciones entre fármacos y dieta. Muchos pacientes con FA no pueden ser mantenidos de manera efectiva con un tratamiento de AVK, otros han sufrido complicaciones y algunos pacientes rechazan el tratamiento. Para los pacientes que no son aptos para un tratamiento con AVK, el único tratamiento alternativo es el AAS, que tiene una eficacia tan sólo moderada. El apixabán es un anticoagulante oral en fase de investigación que inhibe selectivamente el factor Xa. Los estudios realizados en la profilaxis de la tromboembolia venosa han demostrado que el apixabán es eficaz y tiene una relación riesgo-beneficio favorable en comparación con la heparina de bajo peso molecular. El objetivo del estudio AVERROES fue evaluar el empleo del apixabán para la prevención del ictus o la embolia sistémica en pacientes con FA y riesgo de ictus en los que no es apropiado el tratamiento con AVK. Se comparó el apixabán con el tratamiento estándar de estos pacientes, que es el AAS.

**Métodos:** El estudio AVERROES es un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con medicación activa en el que se evaluó el empleo de apixabán en comparación con AAS. Se estudió a pacientes con una FA documentada y al menos un

factor de riesgo de ictus en los que no era apropiado el tratamiento con AVK, y se los asignó aleatoriamente, en proporción 1:1, a tratamiento con apixabán 5 mg dos veces al día (2,5 mg dos veces al día en algunos pacientes seleccionados) o a AAS (81-324 mg al día). El estudio se llevó a cabo en 520 centros de todo el mundo y el reclutamiento de 5.600 pacientes se completó en diciembre de 2009. Basándose en la evidencia abrumadora sobre la eficacia contra el ictus o la embolia sistémica, así como en un perfil de seguridad excelente, el Comité de Monitorización de Datos recomendó la interrupción del estudio, de manera que todos los pacientes pudieran recibir apixabán en diseño abierto. Esta recomendación fue aceptada por el Comité Directivo y los patrocinadores del estudio.

**Resultados:** Se describen brevemente los resultados preliminares. Los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados respecto a todos los factores basales. La media de edad era 70 años. La media de la puntuación CHADS2 era 2. El 75% de los pacientes estaban en tratamiento con AAS en el momento de la incorporación al estudio, y un 15% recibía anticoagulantes orales. Un 40% había recibido anteriormente un antagonista de la vitamina K. La tasa anual de ictus o embolias sistémicas (el objetivo primario) fue del 4% al año con el tratamiento de AAS y del 1,7% al año con apixabán (razón de riesgos [HR] = 0,43; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,3-0,62;  $p < 0,001$ ). La tasa de hemorragias mayores fue del 1,2% al año con AAS y del 1,5% al año con apixabán (HR = 1,26; IC del 95%, 0,79-2;  $p = 0,33$ ). La tasa de ictus hemorrágicos fue del 0,2% al año en ambos grupos de tratamiento (HR = 1,15; IC del 95%, 0,42-3,17;  $p = 0,79$ ). No hubo indicio alguno de toxicidad hepática ni de otros acontecimientos adversos mayores.

**Conclusiones:** En los pacientes con FA y riesgo de ictus en los que no es apropiado un tratamiento con AVK, el apixabán reduce el riesgo de ictus o embolia sistémica en un 57%, sin un aumento significativo del riesgo de hemorragia mayor. El apixabán aporta una importante ventaja respecto al AAS en la prevención del ictus en estos pacientes.

### **Estudio RESPONSE: efecto de un programa de prevención coordinado por una enfermera en el riesgo cardiovascular tras un síndrome coronario agudo: Resultados principales del ensayo RESPONSE<sup>10</sup>**

*Presentado por R. Peters (Países Bajos)*

**Introducción y objetivos:** Existe una considerable distancia entre lo que indican las guías para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovas-

cular y su aplicación real. En el estudio RESPONSE, cuantificamos el impacto de un programa de prevención de base hospitalaria, coordinado por una enfermera, sobre el riesgo de futuras complicaciones en pacientes con una enfermedad coronaria establecida.

**Métodos:** El estudio RESPONSE es un ensayo clínico aleatorizado, llevado a cabo en 11 centros de Países Bajos. Se consideró elegibles para el estudio a los pacientes de 18-80 años de edad ingresados por una complicación coronaria clínica aguda sufrida en las 8 semanas previas a la inclusión. Se asignó aleatoriamente a los pacientes al programa de prevención coordinado por la enfermera añadido a la asistencia habitual (grupo de intervención) o a la asistencia habitual sola (grupo control). La intervención incluyó hasta cuatro visitas ambulatorias de una enfermera durante los primeros 6 meses siguientes a la incorporación. El protocolo de enfermería se basó en las guías actuales y se centró en las cuestiones de estilo de vida (dejar de fumar, ejercicio físico adecuado y peso/distribución de grasa adecuados), factores de riesgo biométricos (control de la presión arterial, control de lípidos, examen de detección de la diabetes y control de la glucemia en los diabéticos) y adherencia a la medicación. Los datos se obtuvieron de manera independiente en situación basal y a los 6 y a los 12 meses de la inclusión. El objetivo primario del estudio fue la puntuación SCORE de estimación de riesgo cardiovascular a 10 años, evaluada a los 12 meses (6 meses después de la última visita), que incluye los datos de edad, sexo, colesterol total, presión arterial sistólica y tabaquismo. Un objetivo secundario fue la proporción de pacientes clasificados como con buen control de los factores de riesgo, definidos por tener al menos 7 de 9 factores de riesgo en los niveles establecidos como objetivo.

**Resultados:** Se asignó aleatoriamente a 754 participantes al grupo de intervención (n = 377) o al grupo control (n = 377). A los 12 meses, la puntuación SCORE fue del 4,5% en los pacientes del grupo de intervención y del 5,4% en los del grupo control, lo cual corresponde a una reducción del riesgo relativo de 16,9 (p = 0,029). En el 35% de los pacientes del grupo de intervención, en comparación con el 25% del grupo control, el control de los factores de riesgo a los 12 meses se clasificó como bueno (el 27% de aumento; p = 0,006). La adherencia a la medicación fue excelente en ambos grupos y no hubo diferencias significativas.

**Conclusiones:** Una intervención de enfermería de 6 meses produce reducciones significativas y persistentes del riesgo cardiovascular debido al mejor control de los factores de riesgo. Estos programas pueden aplicarse con facilidad en la práctica clínica.

## SÍNDROME CORONARIO AGUDO

### Estudio ATOLL: ensayo internacional aleatorizado de comparación de enoxaparina i.v. con heparina no fraccionada i.v. en el ICP primario para el infarto de miocardio con elevación del ST<sup>11</sup>

Presentado por G. Montalescot (Francia)

**Introducción y objetivos:** La heparina de bajo peso molecular enoxaparina por vía intravenosa (i.v.) (0,5 mg/kg) se ha asociado a una reducción del 57% en el riesgo relativo de hemorragia mayor en comparación con la heparina no fraccionada (HNF) en un amplio estudio aleatorizado llevado a cabo en el ICP electivo. Hasta el momento, en el ICP primario (ICPp) para el infarto con elevación del ST (IAMCEST) se ha utilizado tradicionalmente el apoyo de HNF. La enoxaparina intravenosa puede proporcionar un mejor resultado cuando se emplea para el ICPp. El objetivo de este estudio es comparar de forma directa la enoxaparina con la HNF en pacientes tratados con ICPp por un IAMCEST, seleccionando a los pacientes en el primer contacto médico y realizando la aleatorización y el tratamiento mayoritariamente antes del ingreso en el hospital.

**Métodos:** Se consideró elegibles para la inclusión en la asignación aleatoria a los pacientes de más de 18 años, sin límite máximo de edad, tratados con ICPp por un IAMCEST en un plazo de 12 h tras el inicio de los síntomas. Se excluyó a los pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento anticoagulante antes de la asignación aleatoria. En ambos grupos, el uso de otros fármacos concomitantes, incluidos los anti-GPIIb/IIIa, se dejó al criterio de los investigadores. El objetivo primario fue el beneficio clínico neto, evaluado mediante la combinación de muerte, complicaciones del IM, fallo de la intervención y hemorragia mayor no asociada a un *bypass* coronario, a los 30 días. El objetivo principal de seguridad fueron las hemorragias mayores durante la hospitalización (según las definiciones de STEEPLE). El principal objetivo isquémico (secundario) fue la combinación de muerte, SCA recurrente o revascularización urgente.

**Resultados:** En total, se incluyó en la asignación aleatoria a 910 pacientes. En el grupo de enoxaparina, la mediana de edad era de 59 años, un 22% eran mujeres, un 14% eran diabéticos, los antecedentes de *shock* o parada cardíaca antes de la intervención eran del 4%, el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la asignación aleatoria era de 2.33 h, se utilizó la vía de acceso radial en el 69% de los casos, se implantaron *stents* en el 96% y se utilizó un anti-GPIIb/IIIa en el 71%. El objetivo primario se produjo en un 28% de los pacientes del

grupo de enoxaparina y en el 34% de los del grupo de HNF ( $p = 0,07$ ). Por lo que respecta a los objetivos secundarios, el formado por muerte, SCA y revascularización se produjo en el 5,1% en comparación con el 8,5% ( $p = 0,04$ ); el de muerte, complicaciones del IM y hemorragia mayor se dio en el 10,2% en comparación con el 15% ( $p = 0,03$ ); el formado por muerte y complicaciones del IM se produjo en el 7,8% en comparación con el 12,4% ( $p = 0,02$ ); la mortalidad por cualquier causa afectó al 3,8% en comparación con el 6,3% ( $p = 0,08$ ) y los casos de muerte o parada cardiaca reanimada afectaron al 4% en comparación con el 7% ( $p = 0,049$ ). Las hemorragias mayores no asociadas con *bypass* coronario se dieron en el 4,5% en comparación con el 4,9% (sin significación estadística [NS]), y las hemorragias mayores según criterios TIMI afectaron al 2,9% en comparación con el 2,4% (NS).

**Conclusiones:** En los pacientes con IAMCEST, el uso de enoxaparina en comparación con HNF durante el ICPp es una opción factible. La enoxaparina no redujo la frecuencia del objetivo primario, aunque sí disminuyó la de los objetivos isquémicos secundarios, y las hemorragias fueron similares en los dos grupos. El efecto beneficioso observado en los objetivos primarios deberá explorarse en futuros estudios de mayor tamaño y con el empleo de definiciones más estandarizadas de los episodios isquémicos y hemorrágicos.

### Estudio E5555: estudios de fase II, doble ciego y controlados con placebo de E5555 en pacientes japoneses con síndrome coronario agudo (SCA) o enfermedad coronaria (EC)<sup>12</sup>

Presentado por S. Goto (Japón)

**Introducción y objetivos:** Estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad y la eficacia del antagonista del receptor activado por proteasa 1 (PAR-1) E5555, administrado por vía oral, añadido a la terapia estándar en pacientes japoneses con SCA o EC de alto riesgo.

**Métodos:** Se estudió a pacientes con SCA ( $n = 241$ ) o con una EC de alto riesgo ( $n = 263$ ) a los que se trató con E5555 (50, 100 o 200 mg) o placebo una vez al día durante 12 (pacientes con SCA) o 24 semanas (pacientes con EC).

**Resultados:** La incidencia de hemorragias mayores, menores y mínimas con necesidad de atención médica, según criterios TIMI, fue similar en el grupo placebo y en el grupo combinado de tratamiento con E5555 (atopaxar) (SCA, el 6,6% con placebo frente al 5% con E5555; EC, el 1,5% con placebo frente al 1,5% con E5555). No hubo ninguna hemorragia mayor según criterios TIMI y se

produjeron 3 hemorragias mayores según criterios CURE (2 con placebo; 1 con 100 mg de E5555). Hubo un aumento numérico en el total de «cualquier» hemorragia TIMI con la dosis de 200 mg de E5555 (SCA, el 16,4% con placebo frente al 23% con E5555;  $p = 0,398$ ; EC, el 4,5% con placebo frente al 13,2% con E5555;  $p = 0,081$ ). La tasa de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores en el grupo combinado de E5555 no presentó diferencias respecto a placebo (SCA, el 6,6% con placebo frente al 5% con E5555;  $p = 0,73$ ; EC, el 4,5% con placebo frente al 1% con E5555;  $p = 0,066$ ). Se produjo un aumento dependiente de la dosis y estadísticamente significativo de las anomalías de la función hepática y del QTcF con E5555. En el momento de concentración mínima, en ambas poblaciones, la media de inhibición de la agregación plaquetaria fue  $> 90\%$  con el empleo de 100 y 200 mg de E5555 y de un 20-60% con 50 mg de E5555.

**Conclusiones:** El tratamiento con E5555 (50, 100 y 200 mg) no aumentó las hemorragias clínicamente significativas, aunque sí hubo una mayor frecuencia del total de cualquier hemorragia TIMI con las dos dosis más altas. Todas las dosis estudiadas alcanzaron un nivel significativo de inhibición plaquetaria. Se observó un aumento dependiente de la dosis significativo en las anomalías de la función hepática y del QTcF. Aunque serán necesarios nuevos estudios, el antagonismo del PAR-1 podría abrir una nueva vía para la inhibición plaquetaria que podría añadirse al tratamiento estándar actual.

### Ensayo ALFA OMEGA: efecto de las dosis bajas de ácidos grasos n-3 en las enfermedades cardiovasculares en pacientes que han sufrido un IM<sup>13</sup>

Presentado por D. Kromhout (Países Bajos)

**Introducción y objetivos:** Los resultados de estudios de cohorte prospectivos y de ensayos aleatorizados y controlados han aportado evidencia de un efecto protector de los ácidos grasos n-3 contra las enfermedades cardiovasculares. Hemos examinado el efecto de los ácidos grasos n-3 marinos ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) y del ácido alfa-linolénico (ALA) de origen vegetal en los episodios cardiovasculares en pacientes que han sufrido un IM.

**Métodos:** En un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, estudiamos a 4.837 pacientes de 60-80 años de edad (el 78% varones), que habían sufrido un infarto de miocardio y estaban recibiendo tratamiento antihipertensivo, anti-trombótico y liporregulador según los criterios actuales. Se asignó a los pacientes aleatoriamente a la administración durante 40 meses de una de las

cuatro margarinas investigadas en el ensayo: una margarina enriquecida con una combinación de EPA y DHA (con un objetivo de consumo diario adicional de 400 mg de EPA-DHA), una margarina enriquecida con ALA (con un objetivo de consumo diario adicional de 2 g de ALA), una margarina enriquecida con EPA-DHA y ALA o una margarina placebo. El objetivo primario fue la tasa de episodios cardiovasculares mayores, que incluían los episodios cardiovasculares mortales y no mortales y las intervenciones cardíacas. Los datos se analizaron según el principio de intención de tratar, utilizando modelos de riesgos proporcionales de Cox.

**Resultados:** Los pacientes consumieron una media de 18,8 g de margarina al día, lo cual comportó un consumo adicional de 226 mg de EPA junto con 150 mg de DHA, 1,9 g de ALA o ambas cosas en los grupos de tratamiento activo. Durante el periodo de seguimiento, se produjo un episodio cardiovascular mayor en 671 pacientes (13,9%). Ni EPA-DHA ni ALA redujeron el objetivo primario (EPA-DHA, HR = 1,01; IC del 95%, 0,87-1,17;  $p = 0,93$ ; ALA, HR = 0,91; IC del 95%, 0,78-1,05;  $p = 0,2$ ). En el subgrupo preespecificado formado por mujeres, el empleo de ALA, en comparación con placebo y con EPA-DHA solo, se asoció a una reducción de la tasa de episodios cardiovasculares mayores que se aproximaba a la significación estadística (HR = 0,73; IC del 95%, 0,51-1,03;  $p = 0,07$ ). La tasa de acontecimientos adversos no presentó diferencias significativas entre los distintos grupos de estudio.

**Conclusiones:** Los suplementos de dosis bajas de EPA-DHA o ALA no redujeron de forma significativa la tasa de episodios cardiovasculares mayores en los pacientes que habían sufrido un IM y estaban recibiendo un tratamiento antihipertensivo, antitrombótico y liporregulador según los criterios actuales.

### Estudio HEBE III: dosis únicas de eritropoyetina en el infarto de miocardio con elevación del ST<sup>14</sup>

Presentado por A. Voors (Países Bajos)

**Introducción y objetivos:** Los efectos cardioprotectores de la eritropoyetina (EPO) se han demostrado en estudios experimentales y clínicos de pequeño tamaño. Hemos realizado un ensayo prospectivo, multicéntrico y aleatorizado para evaluar los efectos de una dosis única alta de EPO tras un ICP por un infarto de miocardio con elevación del ST (IAMCEST).

**Métodos:** Se estudió a pacientes tratados con éxito con ICP por un primer IAMCEST, a los que se asignó aleatoriamente a la administración del

tratamiento médico estándar solo o en combinación con un único bolo de 60.000 UI de EPO alfa i.v. en el plazo de 3 h tras el ICP. El objetivo primario fue la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) al cabo de 6 semanas, evaluada mediante ventriculografía radioisotópica planar. Los objetivos secundarios preespecificados fueron el tamaño enzimático del infarto y los episodios cardiovasculares mayores.

**Resultados:** Se incluyó a un total de 529 pacientes (EPO,  $n = 263$ ; control,  $n = 266$ ). En la situación basal (antes de la administración de EPO), los grupos estaban bien igualados para todas las características relevantes. Tras una media de  $6,5 \pm 2$  semanas, la FEVI fue de  $0,53 \pm 0,1$  en el grupo de EPO y  $0,52 \pm 0,11$  en el grupo control ( $p = 0,41$ ). La mediana del área bajo la curva [intervalo intercuartílico] al cabo de 72 h para la creatinina fue  $50.136 [28.212-76.664]$  U/l/72 h en el grupo de EPO y  $53.510 [33.973-90.486]$  U/l/72 h en el grupo control ( $p = 0,058$ ). Se produjeron más episodios cardíacos mayores en el grupo control que en el de EPO (19 frente a 8;  $p = 0,032$ ).

**Conclusiones:** Una dosis única elevada de EPO tras un ICP satisfactorio por un IAMCEST no mejoró la FEVI después de 6 semanas. Sin embargo, el empleo de EPO se asoció a una menor frecuencia de episodios cardiovasculares mayores y a un perfil de seguridad clínico favorable.

### INSUFICIENCIA CARDIACA

#### Estudio STAR Heart: efecto agudo y a largo plazo del trasplante intracoronario de células madre en 191 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica<sup>15</sup>

Presentado por B.E. Strauer (Alemania)

**Introducción y objetivos:** A pesar de la evidencia acumulada de que el tratamiento intracoronario con células de médula ósea (CMO) puede aportar efectos beneficiosos en el IAM, los datos existentes sobre la efectividad de las CMO en la insuficiencia cardíaca crónica aún son escasos. El objetivo de este estudio es investigar cuantitativamente la hemodinámica, la geometría y la contractilidad ventriculares y los resultados clínicos a largo plazo del tratamiento con CMO en pacientes con una FEVI reducida a causa de una miocardiopatía isquémica crónica.

**Métodos:** Se incluyó en este estudio a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica ( $n = 391$ ; FEVI  $\leq 35\%$ ) debida a una miocardiopatía isquémica. De ellos, 191 pacientes (media de clase NYHA, 3,22) recibieron un tratamiento con CMO intracoronaria. El grupo control (media de clase NYHA, 3,06) lo

formaron 200 pacientes con una FEVI comparable. Se analizaron las evaluaciones de la hemodinámica en reposo y durante el ejercicio, la ventriculografía cuantitativa, la espiroergometría, el ECG Holter de 24 h, los potenciales tardíos y la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

**Resultados:** En un periodo de entre 3 meses y 5 años tras el tratamiento con CMO intracoronarias, se produjo una mejoría significativa de la hemodinámica (p. ej., FEVI, índice cardíaco), capacidad de ejercicio, captación de oxígeno y contractilidad del ventrículo izquierdo. Es importante señalar que hubo una disminución significativa de la mortalidad a largo plazo en los pacientes tratados con CMO respecto al grupo control.

**Conclusiones:** El tratamiento con CMO intracoronarias mejora la función ventricular, la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca. Estos efectos se daban cuando se administraban las CMO además de las pautas de tratamiento estándar. No se observaron efectos secundarios.

#### **Estudio PEARL HF: estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de grupos paralelos y de dosis múltiples para evaluar los efectos de RLY5016 en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>16</sup>**

*Presentado por B. Pitt (Estados Unidos)*

**Introducción y objetivos:** A pesar de la eficacia de los antagonistas de la aldosterona (AA) en la insuficiencia cardíaca, el uso de AA se ha visto limitado por la aparición o el temor a la aparición de hiperpotasemia (HK). El RLY5016 es un polímero fijador de potasio, de administración oral y no absorbido, que tiene unas características únicas y se está desarrollando como instrumento para el manejo del potasio ( $K^+$ ) sérico. El uso del polímero fijador de  $K^+$  de Relypsa (RLY5016) permitirá prevenir la hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica (ERC) tratados con AA.

**Métodos:** Se estudió a un total de 105 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en los que estaba clínicamente indicada la administración de un tratamiento con espironolactona y que fueron incluidos en la asignación aleatoria. Hubo 104 pacientes evaluables: 55 pacientes asignados a RLY5016 y 49 a placebo. Se incluyó a pacientes con un  $K^+$  sérico de 4,3-5,1 mEq/l y ERC (FGe < 60 ml/min) que estaban recibiendo uno o varios tratamientos para la insuficiencia cardíaca (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II] o bloqueadores beta [BB]) o te-

nían unos antecedentes documentados de hiperpotasemia en los 6 meses previos que hubiera motivado una suspensión del tratamiento con AA, IECA, ARA-II o BB. Se les trató con espironolactona 25-50 mg diarios y se los asignó aleatoriamente a los grupos de 30 g/día de RLY5016 o placebo durante 4 semanas. El objetivo primario fue el cambio del  $K^+$  sérico entre la situación basal y el final del periodo de tratamiento doble ciego y se basó en el método de imputación LOCF. La eficacia se evaluó también mediante la proporción de pacientes con hiperpotasemia ( $K^+ > 5,5$  mEq/l) y con la proporción de pacientes en los que pudo aumentarse la dosis de espironolactona. Se evaluó la eficacia en el subgrupo de pacientes con una FGe < 60 ml/min. La seguridad se evaluó mediante los acontecimientos adversos y los resultados de los análisis clínicos.

**Resultados:** Las características basales fueron similares en los dos grupos de tratamiento. En la situación basal, la media de  $K^+$  sérico era  $4,69 \pm 0,06$  mEq/l en el grupo de RLY5016 y  $4,65 \pm 0,07$  mEq/l en el grupo placebo. La media de cambio respecto al  $K^+$  sérico basal fue de  $-0,22$  y  $+0,23$  mEq/l en los pacientes tratados con RLY5016 y con placebo respectivamente ( $p < 0,001$ ). El tratamiento con RLY5016 redujo significativamente la incidencia de hiperpotasemia en comparación con placebo (el 7 frente al 25%;  $p = 0,015$ ) y aumentó la proporción de pacientes en los que se pudo aumentar la dosis de espironolactona (el 91 frente al 74%;  $p = 0,019$ ). Parece que los pacientes con una FGe < 60 ml/min tuvieron un efecto del tratamiento más pronunciado que los que tenían antecedentes documentados de hiperpotasemia. El tratamiento con RLY5016 se toleró bien. Los abandonos del estudio a causa de acontecimientos adversos fueron del 7% con RLY5016 y del 6% con placebo, y no hubo ningún AAG relacionado con la medicación.

**Conclusiones:** El tratamiento con RLY5016 puede permitir el empleo de bloqueadores del SRAA en los pacientes con insuficiencia cardíaca y ERC que presentan un riesgo elevado de HK. Sin embargo, serán necesarios nuevos estudios con dosis múltiples antes de pasar a su aplicación clínica.

#### **Estudio SHIFT: efectos de la ivabradina en los episodios cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica de moderada a grave y disfunción sistólica ventricular izquierda<sup>17</sup>**

*Presentado por M. Komajda (Francia)*

**Introducción y objetivos:** La insuficiencia cardíaca crónica se asocia a una alta morbimortalidad.

La frecuencia cardíaca en reposo elevada es un factor de riesgo de evolución clínica adversa. El objetivo de este estudio es evaluar los efectos de la reducción de la frecuencia cardíaca obtenida con el empleo del inhibidor selectivo del nódulo sinusal ivabradina en los resultados clínicos en la insuficiencia cardíaca.

**Métodos:** Se consideró elegibles para la participación en este estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de grupos paralelos a los pacientes con una insuficiencia cardíaca sintomática y una FEVI  $\leq 35\%$  que estaban en ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca de 70 lat/min o superior, habían estado ingresados en el hospital por insuficiencia cardíaca en el año anterior y recibían un tratamiento de base estable que incluía un BB si era bien tolerado. Se asignó a los pacientes aleatoriamente, mediante un esquema generado por ordenador, al tratamiento con ivabradina con ajuste de dosis hasta un máximo de 7,5 mg dos veces al día o a un placebo idéntico. Se ocultó la asignación del tratamiento a los pacientes y a los investigadores. El objetivo primario fue la combinación de episodios de muerte cardiovascular u hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca. El análisis se realizó por intención de tratar.

**Resultados:** Se incluyó a 6.558 pacientes en la asignación aleatoria a los grupos de tratamiento (3.268 a ivabradina, 3.290 a placebo). Se dispuso de datos para el análisis de 3.241 pacientes del grupo de ivabradina y de 3.264 pacientes asignados a placebo. La mediana de seguimiento fue de 22,9 [18-28] meses. Un total de 793 (24%) pacientes del grupo de ivabradina y 937 (29%) de los tratados con placebo presentaron un episodio del objetivo primario (HR = 0,82; IC del 95%, 0,75-0,9;  $p < 0,0001$ ). Los efectos se debían principalmente a los ingresos hospitalarios por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (672 [21%] placebo frente a 514 [16%] ivabradina; HR = 0,74; IC del 95%, 0,66-0,83;  $p < 0,0001$ ) y las muertes causadas por la insuficiencia cardíaca (151 [5%] frente a 113 [3%]; HR = 0,74; IC del 95%, 0,58-0,94;  $p = 0,014$ ). Se produjeron menos acontecimientos adversos graves en el grupo de ivabradina (3.388 episodios) que en el grupo placebo (3.847;  $p = 0,025$ ). Hubo 150 (5%) pacientes del grupo de ivabradina que presentaron bradicardia sintomática, en comparación con 32 (1%) en el grupo placebo ( $p < 0,0001$ ). Se registraron efectos secundarios visuales (fosfenos) en 89 (3%) de los pacientes tratados con ivabradina y en 17 (1%) de los tratados con placebo ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusiones:** Nuestros resultados respaldan la importancia de la reducción de la frecuencia cardíaca con ivabradina para mejorar los parámetros de evolución clínica en la insuficiencia cardíaca y confirman el importante papel que desempeña la

frecuencia cardíaca en la fisiopatología de este trastorno.

## ARRITMIA

### Estudio DANPACE: ensayo multicéntrico y aleatorizado danés sobre el empleo de marcapasos auricular de un solo electrodo frente al marcapasos de doble cámara en el síndrome del nodo sinusal enfermo<sup>18</sup>

Presentado por J.C. Nielsen (Dinamarca)

**Introducción y objetivos:** En los pacientes con síndrome del nodo sinusal enfermo (NSE), la bradicardia puede tratarse con cualquier marcapasos. La aplicación de un marcapasos en el ventrículo derecho puede tener efectos nocivos, pero no se ha establecido si un marcapasos auricular de electrodo único con adaptación de frecuencia (AAIR) es preferible a un marcapasos de doble cámara con adaptación de frecuencia (DDDR).

**Métodos:** Se estudió a pacientes consecutivos elegibles que presentaban NSE, con una anchura de QRS normal y sin bloqueo auriculoventricular, que fueron remitidos para la implantación primaria de un marcapasos. Se les asignó aleatoriamente un marcapasos AAIR o DDDR y se efectuó un seguimiento a los 3 meses y una vez al año durante un periodo de hasta 10 años. Se utilizó una aleatorización por ordenador. El análisis se realizó por intención de tratar.

**Resultados:** Se incluyó a un total de 1.415 pacientes (edad,  $73 \pm 11,3$  años; el 64,5% mujeres) con NSE en la asignación aleatoria a un marcapasos AAIR ( $n = 707$ ) o un DDDR ( $n = 708$ ), en los que pudo realizarse seguimiento durante una media de  $5,4 \pm 2,6$  (1,2-10,5) años. El 96,1% fue tratado según lo asignado aleatoriamente, el 93,4% del grupo de AAIR y el 98,9% del grupo de DDDR. No se perdió el seguimiento de ninguno de los pacientes. La mortalidad por cualquier causa fue del 29,6% (209/707) en el grupo de AAIR y del 27,3% (193/708) en el grupo de DDDR (HR = 0,94; IC del 95%, 0,77-1,14;  $p = 0,53$ ). La incidencia de FA paroxística fue menor en el grupo de DDDR que en el de AAIR (HR = 0,79; IC del 95%, 0,64-0,97;  $p = 0,024$ ), incluso tras la corrección respecto a las variables basales relevantes. La incidencia de fibrilación auricular crónica, ictus e insuficiencia cardíaca no presentó diferencias entre los grupos. Hubo un número significativamente menor de pacientes del grupo de DDDR respecto al grupo de AAIR que fueron reintervenidos durante el seguimiento (HR = 0,5; IC del 95%, 0,39-0,66;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La mortalidad por cualquier causa no mostró diferencias entre los pacientes con

NSE tratados con marcapasos AAIR o con DDDR. El empleo de DDDR debe ser el modo de marcapasos preferido en pacientes con NSE para reducir la fibrilación auricular y las reintervenciones.

### **Estudio ANTIPAF: ensayo de antagonistas de la angiotensina II en la fibrilación paroxística auricular<sup>19</sup>**

*Presentado por A. Goette (Alemania)*

**Introducción y objetivos:** A diferencia de lo que ocurre con los fármacos antiarrítmicos, la seguridad y los efectos beneficiosos de los ARA-II en pacientes con cardiopatías estructurales están bien establecidas. La eficacia clínica de los ARA-II para prevenir la fibrilación auricular (FA) sólo se ha demostrado hasta ahora en pacientes con cardiopatías estructurales. Presentamos aquí los resultados del objetivo primario del ensayo ANTIPAF, en el que se investigó el efecto del olmesartán medoxomilo, en comparación con placebo, en la carga de FA de los pacientes que presentan una FA paroxística en ausencia de cardiopatía estructural.

**Métodos:** El ensayo ANTIPAF es un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico en el que el objetivo primario fue la carga de FA (porcentaje de días con episodios documentados de FA paroxística) durante un seguimiento de 12 meses. Se incluyó en el estudio a un total de 430 pacientes con FA paroxística documentada y sin cardiopatías estructurales, a los que se asignó aleatoriamente a tratamiento con placebo o con 40 mg de olmesartán al día. No se autorizó un tratamiento concomitante con ARA-II, IECA o fármacos antiarrítmicos. Se efectuó un seguimiento de los pacientes con el empleo de registros diarios de ECG transtelefónicos, independientemente de los síntomas.

**Resultados:** Formaron la población de intención de tratar del ensayo 425 pacientes (211 del grupo placebo y 214 del grupo de olmesartán). Se analizaron un total de 87.818 registros de tele-ECG en estos pacientes durante el seguimiento (44.888 ECG en el grupo placebo y 42.930 ECG en el grupo de olmesartán). Así pues, se dispuso de una media de 207 tele-ECG por paciente, con una media de 1,12 tele-ECG por paciente y día de seguimiento. El objetivo primario (carga de FA) no mostró diferencias entre los dos grupos ( $p = 0,77$ ). Los parámetros de valoración secundarios, incluida la calidad de vida, tampoco presentaron diferencias entre ambos grupos. Concretamente, el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia de FA, el tiempo hasta la FA persistente y el número de hospitalizaciones fueron idénticos en los dos grupos. El tiempo hasta la prescripción de una medicación de recuperación

(amiodarona) fue el único parámetro que mostró una diferencia entre los grupos, con una prescripción más temprana de amiodarona en el grupo placebo ( $p = 0,0365$ ).

**Conclusiones:** El tratamiento con ARA-II por sí solo no reduce el número de episodios de FA en los pacientes con una FA paroxística documentada y sin cardiopatía estructural. Así pues, no se puede recomendar los ARA-II como tratamiento de primera línea para la FA paroxística si su uso no está indicado por otras razones.

### **CIRUGÍA**

#### **Estudio ART: un ensayo aleatorizado para comparar la supervivencia tras el injerto de mamaria interna (AMI) bilateral frente al unilateral en la revascularización coronaria<sup>20</sup>**

*Presentado por D. Taggart (Reino Unido)*

**Introducción y objetivos:** Los datos observacionales indican que el empleo de las arterias mamarias internas de ambos lados (AMIB) durante la cirugía de revascularización arterial aporta una revascularización superior a la obtenida con el empleo de una sola arterial mamaria interna (AMIU), pero la preocupación existente respecto a la seguridad de este uso ha impedido la aplicación generalizada de la AMIB. El Arterial Revascularisation Trial (ART) es un ensayo aleatorizado del uso de AMIB en comparación con AMIU que utiliza como objetivo primario la supervivencia a los 10 años. En este trabajo se presentan los resultados de mortalidad, morbilidad y uso de recursos a 1 año.

**Métodos:** Se incluyó en el estudio a pacientes tratados con cirugía de revascularización arterial de 28 hospitales de siete países. Se asignó aleatoriamente a un total de 3.102 pacientes al empleo de AMIU ( $n = 1.554$ ) o de AMIB ( $n = 1.548$ ).

**Resultados:** El número medio de injertos fue 3 en cada grupo. El 40% de las intervenciones con AMIU y el 42% de las de AMIB utilizaron técnicas sin bomba externa. La mortalidad a 30 días fue de 18/1.548 (1,2%) con la AMIU y 19/1.537 (1,2%) con la AMIB, y a 1 año fue 36/1.540 (2,3%) y 38/1.529 (2,5%), respectivamente. Las tasas de ictus, infarto de miocardio y nuevas revascularizaciones fueron todas ellas  $\leq 2\%$  a 1 año y similares en los dos grupos. Fue necesaria una reconstrucción de la herida esternal en el 0,6 y el 1,9% de los pacientes de los grupos de AMIU y de AMIB, respectivamente.

**Conclusiones:** Los datos del ART muestran unos resultados similares con AMIU y AMIB en cuanto a los objetivos clínicos a 1 año, pero los injertos de AMIB se asocian a un pequeño aumento absoluto (1,3%) de la necesidad de reconstrucciones

de la herida esternal. Los resultados indican que el uso de injertos de AMIB es factible en una aplicación habitual. Los resultados a 10 años del estudio ART confirmarán si el empleo de injertos de AMIB aporta una reducción de la mortalidad y la necesidad de nuevas intervenciones.

## CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

### Estudio LESSON I: comparación a largo plazo de *stents* coronarios liberadores de everolimus frente a los liberadores de sirolimus para la revascularización coronaria<sup>21</sup>

Presentado por S. Windecker (Suiza)

**Introducción y objetivos:** Los *stents* liberadores de everolimus (SLE) han mejorado los resultados clínicos respecto a los que se obtenían con los *stents* liberadores de paclitaxel. Sin embargo, continúa sin estar claro si hay diferencias de seguridad y eficacia entre los SLE y los liberadores de sirolimus (SLS) en un seguimiento a largo plazo.

**Métodos:** Se identificó a los pacientes consecutivos tratados mediante ICP con el empleo de SLE (n = 1.601) o SLS (n = 1.532) entre mayo de 2004 y marzo de 2009. Mediante una igualación por puntuaciones de propensión, comparamos los resultados clínicos obtenidos en 1.342 pares de pacientes tratados con SLE o SLS.

**Resultados:** El objetivo primario fue el formado por la combinación de muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana. La mediana de seguimiento fue de 1,5 años y se presentan los resultados hasta los 3 años. Las HR para la comparación de SLE con los SLS se calcularon mediante un análisis de regresión de Cox. La mediana de duración del tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble prescrito fue de 12 meses en ambos grupos. Se produjeron episodios del objetivo primario en el 14,9% de los pacientes del grupo SLE y el 18% de los del grupo de SLS durante un periodo de hasta 3 años (HR = 0,83; IC del 95%, 0,68-1; p = 0,056). La mortalidad por cualquier causa (el 6 frente al 6,5%; p = 0,59) fue similar, mientras que los riesgos de infarto de miocardio (el 3,3 frente al 5%; p = 0,017) y de revascularización del vaso diana (el 7 frente al 9,6%; p = 0,039) fueron menores con los SLE que con SLS. Los casos de trombosis del *stent* definida (HR = 0,3; IC del 95%, 0,12-0,75; p = 0,01) y de trombosis definida o probable (HR = 0,64; IC del 95%, 0,41-0,98; p = 0,041) fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con SLE. La menor tasa de infartos de miocardio con los SLE se explicaba en parte por el menor riesgo de aparición de trombosis del *stent* definidas y la correspondiente disminución de los episodios

asociados a trombosis del *stent* (HR = 0,25; IC del 95%, 0,08-0,75; p = 0,013).

**Conclusiones:** El empleo sin restricciones de los SLE parece asociarse a una mejora de los resultados clínicos a largo plazo en comparación con los SLS. Las diferencias favorables al SLE se deben en parte a un menor riesgo de infarto de miocardio asociado a la trombosis del *stent*.

### ISAR REACT 3A: un ensayo de dosis reducidas de heparina no fraccionada en pacientes tratados con ICP<sup>22</sup>

Presentado por S. Schulz (Alemania)

**Introducción y objetivos:** Aunque una dosis de 140 U/kg de heparina no fraccionada (HNF) fue comparable al empleo de bivalirudina en cuanto a los resultados clínicos netos en el ensayo Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 3, su empleo se asoció a un mayor riesgo de hemorragia. Diseñamos este estudio para determinar si una reducción de la dosis de HNF de 140 a 100 U/kg se asocia a una mejora de los resultados clínicos netos.

**Métodos:** Se estudió a un total de 2.505 pacientes con biomarcadores negativos a los que se practicó un ICP tras un pretratamiento con clopidogrel y recibieron un bolo único de 100 U/kg de HNF. El objetivo primario fue el resultado clínico neto (objetivo cuádruple formado por muerte, infarto de miocardio, revascularización urgente del vaso diana en un plazo de 30 días y hemorragia mayor definida según los criterios REPLACE 2 durante la hospitalización). La comparación principal fue la realizada con el grupo de comparación histórico tratado con HNF en el ensayo ISAR-REACT 3 (2.281 pacientes). En un segundo análisis, verificamos la no inferioridad frente al grupo de comparación histórico de bivalirudina del ISAR-REACT 3 (2.289 pacientes).

**Resultados:** La incidencia del objetivo primario fue del 7,3% en el grupo de dosis inferior de HNF en comparación con el 8,7% en el grupo de dosis superior de HNF (HR = 0,81; IC del 95%, 0,67-1; p = 0,045). La incidencia de las hemorragias mayores fue del 3,6% en el grupo de dosis inferior de HNF y del 4,6% en el grupo de dosis superior de HNF (HR = 0,79; IC del 95%, 0,59-1,05; p = 0,11). La dosis inferior de HNF alcanzó el criterio de no inferioridad en comparación con la bivalirudina (p < 0,001).

**Conclusiones:** En pacientes con biomarcadores negativos tratados con ICP después de una dosis de carga de clopidogrel, una dosis reducida de 100 U/kg de HNF produjo un beneficio clínico neto en

comparación con el grupo de control histórico tratado con 140 U/kg de HNF en el ensayo ISAR-REACT 3. El efecto beneficioso se debió principalmente a la reducción de las hemorragias.

**Estudio FUTURA OASIS 8: un ensayo aleatorizado de comparación de dos pautas de heparina no fraccionada intravenosa adyuvante durante el ICP en pacientes en alto riesgo con SCASEST tratados con fondaparinux<sup>23</sup>**

Presentado por S. Jolly (Canadá)

**Introducción y objetivos:** No está clara cuál es la pauta de administración óptima de la HNF en el ICP en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) tratados con fondaparinux. El objetivo del estudio es comparar la seguridad de dos pautas de administración de la HNF durante el ICP en pacientes en alto riesgo con SCASEST tratados inicialmente con fondaparinux.

**Métodos:** Ensayo doble ciego y aleatorizado de grupos paralelos, llevado a cabo en 179 hospitales de 18 países, en el que se incluyó a 2.026 pacientes tratados con ICP en un plazo de 72 h, con un diseño anidado dentro de una cohorte de 3.235 pacientes en alto riesgo con SCASEST que fueron tratados inicialmente con fondaparinux e incluidos en el estudio entre febrero de 2009 y marzo de 2010. Se administró a los pacientes por vía intravenosa HNF a dosis bajas, de 50 U/kg, con independencia del uso de anti-GPIIb/IIIa o HNF a dosis estándar de 85 U/kg (60 U/kg con anti-GPIIb/IIIa), con un ajuste según el tiempo de coagulación activado (TAC) evaluado con un diseño ciego. La evaluación se realizó mediante el conjunto de episodios de hemorragia mayor, hemorragia menor o complicaciones mayores del acceso vascular hasta 48 h después del ICP. Los objetivos secundarios clave son la combinación de hemorragias mayores hasta las 48 h, junto con muerte, infarto de miocardio o revascularización del vaso diana en un plazo de 30 días.

**Resultados:** Se produjeron episodios del objetivo primario en un 4,7% de los pacientes del grupo de dosis baja en comparación con el 5,8% de los del grupo de dosis estándar (*odds ratio* [OR] = 0,8; IC del 95%, 0,54-1,19; p = 0,27). Las tasas de hemorragias mayores no presentaron diferencias, pero las de hemorragias menores fueron inferiores en el grupo de dosis bajas, con el 0,7%, en comparación con el 1,7% del grupo de dosis estándar (OR = 0,4; IC del 95%, 0,16-0,97; p = 0,04). Por lo que respecta al objetivo secundario clave, la tasa en el grupo de dosis bajas fue del 5,8%, en comparación con el 3,9% en el grupo de dosis estándar (OR = 1,51; IC

del 95%, 1-2,28; p = 0,05), mientras que para los episodios de muerte, infarto de miocardio o revascularización del vaso diana, fue del 4,5% en el grupo de dosis baja frente al 2,9% en el grupo de dosis estándar (OR = 1,58; IC del 95%, 0,98-2,53; p = 0,06). Las tasas de trombosis del catéter fueron muy bajas (el 0,5% en el grupo de dosis baja y el 0,1% en el grupo de dosis estándar; p = 0,15).

**Conclusiones:** El empleo de dosis bajas de heparina no fraccionada en comparación con las dosis estándar no redujo las hemorragias mayores peri-ICP ni las complicaciones del acceso vascular.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Rao S, Zeymer U, Thompson V, Huber K, Kochman J, McClure M, et al. INNOVATE PCI study: A Phase II Safety and Efficacy Study of PRT060128 (Elinogrel), a Novel Intravenous and Oral P2Y12 Inhibitor, in Non-Urgent PCI. Disponible en: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/congress-reports/Pages/707-1-INNOVATE.aspx>
9. Connolly S, Eikelboom J, Flaker G, Kaatz S, Avezum A, Piegas L, et al. AVERROES: Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Strokes. Disponible en: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/congress-reports/Pages/708-3-AVERROES.aspx>
10. Peters RJG, Jorstad HT, Alings AMW, Tijssen JGP, Liem AH, Van Dantzig JM, et al. RESPONSE: Effect of a nurse coordinated prevention program on cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: Main results of the RESPONSE trial. Disponible en: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/congress-reports/Pages/708-2-RESPONSE.aspx>
11. Montalescot G, Zeymer U, Cohen M, Goldstein P, Huber K, Pollack C, et al. ATOLL study: An international, randomized

- trial comparing i.v. enoxaparin with i.v. unfractionated heparin in primary PCI for ST-elevation myocardial infarction. Disponible en: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/congress-reports/Pages/707-4-ATOLL.aspx>
12. Goto S, Ogawa H, Takeuchi M, Flather MD, Bhatt DL, on behalf of the J-LANCELOT (Japanese-Lesson from Antagonizing the Cellular Effect of Thrombin) Investigators. Double-blind, placebo-controlled Phase II studies of the protease-activated receptor 1 antagonist E5555 (atopaxar) in Japanese patients with acute coronary syndrome or high-risk coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2010 Aug 30 [Epub ahead of print].
  13. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; for the Alpha Omega Trial Group. n 3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *New Engl J Med*. 2010 Aug 29 (10.1056/NEJMoa1003603).
  14. Voors AA, Belonje AM, Zijlstra F, Hillege HL, Anker SD, Slart RH, et al; on behalf of the HEBE III Investigators. A single dose of erythropoietin in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010 Aug 29 [Epub ahead of print].
  15. Strauer BE, Yousef M, Schannwell CM. The acute and long-term effects of intracoronary stem cell transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:721-9.
  16. Pitt B, Huang I, Anker S, Bushinsky D, Kitzman D, Zannad F; for the PEARL-HF Investigators. PEARL HF: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multiple-dose study to evaluate the effects of RLY5016 in heart failure patients. Disponible en: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/congress-reports/Pages/706-2-PEARL.aspx>
  17. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al; on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Aug 27 [Epub ahead of print].
  18. Nielsen JC; on behalf of the DANPACE investigators. DANPACE: The Danish multicenter randomised trial on single lead atrial versus dual chamber pacing in sick sinus syndrome. Disponible en: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/congress-reports/Pages/708-1-DANPACE.aspx>
  19. Goette A, Schön P, Kirchhof N, Breithardt G, Fetsch T, Klein H, et al. ANTIPAF study: Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation trial. Disponible en: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/congress-reports/Pages/708-5-ANTIPAF.aspx>
  20. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, et al; on behalf of the ART Investigators. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J*. 2010 Aug 30 [Epub ahead of print].
  21. Windecker S, Widimsky P. LESSON I: Long-term comparison of Everolimus-eluting and Sirolimus-eluting Stents for coronary revascularisation. Disponible en: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/congress-reports/Pages/707-3-LESSON-I.aspx>
  22. Schulz S, Mehilli J, Neumann FJ, Schuster T, Massberg S, Valina C, et al; for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 3A Trial Investigators. ISAR-REACT 3A: a study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2010 Aug 30 [Epub ahead of print].
  23. The FUTURA/OASIS-8 Trial Group, Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, et al. Low-Dose vs Standard-Dose Unfractionated Heparin for Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes Treated With Fondaparinux: The FUTURA/OASIS-8 Randomized Trial. *JAMA*. 2010 Aug 31 [Epub ahead of print].